

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

Il Messaggio Intergenerazionale di Giovanni Paolo

John Paul's Intergenerational Message

M PELÁEZ

Dipartimento di Antropologia ed Etica applicata. Università Campus Bio-Medico. Roma

Non soltanto con il suo esempio, ma anche con il suo Magistero, Giovanni Paolo II ha rivolto, senza discriminazioni, la sua attenzione sia ai bambini, che ai giovani, che agli anziani.

Nessuna contrapposizione è dato osservare nelle sue parole e nei suoi gesti: mentre si rivolge agli anziani, ricorda come il loro tempo sia in buona parte tesaurizzato in esperienze che possono insegnare a vivere altri più giovani il cui tempo è invece coniugato al futuro, invitati perciò questi a stare accanto agli anziani. Nella sua lettera agli anziani del 1999 egli, sulla base di una antropologia "integrale", traccia le linee fondamentali di un'etica della senescenza in grande sintonia con i risultati degli studi più aggiornati delle scienze geriatriche. Il testo è diviso in due parti: una prima, con cui si dà una risposta alla domanda, chi è in realtà oggi l'anziano? Ed una seconda, in cui si espone il tipo di assistenza che una cultura permeata di solidarietà intergenerazionale è in grado di offrire.

Parole Indice Parole Indice Magistero della Chiesa, Anziani

Pope John Paul II paid attention to children, young people and elderly people without unfairness not only with his examples but with his Teaching. There is no contradiction between his word and his gestures: while talking to the elderly he reminds them how their time is treasured throughout their life experiences which can teach the youth how to live their time which on the contrary is projected in the future, encouraging thus the latter to stay near to the elderly. In his "Letter to the Elderly" (1999) which is based on an integrated anthropology, he outlines the fundamental features of an ethics of old age on the same wavelength of the most recent studies on geriatrics.

The paper which follows is divided in two parts. The first one gives an answer to the issue: who is the elderly person today? The second one describes the kind of care which a culture permeated with intergenerational solidarity is able to offer.

Index Terms Elderly people

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Michelangelo Peláez
Dipartimento di Antropologia ed Etica Applicata
Università Campus Bio-Medico
Via Alvaro del Portillo, 21
00128 Roma

1. Introduzione

Da sempre e ovunque l'organizzazione della società è strutturata in modo intergenerazionale. Nella famiglia, nelle comunità politiche, artistiche e culturali, convivono ordinariamente individui appartenenti a tre o quattro generazioni che interagiscono tra di loro, assicurando stabilità e consistenza alla vita sociale e promuovendo innovazione e progresso.

Una qualunque forma di vita sociale che emargina una generazione o alimenta i conflitti intergenerazionali non gode di buona salute e i danni per i singoli individui, soprattutto a livello educativo, non tardano a manifestarsi. È ciò che sta avvenendo davanti ai nostri occhi con una diffusa discriminazione degli anziani accompagnata spesso da una resa incondizionale alle pretese degli adolescenti e dei giovani.

In controtendenza, prende corpo sempre più un approccio scientifico intergenerazionale ai problemi dei giovani e degli anziani. L'obiettivo di questa relazione è quello di presentare il messaggio che ci ha consegnato, con la sua vita e il suo magistero Giovanni Paolo II.

Giovanni Paolo II, chiamato a ragione "il Papa dei giovani" per la sua vicinanza fisica e morale alle generazioni giovani, non mancò di richiamarle alle loro precise responsabilità presentandole esempi di vero eroismo. Valga come significativo esempio quando il 12 giugno 1987, alla Westerplatte di Danzica, si rivolse alla gioventù polacca richiamandosi in quel luogo a un eloquente simbolo di fedeltà in un momento drammatico della storia del XX secolo. Lì nel 1939, un gruppo di giovani soldati polacchi, combattendo contro l'invasore tedesco decisamente superiore per forze e mezzi bellici, offrì una testimonianza di coraggio e fedeltà. Fece riferimento a quella vicenda, invitando innanzitutto i giovani a riflettere bene sul rapporto tra l'essere di più e l'aver di più. "Mai deve vincere solo l'aver di più. Poiché allora l'uomo può perdere la cosa più preziosa: la sua umanità, la sua coscienza, la sua dignità... Dovete esigere da voi stessi, anche se gli altri non esigessero da voi. Anche ognuno di voi, giovani, trova nella vita una sua Westerplatte".

Naturalmente ora ci soffermeremo soltanto su quello che il messaggio intergenerazionale di Giovanni Paolo II significa per una migliore assistenza e integrazione sociale degli anziani nella nostra vita di oggi. Giovanni Paolo II si è interessato magisteralmente degli anziani già all'inizio del suo Pontificato nell'esortazione apostolica *Familiaris consortio* del 22 novembre 1981, dedicando un significativo paragrafo (n. 27) al tema "Gli anziani in famiglia". Nelle ultime settimane di vita, nel messaggio quaresimale del 2005, raccomanda l'attenzione e cura degli anziani come opera penitenziale e caritatevole da praticare. Ma è soprattutto nella lettera agli anzia-

ni del 1999 che Giovanni Paolo II (in occasione della scelta fatta dall'ONU di proporre quell'anno come Anno dell'anziano con il moto «Verso una società per tutte le età») espone ciò che ho chiamato il suo messaggio intergenerazionale, messaggio, che è bene ribadire, egli ha soprattutto testimoniato giorno dopo giorno con gesti e parole indimenticabili di cui è rimasto una abbondante materiale iconografico non sufficientemente esplorato.

«Anziano anch'io ho sentito il desiderio di mettermi in dialogo con voi»; la *Lettera agli anziani* del 1999 di Giovanni Paolo II è disseminata di annotazioni autobiografiche come questa confidate ai suoi coetanei. Egli vede affiorare i volti di innumerevoli persone care, ricordi di momenti lieti e di eventi segnati dalla sofferenza, ma sopra ogni cosa vede stendersi la mano provvidente e misericordiosa di Dio Padre.

Giovanni Paolo II si rivolge agli anziani «con l'animo di chi, anno dopo anno, sente crescere dentro di sé una comprensione sempre più profonda di questa fase della vita ed avverte conseguentemente il bisogno di ... ragionare di cose che sono esperienze comuni». Anche Cicerone, arrivato ai sessant'anni, un'età per quei tempi veneranda, si rivolge nel *De Senectute* a un coetaneo, l'amico Attico, ma il tono di questa apologia della vecchiaia, insolita nel mondo romano, è inficiato di retorica e risulta perciò a volte insincera. Il papa mostra, invece, la sua vita di anziano dandone una testimonianza a disposizione dei suoi coetanei di ogni lingua e cultura. Da credente, non omette di ricordare come la vecchiaia, che egli definisce in una sua poesia, *Pensieri sulla maturità*, "la riva di autunno", è il tempo in cui più naturalmente si guarda alla soglia dell'eternità. Lo sguardo retrospettivo, alla luce dell'eternità che si avvicina, consente una valutazione più serena e oggettiva delle persone e situazioni incontrate lungo il cammino della vita. Quando manca la fede, e quindi una corretta comprensione del senso della morte e dell'aldilà, l'analisi della vecchiaia assume toni ora tragici ora rassegnati, fino alla ribellione contro ciò che si giudica la disfatta totale dell'essere uomini.

La *Lettera agli anziani* è un chiaro messaggio intergenerazionale, «mentre parlo degli anziani, non posso non rivolgermi anche ai giovani per invitarli a stare loro accanto». Giovanni Paolo II unisce nel suo magistero giovani e anziani. Nessuna contrapposizione, dunque, tra la generazione il cui tempo è tutto coniugato al futuro, vita da realizzare, e la generazione il cui tempo è già in buona parte vissuto, tesaurizzato in esperienze che aiutano ancora a vivere e insegnano a vivere altri più giovani.

Il «Papa dei giovani» è anche il «Papa degli anziani». Allo stesso modo che ha mostrato la sua giovinezza fisica al mondo nei suoi primi anni di pontificato – aveva 58 anni quando fu eletto a successore di Pietro – non ha nascosto la sua vecchiaia con tutte le menoma-

zioni che spesso accompagnano l'età avanzata. Abbiamo visto Giovanni Paolo II sulle piste dell'Adamello e negli stadi, condividendo con i giovani canzoni e gesti; e vent'anni dopo, nelle condizioni che profetizzò Gesù a Pietro: «quando sarai vecchio tenderai le tue mani e un altro ti cingerà la veste e ti porterà dove tu non vuoi» (Gv 21,18). «Sono parole, commenta il papa, che, in quanto successore di Pietro, mi toccano da vicino e mi fanno sentire forte il bisogno di stendere le mani verso quelle di Cristo, in obbedienza al suo comando: Seguimi» (n. 7).

È molto significativo, però, che Giovanni Paolo II parli delle sue limitazioni sopraggiunte con l'età, affermando di conservare, nonostante tutto, il gusto della vita, che egli spontaneamente partecipa ai suoi coetanei in uno stupendo «augurio di vita» (n. 17) a cui segue la preghiera della speranza cristiana «che nulla toglie alla letizia dell'ora presente mentre consegna il futuro alla custodia della divina bontà».

L'antropologo dell'Università di Cracovia ci offre una brillante e concisa riflessione, «al di là delle vicende singole», sul tempo che scorre inesorabile. «L'uomo è immerso nel tempo: in esso nasce, vive e muore. Con la nascita viene fissata una data, la prima della sua vita, e con la morte un'altra: l'alfa e l'omega, l'inizio e la fine della sua vicenda terrena, come la tradizione cristiana sottolinea, scolpendo queste lettere dell'alfabeto greco sulle lapidi delle tombe... La vicenda umana, pur soggetta al tempo, viene posta da Cristo nell'orizzonte dell'immortalità» (n. 2).

Per comprendere il senso dell'invecchiamento è essenziale rifarsi, come in realtà ha fatto Wojtyła filosofo, a una antropologia che prende le mosse dalla costituzione dell'essere umano nella sua integrità fenomenologica e metafisica, consentendogli di poter offrire nella Lettera ai suoi coetanei, in un linguaggio piano, una visione completa di quest'età della vita che insegna l'arte di invecchiare e l'arte di relazionarsi con gli anziani. La *Lettera agli anziani* traccia le linee fondamentali di un'etica del senescente e di un'etica della cura del senescente, a seconda che si consideri l'anziano soggetto o oggetto delle relazioni (C. Vigna).

Vorrei ora soffermarmi soltanto su due punti del messaggio woytiliano: chi sono gli anziani e quale assistenza va assicurata loro, per mettere in evidenza, la perfetta sintonia del papa con i risultati degli studi delle scienze geriatriche.

2. Chi sono gli anziani?

Sarebbe errato identificare l'anziano secondo rigidi connotati biologici, psicologici, sociali legati ad una precisa età dato che il naturale processo di invecchiamento,

mai uniforme, è oggi alquanto diversificato perché fortemente condizionato: 1) dai progressi della scienza geriatrica, anche se non sempre tradotti in assistenza sanitaria uguale per tutti; 2) da condizioni ambientali, lavorative, abitative; 3) dalla legislazione, soprattutto per quanto riguarda il pensionamento coatto; e infine, 4) dalla cultura dominante e dai suoi stereotipi sulle diverse età della vita.

Molti diffusi stereotipi della vecchiaia sono indotti da rappresentazioni culturali, per lo più negative, che si riverberano sulla personalità dell'anziano. La scienza geriatrica ha smentito i pregiudizi secondo cui l'anziano è inattivo, poco propenso alle relazioni sociali, caparbio, di ridotte capacità e interessi per l'apprendimento, poco competente dal punto di vista professionale. Non è difficile individuare la fonte di tali connotazioni negative dell'età senile: in primo luogo il prevalere di leggi strettamente economiche nell'organizzazione della vita sociale e politica, l'accelerazione del progresso tecnico scientifico che si sta dimostrando umanamente insostenibile e, infine, una cultura utilitaristica fortemente condizionata dalla produttività e dal consumo che nega troppo presto un credito di futuro professionale a chi ancora potrebbe rendersi utile socialmente perché si sente portatore di progetti da attuare.

In particolare, il pensionamento obbligatorio, ancor più se precoce per cause socio-economiche, è all'origine di un accelerato processo di senilizzazione biologica, psicologica e sociale. Si innesca un processo di regressione fisiologica, spesso privo di interesse clinico. I pensionati che non riescono a dare un senso alla loro nuova forma di vita, diventano per la prima volta consapevoli di disturbi che fino a quel momento non erano stati notati e che vengono ora vissuti in forma di malattie. Questa valutazione, secondo la scienza geriatrica (Rudolf M. Schütz), influenza lo stato di salute molto più del valore oggettivo del disturbo stesso. Si alimenta così il pregiudizio che la vecchiaia è equivalente a malattia e quindi a inefficienza e gravame sociale.

C'è da dire che i concetti di salute e di malattia applicati agli anziani esigono delle precisazioni. La salute dell'anziano non è assenza di disturbi; essa viene piuttosto identificata in quella forza rimastagli che gli consente di vivere con disturbi di una certa entità che nessuna terapia geriatrica è più in grado di eliminare. Una buona assistenza sanitaria, soprattutto riabilitativa, il mantenimento di una sperimentata situazione relazionale e abitativa e prospettive future, definiscono la buona salute dell'anziano. In conclusione l'età della vecchiaia non è sinonimo di malattia, inattività, dipendenza, da cui derivano forme indiscriminate di emarginazione e ingiustificati ricoveri di lunga degenza.

Prevalgono oggi nei confronti della vecchiaia molti

luoghi comuni che, escludendo gli anziani dai ruoli attivi, sono causa della loro emarginazione e della loro ridotta capacità di interessi e di relazioni sociali; fonte a un tempo di acute sofferenze per gli anziani e di impoverimento per la società. Rudolf M. Schütz ha proposto di sostituire tali luoghi comuni con concetti del tutto diversi che evidenziano dimostrate qualità dell'anziano: invariata capacità di apprendimento e disponibilità ad acquisire nuove conoscenze (si potrebbero ricordare gli esempi di Michelangelo e di Galileo), indipendenza, esperienza, competenza, nessun obbligo di rendimento programmato. James Hillman ha stabilito un rapporto privilegiato tra il carattere e l'invecchiamento: «gli ultimi anni della vita confermano e portano a compimento il carattere». Il limite, però, di questa intuizione si trova nell'indeterminazione del termine carattere che non coincide con quello dell'etica classica, sinonimo di disposizioni stabili buone (virtù). Tuttavia molti sono gli spunti validi di Hillman: «gli ultimi anni della vita sono preziosi per ripassare la propria vita e fare ammenda»; «non riusciamo a immaginare la bellezza della vecchiaia, perché guardiamo soltanto con gli occhi della fisiologia».

Alla domanda: che cosa è la vecchiaia? Giovanni Paolo II risponde nel n. 5 della Lettera mettendo subito in risalto la diversità sostanziale che, per il fatto di essere persona, ha lo scorrere del tempo dell'uomo nei confronti dei cicli della natura. La vecchiaia è un'età della vita umana a cui non mancano i suoi beni. Il papa cita in proposito san Girolamo, per il quale la senilità costituisce l'epoca privilegiata in cui, attenuandosi l'impeto delle passioni si accresce quella sapienza frutto dell'esperienza che consente di dare maturi consigli. Giovanni Paolo II arriva a considerare la vecchiaia come tempo in cui tutto converge perché ogni uomo possa meglio cogliere il senso della vita, tappa definitiva della maturità umana ed espressione della benedizione divina (cf. n. 8).

Un documento della Santa Sede, del Consiglio dei laici, di poco anteriore alla Lettera agli anziani, elenca come qualità dell'anziano, gratuità, memoria, esperienza, interdipendenza e una visione più completa della vita. Di tutte queste qualità si trovano opportuni spunti nella *Lettera agli anziani*. In particolare, al carisma della memoria Giovanni Paolo II dedica i nn. 9 e 10, in cui delinea l'identità dell'anziano come custode di una memoria collettiva e perciò interprete privilegiato di quell'insieme di ideali e di valori comuni che reggono e guidano la convivenza sociale. Escludere gli anziani dalla vita familiare e sociale, «è come rifiutare il passato, in cui affondano le radici del presente, in nome di una modernità senza memoria».

La *Lettera agli anziani*, nel valorizzare quest'età della vita nella sua specificità, dà un contributo importante per elaborare una nuova antropologia ed un'etica

della vecchiaia che correggano disinformazioni, stereotipi e pregiudizi sull'anziano oggi assai diffusi. Sottolineando eccessivamente i limiti e le dipendenze della vecchiaia si dimentica la natura indigente di ogni essere umano, bisognoso, in qualunque età della vita, di ospitalità, compassione, amicizia, aiuto.

Il magistero di Giovanni Paolo II propone quindi, sul tema dell'identità dell'anziano, una visione ricca di contenuti etico-antropologici e religiosi. L'anziano è considerato una insostituibile ricchezza per la famiglia e per la società, che si devono sentire impegnate a corrispondere con generosità a quanti hanno speso energie e talenti al loro servizio. Quando ciò accade l'anziano apprezza gli aspetti positivi di un periodo della sua vita che offre nuovi opportunità di crescita e di impegno (cf. *Familiares consortio* n. 27).

3. L'assistenza all'anziano

Il problema dell'assistenza agli anziani diventa grave quando la risposta data alla domanda «chi sono gli anziani?» è viziata da stereotipi e pregiudizi che producono la loro emarginazione. Dal tutto diverso si presenta il panorama di un'assistenza che fa leva sui beni presenti nella vecchiaia e sulla solidarietà intergenerazionale. Nel primo caso i grandi costi di una eccessiva medicalizzazione, ospedalizzazione e finanziamento indiscriminato delle case per anziani, porterà a considerare gli anziani un peso eccessivo da ridimensionare in tutti i modi, all'occorrenza con l'eutanasia. Ciò non significa dimenticare che la cura e l'assistenza degli anziani esigano copiose risorse che non si è autorizzati a lesinare sulla base di una loro presunta minore produttività. Bisogna evitare che le misure di assistenza all'anziano acuiscono invece di risolvere i suoi problemi, che sono, oltre che di ordine sanitario-assistenziale, economici, abitativi, relazionali, i quali richiedono per essere soddisfatti un quadro organico di servizi che valorizzino la rete di rapporti familiari e amicali che ogni persona, anche l'anziano, costruisce durante tutta la vita.

L'ospedalizzazione impropria o il ricovero in asili-cronici porta l'anziano a riconoscersi in maniera accentuata come ammalato e disabile, riducendo ulteriormente in un circolo vizioso le sue capacità fisiche, mentali e di partecipazione sociale. È per questo che la stessa medicina geriatrica privilegia come luogo dell'assistenza all'anziano il suo mantenimento nel proprio domicilio il più a lungo possibile.

Si comprende allora che il magistero di Giovanni Paolo II porti ad abordarne alcune proposte sul tema dell'assistenza da prestare agli anziani, non considerati dal papa vittime «di un destino inesorabile», ma persone interessate a «valorizzare gli anni che restano da vivere» (n. 4).

Le considerazioni di Giovanni Paolo II sono inquadrare nella spiegazione del quarto comandamento del Decalogo, «onora il padre e la madre», dalla cui piena e coerente applicazione non è scaturito soltanto l'amore per i genitori da parte dei figli, ma è stato anche evidenziato il forte legame che esiste fra le generazioni. Vengono così colte questioni vitali del nostro tempo su cui si moltiplicano gli studi e le proposte operative, come per esempio il miglioramento dei rapporti intergenerazionali di cui tutta la società ha urgente bisogno «per rinnovarsi con orientamenti positivi e speranza progettuali» (P. Donati).

Il padre e la madre, ricorda Giovanni Paolo II, indicano «il legame tra una generazione e l'altra, la condizione che rende possibile l'esistenza stessa di un popolo» (n. 11). Una società senza copia parentale, senza vecchi, è una società senza passato e senza futuro in cui il presente diventa inevitabilmente privo di senso.

È legge di vita che il padre e la madre arrivino normalmente alla vecchiaia, per cui onorarli significa onorare gli anziani senza che possano correre il pericolo di essere considerati un peso inutile ed ingombrante. Onorare gli anziani comporta, si legge nella Lettera, un triplice dovere verso di loro: l'accoglienza, l'assistenza, la valorizzazione delle loro qualità. Si tratta di un triplice dovere che presuppone una prospettiva antropologica fondata sull'alterità, in cui l'anziano è un tu personale con il quale si stabilisce un rapporto simmetrico tra persone autonome, al di là delle condizioni fisiche dell'anziano che possono esigere un'assistenza in senso stretto. Del resto la convivenza umana si fonda sempre su rapporti che si configurano come reti di dare: compassione, benevolenza, liberalità, giustizia e di ricevere: gratitudine, cortesia, pazienza.

Il «programma assistenziale» di Papa Wojtyła, con il richiamo alla accoglienza e alla valorizzazione delle qualità dell'anziano, è una doverosa inversione di tendenza di quanto accade oggi nelle nazioni economicamente più progredite, dove diventa sempre più difficile invecchiare con dignità; esso ha come obiettivo contribuire alla costruzione di una civiltà pienamente umana e cristiana in cui lo spirito umano, pur partecipando all'invecchiamento del corpo, possa rimanere sempre giovane, se vive rivolto verso l'eterno ed è circondato dall'affetto delle persone care che si manifesta in quelle che sono state chiamate «le virtù della dipendenza riconosciuta» (A. MacIntyre).

Giovanni Paolo II non si sofferma sui contenuti e modi dell'assistenza con cui onorare gli anziani, ma lascia ben chiaro che il luogo più naturale per vivere la condizione di anzianità resta quello dell'ambiente in cui egli è «di casa» tra parenti, conoscenti ed amici, e dove può rendere ancora qualche servizio. La permanenza del-

l'anziano in famiglia dovrà essere comunque sostenuta con aiuti sociali proporzionati ai bisogni crescenti che l'età o la malattia comportano.

È senz'altro possibile realizzare nel domicilio abituale dell'anziano un rapporto combinato, sanitario e sociale, atto a garantire una sicurezza maggiore e un valido sostegno emotivo. A questo scopo devono essere offerti supporti alla famiglia, in termini di permessi lavorativi, aspettative, contributi economici, assegni di accompagnamento, attrezzature, assistenza infermieristica a domicilio, luoghi diurni di socializzazione per anziani con il contributo del volontariato giovanile, come ad esempio quello operante nel *Centro per la salute dell'Anziano*, dell'Università Campus Biomedico di Roma, ecc.

La famiglia è e rimane l'elemento chiave di ogni equilibrato sistema di assistenza agli anziani. L'assistenza a domicilio è ritenuta dalle scienze geriatriche un obiettivo del cosiddetto «ciclo positivo della salute dell'anziano». La propria casa appare come il luogo dove sono custoditi fondamentali valori di solidarietà e di servizio. La connotazione etica della famiglia è presupposta mentre quella dell'ospedale o delle case per anziani sono sempre più da dimostrare, anche se non perciò meno richieste e sentite.

Quest'assistenza ideale in famiglia, non ignora la necessità, che alcune circostanze consigliano o impongono, delle case per anziani che possono all'occorrenza assicurare anche un'assistenza specializzata. Tali istituzioni, scrive il papa nella sua Lettera, possono rendere un servizio prezioso nella misura in cui si ispirano a criteri non solo di efficienza organizzativa, ma anche di affettuosa premura che aiuti gli anziani a sentirsi persone amate e ancora utili per la società; sono perciò da lodare tutte quelle iniziative sociali che permettono agli anziani sia di continuare a coltivarsi fisicamente, intellettualmente e nella vita di relazione, sia di rendersi utili; in questo modo si accresce il gusto della vita come fondamentale dono di Dio.

Un ruolo fondamentale in queste istituzioni debbono svolgerlo i giovani, sia come esercizio di una loro specifica professionalità sia come prestazione supererogatoria di volontariato. Ciò che avviene naturalmente in famiglia: la convivenza di persone appartenenti a due o tre generazioni, va costruito nei luoghi di assistenza agli anziani onde evitare una convivenza tra soli anziani che renderebbe la loro vita più triste e conflittuale. Già Aristotele ebbe modo di spiegare le difficoltà esistenti tra persone anziane perché si dia una serena amicizia.

L'assistenza in ambienti ricchi di rapporti intergenerazionali esige da parte delle generazioni giovani e adulte una presa di coscienza del quarto comandamento del Decalogo così come è stato ricordato da Giovanni Paolo II. O. Hoffe propone qualcosa di analogo come quarta

regola aurea della gerontologia: «tratta le persone anziane bisognose d'aiuto come avresti voluto essere trattato dai giovani e dagli adulti quando eri bambino». Colui che presta oggi un servizio agli anziani, a sua volta acquista il diritto a godere di un equivalente servizio in futuro.

La presa di coscienza da parte delle generazioni giovani e adulte dei bisogni degli anziani, all'interno della propria famiglia, può favorire il miglioramento dei rapporti intergenerazionali di cui tutta la società ha urgente bisogno. Una novità saliente di questo nostro tempo è quella di una popolazione sempre più numerosa di soggetti anziani da integrare socialmente e da valorizzare, in modo da far emergere gli aspetti positivi della loro età e della propria biografia, a cui fa fronte la realtà del volontariato, soprattutto giovanile.

Conclusione

La *Lettera agli anziani* di Giovanni Paolo II è un invito alla gioia di vivere che infonde serenità alla vecchiaia. Il pericolo più grande che minaccia gli anziani è la triste rassegnazione che facilmente può degenerare in nevrosi depressive, il contrario, cioè, della speranza, virtù dell'uomo *viator*. Già nella Lettera apostolica sul valore della sofferenza, il papa aveva affermato con forza che il Vangelo è la negazione della passività di fronte al dolore. Alle sofferenze degli anziani, alle loro domande sul senso di una vita che va avanti negli anni, la *Lettera agli anziani* offre innumerevoli motivi di speranza, sufficienti argomenti per lottare contro la rassegnazione ed inoltre stimoli per promuovere forme di assistenza intergenerazionale sia nell'ambiente familiare sia in istituzioni

appropriate che oltre ad assicurare un prolungamento degno della vita, riempiano la vecchiaia di scopi e di speranza.

Bibliografia

1. Anziani 2003-2004 Realtà e attese. Ed. Lavoro, Roma 2004.
2. Cavazzuti F. Nuove patologie e rischi collegati ai processi di invecchiamento delle popolazioni. In Donati P. (a cura di) *La cultura della salute*. Franco Angeli, Milano 1989: 75 e ss.
3. Donati PP. La novità di una ricerca: pensare i giovani generazionalmente. In Donati PP, Colozzi I. *Giovani e generazioni*. il Mulino, Bologna 1997.
4. Giovanni Paolo II. Esortazione apostolica. *Familiaris consortio*. Lev, Città del Vaticano 1981.
5. Giovanni Paolo II. *Varcare la soglia della speranza*. Mondadori, Milano 1994.
6. Giovanni Paolo II. *Lettera agli anziani*. Lev, Città del Vaticano 1999.
7. Giovanni Paolo II. *Alzatevi, Andiamo!* Mondadori, Milano 2004.
8. Guardini R. *Le età della vita*. Vita e Pensiero, Milano 1992.
9. Hillman J. *La forza del carattere*. Adelphi, Milano 2000.
10. MacIntyre A. *Animali razionali dipendenti*. Perché gli uomini hanno bisogno delle virtù. Vita e Pensiero, Milano 2001.
11. Petrini M. *La cura alla fine della vita*. Linee assistenziali, etiche, pastorali. CEPSAG, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma 2004.
12. Russo M. T. *Corpo, salute, cura*. Rubettino, Soveria Mannelli 2004.
13. Schütz RM. *Salute della persona anziana*. Problemi etici? In Dietrich von Engelhardt (a cura di) *Etica medica*. Guerini e Associati, Milano 1994: 291 e ss.
14. Vigna C. *Il bene della senescenza*. In Peratoner A, Zatti A. (a cura di) *La qualità della vita*. Filosofi e psicologi a confronto. Franco Angeli Milano 2002: 168 e ss.

MEDIC 2008; 16 (Suppl.): 21-28

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

Invecchiamento e Antropologia della Dipendenza

Aging and the Anthropology of Dependence

A MARCOS

Dipartimento di Filosofia , Università di Valladolid

The perspective of an “anthropology of dependence” helps us to understand the aging process. One of the traits that characterize this process is the progressive increasing of the vulnerability and the dependence. This fact has to do with our biological nature, with our animal condition. For that reason, an anthropology of dependence should begin by understanding the animal part of the human nature.

Index Terms Anthropology. Aging

Una “antropologia della dipendenza” può aiutarci a comprendere meglio il processo di invecchiamento e tutti gli aspetti che lo caratterizzano. Tra questi la vulnerabilità e la dipendenza sono quelli più distintivi. Questi tratti sono quelli che ci accomunano di più agli animali e d è per questo che una antropologia delle dipendenza dovrebbe partire dalla comprensione di quegli aspetti animali che fanno parte della natura umana.

Parole Indice Antropologia. Invecchiamento

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. Alfredo Marcos
Dipartimento di Filosofia
Università di Valladolid
Pza. del Campus / 47011 Valladolid (España)
amarcos@fyl.uva.es

Introduzione: l'essere umano come animale dipendente

Un aspetto caratteristico del processo di invecchiamento è l'aumento della vulnerabilità e della dipendenza. Oggi, grazie ai diversi progressi in ambito medico e sociale, molte persone nella terza età non soltanto mantengono l'autonomia, ma svolgono una serie di attività a beneficio degli altri o sono di sostegno all'interno della rete familiare. Tuttavia, è innegabile che, man mano che la vecchiaia avanza, si diventa più vulnerabili e, di conseguenza, più dipendenti. Poiché questo limite è in stretta relazione con la nostra condizione di esseri viventi animali, un'antropologia della dipendenza dovrà proporsi di comprendere in primo luogo la parte animale della natura umana.

Nell'ambito della filosofia moderna, si è sviluppata una tendenza a dimenticare l'aspetto animale dell'essere umano. Nel solco della filosofia cartesiana, si è giunti a costruire un'idea di uomo come essere principalmente razionale e un'idea di ragione come qualcosa di astratto e completamente disincarnato. Nell'ambito di questa prospettiva, la vulnerabilità e la dipendenza risultano del tutto estranee alla struttura dell'umano. Esse, piuttosto, erano considerate come difetti o diminuzioni dell'umano. In questo modo, l'essere umano per antonomasia sarebbe dunque l'uomo razionale, adulto, autonomo e sano. Così, la vulnerabilità e la dipendenza sono considerate come un semplice deficit di umanità. La versione più degna e accettabile di questa figura è quella formulata da Kant, quando presenta l'essere umano principalmente dall'angolazione della sua autonomia. La versione più radicale e pericolosa la riscontriamo nel superuomo nietzscheano. Ma esiste una linea continua che attraversa il pensiero moderno che ci conduce dall'uno all'altro, una linea rafforzata da una mentalità scienziata che ha condotto l'uomo moderno a confidare in modo sproporzionato nel progresso della conoscenza scientifica. Si è arrivati a pensare che la scienza e la tecnologia sarebbero state capaci di sopprimere radicalmente la malattia e la sofferenza, di ritardare la vecchiaia e di controllare la morte. I sostenitori dell'eutanasia, in realtà propongono di passare dall'autonomia – e grazie all'autonomia – direttamente alla morte, evitando così la fase vitale di maggiore dipendenza, che, presentandosi come una fase di minore autonomia, risulta stigmatizzata alla stregua di vita non umana. La difesa dell'eutanasia deriva da un errore antropologico: quello di mettere in rapporto l'umanità esclusivamente con l'autonomia. Ma in questo modo, la vulnerabilità e la dipendenza finiscono per essere considerate come un semplice deficit di umanità. Seguendo questa impostazione non è strano che bambini, vecchi, malati, deboli, finiscano per essere consi-

derati come esseri di valore inferiore proprio in quanto meno autonomi. Per questo, l'aborto e persino l'infanticidio o l'eutanasia di anziani e malati sono, oggi, considerati da alcuni con indulgenza, come mancanze minori e, in ogni caso, meno gravi dell'assassinio di un essere umano adulto, nella pienezza della sua lucidità razionale e della sua autonomia.

La filosofia aristotelica, invece, ha definito l'essere umano come un animale razionale e sociale (*zoón logon politikón*). In questa definizione il termine animale non deve essere sottovalutato, ma considerato in senso proprio come parte della nostra natura. La ragione non va intesa come un'istanza disincarnata, ma come la saggezza e la prudenza che nascono dall'esperienza vitale. La socialità, infine, ci indica che risulta connaturale agli esseri umani la reciproca dipendenza, di modo che la vulnerabilità animale e la dipendenza sociale che ci accompagnano necessariamente farebbero parte di quanto è propriamente umano.

D'altra parte, Aristotele stesso non ricavò da questa considerazione le conseguenze adeguate, continuando ad essere vincolato, per un certo verso, ai pregiudizi dell'epoca, secondo cui l'essere umano si realizza al meglio nella figura dell'uomo magnanimo (*megalopsychós*), che non ha bisogno per nulla degli altri, che dà ma non riceve, che è autonomo e non dipendente. Il magnanimo, se riceve favori da qualcuno, se ne vergogna, mentre si inorgoglisce dei favori che elargisce. Sono nuovamente i deboli, coloro che dipendono dagli altri, gli anziani, i bambini e i malati ad essere respinti al margine dell'umano, mentre il centro del campo semantico è occupato orgogliosamente dall'uomo magnanimo.

Solo l'interpretazione tomista di Aristotele riesce a trarre le conseguenze implicite nella nozione di uomo come animale razionale e sociale. La venatura cristiana che San Tommaso aggiunse all'aristotelismo ha reso manifesto con maggiore chiarezza il valore dei deboli, degli anziani, dei bambini e dei malati. Le comunità cristiane, con scandalo di molti, li hanno sempre amati, curati e valorizzati come autentici tesori e modelli dell'umano.

Oggi, diversi pensatori hanno nuovamente messo in primo piano la parte animale dell'essere umano, correggendo quell'oblio filosofico della nostra realtà animale che finisce per far scivolare le persone dipendenti fino ai limiti dell'umano. Tuttavia, ricordare la nostra condizione animale non è di per sé garanzia che le cose migliorino. Nel corso della trattazione, saranno analizzate le posizioni di due fra i più influenti filosofi attuali: Peter Singer e Alasdair MacIntyre. Entrambi hanno enfatizzato l'aspetto animale della natura umana, ma approdando a conclusioni completamente diverse. MacIntyre ritiene che l'essere umano, proprio in virtù della sua componente animale, sia un essere per natura

vulnerabile e dipendente e che nessuno abbia minor valore, né sia meno degno o meno umano per la sua situazione di dipendenza. Questa constatazione dota la filosofia morale di una nuova prospettiva e rende evidente la necessità di sviluppare, accanto alle tradizionali virtù dell'autonomia, le virtù, non meno importanti, connesse alla dipendenza. Al contrario, Peter Singer, partendo anch'egli dalla prossimità tra l'essere umano e il resto degli animali, conclude a sfavore degli umani più deboli, fino a giustificare addirittura alcune forme di infanticidio.

Come si può notare, la medesima constatazione della nostra natura animale produce risultati intellettuali e pratici completamente diversi in funzione delle basi filosofiche da cui si parte: l'utilitarismo edonista nel caso di Singer e l'aristotelismo tomista in quello di MacIntyre. Mentre è innegabile che l'oblio della nostra animalità e l'enfasi unilaterale sull'autonomia sono alla radice della svalutazione di tutte le forme di dipendenza, è pur vero che la sola riscoperta dell'animalità dell'uomo non garantisce la difesa della vulnerabilità, ma potrebbe persino renderla più disprezzabile, come nel caso del pensiero di Singer.

L'utilitarismo edonista di Peter Singer: conseguenze per le persone dipendenti

La filosofia morale di Peter Singer può essere descritta come una versione, estesa a tutti gli esseri senzienti, dell'utilitarismo edonista, per cui il bene consisterebbe nel cercare la massima utilità per il maggior numero di persone, intendendo per utile tutto quanto conduce a evitare il dolore e/o a procurare il piacere, includendo nel numero tutti gli esseri senzienti, non solo gli umani¹. La rilevanza morale sarebbe, infatti, in funzione della capacità di sentire dolore o piacere, che risulta comune all'essere umano e agli altri animali. Se tenessimo conto soltanto degli interessi degli umani cadremmo in quello che Singer considera un grave difetto morale: lo specismo, cioè una forma di discriminazione analoga al razzismo e, pertanto, ingiusta. Sarebbe ingiusto utilizzare un vivente per soddisfare gli interessi di un altro solo perchè il primo non è della nostra specie e il secondo sì.

L'antispecista chiede che non sia discriminato alcun vivente in ragione della specie alla quale appartiene. Qui si apre di fronte a noi l'alternativa conosciuta come il "dilemma dell'antispecista": o non esercitiamo nessuna discriminazione tra i viventi, oppure discrimineremo in funzione di qualche altro criterio diverso dalla specie. La

prima opzione rifletterebbe il riconoscimento della sacralità della vita, di ogni forma di vita, suggerendo la bellezza morale del rispetto, la venerazione e l'eroismo. Solo una vita improntata a un ascetismo assoluto si avvicinerebbe, senza tuttavia raggiungerlo mai, a questo ideale. Ma come convertire questo ideale in una politica e in norme giuridiche praticabili? Come incorporarlo alla vita quotidiana della nostra società? Si tratta, com'è evidente, di una strada impercorribile.

La seconda opzione ci obbligherebbe a ricercare qualche criterio di discriminazione indipendente dalla specie. Ad esempio, la capacità di soffrire o sperimentare piacere, la presenza di mente, di intelligenza, di vita emozionale, le capacità linguistiche o sociali, l'autonomia, ecc. Ma in tal modo sarebbe in pericolo l'uguaglianza fra gli esseri umani, giacché tale criterio dovrebbe essere applicato anche agli stessi umani senza fare eccezioni, dato che le nostre capacità non sono identiche. Persino la sensibilità di fronte al dolore è variabile secondo gli individui, così come lo sono l'abilità linguistica e l'intelligenza, la vita emotiva e l'autonomia, nonché il numero e l'intensità dei vincoli sociali di ciascuno. Questa seconda strada del dilemma, che è probabilmente dotata di un certo fascino dal punto di vista logico, può risultare terribile moralmente e, ovviamente, è insostenibile dal punto di vista politico, perchè equivarrebbe a sancire la disuguaglianza degli esseri umani in quanto a dignità e valore. Eppure è la strada che Singer adotta in quanto filosofo. Per lui, non tutti gli umani sono ugualmente preziosi e persino la gravità dell'assassinio si misura in base alla condizione dell'essere umano assassinato. Egli parte da una dichiarazione di ultra-uguaglianza: "Il principio etico che fonda l'uguaglianza tra gli umani esige di estendere l'uguaglianza anche agli animali"². Paradossalmente, egli giunge addirittura a giustificare l'infanticidio: "La vita di un neonato - afferma Singer - ha meno valore di quella di un maiale, di un cane o di uno scimpanzè". Sulla base di questa assimilazione tra animali non umani (adulti, si suppone) e neonati umani, ci si aspetta che Singer intraprenda una difesa di tutti indistintamente, ma questo non avviene, mentre egli tenta di giustificare l'infanticidio: "Non ritengo che il conflitto tra la posizione che ho adottato e così ampiamente accettate opinioni sulla sacralità della vita infantile sia motivo per abbandonare la mia posizione. Credo che sia necessario mettere in discussione queste opinioni di così vasta accettazione [...] Nulla di tutto ciò dimostra che l'uccisione di un bambino sia così cattiva come quella di un adulto (innocente) [...] Le ragioni per non uccidere persone non sono valide per i neonati".

¹ Peter Singer: *Liberazione Animale*, Mondadori, Milano 1999 [titolo originale: *Animal Liberation*, 1975, 2ª ed 1990].

² Peter Singer: *Liberazione animale*, 1999, p. 37.

Singer giunge persino a indicare quali dovrebbero essere le circostanze in cui “l’uccisione di un bambino” sarebbe giustificata. Indubbiamente, “si dovrebbero porre condizioni molto severe all’infanticidio [...] che coloro i quali sono più vicini al bambino non vogliono che viva [...] Uccidere un infante i cui genitori non vogliono che muoia è, naturalmente, una questione totalmente differente”³. Singer ha ragione nel negare che i proprietari di animali possano decidere della vita e della morte degli stessi, come se questi fossero semplici oggetti inanimati. Tuttavia desta sorpresa il fatto che Singer attribuisca la potestà di decidere della morte di un bambino a “coloro che sono più vicini” a lui, come se il bambino fosse un oggetto inanimato di loro proprietà⁴.

Le conclusioni di Singer sono, pertanto, paradossali e radicalmente opposte alle premesse. Di fatto, una volta dichiaratosi antispecista, egli accetta la sfida posta dal dilemma e, dopo alcune dichiarazioni più o meno retoriche sull’uguaglianza, sceglie chiaramente il polo della discriminazione e della disuguaglianza. Ogni vita umana ha il proprio valore: quella di un adulto più di quella di un bambino, addirittura quella di uno scimpanzé (adulto, supponiamo) più di quella di un neonato umano.

La radice del problema risiede nella caratterizzazione che Singer fa dello specismo. Una volta costruita la figura inaccettabile dello specismo come forma di discriminazione ingiusta, l’antispecismo sembra obbligatorio, per cui ne scaturisce necessariamente un dilemma senza via di uscita. Tuttavia, il qualificativo di “specista” riguarda soltanto chi pone la discriminazione morale in funzione della specie, intesa in senso strettamente biologico. Ma la trasposizione diretta di un concetto ricavato dalla biologia a contesti morali e politici non è giustificata. Né San Tommaso né Kant hanno concepito la propria filosofia morale per un’entità come la specie *Homo Sapiens*, per cui attribuire loro anacronisticamente questa intenzione è del tutto inesatto. Nessuna dichiarazione dei diritti, dalla Rivoluzione francese in avanti, è stata pensata per una specie nel senso biologico del termine. Non esistono i diritti dell’*Homo Sapiens*, quanto piuttosto i diritti dell’uomo e del cittadino o i diritti umani. Categorie morali come la famiglia umana o l’umanità, presenti nella tradizione filosofica che Singer critica, non sono state

mai pensate come categorie biologiche, ma come nomi adatti alla concreta comunità universale degli esseri umani. Il concetto biologico di specie in contesti morali produce, più che altro, confusione. La nozione di specie appartiene oggi alla biologia e anche all’interno di questa disciplina appare notevolmente complessa e polemica⁵. Nei contesti etici, invece, contano soprattutto gli organismi individuali e i popoli, che sono entità concrete. Pertanto, ogniquale volta vogliamo riferirci agli esseri umani nel loro insieme è preferibile utilizzare un’espressione con chiare connotazioni morali, come “famiglia umana”, così come fa, nel suo preambolo, la Dichiarazione Universale dei Diritti dell’Uomo (1948). Quest’espressione – che non ha nulla in comune con la categoria tassonomica di “famiglia” – non racchiude tutta la polemica complessità tecnica della nozione di specie. La famiglia umana è un’entità concreta, localizzata nel tempo e nello spazio, mentre invece la specie *Homo Sapiens* può essere vista perfettamente come un’idea astratta. Il cosiddetto problema dello specismo affonda le sue radici in questa confusione categoriale. La cospecificità non è una relazione che implica necessariamente vincoli emotivi, sociali, affettivi e morali, mentre invece l’appartenenza ad una stessa famiglia sì.

In sintesi: è vero che la filosofia di Singer ci ricorda l’aspetto animale della nostra natura ma, visto il contesto utilitarista e edonista nel quale si iscrive e l’uso che si fa della nozione di specie, finisce per produrre conseguenze preoccupanti per gli umani più vulnerabili e dipendenti.

Dipendenza versus autosufficienza in MacIntyre: verso una nuova intersoggettività

Il pensiero di MacIntyre, esposto recentemente nel suo libro *Animali razionali dipendenti*, conduce innegabilmente a conclusioni più positive. Nella prefazione, l’autore ha uno sguardo retrospettivo sulla sua traiettoria speculativa e confessa di ritenere insufficiente quanto aveva sostenuto precedentemente riguardo a due questioni. “Le due domande alle quali mi riferisco - continua - sono queste: Perché è importante studiare e comprendere che cosa l’essere umano ha in comune con membri di altre specie animali intelligenti? E perché è importante che i filosofi morali studino la vulnerabilità e la disabilità

³ I testi di Singer sono tratti da *Etica pratica*, Liguori, Napoli 1989, pp. 155-160 [titolo originale: *Practical Ethics*, Cambridge University Press, Cambridge, 1979].

⁴ Forse le discutibili affermazioni di Singer si escludono da sole se messe a confronto con alcuni testi di Hans Jonas: “L’archetipo classico di ogni responsabilità [è] quello dei genitori per il figlio [...], l’appena nato, il cui semplice respiro rivolge un irripetibile “devi” al mondo che lo circonda: che lo accolga nel suo seno. Guarda e saprai”. H. Jonas, *Il principio responsabilità*, Einaudi, Torino 1990, pp. 215-216. [titolo originale: *Das Prinzip Verantwortung*, Insel Verlag, Frankfurt, 1979].

⁵ Alfredo Marcos: “The Species Concept in Evolutionary Biology: Current Polemics”, capitolo incluso in Wenceslao J. González (ed.): *Evolutionism: current approaches* (in press).

⁶ Alasdair MacIntyre: *Animali razionali dipendenti*, Vita e Pensiero, Milano 2001, p. 10 [titolo originale: *Dependent Rational Animals*, Carus Publishing Company, 1999].

umane?”⁶. Questo gesto di autocritica ha orientato la rilettura che MacIntyre fa dei testi biologici di Aristotele e della filosofia di San Tommaso. In questo modo, ha scoperto “alcuni argomenti che San Tommaso apporta per spiegare le virtù relative non solo alla condizione animale dell’essere umano, ma alla necessità di riconoscere la vulnerabilità e la dipendenza che da essa derivano”⁷. “Pertanto -conclude-, per tenere dovutamente conto dei fenomeni della disabilità e della dipendenza, è forse necessario iniziare da una nuova affermazione della animalità umana”⁸.

Riferendoci a MacIntyre, è opportuno sottolineare che non ci si trova di fronte a un “pericoloso antropocentrismo”, né di fronte a un meccanicista che nega ogni valore intrinseco agli altri animali. MacIntyre anzi attribuisce una ragione pratica ai delfini e dedica un capitolo intero ad analizzare la loro notevole intelligenza⁹. “È necessario sottolineare – rileva MacIntyre – l’importanza delle differenze tra gli animali che possiedono il linguaggio e quelli che non lo possiedono [...] Tuttavia, prestare un’attenzione esclusiva o quasi esclusiva a queste differenze in genere impedisce di vedere con chiarezza l’importanza della continuità e delle somiglianze tra alcuni aspetti del comportamento intelligente degli animali non umani e la razionalità pratica, modellata da linguaggio, dell’essere umano”¹⁰.

L’interpretazione che MacIntyre dà del pensiero di Aristotele e di San Tommaso su ciò che riguarda la natura degli animali è molto più adeguata e rigorosa di quella di Singer. “San Tommaso segue su questo punto l’argomentazione di Aristotele – conclude MacIntyre -. Gli animali non umani, ammette, ‘si muovono per precetti’ e talvolta apprendono dall’esperienza passata e riconoscono l’una o l’altra cosa come amichevole o ostile. In virtù della loro natura e di questa capacità di imparare, sono capaci di realizzare quelli che san Tommaso denomina ‘giudizi naturali’. Cosicché manifestano quello che san Tommaso definisce ‘un’apparenza di ragione’ e ‘partecipano di’ quello che egli denomina una ‘prudenza naturale’”¹¹.

La tesi di MacIntyre è di grande interesse, perché ricerca le basi filosofiche solide per il rispetto della dignità e della vita di tutti gli esseri umani, in particolare delle persone maggiormente vulnerabili e dipendenti, come ad esempio di chi fa parte della terza età. Il libro di MacIntyre rappresenta un’importante novità, poiché si tratta di un’opera di filosofia morale scritta assumendo come punto di partenza non la condiscendenza nei confronti

delle persone dipendenti, bensì, il riconoscimento che tutti siamo stati, alcuni lo sono o lo siamo, e tutti lo saremo, un giorno o l’altro, persone dipendenti. MacIntyre concepisce l’essere umano come un animale –con tutte le conseguenze del termine- razionale e autonomo, ma anche radicalmente e per natura dipendente. Potremmo intendere che questa condizione si trova racchiusa nella clausola della sciabilità (*politikon*) che appare in Aristotele. Ma tra la posizione di Aristotele e quella di MacIntyre, che si ispira anche a san Tommaso, vi sono importanti differenze. In primo luogo, l’una differisce dall’altra in quanto al grado di dipendenza degli umani, maggiore secondo MacIntyre rispetto ad Aristotele. In secondo luogo, per Aristotele l’inserimento sociale è imprescindibile per la fioritura dell’uomo, cosa che lo rende dipendente dagli altri, mentre MacIntyre aggiunge a questo un altro motivo: dipendiamo gli uni dagli altri anche perché siamo vulnerabili, bisognosi per natura.

Secondo MacIntyre, il “noi” che si suole utilizzare nella letteratura di filosofia morale non sarà più ormai in nessun caso il “noi” esclusivo delle persone pienamente autonome e in possesso di tutte le loro forze e facoltà. Questo “noi” del soggetto morale includerà anche le persone non perfettamente autonome, perché tutti noi, in qualche momento della vita, siamo persone dipendenti. Vi saranno, dunque, virtù connesse all’autonomia e virtù collegate alla dipendenza. Nella relazione di dipendenza c’è qualcuno che dà, che offre cure, e un altro che le riceve. Entrambi devono sviluppare delle virtù proprie senza le quali la vita umana si degraderebbe. Le virtù del dare sono, ad esempio, la compassione, la benevolenza e la beneficenza, la liberalità, la giustizia, la misericordia. Fra le virtù del ricevere troveremo la gratitudine, la cortesia, la pazienza, e lo stesso riconoscimento della dipendenza privo di qualsiasi ombra di complesso. “Una buona educazione alle virtù – ci ricorda MacIntyre – sarà quella che assegna un posto adeguato ad una serie di virtù che sono il corrispettivo necessario delle virtù dell’indipendenza: le virtù del riconoscimento della dipendenza”¹².

Questa constatazione deve modificare i nostri punti di vista etici e politici. In altre parole, non possiamo pensare la disabilità solo a partire da una prospettiva individualista, ma dobbiamo farlo anche nella prospettiva della comunità nella quale siamo inseriti. Sia lo specismo che l’antispecismo, così come tutte le spiacevoli conseguenze di entrambi, sopravvivono unicamente a causa della confusione tra categorie biologiche -come la specie- e categorie morali -come la comunità o la famiglia, sia essa nucleare o la famiglia umana nella sua totalità.

⁷ *Ivi*, p. 12

⁸ *Ivi*, pp. 19-20.

⁹ *Ivi*, cap. 3.

¹⁰ *Ivi*, p. 69.

¹¹ *Ivi*, p. 73.

¹² *Ivi*, p. 142.

Operando con categorie morali, MacIntyre stabilisce adeguatamente le basi della pari dignità di tutti gli umani. Per citare le sue parole: “Prima che nasca un bambino, i genitori di solito desiderano che risponda più o meno a un ideale i cui particolari variano da una cultura all’altra [...] Tuttavia, per assicurare la sicurezza e il riconoscimento di cui ogni figlio ha bisogno, ogni buon padre deve dedicarsi alla cura di suo figlio anche se questi risulta brutto, malaticcio o ritardato. Questo si riferisce tanto ai genitori che hanno figli con uno sviluppo normale e che sono sani, intelligenti e belli, come a coloro che hanno figli con qualche minorazione o lesione cerebrale. Una buona cura paterna si definisce in parte in riferimento alla possibilità che i figli siano soggetti all’afflizione di una grave disabilità. Naturalmente, i genitori con figli seriamente disabili devono esercitare le virtù corrispondenti in modo eroico [...] essi sono il modello della buona maternità o paternità, offrono l’esempio da seguire e la chiave per il mestiere di tutti i genitori”¹³. “Vi sono individui – prosegue MacIntyre- la cui estrema disabilità è di tale natura che possono solo essere membri passivi di una comunità [...] Ho già prospettato precedentemente il fatto che sarebbe importante che tutti noi pensassimo, rispetto alla condizione di questi individui: ‘Io sarei potuto essere al suo posto’. Tuttavia, questo pensiero deve tradursi in un tipo di considerazione speciale; le cure che richiediamo dagli altri e quelle che gli altri ci richiedono esigono una dedizione ed una considerazione che non sia condizionata dalle contingenze di una lesione, di una malattia o di qualsiasi altra afflizione”¹⁴. Bisogna insistere, come MacIntyre, sulla natura incondizionale della cura. “Il tipo di cura necessaria per fare di noi ciò che siamo arrivati ad essere, animali razionali indipendenti, ha dovuto essere, per avere efficacia, una cura senza condizioni, dell’essere umano come tale [...] questo è il tipo di cura che dobbiamo o dovremo agli altri”¹⁵.

Possiamo riconoscere facilmente nel disabile “un altro me stesso” - per usare l’espressione che Aristotele riservava alla definizione dell’amicizia -, dato che chiunque può essere vittima della malattia o dell’infortunio che lo fa piombare nella disabilità e che l’invecchiamento colpisce tutti; da ciò deriva l’obbligatorietà della pari considerazione nei confronti di tutti gli esseri umani indipendentemente dalle loro capacità o disabilità. “A questa considerazione dovrebbe, però, aggiungersi - prosegue MacIntyre - il riconoscimento del fatto che ogni membro della comunità può insegnare qualcosa agli altri, tanto riguardo al bene comune, quanto sul bene di

ognuno e che [anche i disabili] possono insegnare, su questo, qualcosa che non si sarebbe potuto apprendere in nessun altro modo [...] persino quando qualcuno è disabile in modo tale da non potere intraprendere progetti validi, merita cure premurose”¹⁶.

Queste riflessioni di MacIntyre ci consentono di salvaguardare l’eguaglianza tra i membri della famiglia umana e di annullare la possibilità di graduare il valore degli individui in funzione della loro autonomia. Sono i legami familiari, l’appartenenza naturale a una certa comunità a conferire a tutti e a ciascuno di noi la stessa dignità.

Quanto detto non deve comportare il disprezzo verso il resto dei viventi. Al contrario, dal rafforzamento di una comunità umana in cui si riconoscano e si rispettino i diritti di tutti, sarà più facile arbitrare misure di protezione per evitare la distruzione e, ove sia necessario, la sofferenza del resto degli esseri naturali. Tuttavia, la prossimità tra gli umani e il resto degli animali non può farci dimenticare le evidenti differenze che esistono e che MacIntyre mette in luce. Di passaggio, questo consente a MacIntyre di esporre le sottili connessioni che esistono tra autonomia e dipendenza come aspetti embricati e consustanziali all’essere umano, tratti che in nessun altro animale si presentano in questo modo. Egli sottolinea come, a differenza di altri animali intelligenti, che possiedono motivi per agire in un determinato modo e non in un altro, l’essere umano è l’unico che giunge a “valutare queste ragioni, rivederle o scartarle e sostituirle con altre [...] Le ragioni per agire dell’essere umano si distinguono dalle ragioni dei delfini o dei gorilla, perché l’essere umano è capace di valutare le sue ragioni come migliori o peggiori [...] Dispongono di queste capacità soltanto coloro che hanno acquisito un insieme di virtù morali e intellettuali [...] Tuttavia, l’acquisizione di queste virtù, di queste abilità e della conoscenza di se stessi si devono, in un senso fondamentale, ad altre persone dalle quali si è dipesi [...] Nel corso dell’intera esistenza gli altri sono necessari per sostenere il ragionamento pratico”¹⁷. Dipendiamo dagli altri per diventare autonomi e al servizio degli altri dipendenti dobbiamo mettere la nostra autonomia.

Conclusioni e prospettive

Abbiamo esposto l’antropologia della dipendenza di Alasdair MacIntyre e, come contrappunto, le idee di Peter Singer. In entrambi i casi ci siamo trovati di fronte ad un riconoscimento esplicito della natura animale dell’essere umano. Tuttavia, i due giungono a conclusioni

¹³ Ivi, pp. 109-10.

¹⁴ Ivi, pp. 150.1.

¹⁵ Ivi, pp. 120-1.

¹⁶ Ivi, pp. 159-60.

¹⁷ Ivi, pp. 110-5.

assai differenti, che interessano in modo diverso la dignità delle persone dipendenti. Chiuderò adesso la mia esposizione applicando le idee che abbiamo ricavato più direttamente al fenomeno dell'invecchiamento umano.

Siamo arrivati alla conclusione, con MacIntyre, che la vulnerabilità e la dipendenza si presentano come parte della natura umana, non come deviazione dalla stessa o dal suo ideale. Come conseguenza di ciò, a tutte le età l'essere umano è pienamente tale, non solo nella maturità della vita. L'infanzia -fin dalla fase embrionale- e la vecchiaia sono pienamente umane.

Secondo la teoria tradizionale delle età dell'uomo, l'essere umano attraversa, nel corso della sua vita, tre grandi tappe. La prima età, che dal punto di vista biologico rappresenta l'età pre-riproduttiva, nell'ambito familiare è il momento in cui il nostro ruolo è prioritariamente quello di figli e in ambito sociale quello di destinatari di educazione e preparazione professionale; la seconda età, o età riproduttiva, in cui il ruolo familiare prioritario è quello di genitori e, in ambito sociale, quello di lavoratori attivi; infine la terza età, età post-riproduttiva in cui le persone assumono il ruolo di nonni e pensionati. A queste tre, infanzia, maturità e vecchiaia, è stata aggiunta recentemente una quarta età, la vecchiaia estrema. È difficile attribuire al termine di "quarta età" un significato biologico e sociale diverso da quello della vecchiaia. Si potrebbe identificare con l'età in cui si appartiene alla generazione dei bisnonni.

Se si applica a questo schema l'idea che ciò che è propriamente umano sia l'autonomia, bisognerebbe concludere che l'infanzia sia una fase di umanità incompleta, un transito necessario e un mezzo per ottenere, come fine, la pienezza dell'umano all'altezza della maturità. La seconda età, o maturità, sarebbe il fine a cui sono indirizzati l'accudimento e l'educazione dei bambini. Infine, la terza età sarebbe un mero sottoprodotto dell'umano, un'epoca nella quale la progressiva perdita di autonomia ha come conseguenza la perdita progressiva della stessa condizione umana. A corroborare questa tesi ci sarebbe una certa interpretazione dell'evoluzione per selezione naturale. Secondo quest'ultima, la selezione garantirebbe solo il buon funzionamento dell'organismo fino all'età riproduttiva; dopo di essa, la sopravvivenza dell'individuo non apporterebbe nulla alla sopravvivenza dei suoi geni, che sarebbe stata già ottenuta attraverso la riproduzione. La terza età sarebbe un mero sottoprodotto dell'evoluzione dovuto all'inerzia dell'ordine raggiunto nella maturità, ordine che poco a poco si va dissolvendo a causa della tendenza entropica di fondo.

Da quanto abbiamo osservato, si desume che tale teoria è erronea sotto diversi aspetti. In primo luogo, la vita umana deve essere considerata come un tutto, come esattamente e completamente umana in tutti i suoi

momenti, tanto in quelli di maggiore autonomia quanto in quelli di maggiore dipendenza, dal suo inizio fino alla morte. Sempre ugualmente degna.

D'altro canto, il rapporto tra fini e mezzi è assai più complesso di quanto insinui la teoria che abbiamo appena esposto. Non tutto è orientato semplicemente verso il momento di massima autonomia del soggetto. Da una parte, la crescita in autonomia deve essere considerata come un fine legittimo e appropriato per ogni individuo umano. Tuttavia, tale autonomia acquista il suo autentico senso e valore quando è, allo stesso tempo, un mezzo per un fine ulteriore, ossia per la cura incondizionata delle persone dipendenti. In questo modo, la relazione tra le età dell'uomo si trasforma: intendiamo raggiungere l'autonomia per alleggerire quanto prima i carichi che pesano sui nostri congeneri e per porre quanto prima le nostre forze al servizio della cura dei nostri bambini, dei malati e degli anziani. Sono loro -cioè, noi- il fine ultimo e genuino dell'attività dell'essere umano maturo. Quando si è al capezzale di un figlio malato o di un padre moribondo, si può essere sicuri di trovarsi lì dove è bene -non solo si deve- stare e che la propria indipendenza e autonomia hanno finalmente ottenuto il loro pieno significato¹⁸.

Infine, la teoria standard delle età dell'uomo è erronea anche dal punto di vista biologico. La selezione naturale favorisce la longevità, oltre l'età riproduttiva, nelle specie in cui esiste trasmissione di informazione per via culturale, non solo genetica, nonché cura reciproca. È vero che in molte specie di piante e di animali semplici, il cui comportamento è completamente iscritto nei geni, il momento della riproduzione lascia posto immediatamente a quello della morte. In fin dei conti, con essa questi viventi hanno lasciato alla loro discendenza tutto quello che potevano dare in eredità: i loro geni. Ma non avviene così nelle specie in cui i genitori prodigano cure nei confronti dei figli. Il fatto stesso che le cure paterne favoriscano la sopravvivenza dei discendenti, fa sì che l'evoluzione favorisca a sua volta il prolungamento della vita dei genitori, almeno finché non abbiano concluso le attività di cura della prole. La cura degli altri ha come effetto evolutivo il prolungamento del tempo di vita. C'è di più: nelle specie dotate di una maggiore componente di trasmissione culturale, come quella umana, il prolungamento della vita per effetto della selezione naturale arriva alla terza età, dato che la saggezza e l'esperienza accumulate dagli anziani, così come il contributo che danno nella cura dei nipoti, favorisce ovviamente la sopravvivenza dei portatori dei loro stessi geni. La real-

¹⁸ Talvolta questa cura (*Sorge*), come sottolinea Heidegger, risulta cura di se stessi: mi prendo cura dell'anziano che io stesso potrei diventare in futuro.

tà stessa delle cure reciproche e dell'apprendimento mutuo, persino da coloro che sono più dipendenti, ha reso possibile che l'evoluzione abbia favorito la longevità umana. La vecchiaia non è, neppure dal punto de vista biologico evolutivo, un sottoprodotto, ma una fase della vita umana indispensabile per la sua piena fioritura.

Mi sia consentito, in conclusione, lasciare aperta una suggestione che raccorda il nostro tema a problematiche più generali di bioetica. Quando consideriamo l'essere umano in tutte le sue dimensioni, per usare l'espressione di MacIntyre, come animale razionale e dipendente, o in una formulazione più classica, come animale razionale e sociale, stiamo fornendo le basi antropologiche ai principi classici della bioetica. Così, il principio di autonomia si trova, ovviamente, collegato alla nostra condizione razionale. Il principio di non-maleficenza e di beneficenza sono connessi alla vulnerabilità dovuta alla nostra condizione animale, ed il principio di giustizia ci rimanda alle relazioni sociali di reciproca dipendenza. Vi sono linee di pensiero in bioetica che pongono il prin-

cipio di autonomia chiaramente al di sopra di tutto resto. Questo movimento semplifica le decisioni problematiche, ma al prezzo di accettare, in fondo, una concezione parziale dell'essere umano. Sarebbe opportuno ricordare che la natura umana include anche, come propri, gli aspetti di vulnerabilità e dipendenza, il che dovrebbe condurre ad una considerazione più equilibrata ed integrante di tutti i principi della bioetica.

Bibliografia

1. Singer P. *Animal Liberation*. 1975.
2. Singer P. *Practical Ethics*. Cambridge University Press, Cambridge, 1979.
3. Jonas H. *Das Prinzip Verantwortung*. Insel Verlag, Frankfurt 1979.
4. Marcos A. The species concept in evolutionary biology: current polemics. In Wenceslao J. González WJ (ed.) *Evolutionism: current approaches*. In press.
5. MacIntyre A. *Dependent Rational Animals*. Carus Publishing Company, 1999.

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

Reflective Nursing Practice: A Way to Combine Technical Skills with Humanism

L'Assistenza Infermeristica "Riflessiva": come Conciliare le Capacità Tecniche con l'Umanizzazione

MARÍA ROSARIO OROZ EZCURRA

School of Nursing, University of Navarra. Spain

Background The School of Nursing at the University of Navarra has been using a new approach in its students' clinical practice since the academic year 1998-1999. A teaching strategy has been designed so that the student develops a series of integrated skills in a clinical context that fosters learning, with a methodology based on reflection-on-action.

The objective of this teaching methodology is that the students gain some mechanisms of reflection that will allow them to acquire the competence and skills needed in the field of nursing.

Patient care is not simply a matter of technical procedures, although these are obviously vital; the role of the care-giver is to address forms of human need through close personal contact with the patient and his/her family.

Nursing science cannot develop fully if it fails to draw attention on this type of understanding, because our professional practice is carried out through the interpersonal contact between the recipient of care and the nursing practitioner who provides it.

Index Terms Medical education

Un nuovo approccio nei tirocini clinici è stato applicato durante Corso di Laurea per Infermiere dell'Università di Navarra a partire dall'AA 1998-1999. La strategia pedagogica ideata consente agli studenti di sviluppare una serie di capacità integrate all'interno di un contesto clinico che promuove l'apprendimento utilizzando una metodologia basata sulla "riflessione durante il fare". L'obiettivo di questa metodologia di apprendimento è consentire agli studenti di sviluppare un atteggiamento di riflessione e acquisire le capacità richieste all'assistenza infermieristica. Infatti l'assistenza dei pazienti non comporta la mera applicazione di procedure, anche se queste sono di importanza vitale. Il ruolo di chi fornisce l'assistenza comprende la capacità di farsi carico di bisogni dell'uomo che richiedono un contatto ravvicinato con il paziente e i suoi famigliari. Le Scienze infermieristiche non possono svilupparsi completamente se non riescono a prestare attenzione a questo genere di comprensione: questa professione infatti si sviluppa attraverso i rapporti interpersonali tra il paziente e il personale che fornisce l'assistenza.

Parole Indice Educazione medica

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

María Rosario Oroz Ezcurra
Universidad de Navarra
Avenida Pío XII, 36 - 31080 Pamplona
Spain
E-mail: moroz@unav.es

Introduction

The main difference between science and technical skill is that the former primarily refers to theoretical knowledge and the latter to practical know-how. Both are the result of a process of learning and are closely related. Knowledge and know-how need each other and are of equal importance in nursing practice.

Nursing science focuses on care, of the individual, the family or social group, taking into account all the physical, psychological and spiritual factors involved. The socio-cultural dimension is also deferred to. We are social beings by nature; we are born within a family and a particular social and cultural environment that shape our way of being and acting.

Nursing science cannot develop fully if it fails to draw on this type of understanding, because our professional practice is carried out through the interpersonal contact between the recipient of care and the nursing practitioner who provides it.

Irigoin and Vargas (2002, p. 48) "*The three types of knowledge we find in the skills-knowledge, know-how and know how to be-form an almost classic triad. Know how to be includes the relationships with oneself, the others and the environment. Nevertheless, we think that it would be necessary to emphasize the social dimension as showed in Delors' report (1995), when it was proposed the four basic dimensions every person should possess: learning to be, learning to know (to learn), learning to do and learning to live together.*"

Although my discussion does not focus only on the elderly, I think that a special sensitivity is necessary in the care of older people. Every one of them has lived a life full of events and unique experiences. They have loved and been loved. They have performed the role for which they were born to play. They have left their mark on this world. The elderly, no matter how old they are or how close the horizon of the future may seem, have a present and a future in life, a time that has to be filled with meaning and sense. No matter the situation in which they may find themselves, their life has a sacred value.

Professional skills. The reflective method. Practice log.

In an attempt to improve in the integration of all forms of knowledge –gain new knowledge about nursing science, to know how to act and how to be– the School of Nursing at the University of Navarra has been using a new approach in its students' clinical practice since the academic year 1998-1999. A teaching strategy has been designed so that the student develops a series of integrated skills in a clinical context that fosters learning, with a methodology based on reflection-on-action. All this is

overseen and assessed by both a supervisor and a teacher, using tools such as the practice log among others.

In order to achieve the goals of this approach, six areas of competence are defined, in which students progressively advance in the clinical learning. These six areas are:

- Relationships and communication.
- Health education.
- Application of the nursing care process.
- Nursing activity based on instructions from other practitioners.
- Team work.
- Professional ethics.

In the document about clinical practice, professional nursing competence is defined as: "A synthesis of knowledge, qualities, abilities to act and behaviours, structured in such a way that it allows for the provision of positive responses in professional practice in line with each individual's requirements." (School of Nursing 2002, p. 7)

The term *competence* has been defined both from the point of view of professional work and within the field of education. In the educational context, Pinto (1999) points out that competence is: "*The ability to act in an efficient and satisfactory way with regard to any aspect of personal, social, natural or symbolic reality. Every skill is thus understood as the integration of three kinds of knowledge: conceptual (to know), procedural (know-how) and attitudinal (to know how to be), and requires integrated forms of learning that involve reflection on the learning process itself (metacognition)*". (Pinto, 1999 in Irigoin and Vargas 2002, p. 45)

The reflective method

Human understanding has the ability to return to itself through reflection: we know that we know, and by doing this we verify the act of understanding oneself. We know the objects through their sensitive qualities, but we know subjects as well: we know ourselves and others through action: what we think, feel or do. We also know the immaterial, which represents the highest form of abstraction.

Our private selves can be revealed to the others, especially by means of language. Communication, as we know, has different expressive means: the word –written or spoken– but also body language. The word is without doubt much more precise: it defines concepts, it is not likely to be misunderstood, and it is the human means of communication *par excellence*.

Donald Schön has described three kinds of reflection: reflection-before-action, reflection-in-action and reflection-on-action. Schön discusses reflection-before-action and points out that all human acts are actually intentional.

According to him, we do something to obtain a particular end and lots of suffering in the world could be avoided –including the mistakes nurses make– if practitioners stopped to reflect on what they are going to do and how they are going to do it.

To Schön, reflection-in-action means to think about what is being done when it is being done, and it is usually prompted by surprise, by something that puzzles the practitioner concerned. It is a rather quick mental process thanks to which we solve a troublesome situation by using our knowledge and our technical and social skills.

With the reflection-on-action, the practitioner comes back to his past experiences to reflect again, by reconstructing what happened. The mental process is now more complex and calm. It has the advantage of providing us an opportunity to think about it, review literature and discuss it with other practitioners. We can reflect individually or in groups.

Why reflection in nursing?

The fact that problems which arise cannot be solved from the rational techniques alone points to the need for reflection in nursing. The Positivist philosophy that emerged in the 19th century as the only way to provide a solution to all human problems has not achieved its purpose. The human being's psychological and spiritual dimensions could not be encompassed by these perspectives. Another approach was necessary to address unique individual differences, each individual's response to their life's particular changing situations, the need to provide meaning and transcendence to every moment and circumstance.

Donald Schön (1991) "Practitioners in their daily practice deal with complex and unique situations, situations impossible to solve by means of a rational technical approach".

The situations that prompt reflection are those which produce a feeling of uneasiness, insecurity and dissatisfaction. These feelings are those which lead a person to question to clarify and remove doubts and to seek answers. Schön (1998) believes that practitioners face the problems by means of considering them to be unique and complex situations; due to their multidimensionality, they are perceived as ambiguous. He thinks that the practitioner acts in line with the patterns a practical reflexive person uses, whose knowledge is activated during action and leads to new forms of understanding.

The reflective method consists of 3 basic phases (Atkins and Murphy, 1993):

A thought-provoking situation

The situation has to be described in as detailed a way as is possible: what happened? What was the reaction of the person involved? What feelings and emo-

tions were provoked? What was the setting like?

Critical analysis of the situation

Returning to the event through reflection, we analyze what happened in a critical way. Bould et al. (1985) defined four categories in the phases of critical thinking: association, integration, validation and acquisition.

The critical process involves relating ideas and feelings, examining data in an attempt to differentiate cause and effect, checking the consistency of the data and gaining knowledge from it.

New perspectives

We finally understand the event from a new perspective because we have learnt something. What we have learnt becomes a part of our experience, and we will be able to use it in other situations that we might face in the future.

The reflective practice method has been used at the School of Nursing at the University of Navarra since the academic year 1998-1999. It consists of a kind of practice focused on the patient, that questions the reasons for actions and in which the student, assisted by a supervisor and a lecturer, takes responsibility for their own learning. The objective of this teaching methodology is that the students gain some mechanisms of reflection that will allow them to acquire the competence and skills needed in the field of nursing.

Students also use tools such as the practice log in which they write down the most significant everyday events on which they intend to reflect (reflection-on-action).

Aim

From the situations described by the students in their practice logs during clinical practice, I want to show the opportunities to access the patient's and their family's world, afforded by applying the reflective method.

(Narrative N.1) A thought-provoking situation

This story was told by a second-year nursing student.

"I was doing my clinical practice in the local hospital, in the emergency department.

An ambulance came with an elderly woman and two of her daughters. It was an oncological case in its final stages.

A doctor came immediately because she was in an extremely bad state. The daughters were told to wait in another room.

I was with a nurse. We took her vital signs. Her blood pressure was very low. The pulse was faint. Her hands

were cold and her fingers showed signs of cyanosis. The elderly woman responded to her name being called by opening her eyes, but she didn't speak. The doctor said that the woman was dying.

What the doctor said after that shocked me: 'Why has she been taken to hospital? Wouldn't it have been better to let her die peacefully at home? What shall we do with the family? Shall we tell them that we have decided not to do a thing'. He said all this out loud as if seeking the nurse's point of view. The nurse remained silent. At last, the doctor said: 'At least you could try to find a vein while I talk to her daughters'

The attempt to find a vein was in vain: her veins had collapsed. The nurse tried again and again to find a good vein but she couldn't. Worst of all was that during those attempts, the elderly woman passed away without having her daughters at her side. I had the feeling that something wasn't right."

Reflective analysis

Why did the family decide to come to the emergency department instead of coping with their mother's death at home? What did they expect given that their mother was a terminal patient? I am certain that this elderly woman didn't want to have a death of this kind! Why did the nurse say nothing and simply follow medical instructions without questioning them? What would have been the right thing to do? What could I have done as a nursing student?

New perspectives

The emergency department is not the right place to take someone who is about to die. Besides, in this case, the elderly woman was taken from her home by ambulance and she could have died on her way to hospital. It is very likely that the family became frightened as her condition deteriorated. They needed help and they could not come up with a better idea.

Within the emergency department one learns to act promptly and nurses know their ways around in the technical field but, in this case, none of this was needed. Practitioners feel very confident and competent while performing technical procedures, but it is much more difficult to be proficient in interpersonal skills.

If the family had been informed about what to do when their mother got worse, it is possible that they would not have been so alarmed by the signs of physical deterioration they noticed. They should have been taken care of in the nearest community medical centre. It would have been important as well that the family knew what was

to be expected during the terminal phase and that they were ready to cope with it.

If the daughters had been truly informed by their doctor and if their nurses had been with them throughout those times, the situation would have been totally different.

I think that this elderly patient played a secondary role; we focused our attention on finding a vein. As she couldn't talk, we considered her to be a passive care-recipient. We didn't give her any words of support or comfort, and her daughters couldn't be with her when she passed away.

The nurse didn't apply the nursing care process. She made a quick assessment but she didn't give any diagnosis. She just did what she was ordered to do by a doctor, without reflecting on the appropriateness of the instructions.

The nurse could have helped by offering her opinion when the doctor was wondering out loud about what should be done.

We didn't act correctly because we didn't provide an answer to what that elderly woman needed in that particular moment. Her daughters were in another room and we didn't call them when we saw that she was getting worse. So they couldn't be present at their mother's death. There is a chaplain serving in that hospital but we didn't think of the possibility of him being needed.

What I have learnt is that both doctors and nurses must focus on the patient's needs, taking into account the whole person and all the circumstances. Mastery of technical procedures is vital because they are very useful in the vast majority of the emergencies we have, but we always come across exceptional cases like this one in which the most important thing is the human factor.

(Narrative N.2) A thought-provoking situation

This story was told by a first-year nursing student doing her practical training in a medical hospitalization unit.

"We entered a room to explain to an 80-year old patient how to use the inspirometer. My practice supervisor had told me that I had to explain the functioning of this device to the patient and I was a little nervous. When the nurse asked him how he was doing, the patient answered: 'Here I am, dying'. And the nurse replied: 'Come on, don't say that'. The patient didn't say another word.

I gave the patient the explanation about the device. He tried it many times out to check he had understood how to use it and we left the room.

What shocked me is the fact that the patient passed away suddenly two days later."

Reflective analysis

Why couldn't we listen attentively to what the patient was telling us? The patient felt he was dying and wanted to talk about it. In that moment I didn't pay attention to this fact, I was focused on myself and on how I would explain the device's functioning to him. Now, upon reflecting on what happened, I have realized that we completely deflected all communication coming from the patient.

New perspectives

We must meet our patient's expectations, be more flexible, pay more attention to verbal messages and not block them. We should have made the suitable questions to the message 'Why are you saying that? Are you feeling bad?' so that we could know now how the patient felt and what he expected from us.

(Narrative N.3) A thought-provoking situation

This story was told by a third-year nursing student doing her practical training in a surgical hospitalization unit.

"I entered the room to remove some staples from a wound. The patient was 28. He had had his peritoneal adenopathies extirpated. When he saw me with the cures kit he became a bit uneasy. I told him that this procedure was not painful and he calmed down. He was with a friend and both began to joke and laugh.

I began my work. The doctor then entered the room to tell him the pathological anatomy results. Some malign cells had been found and in his opinion it was most advisable to begin with chemotherapy immediately. The doctor left the room. All three of us remained there, silent.

The patient was staring into space and his friend didn't know what to say to relieve the tension. I didn't know where to look or what to do either. I decided to continue with the removal of the staples in silence. I was feeling terribly uncomfortable. Each of us was trapped in his own world. The entire situation was getting impossible. I decided to ask him how he felt. 'I don't know, he said, maybe as if I was floating or dreaming'. Then, he began to talk and he said that he was afraid of chemotherapy and of everything that was happening to him. In that moment, his friend, having recovered from the first shock, began to talk to him and give him support. In the blink of an eye, the stress of the situation began to fall away".

Reflective analysis

Was it right to give such bad news the way it was given? Were the moment and the context the right ones to pass on this information? Did the doctor take into account the emotional impact he was about to cause?

Is it right to give this information in the presence of a friend, without asking the patient for permission? Was professional confidentiality respected?

How ought things have been? What should I have done?

New perspectives

I am sure the doctor was tense when he told the news. We all suffered the shock of it but we should have focused on the patient.

I was performing a technical procedure: to remove some staples from a surgical wound. That could wait. The problem we suddenly had to face was very different: the patient had experienced an extremely shocking situation with feelings of disbelief or unreality –as if floating or dreaming- and that alone was the most important thing in that moment.

The nursing student performed the kinds of reflection: reflection-in-action and reflection-on-action. Reflection-in action despite the fact that it took her some time to provide an adequate response by asking the patient how he felt. She knew that the most appropriate thing to do was to address the question towards the emotional area, and so she did.

Then, she questioned herself while doing reflection-on-action with her practice supervisor and realized that she, for example, could have asked the patient if she could help him in any way, if he wanted to talk to his family and that she could have left the removal of those staples for another moment.

(Narrative N.4) A thought-provoking situation

This story was told by a first-year nursing student a year after it happened, because the student wanted to reflect on it. She makes a description of the days she spent accompanying her father, who was in the terminal stages of a condition. She has a bitter memory of those days although, as she also explains, the experience was a positive one because it helped her decide to study nursing.

"I was 17. My father was hospitalized and after several tests he was diagnosed with a brain haemorrhage. Every day he got worse and worse. We were told that his condition was very serious and that nothing could be

done. What was my experience during that fortnight at his side? I remember that time went by as if in a blur, I didn't really know whether it was day or night. I didn't know anything about hospitals, illnesses or death. Nothing at all.

I learnt the many things a dying person needs and how badly the whole family feels throughout these times. The experience was like living in an unknown world.

What I remember perfectly from those days is the role nurses played. There were some who had an evasive attitude, I suppose because it was not very pleasant for them to enter our room. I remember that one of the nurses used to come in at 8 o'clock in the morning to give my father an injection. She wouldn't say a word, she was business-like and efficient. I remember my feelings of helplessness whenever she left. She used to come later to change the serum. She would do it with a technically flawless speed, but with an evasive attitude as well. I was always hoping that she would tell me something, but this never happened.

There was another nurse. She was very kind. She used to call my father by his name, even in the final stages of his illness, when he was already in a coma. She used to place back the pillows and change my father's clothes when he was covered with sweat. What was my reaction then? I remember it as a breath of fresh air in a suffocating atmosphere. This nurse seemed not to pay so much attention to the techniques and procedures but she knew how to meet all our emotional needs. We all said that we were feeling better when she was there. Her presence seemed to relieve some of the burden of the whole situation.

This experience, though painful, was very positive for me. I learnt many things and besides, I found my vocation for nursing because from that moment on I became interested in the place of illness and suffering in human life. The following year I enrolled in the School of Nursing."

Critical analysis

This student has reflected-on-action from her experience of accompanying a relative in an illness. She has compared the way two nurses used to work and has decided that the best of the two is the one that produces the greater well-being within the family. She is also grateful for the personalized way of addressing the patient, although he was in a coma.

The technical procedure alone is seen as insufficient; something else is expected from a practitioner because families share in the patient's suffering.

She wonders why the first nurse was not aware of the family's needs because they wanted her to say something

to them. Did she have that evasive attitude in order not to get emotionally involved? Why did she avoid the family? Did she not know what to say or how to react? Did she think that helping us was not her business?

New perspectives

A dying patient needs nursing care but the family needs to be cared for as well. In this story the interpersonal dimension of dying are highlighted. There is suffering not only on the patient's part but also in their close environment. This student referred to it as "living in an unknown world, helpless".

Thus technical efficiency is not enough; personal treatment is also required. In the confined space of a hospital room where a man is dying, the nurse's presence has to be, as this student points out, a breath of fresh air in a suffocating atmosphere.

For this student, the dramatic situation she went through was positive in the end and this is also training for one's personal and professional life. Critical situations can end in growth and maturity because they test people and bring out their best in them.

(Narrative N.5) A thought-provoking situation

This story was told by a third-year nursing student doing her practical training in the area of blood extraction and sample collection for laboratory testing.

"A woman around 60 came. Her appearance struck me because she was dressed all in black. She had a sad expression on her face and she seemed absorbed in her own thoughts. She handed in the form with all the tests her doctor had requested. I saw that she was coming from the Department of Oncology. I asked her if she was afraid of the needle and if she got dizzy when pricked.

She didn't answer my questions. Instead, she immediately began to talk about something I would never have expected. She told me that she had lost two children in a car accident. Thus, she believed that nothing bad could happen to her again. Now she had just been diagnosed with cancer and had to begin chemotherapy as soon as possible.

I asked her if she had come with someone. She answered that her husband was with her but that she didn't want him to see her worries or fears.

I didn't know what else to say. I watched her walk slowly out. I felt terrible not being able to do anything else for her, but what could I have done?

I talked to my supervisor and her words reassured me a little".

Reflective analysis

This student reflected on this situation and wondered whether anything else could have been done. Is it enough to simply listen to the patient? This woman needed help, but where would she find it? I feel terrible because she told me her story but what would she expect me to do? I couldn't find words to comfort her. I myself felt terrible as I listened to her story and had to ask my supervisor for help.

New perspectives

This student understood that even in departments where techniques and procedures play a preeminent role, some people need to simply unburden themselves of their woes. Good listening skills are very important; listening is in itself a form of help and support. Perhaps she did not expect to receive advice or comfort, but just wanted to share her sorrow.

We could also have encouraged this patient to find someone to lean on.

(Narrative N.6) A thought-provoking situation

This story was told by a third-year nursing student doing practical training in a psychiatric unit.

"A nurse was talking to a patient at the nurses station. She was standing. I moved towards her and waited behind the patient because I wanted to talk to the nurse once she had finished.

I had a bad cold, and my nose was blocked and without intending to I breathed in heavily twice making that noise that people make when they have a blocked nose.

The patient turned and stared at me. I instinctively breathed in two more times and said: 'I've got a bad cold that doesn't let me breathe'. The expression on the patient's face changed and, without saying a word to me, he turned back to the nurse and resumed his conversation.

I was struck by his look. I was scared. Those few seconds seemed an eternity to me. After a while I asked the nurse: 'What happened? Did I do anything wrong? Why did he look at me like that?'

The patient had paranoid schizophrenia and my supervisor advised me to read something about the condition and to try talk to the patient. I did so and drew some conclusions about how this kind of patient perceives and interprets reality.

It was really hard for me to talk to him about what had happened. I didn't know how to do it but in the end I told him that I would like to ask him something. He

answered: 'Well, go ahead'. Then, more relaxed because of this answer, I asked him about the incident that day. The patient's answer was prompt: 'I thought you were laughing at me.'

New perspectives. Group reflection.

A few days after this event, in a meeting with a group of students, I told this story so that it could be discussed in groups. I went over ideas we had already seen in class such as that it is better not to stand behind a paranoid patient because this causes anxiety given that one of the typical features of the condition is suspicion; likewise, it might also be better to give such patients ample personal space. Another conclusion we came to was that messages are better understood when people receive information at the same time: if the patient had been facing the student, he could have seen and heard at the same time and better understood what had happened.

I learnt that I should apply in practice all that I already knew about interpersonal communication, but this experience also taught me that every individual patient's characteristics and the specific nature of their condition when communicating with them.

(Narrative N.7 and N.8) A thought-provoking situation

The following examples have been taken from experiences in home care. A second-year nursing student heard these two stories from elderly people of the same age, in similar living circumstances. She put them together in her practice diary because she was surprised by the very different interpretation each of the elderly people gave.

"During my practical training in a community health centre, I provided some home care services with my supervisor, in the course of which I met two elderly ill people. They were the same age and had lived through the Spanish Civil War. What surprised me was the different ways they had found to cope with that period in their lives, and its consequences."

N. 7 *"They say that I have a bad temper. I'd like to see them walk a mile in my shoes! I lived through the war, such barbarity! I don't like remembering all I lived there, how cold I was, how hungry, how scared... pure misery! Then I lived the postwar. Nobody can ever imagine what we lived then. When I remember that time I still feel like crying. So many young people... some never came back again, young people from here, from these villages...*

Of course I am bad-tempered because of all the mad-

ness I have been through. I can't forget. Sometimes I think that perhaps I killed someone, because all of us were shooting at the enemy... This thought makes me anxious often and keeps me awake at night. My children don't want to hear a word about those terrible things. Now that I am old and sick, the only thing I long for is to die in peace."

N. 8 *"I lived through the war. Two of my brothers and myself went to the front and fortunately, none of us was injured. One day a bullet passed very close. That one came for me!, but here I am. I am very calm because I always fired into the air. Life for me was a sacred thing and that war was madness.*

Now that I think of it, the fact that I never killed anyone gives me peace. Nor did I take advantage of my position with those poor people. War makes one an animal, don't you think? There was a captain who ordered us to loot empty houses. I always refused so I was treated with mistrust and antipathy, but I didn't care.

Now I am 94. I live with my wife. We have no children. So far we have managed to make our living. Let's see what happens this year, getting older all the time and now this [condition], but... what can we do!"

In the first story, the patient attributes his bad temper to the events he had lived through when he was young. He has not been able to distance himself from such sad events. He needs to talk to someone, to mourn for his dead friends, and to come to terms with his feelings of guilt for the deaths he may have caused, so that he may die at peace with himself.

In the second story there is a certain sense of humour. We meet an elderly person who has lived in accordance with some ethical principles, even through difficult times like war, and who accepts the circumstances brought on by aging and illness.

In clinical practice, the students are always reminded that every person is different, that they cannot treat everybody in the same way because the way they are and their life experiences are unique.

Final discussion

In the care they provide, whether in hospital or non-hospital settings, nurses are often required to deal with situations that go beyond health problems or concerns. Every patient may feel the need to communicate, and not only about his/her condition, but also about more general worries.

Nurses and nursing students have direct experience of the patient's need to communicate and become aware that patient care is not simply a matter of technical procedures, although these are obviously vital; the role of the caregiver is to address forms of human need through close personal contact with the patient and his/her family.

The reflective approach is a useful method to access needs of the individual patient. Students begin to reflect on what they are doing from the very first moment, to apply theory in clinical practice and to reflect on complex situations, alone or in groups, as a way of acquiring the professional skills.

In the stories told by means of reflective practice, complex situations are shown to be those in which several nursing skills are involved at the same time, how both technical and personal aspects are part of nursing care and, therefore, the importance of integrating both dimensions in practice.

References

1. Atkins S, Murphy K. Reflection: a review of the literature. *J Adv Nurs* 1993;18: 1188-1192.
2. Bould D, Keogh R, Walker D. Reflection: Turning experience into learning. Kegan Pace: London, 1985.
3. Escuela Universitaria de Enfermería Documento de Prácticas Clínicas. Universidad de Navarra, 2002.
4. Greenwood J. Reflective practice: a critique of the work of Argyris and Schön. *J Adv Nur* 1993; 18: 1183-1187.
5. Irigoien M, Vargas F. Competencia Laboral. Manual de conceptos, métodos y aplicaciones en el Sector Salud. Oficina Internacional del Trabajo. Cinterfor: Montevideo, 2002.
6. Kastambaum R. Dying. In HS, Friedman (Ed). *Encyclopedia of Mental Health*. Academic Press, vol. 2, 1998: 44-58.
7. Medina JL. La pedagogía del cuidado: Saberes y Prácticas en la Formación Universitaria en Enfermería. Ed. Laertes: Barcelona, 1998.
8. Pinto L. In Irigoien M, Vargas, F. Competencia Laboral. Manual de conceptos, métodos y aplicaciones en el Sector Salud. Oficina Internacional del Trabajo. Cinterfor: Montevideo, 2002.
9. Schön DA. *The reflective practitioner*. 2ed. Jossey Bass : San Francisco, 1991.
10. Schön DA. El profesional Reflexivo. Cómo piensan los profesionales cuando actúan. *Temas de educación*. Paidós : Barcelona, 1998.
11. Schön DA. *La Formación de Profesionales Reflexivos*. Hacia un nuevo diseño de la enseñanza y el aprendizaje en las profesiones. Ministerio de Educación y Ciencia. Paidós : Barcelona, 2002.
12. Wallace D. Using reflective diaries to assess students. *Nursing Standard* 1996; 10: 44-47.

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
 A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

Nursing Care and Technology on Easing Pain at End-of- life

La Tecnologia e l'Assistenza Infermieristica nella Palliazione del Dolore alla Fine della Vita

ANNA RAMIÓ JOFRE, Sra. AMELIA GUILERA ROCHE

Escuela Universitaria de Enfermería de Sant Joan de Deu. Universidad de Barcelona (Spain)

Introduction If nursing care makes any sense and it is essential in relationship with people's health, at every time of life, we can assure that it reaches its maximum potential while helping the elder with illness at end-of- life. **Objective** To relate expert nursing care with the increasing life quality of the elder with illness in their dying process. **Methodology** Bibliographical review and first results of an investigation about spiritual needs of the ill people at the end of their lives. **Development** Medicine effectiveness has a limit. No one can deny that its intention is beneficial and biomedical science it tries to bring therapeutic resources that can improve the expectations of quality and duration of life, but end-of-life arrives as a part of the living process itself. The professionals in health care, and nurses in particular, must adapt therapeutic and spiritual care in order to cover the possible needs of each different patient with each different condition at end-of- life.

In nursing practice, the essence is caring with professional assistance in this area. It requires professional expertise, theoretical knowledge, technical skills of communication, emotional control, listening capacity, values and attitudes as well as establishing a good relationship with the patient who is being taken care of. Finally, orienting this care in order to increase the quality of life in the dying process.

Conclusion

- In order to help the elderly person at the end of their lives [with their families] one should maintain the necessary personal balance so to offer excellent care, while seeking to raise the quality of life in the dying process.
- Developing the techniques related to helping, communication skill, emotional self control, listening capacity and compassion to increase the quality of life of the elderly people in the last period of their lives.
- Improving nursing investigation in the area of end-of-life care, appreciating the professional achievement [that implies].

Index Terms Palliative care- nursing- spiritual needs

Premessa Il significato profondo dell'assistenza infermieristica è insito nel suo rapporto fondamentale con la salute delle persone in ogni fase della vita e raggiunge il massimo nell'assistenza agli anziani e ai malati terminali. **Obiettivo** Relazionare sull'assistenza infermieristica esperta ai pazienti anziani con i loro bisogni di qualità della vita anche nella fase terminale. **Metodologia** Revisione della letteratura e valutazione dei primi risultati di una ricerca sui bisogni spirituali dei malati terminali. **Svolgimento** L'efficacia della medicina ha dei limiti. Non si può negare che cerca di fornire quelle risorse terapeutiche per migliorare le aspettative e la qualità della vita. Tuttavia la fine della vita fa parte del processo della vita stessa. I professionisti della salute e gli infermieri in particolare devono adattare l'assistenza terapeutica e spirituale in modo da far fronte a tutti i bisogni di tutti i pazienti nelle più diverse condizioni nella fase finale della loro vita.

Parole Indice Assistenza infermieristica, Cure palliative, Bisogni spirituali

Indirizzo per la corrispondenza
 Address for correspondence

Dra. Anna Ramió Jofre
 Escuela Universitaria de Enfermería de Sant Joan de Deu
 C/ Sta. Rosa, 39-57.
 08950 Esplugues. Barcelona (Spain)
 Tl 0034-932802035
 e-mail: aramio@eui.hsjdbcn.org

Introduction

As Heidegger points out, *“the human being is not oblivious to death but rather it is his destiny from his very genesis. This terrible fate cannot be avoided, although one can live as if this fate did not exist”*.

If nursing care has a purpose and is essential for people's health at each stage of their life cycle, it reaches its full potential when providing quality of life at the end of it.

Over the last few decades the number of elderly people with acute health problems who die in hospital environment rather than at home has risen exponentially. There are several factors related to this phenomenon, in particular cultural meaning in respect of death, which is not present in our society, nor is there any wish to explore it more deeply. Faced with this reality, the various health-care systems have developed strategies to meet this social demand.

The genesis of the palliative care of sick people dates back to the beginning of the 16th century when Juan Ciudad began his healthcare work in Granada. In the first Ordinances of the Hospital Order, which date back to 1585, the care of the “dying well” of sick people is described. This concept has prevailed over the years and has pervaded the philosophy and values of our institution, since when we talk about hospitality, solidarity, respect, professionalism and welcoming, we are defining a way of being and caring, which includes the final stage of life.

Saint John of God was an agent of hospitality, not a theoretician or a philosopher. He embodied hospitality; his was a charisma of action, not contemplation. As such, the John of God concept of hospitality is creative and fosters the setting up of welcoming structures whose purpose is to care for vulnerable people, defining itself as a praxis on the basis of which it develops the effective actions of welcoming, active listening, empathy with the reality of others and specifically a professional approach. At the end of the 1980s and in the 1990s, the Hospital Order of Saint John of God set up a network of Palliative Care Units, which is considered as the preferential option of its Mission in Spain.

Although nobody can deny that its intention is beneficial and that bio-health science aims to provide therapeutic resources that improve people's quality and length of life, the effectiveness of Medicine is limited. The end of life arrives, as a part of the process of life, and healthcare professionals, in particular Nursing care, must adapt therapeutic and spiritual care in order to meet needs in each of end-of-life stages.

The aim of this paper is to set forth expert nursing care procedures and the improvement in the quality of life of

elderly patients at end-of-life. In order to produce and develop this study we have carried out a bibliographical review of the subject, which we present together with the early findings of qualitative research on the spiritual needs of patients at end of life¹.

Palliative Care

The World Health Organisation (WHO) defines palliative care as the total active care of patients whose illness does not respond to curative treatment. The Spanish Society for Palliative Care (SECPAL) describes it clearly as a special type of care aimed at providing well-being or comfort and support for patients and their families in the final stages of a terminal illness.

Palliative care attempts to ensure that terminally ill patients can spend their remaining days conscious and free of pain, with symptoms under control in order for them to go through the final stage of life in a dignified manner, in their homes or in a place as similar as possible, surrounded by their loved ones.

The WHO's definition states that Palliative Care:

- Provides relief from pain and other distressing symptoms.
- Neither hastens nor postpones death.
- Integrates the psychological, social and spiritual aspects of patient care.
- Affirms life.
- Regards dying as a normal process.
- Offers a support system to help patients live as actively as possible until death.
- Offers a support system to help the family cope during the patient's illness and in bereavement.

The Spanish Society for Palliative Care (SECPAL) describes the therapeutic basis of palliative care in five points:

- Full, personalised and continuous care.
- The patient and his/her family form a unit that must be looked after.
- The person's autonomy and dignity take priority in therapeutic decisions concerning the patient.
- Approach a therapeutic action with a rehabilitative attitude.
- Maintain an environment of respect, comfort, help and communication.

¹ Research project: “Spiritual needs of sick people in the last stage of life and spiritual care” research team: Dr. Anna Ramió Jofre, Brother Joan Bautista Llinares, Brother Jesús Etayo, Brother Ramón Martín, Brother Gabino Gorostieta, Mrs. Ana pastor, Brother Simón Aspiroz, Mrs. Angels Pedrola.

Palliative care neither hastens nor slows down the dying process. It only aims to be present and provide specialised healthcare and psychological knowledge, along with emotional and spiritual support during the terminal stage, in an environment that includes the hospital or the home, family and friends.

Expert nursing practice in Palliative Care

Together with other areas, nursing practice, which is essentially about caring, has marked the development of healthcare in this field. Professional expertise is required, i.e. it is necessary to have theoretical knowledge, practical experience, technical skills, and attitudes and values linked to the relationship of help that is established with the person being cared for, with the aim of improving quality of life in the death process.

There are a wide variety of aspects that distinguish expert nurses in the field of palliative care. Personal balance plays a basic and core role. Other no less important aspects include: the personal and emotional effort involved in being with the patient, which includes responsibility and duty; being present, caring, which is related to the personal satisfaction of developing the optimum relationship of help; and the need to refresh knowledge over the course of a professional career. In a nutshell, we can state that it is the value of being nurses, not just working as nurses (Ramió, 2005: 187). It is a complex practice with a twin challenge: on the one hand, from a social and cultural point of view because death remains a taboo subject; and on the other hand because it is a personal and unique process for each person (Torralba 1998; Ramió 2005).

In Palliative Care, two sets of healthcare professionals, namely doctors and nurses, carry out opposing processes in their practice; whereas the former generally decrease their activity, the latter intensify their care. When Medicine ceases to be curative and begins to be palliative, nursing practice becomes essential, intense and acquires all its significance.

Needs of life, at the end of life.

We know that physical pain and the symptoms of illness, such as constipation, nausea, vomiting and other signs, make it very difficult to focus on this stage of life, to be able to think and reflect on one's own life. It is at this point that the concept of spirituality makes a powerful appearance. Spirituality can be understood as a dimension of internal control in people and self-awareness or the perception of oneself in the universe. It belongs exclusively to human beings (Barbero, 2002:6).

Spiritual needs are essential and will have a direct effect on quality of life. They require people to reread their lives, make sense of what they have experienced, in order to make sense of what they are now experiencing. They need the love of their families, friends and close ones, professionals and volunteers who are caring for them in this process. They require company but with the same intensity they need time alone. They need to feel looked after while at the same time feel the need to look after their loved ones. They need to be acknowledged for what they are as people, not for the social activities that they have carried out during their lives. They need to express their spirituality through different religious rites and/or through aesthetic expressions such as music and painting. They need to live with hope. To feel grateful and be at peace. They need to resolve issues of all kinds, great and small, sometimes related to burial, although always important to them, making peace with themselves and others. They need space to express themselves on issues such as life after death².

The nature of nursing care

The Palliative Care that we have referred to in this study as end-of-life care encompasses and deals with people using an interdisciplinary and comprehensive approach, striving to provide individuals with the maximum level of comfort and wellbeing. This comprehensive approach includes the physical, psychological, socio-family dimensions, along with spirituality. 5). This comprehensive care begins and ends with the individual's dignity, when this dignity is questioned in processes of old age and illness. The exhaustive knowledge of the needs of elderly hospitalised patients is aided by continuous care 24 hours a day. From this point of view, the coordination of a transdisciplinary team is essential, which means determining the team's personnel requirements.

Nursing care aims to put social skills and technology into practice, in a timeframe that can be relatively short but which is intense and significant, with the aim of assisting the elderly in exercising their right to choose, within their possibilities (and not those of medical staff and family), how to approach this final process of life and death itself.

An important aspect of Nursing care focuses on providing elderly patients with a space to find the level of comfort and peace that enables them to engage in self-

² Early findings of the research project "Spiritual needs of sick people in the last stage of life and spiritual care" research team: Dr. Anna Ramió Jofre, Brother Joan Bautista Llinares, Brother Jesús Etayo, Brother Ramón Martín, Brother Gabino Gorostieta, Mrs. Ana pastor, Brother Simón Aspiroz, Mrs. Angels Pedrola.

reflection, attempting to alleviate the effects of symptoms and striving to reduce physical pain.

Taking a humanist approach we consider the relationship of help that we offer as Nursing professionals, as a reciprocal and simultaneous process of interaction, a process where a relationship is established between known information, i.e. that held by the Nursing professional, and unknown information, held by the elderly person, in order to create new meaning that make it possible to face the end of life.

The purpose of the relationship of help is to assist or participate with people in order to find the best response to their health needs, within the framework of their values and beliefs. It is an interactive process, i.e. this type of help must be carried out geared towards the person and together with the person. This new perspective becomes a guiding principle or value in order to interpret our values, in contrast with those of elderly patients. From this analysis we shall determine the type, amount and manner of help that we are authorised to provide on the basis of our moral principles and those of elderly patients, taking into account the resources available to nurses, as well as to those who support them physically, emotionally, socially and spiritually, and those available to elderly patients in terms of desires, beliefs, expectations, hopes and strength.

Expert nursing practice in Palliative Care, together with the work of the entire team, makes it possible for patients to have the best quality of life possible at the end of life and for families to be present and allow them to pass away peacefully. The bringing together of all the necessary therapeutic actions and the development of technical skills enable Nursing professionals to generate the comfort, peace, absence of fear and acceptance that elderly patients need in order to "die well". Professor Torralba describes it by saying that there is authenticity when human beings admit to themselves that they must die, that they cannot avoid death, that death is not something that affects others, or only others, but rather them personally (Torralba, 2003).

Proximity to death creates the need for a new hierarchy of values and helps to live in the present with greater intensity with a wish to create true relationships. The care of the Nursing professional must be comprehensive, looking after physical, emotional, social and spiritual needs.

Conclusions

- Nurses who wish to develop their professional practice in Palliative Care Units must have professional experience and specific training in this care field.
- In order to help the elderly at the end of life, and their

families, nurses must maintain the necessary personal balance in order to be able to offer excellent care. This balance must be worked on in sessions led by Psychology professionals.

- It is necessary to develop the techniques of a relationship of help, communication skills, emotional self-control and an ability to listen in order to improve the quality of life of elderly patients in the last stage of life.
- It is essential to promote nursing research in end-of-life care, appreciating the professional challenge involved.

Let us not forget that in the healthcare field **there are patients that cannot be cured but never patients that cannot be cared for** (OHSJD, 2007:17).

References

1. Abbot NC, Harkness EF, Stevinson C, Marshall FP, Conn DA, Ernst E. Spiritual healing as a therapy for chronic pain: a randomized, clinical trial. *Pain* 2001 Mar; 91(1-2): 79-89.
2. Barbero J. El apoyo espiritual en Cuidados Paliativos. *Labor Hospitalaria* 2002 enero/febrero/ marzo; 1(263): 5-24.
3. Bergada M, Meroño S. Protocolo de atención a pacientes en situación terminal. *Labor Hospitalaria* 2002 enero/febrero/marzo; 1(263): 25-45.
4. Breitbart W. Spirituality and meaning in supportive care: spirituality and meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002 May; 10(4): 272-80.
5. Chao CS, Chen CH, Yen M. The essence of spirituality of terminally ill patients. *Nurs Res*. 2002 Dec; 10(4): 237-45
6. Conde Herranz J. Los Cuidados Paliativos: sus raíces, antecedentes e historia desde la perspectiva cristiana. *Dolentium Hominum* 2005; (58):54-63.
7. Etayo Hno J P. Los Cuidados Paliativos y la Orden de San Juan de Dios. *Jornadas Cuidados Paliativos*. Fundación Instituto San Jose. Madrid 2000: 1-10.
8. Gordon T, Mitchell D. A competency model for the assessment and delivery of spiritual care. *Palliat Med*. 2004 Oct; 18(7): 646-51.
9. Hermsen MA, ten Have HA. Pastoral care, spirituality, and religion in palliative care journals. *Am J Hosp Palliat Care*. 2004 Sep-Oct; 21(5):353-6.
10. Hills J, Paice JA, Cameron JR, Shott S. Spirituality and distress in palliative care consultation. *J Palliat Med*. 2005 Aug; 8 (4): 782-8.
11. Hinshaw DB. Spiritual issues in surgical palliative care. *Surg Clin North Am*. 2005 Apr; 85(2): 257-72.
12. Kellehear A. Spirituality and palliative care: a model of needs. *Palliat Med* 2000 Mar; 14(2): 149-55.
13. Llinares Lloret, Hno JB. Necesidades espirituales del Enfermo y beneficios del Acompañamiento Espiritual. *Labor Hospitalaria*, 2004 enero/febrero/ marzo; 1(271): 29-58.
14. McClain-Jacobson C, Rosenfeld B, Kosinski A, Pessin H, Cimino JE, Breitbart W. Belief in an afterlife, spiritual well-

- being and end-of-life despair in patients with advanced cancer. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004 Nov-Dec;26(6):484-6.
15. McClain CS, Rosenfeld B, Breitbart W. Effect of spiritual well-being on end-of-life despair in terminally-ill cancer patients. *Lancet*. 2003 May 10;361(9369):1603-7.
 16. Miller DK, Chibnall JT, et al. Supportive-affective group experience for persons with life-threatening illness : reducing spiritual, psychological, and death-related distress in dying patients. *Palliative medicine* 2005 Apr; 8(2): 333-43.
 17. Murray SA, Kendall, M, et al. Exploring the spiritual needs of people dying of lung cancer or heart failure : a prospective qualitative interview study of patients and their carers. *Palliat Med*. 2004 Jan; 18 (1): 39-45.
 18. Narayanasamy A, Gates B, Swinton J. Spirituality and learning disabilities: a qualitative study. *Br J Nurs*. 2002 Jul 25-Aug 7;11(14):948-57.
 19. Pajares Hno M. La Salud Espiritual en los documentos de la Orden. *Labor Hospitalaria*, 2004 enero/febrero/ marzo; 1(271): 29-58.
 20. Payas Puigarnau, A. Espiritualidad en la última etapa de la vida. *Labor Hospitalaria*, 2003 Abril-mayo-junio; 28(268): 7-14.
 21. Ruiz Olabuénaga JI. Metodología de la investigación cualitativa. 3ª ed. Bilbao: Universidad de Deusto, 2003.
 22. Sinclair S, Pereira J, Raffin S. A thematic review of the spirituality literature within palliative care. *J Palliat Med*. 2006 Apr; 9(2): 464-79.

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

Multidimensional Geriatric Assessment (MGA): an Overview

Analisi del Modello MGA: una Rassegna

R ANTONELLI INCALZI

Chair of Geriatrics. University Campus Bio-Medico, Rome

Premessa E' stato dimostrato che il modello di valutazione geriatrica multidimensionale (MGA) migliora lo stato di salute dei pazienti anziani disabili con patologia multiple. Tratteremo brevemente i principi di tale valutazione multidimensionale geriatrica attraverso un percorso che, partendo dalle prime esperienze italiane, si focalizzerà sul significato di tale valutazione ai fini della programmazione delle cure e, infine, sulla reale disponibilità e applicazione di strumenti di alta qualità.

Parole Indice Assistenza geriatrica

Background *Multidimensional geriatric assessment and intervention strategies (MGA) have been proved to improve health status of disabled elderly with multiple pathologies in different settings. Orthogeriatric units, home care program for frail elderly, comprehensive intervention programs for populations with congestive heart failure or Alzheimer's disease are valuable examples of MGA. Health status and needs of the target population must be carefully defined to plan an effective MGA. Thus, the information should reflect the real life scenario as more strictly as possible. Accordingly, at the epidemiological level, observation studies are frequently to be preferred to randomised controlled trials because the latter usually involve populations poorly representative of the true elderly population. As a component of an intervention trial, the assessment should be based on carefully validated instruments, mainly on the second generation ones which provide a care planning oriented assessment, based on the problem solving philosophy. These instruments can also improve our knowledge of the mix of health and social care needs of the elderly populations, which can have important practical implications. For instance, the RUG III system allows to classify patients in long term facilities according to the individual need and consequent burden of care, e. g. mainly rehabilitative or "behavioural" or "complex", and this allows to quantify the cost of the stay more reliably than the method based on the length of stay. Thus, MGA, in its different versions, qualifies as an extraordinary help for the clinician and the health and social care worker in general as well as for health managers and political authorities. However, its use across Europe is limited to few examples of excellence in the geriatric care.*

Index Terms *Ageing, Multidimensional Geriatric Assessment(MGA)*

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. Raffaele Antonelli Incalzi
Università Campus Bio-Medico
Via Álvaro del Portillo, 21
00128 Roma
E-mail: r.antonelli@unicampus.it

Tratteremo brevemente i principi della valutazione multidimensionale geriatrica attraverso un percorso che, partendo dalle prime esperienze italiane, si focalizzerà sul significato di tale valutazione ai fini della programmazione delle cure e, infine, sulla reale disponibilità e applicazione di strumenti di alta qualità.

La prima esperienza di Unità Valutativa Geriatrica risale agli anni 80 presso una RSA, quella di Sepulveda, ad opera di Rubenstein, e in questa si dimostrò come una valutazione e un trattamento realmente multidimensionale conseguisse un notevole miglioramento della sopravvivenza, riduzione della mortalità in ospedale e soprattutto un marcato aumento delle dimissioni dall'ospedale verso casa piuttosto che verso strutture protette, il tutto con un contenimento generale dei costi di assistenza. Successive esperienze hanno confermato la validità del modello sia nell'anziano malato in generale che in categorie particolari, ad esempio nella categoria dei fratturati dove ci sono chiare evidenze, anche italiane, di efficacia dell'intervento multidimensionale geriatrico nel contesto dell'Unità Ortogeriatrica sugli outcome mortalità, complicanze, polifarmacoterapia e percentuale di pazienti operati. Italiane sono alcune esperienze condotte sul territorio utilizzando la figura del *case manager*, vale a dire un infermiere professionale altamente specializzato nella valutazione del fabbisogno assistenziale dell'anziano, e coinvolgendo anche i servizi sociali che sono fondamentali nel soddisfacimento del fabbisogno di cura dell'anziano. Esperienze condotte a Rovereto e a Bergamo hanno dimostrato non tanto un effetto sulla sopravvivenza quanto una netta riduzione della ospedalizzazione, un miglioramento dello stato di salute, un rallentamento del declino cognitivo e anche funzionale con un contenimento dei costi complessivi di assistenza. Questi dati permettono di documentare l'importanza di un intervento strutturato ai fini dell'ottimale valutazione del fabbisogno e conseguente ottimale programmazione dell'intervento assistenziale geriatrico. A fronte di ciò va ricordato che molte informazioni relative alla terapia in età geriatrica derivano da *trial* clinici randomizzati e controllati che però non riflettono la realtà complessa e problematica del paziente anziano, sicché l'informazione da questi derivante va integrata con quella fornita da studi osservazionali dei veri malati anziani quali quelli residenti in RSA. Da tale realtà si possono acquisire informazioni, ad esempio sull'uso dei farmaci, sulle reazioni avverse, su una serie di eventi negativi, definendo così i reali problemi, ottimizzando di conseguenza anche l'intervento multidimensionale che va visto come un'entità dinamica da adattare al contesto in cui si realizza e al variare del fabbisogno. La valutazione presuppone quindi una buona conoscenza dei problemi ed il raffinamento progressivo degli strumenti di

valutazione. Attualmente sono disponibili strumenti con vario profilo di impiego. La generazione più avanzata è in grado di effettuare una valutazione guidando anche il conseguente intervento, di stabilire un ordine di priorità e di adattare l'intervento alle risorse disponibili. Invece, gli strumenti tradizionali hanno carattere prevalentemente descrittivo, non valutano l'eziologia, in genere non integrano adeguatamente i risultati relativi ad aree diverse, implicando quindi un assemblaggio svolto dal valutatore e infine rendono disagevole la comparazione. Quelli di seconda generazione, come il VAOR, sono omnicomprensivi, riescono ad identificare le cause sottostanti e quindi anche a formulare una diagnosi eziologica, orientano la cura, pianificandola e permettono di effettuare comparazioni. Questi strumenti che fanno parte appunto della famiglia VAOR hanno nel *Resident Assessment Instrument* (RAI) il loro capostipite, sono stati applicati alle RSA statunitensi dove oggi hanno applicazione obbligatoria. Il RAI è propedeutico al Resident Assessment Program (RAP) che è la conseguenza sul piano dell'intervento, essendo basato sull'identificazione del problema e delle cause sottostanti e quindi sulla pianificazione della cura. Di questi strumenti esiste ormai ampia validazione e questi strumenti sono caratterizzati dall'attitudine a cogliere aspetti spesso trascurati, ad esempio le funzioni sensoriali, le cure dentali, lo stato nutrizionale e via dicendo, aspetti che sono però fondamentali nel determinare lo stato di salute e della qualità di vita. L'applicazione del RAI nelle RSA statunitensi ha conseguito un miglioramento nettissimo dell'assistenza, con un crollo del 40% dei mezzi di contenzione e altrettanto marcato dell'uso dei cateteri, un aumento invece dei programmi di prevenzione delle lesioni cutanee e di mobilitazione. Ne è derivato un ridotto declino sia dell'autonomia funzionale sia dello stato cognitivo e il giovamento è stato massimo per i soggetti più fragili e già deteriorati. Anche l'ospedalizzazione è nettamente calata, quindi l'RSA è stata in grado di far fronte al fabbisogno assistenziale dei suoi pazienti molto più di prima rispetto all'utilizzazione del RAI. Infine questi strumenti hanno permesso anche di acquisire informazioni statistiche di grande rilievo epidemiologico ai fini della programmazione, in particolare ci hanno permesso di ridefinire il profilo degli ospiti delle RSA, ottimizzare l'assegnazione delle risorse, monitorizzare il fabbisogno di cura e le spese, modificare le varie componenti della cura secondo necessità. Si tratta dello strumento Resource Utilization Groups (RUG) che identifica sottogruppi di soggetti caratterizzati sulla scorta di un incrocio di dati statistici, clinici e amministrativi, caratterizzati da sostanziali analogie in termini di spiegazioni del costo della cura, e al tempo stesso sono stati identificati piccoli *cluster* ad alto costo. Per esempio

sono stati identificati soggetti con prevalente fabbisogno riabilitativo nel cui contesto un variabile mix di comorbidità e particolari esigenze riabilitative determina dei sottogruppi con un peculiare profilo, così pure sono stati identificati soggetti con prevalenti problemi comportamentali o con prevalente fabbisogno di cura estensiva. Tutto questo ha permesso di realizzare un *case mix index* che identifica per ogni struttura residenziale appunto il mix di casi presenti e automaticamente permette di risalire al fabbisogno assistenziale individuale e complessivo e, conseguentemente, anche di programmare ricoveri successivi in modo tale da mantenere il fabbisogno di cure conforme alla capacità di farvi fronte. Questi dati permettono di evidenziare come uno strumento ottimale per migliorare l'assistenza all'anziano divenga al tempo stesso uno strumento ottimale per programmare sotto il punto di vista amministrativo ed economico l'assistenza generale, il che è d'altra parte funzionale al primo scopo. Per comprendere la portata di questa innovazione basti pensare che rispetto ai DRG i RUG si caratterizzano per focalizzare l'attenzione sul fabbisogno assistenziale quotidiano e non basato sull'episodio. Sono innescati dalla situazione funzionale e non dalla diagnosi, identificano solo 44 e non più di 400 gruppi come i DRG, facilitando la gestione complessiva. I RUG spiegano direttamente i costi misurati, mentre i DRG spiegano soltanto la durata della degenza come predittore dei costi, ed inoltre i RUG hanno pochi o praticamente non hanno *outliers*, mentre nei DRG gli *outliers* abbondano. In conclusione l'assessment multidimensionale geriatrico nelle sue più avanzate applicazioni è un mezzo prezioso per garantire la migliore cura all'anziano mala-

to, ma anche per guidare l'allocazione delle risorse per il sistema sanitario. Le nazioni europee sono variamente preparate a trarre beneficio da questo strumento, il cui livello di implementazione è in realtà molto disomogeneo tra una nazione e l'altra e all'interno di una stessa nazione e, purtroppo, in Italia molto carente. L'auspicio è che questa riflessione valga anche a promuovere la consapevolezza del significato e dell'utilità di tali strumenti.

Bibliografia

1. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 311(26):1664-1670.
2. Antonelli Incalzi R, Gemma A, Capparella O, Bernabei R, Sanguinetti C, Carbonin PU. Continuous geriatric care in orthopedic wards: a valuable alternative to orthogeriatric units. *Aging (Milano)* 1993; 5(3):207-16.
3. Landi F, Onder G, Tua E, Carrara B, Zuccalá G, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; Silvernet-HC Study Group of Bergamo. Impact of a new assessment system, the MDS-HC, on function and hospitalization of homebound older people: a controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(10):1288-93.
4. Gambassi G, Landi F, Peng L, Brostrup-Jensen C, Calore K, Hiris J, Lipsitz L, Mor V, Bernabei R. Validity of diagnostic and drug data in standardized nursing home resident assessments: potential for geriatric pharmacoepidemiology. SAGE Study Group. *Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. Med Care* 1998; 36(2):167-79.
5. Mor V, Intrator O, Fries BE, Phillips C, Teno J, Hiris J, Hawes C, Morris J. Changes in hospitalization associated with introducing the Resident Assessment Instrument. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(8):1002-10.

Geriatric Care in Europe: Current and Outstanding Models of Care

L'Assistenza Geriatrica in Europa: Modelli Rilevanti Attuali

ANETTE HYLEN RANHOFF

Geriatric Unit. University of Oslo, Norway

Background Almost 60 years ago, in a brief, but powerful paper, Marjorie Warren laid down the guiding principles of what was to become the speciality of geriatric medicine. The central point was the process of rehabilitation - to help elderly people regain their best possible functional independence.

The challenges in today's medicine for the aged is a rapid increasing number of very old and frail patients and to provide modern treatment methods and technology, rehabilitation and care to preserve dignity, independence and autonomy.

Large patient groups give particular challenges, ie acute ill frail patients, stroke patients, elderly with hip fractures, and critically ill elderly in need of high tech treatment or monitoring. Models of care for these patient groups have been developed and evaluated. All these models have in common Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the principles of early rehabilitation and prevention of complications. Randomized controlled studies have proved evidence for effect on function and mortality for acute care of the elderly (ACE) units and stroke units, while results are promising, but evidence less strong, for orthogeriatric units and sub-intensive care units.

Most frail elderly live in the community where they receive medical and nursing care. Deterioration of health status and acute events are common and do often lead to hospitalization. The transition zone between primary care and hospital care when the patients are going in and out of hospital is a particular challenge. Models for intermediate care and discharge follow up have been developed. These models are less evaluated than the in-hospital models, but seem to reduce the risk of readmission and adverse events.

In the future, the implementation of evidence based care models and further development of both medical treatment and models of care should be organized to prevent ageism and help elderly people regain their best possible functional independence.

IndexTerms Geriatric care, models

Premessa *Quasi 60 anni fa Marjorie Warren scrisse un breve ma incisivo articolo ove tracciava le linee guida della futura geriatria. Il punto centrale era il processo di riabilitazione necessario per aiutare gli anziani a recuperare nuovamente la loro indipendenza funzionale. La sfida della geriatria moderna è il rapido aumento delle persone molto anziane e fragili. E' necessario, pertanto, esplorare nuovi modelli di cura, che rendano possibile un recupero dell'autonomia dell'anziano. In particolare una certa tipologia di pazienti è particolarmente impegnativa: gli anziani fragili acuti, quelli colpiti da ictus, quelli con fratture dell'anca e gli anziani critici che necessitano di trattamenti altamente tecnologici. Tutti i modelli adottati per la cura di questi pazienti sono stati valutati. Essi hanno in comune il modello di valutazione generale (Comprehensive Geriatric Assessment) e sono orientati anche alla riabilitazione precoce e alla prevenzione delle complicanze. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato gli effetti positivi delle unità specifiche per la cura degli acuti e di quelli colpiti da ictus. Meno significative invece ma con risultati promettenti per le unità di ortopedia geriatrica e sub-intensive.*

Nel futuro si prospettano modelli di cura basati sull'evidenza che insieme a ulteriori sviluppi della medicina e a nuovi modelli di cura consentiranno di organizzare meglio la prevenzione e aiutare così la popolazione anziana a recuperare l'indipendenza.

Parole Indice Assistenza geriatrica, modelli

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Anette Hylene Ranhoff MD PhD
Head of Geriatric Unit,
The Diacon Hospital. Geriatric Research Group
University of Oslo, Norway
e-mail: ahranhoff@yahoo.no

Introduction

In the European societies we are facing a tremendous challenge due to rapid demographic changes resulting in a high proportion of elderly people. Particularly the number of the oldest is increasing. They are also the frailest and in most need of health services.

Our challenge is to organize health services that are effective and contribute to the idea of compression of morbidity and functional impairment towards the end of life.

Already 60 years ago Marjorie Warren presented what should be the precursor for modern geriatric medicine. Wounded soldiers were in need of hospital stay and the hospitals were full of elderly patients in a poor functional state. Dr Warren performed an assessment that also took into account the resources of these patients and started on a process of rehabilitation (1) to get the elderly out of the hospitals and give room for the soldiers.

Today's situation is an increasing number of elderly frail persons in the acute hospitals. They cause pressure on resources and often end up as "bed blockers". Advanced aging, multimorbidity, functional impairment and acute deteriorations due to exacerbation of chronic diseases, and acute disease or injuries characterize their situation. The most common diagnoses are cardiac diseases, infections (pneumonia, urinary tract infections and sepsis), stroke and hip fracture. Multimorbidity is usually caused by chronic diseases as dementia, depression, chronic cardiac- and pulmonary disease, diabetes, muscle-skeletal disease and sequels from stroke and fractures. Decline of function prior to admission is seen in up to 40-50% (2), 20-25 % have delirium (3), 15-20 % have experienced one or more falls, and 20-50 % have malnutrition (4,5). With these characteristics, the needs of these patients are complex. On one side they need acute medical care, on the other rehabilitation and prevention of complications integrated with high quality nursing care.

Geriatric care is holistic and based on interdisciplinary assessment. Elderly patients that might benefit from geriatric care in the acute hospitals are the acute ill and frail patients, ie with stroke, hip fracture or acute medical illness. The critically ill elderly in need of high tech treatment or monitoring is in a special situation, as are those in need of specialized rehabilitation or terminal care. The primary goal of the geriatric hospital services is to discharge the patient in an optimal functional state and well being to his own home. To succeed in this, the transition zone between the hospital and the patients' home should be an area for particular attention.

Since the time of Marjorie Warren, development in medicine has been substantial and advanced treatment

methods are available also for the frail elderly. Examples are percutaneous coronary interventions, thrombolysis in ischemic stroke and a wide range of possibilities for surgical and pharmaceutical intervention. In parallel with advances in medicine, models of how to organize the care of the elderly have been developed. The concept and efficacy of models of care that allow the use of modern and high technology medicine for the elderly will be discussed in this paper. Models of intermediate care between hospital and primary care and discharge follow up will also be discussed.

The main concept of models of acute geriatric care

Models of care for acute medically ill frail patients, stroke patients, elderly with hip fractures, and critically ill elderly in need of high tech treatment or monitoring have been developed and evaluated (6-13). All these models have in common Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) (6) and the principles of early rehabilitation and prevention of complications.

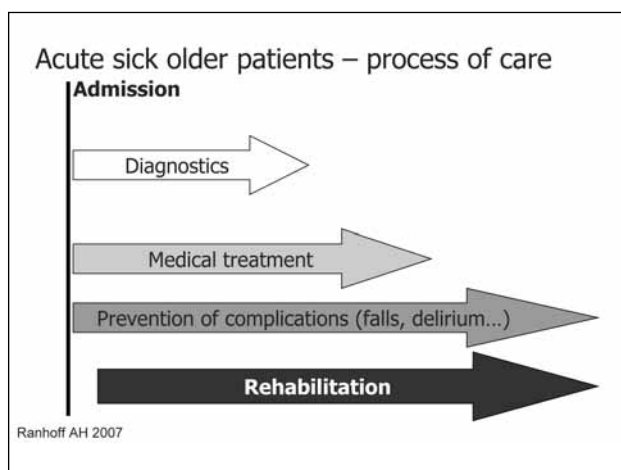
CGA is based on a systematic interdisciplinary and multidimensional assessment procedure focused on patients' resources and problems in physical and mental health and in physical, mental and social functioning. Based on this assessment an integrated care plan is developed.

A review including 20 randomized controlled studies of in-patient CGA for a mixed elderly population showed that CGA may reduce short-term mortality, increase the chances of living at home at 1 year and improve physical and cognitive function (14). Most of the benefit was seen for ward-based management units with little contribution from team-based care.

Such ward-based management units are often referred to as Geriatric Evaluation and Management Units (GEMUs) (7). Originally these units did not treat acute patients, but were later further developed to take care of sub-acute patients and acute patients.

In the geriatric models for acute care, medical diagnostics and treatment is the primary focus at admission. This should take into account not only the actual disease or injury that caused the admission, but also chronic diseases and ongoing treatment that possibly could influence on the actual situation. Medical treatment and the prevention of complications should start as soon as possible. On the day after admission (day one) functional and social assessment should be performed. Of particular interest are patients' premorbid functional status (functional status before the actual disease, injury or exacerbation) and the actual functional status. The premorbid status would in most cases be a realistic goal for the patient

to achieve as a result of treatment and rehabilitation. As soon as possible, and parallel with diagnostic work-up and medical and surgical treatment, systematic prevention of complications should start. Particular fields of action are the prevention of delirium, falls, pressure sores, hospital infections and thromboembolic episodes. Further loss of function and malnutrition should also be prevented. Rehabilitation is a cornerstone in all the models of geriatric care. In the acute models this means early rehabilitation, starting on day one after admission. In traditional and old-fashioned care, patients first got their diagnostics and medical care, and then they were transferred to rehabilitation wards and institutions for rehabilitation. While the patients were receiving medical care muscular atrophy and further functional impairment occurred. This should be prevented by early rehabilitation.



Acute care of the elderly (ACE) unit

Palmer et al. first described the acute care of the elderly unit in 1994 (15). It was developed from the GEMU to take care of frail elderly with acute medical problems. The concept is what is described over. The ACE unit should be located centrally in the hospital with easy access to diagnostic procedures and specialist services. A special nursing protocol for prevention and improvement of function and clinical problems like delirium, depression, malnutrition and pressure sores was included.

The ACE unit has been evaluated in a controlled study where patients were randomised to care in the ACE unit or an ordinary medical ward. Patients admitted to the ACE unit showed better function in ADL at discharge and fewer patients were discharged to nursing homes (8).

Later, a randomised controlled study of care of acute ill elderly in a GEMU compared with an ordinary medical ward has proved effect also on in-hospital mortality and mortality at one year follow-up (9). More patients lived at home during follow-up and geriatric acute care also had a positive effect on their function three months after discharge (16,17). Models of acute care for the elderly without using selection criteria for frailty (18) has not proved to be beneficial (19).

Stroke unit

The acute stroke unit was developed in the late 1980s. The concept is similar to that of the ACE unit, but the stroke units came first and represent a specialized unit for one diagnostic group of patients. Diagnostics and medical treatment of the stroke to diminish neurological deficits, optimization of medical conditions in general, prevention of complications and early rehabilitation are the cornerstones. The first stroke unit trial, from Norway, showed reduced mortality and better function in patients randomised to the stroke unit (20). A remarkably difference between the intervention and control group was still present at a ten year follow-up (10). Meta-analyses of stroke unit trials are confirming the effect of the stroke units (11). Almost all patients with stroke seem to have benefit from treatment in a stroke unit, also the oldest and those with major strokes (21). In different places different medical specialities are in charge of the stroke units. The effect of the units seems to be independent of the type of specialists in charge (geriatricians, internists or neurologists), but competence in internal medicine, cardiology, neurology and geriatrics must be available. It has been discussed which are the effective elements of the care in a stroke units. Systematic assessment procedures (medical, nursing and therapy assessments), early management policies (e.g. early mobilization; avoidance of urinary catheterization; treatment of hypoxia, hyperglycaemia and suspected infection), ongoing rehabilitation policies (e.g. co-ordinated multidisciplinary team care, early assessment for discharge) are shown to be important elements (22).

After introduction of the stroke unit, new treatment options have been introduced for ischemic stroke, ie thrombolysis. Such treatment should be given as soon as possible, either in the stroke unit or before transfer to the unit. Today's ideal process of care for a patient with ischemic stroke is to come immediately after the start of the symptoms to the hospital, to receive an immediate assessment and eventually receive thrombolysis. Care in the stroke unit should then be followed by early discharge to home rehabilitation (see later) (23).

Orthogeriatric units

These units are designed to treat elderly patients with hip fractures, but might also treat elderly with other types of fractures. There are several models, but all include geriatric interdisciplinary care in addition to orthopaedic care. In countries with a high incidence of hip fractures, ie Sweden, Norway, United Kingdom, such units have been developed in the aim to solve a practical problem, namely to effectively treat all the elderly patients with hip fractures. There are practically three ways to organize the hip fracture care to include geriatrics. The most studied is a geriatric unit where geriatricians are responsible and the orthopaedic surgeons only are responsible for treatment of the fracture. Such a unit in Sweden is shown to reduce complications like delirium, pressure ulcers, falls and urinary tract infections compared to treatment in an orthopaedic unit (12). A Cochrane review showed that combined outcome measures (e.g. death or institutional care) tended to be better for hip fracture patients receiving co-ordinated inpatient rehabilitation, but the results were heterogeneous and not statistically significant (24). However, in a newer randomized controlled trial from Spain early multidisciplinary daily geriatric care reduced in-hospital mortality and medical complications in elderly patients with hip fracture, but there was not a significant effect on length of hospital stay or long-term functional recovery (25).

Another way to organize hip fracture care is to staff an orthopaedic unit with a geriatrician and specially trained nurses, physiotherapists and occupational therapists. This model is used in Norway, but is not evaluated scientifically. Last, a geriatric team who visit patients in an orthopaedic unit at request is reported from France, but not evaluated (26). Elements of care for orthogeriatric patients who are believed to be effective are short time to surgery, intervention on nutrition (27) and prevention of delirium (28,29).

Sub-intensive care unit for the elderly (SICU)

Critically ill elderly medical patients represent an increasing pressure on intensive care resources (30). The Sub-intensive care unit for the elderly was developed to diminish this problem and to provide the critically ill and frail elderly medical patients in need of high tech treatment or monitoring (13). This unit combines the principles of the ACE unit with advanced medical and nursing care at a level between the ordinary ward and an intensive care unit. The unit is in a centrally located room with four beds and equipped with monitors for vital functions, volumetric pumps for intra venous infusions and parenteral

nutrition, and non-invasive ventilators (Vison BiPap system). A dedicated, specially trained nurse is always present and a physician is available for 24 hrs. When patients with the same severity of disease (APACHE II) treated in the SICU were compared with treatment in an ACE unit (retrospective data), mortality was reduced (13).

Similar, but more specialized, sub-intensive units have also been developed integrated in stroke units (31,32).

Prevention and treatment of delirium - Delirium units

Delirium is a major burden to healthcare services and has been largely ignored by health service planners and practitioners. Moreover, healthcare systems and services often unintentionally stimulate or substantially aggravate the development of delirium in older people. This might be understandable if delirium was unavoidable or untreatable, but the existing evidence base for delirium is sufficiently robust for prevention or attenuation of the condition to be a realistic proposition. There is a pressing need to take this action because the outcomes of delirium are poor: it contributes to substantial morbidity and mortality, causes considerable distress to patients and families, and is expensive – an estimated additional 1875 euro per patient (32).

Principles for prevention and treatment of delirium are well integrated in the geriatric units developed for acute care. Nevertheless, special delirium units have been developed. The Delirium Room is such a unit (33). It is, like the SICU, a four-bed unit inside the ACE-unit staffed with a dedicated nurse, and with special routines and checklists for the prevention and treatment of delirium.

Systematic prevention of delirium in high-risk patients (old age, cognitive impairment, multimorbidity, polypharmacy and ADL impairment) should be the routine in all units treating frail elderly patients (28,29,34,35). The most important principles for the treatment of delirium are early detection and an active attitude to find the precipitating causes. Optimal medical and nursing care is crucial. Early mobilisation and prevention of complications and iatrogenic events, and a non-pharmacological approach to the symptoms of delirium are important recommendations.

Models for intermediate care and discharge follow up

Most frail elderly live in the community where they receive medical and nursing care. Deterioration of health status and acute events are common and do often lead to hospitalization. The transition zone between primary

care and hospital care when the patients are going in and out of hospital is a particular challenge. Models for intermediate care and discharge follow up have been developed. These models are less evaluated than the in-hospital models, but seem to reduce the risk of readmission and adverse events (36,37).

The idea of the intermediate care models is to give the patients a less costly alternative to hospital stay and to decrease the pressure on hospital beds. In Norway, an intermediate unit for patients 60+ yrs in need of further rehabilitation and medical treatment after hospital stay for an acute illness was developed in a nursing home. The unit was evaluated with a randomised controlled trial. Patients treated in the intermediate unit had decreased number of readmissions for the same disease to general hospital. A significantly higher number of patients were independent of community care after 26 weeks of follow-up, without any increase in mortality and number of days in institutions (36).

A discharge follow up model has been developed from a Danish hospital. A team from the hospital visits the patients few days after discharge to check and optimize the patient's health status, medication and caring services. Regular follow-up home visits by a geriatric team after in-patient geriatric evaluation and management reduce the risk of hospital readmissions among highly selected frail geriatric patients (37).

Early discharge to home rehabilitation of stroke patients is another model of care which has proved to be effective. In a meta-analysis the greatest benefits were seen in the trials evaluating a coordinated multidisciplinary early support discharge (ESD) team and in stroke patients with mild to moderate disability. Appropriately resourced ESD services provided for a selected group of stroke patients were shown to reduce long-term dependency and admission to institutional care as well as shortening hospital stays (23).

Discussion and conclusions

There are models for acute geriatric care, implemented in Europe, which can be helpful in the efforts to meet the increasing need of health services to the frail elderly. All these models are developed on the concept of Comprehensive Geriatric Assessment. Best evidence is shown for the Stroke units and the Acute care of the elderly units, while orthogeriatric units and sub-intensive units need to be better evaluated. However, regardless of effect, these units also represent useful models of how to organize care for large patients group in the hospitals. Cost effective analysis has to be performed in the aim of studying this.

To be effective geriatric acute care should be organized in units with beds and dedicated staff. Consultation teams have not proved to be effective (6). Selection of patients who are likely to benefit from care in such units is crucial. Frail elderly with functional impairment and multimorbidity are more likely to have effect of care in specialized geriatric acute units (9). Age as the only selection criteria is not recommended (19).

The process of care for the frail elderly is often disturbed by lack of nursing home and rehabilitation beds, as well as problems in the transfer process from hospital to primary care, resulting in bed blockers and readmissions. The geriatric hospital units cannot be seen isolated, but in a chain of caring services. Improvement of care and transfer of information in the transition zone between hospital and primary care can be achieved by implementing models for discharge follow up and intermediate care (36,37). Whether the best solution for the frail acute sick or injured patients is to continue on their rehabilitation process in an intermediate unit, or a post acute geriatric unit, or to be discharged to home rehabilitation is not properly studied. However, there are reasons to believe that different models of care will be of benefit for different patients.

In the future, the implementation of evidence based care models and further development of both medical treatment and models of care should be organized to prevent ageism and help elderly people regain their best possible functional independence (38).

Trends to follow in the future:

Geriatric Evaluation and Management Units (GEMU) for acute ill elderly:

Acute Care of the Elderly unit
Stroke units
Orthogeriatric units

Geriatric postacute units or discharge follow up or intermediate care

Transitional care models

Intermediate care models
Discharge follow up
Early discharge to home rehabilitation

Geriatric intensive care and sub-intensive care units for the critically ill and frail?

Ranhoff AH 2007

References

1. Young J, Robinson J, Dickinson E. Rehabilitation for older people. At risk in the new NHS. *BMJ* 1998;316:1108-9.
2. Fortinsky RH, Covinsky KR, Palmer RM et al. Effects of functional status changes before and during hospitalization on nursing home admission of older adults. *J Gerontol A: Bi Sci Med* 1999; 54: M521-6.

3. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ*. 2007; 334: 842-6.
4. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA*. 1999; 281:2013-9.
5. Mowe M, Bohmer T. The prevalence of undiagnosed protein-calorie undernutrition in a population of hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39: 1089-92.
6. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adama J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993 Oct 23;342(8878):1032-6.
7. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD et al. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 1664-70.
8. Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM et al. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N Engl J Med* 1995;332:1338-44.
9. Saltvedt I, Mo ES, Fayers P et al. Reduced mortality in treating acutely sick, frail older patients in a geriatric evaluation and management unit. A prospective randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:792-798.
10. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1524-7.
11. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1):CD000197.
12. Lundstrøm M, Edlund A, Lundstrøm G, Gustafson Y. Reorganization of nursing and medical care to reduce the incidence of postoperative delirium and improve rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Scand J Caring Sci*. 1999;13(3):193-200.
13. Ranhoff AH, Rozzini R, Sabatini T, Cassinadi A, Boffelli S, Ferri M, Travaglini N, Ricci A, Morandi A, Trabucchi M. Subintensive care unit for the elderly: a new model of care for critically ill frail elderly medical patients. *Intern Emerg Med*. 2006;1(3):197-203.
14. Ellis G, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older hospital patients. *Br Med Bull*. 2005; 71: 45-59.
15. Palmer RM, Landefeld CS, Kresevic D, Kowal J. A medical unit for the acute care of the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1994 May;42(5):545-52.
16. Saltvedt I, Saltnes T, Mo ES et al. Acute geriatric intervention increases the number of patients able to live at home. A prospective randomized study. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:300-6.
17. Saltvedt I, Jordhøy M, Opdahl Mo ES, Fayers P, Kaasa S, Sletvold O. Randomised trial of in-hospital geriatric intervention: impact on function and morale. *Gerontology*. 2006;52(4):223-30.
18. Winograd CH, Gerety MB, Chung M. Screening for frailty: criteria and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:778-84.
19. Harris RD, Henschke PJ, Popplewell PY et al. A randomised study of outcomes in a defined group of acute ill elderly patients managed in a geriatric assessment unit or a general medical unit. *Aust NZ J Med* 1991;21:230-4.
20. Indredavik B, Bakke F, Solberg R et al. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 1991; 22: 1026-31.
21. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993; 342: 395-8.
22. Langhorne P, Pollock A. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing*. 2002; 31: 365-71.
23. Langhorne P, Taylor G, Murray G et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2005; 365: 501-6.
24. Cameron ID, Handoll HHG, Finnegan TP et al. Co-ordinated multidisciplinary approaches for inpatient rehabilitation of older patients with proximal femoral fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 2. Art. No.: CD000106.
25. Vidán M, Serra JA, Moreno C et al. Efficacy of a Comprehensive Geriatric Intervention in Older Patients Hospitalized for Hip Fracture: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1476-82.
26. Cudennec T, Bauer T, Moulias S, Muller F, Lortat Jacob A, Teillet L. [Geriatric intervention team in an academic orthopedic surgery department: activity at the Ambroise-Pare Hospital in Boulogne, France] *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2006; 92: 813-7.
27. Avenell A, Handoll HHG. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001880.
28. Gustafson, Y., Brannström, B., Berggren, D. mfl. A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 655-662.
29. Marcantonio, E.R., Flacker, J.M., Wright, R.J. mfl. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 516-522.
30. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ et al. Current and Projected Workforce Requirements for Care of the Critically Ill and Patients With Pulmonary Disease. Can we meet the requirements of an aging population? *JAMA*. 2000; 284:2762-2770.
31. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*. 2003; 34: 101-4.
32. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003; 34: 2599-603
33. Flaherty, J.H., Tariq, S.H., Raghavan, S. mfl. A model for managing delirious older inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1031-1035.
34. Inouye, S.K., Bogardus Jr, S.T., Charpentier, P.A. mfl. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Eng J Med* 1999; 340: 669-676.
35. Milisen, K., Foreman, M.D., Abraham, I.L. mfl. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 523-532.
36. Garasen H, Windspoll R, Johnsen R. Intermediate care in a community hospital as an alternative to prolonged general hospital care for elderly patients: a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2007; 7: 68.
37. Hansen FR, Poulsen H, Sorensen KH. A model of regular geriatric follow-up by home visits to selected patients discharged from a geriatric ward: a randomized controlled trial. *Aging (Milano)* 1995;7:202-6.
38. Rozzini R, Sabatini T, Trabucchi M. A silent ageism in access to critical care. *Age Ageing*. 2004; 33: 517.

Un'Esperienza di Assistenza all'Anziano Fragile: l'Associazione Alberto Sordi di Roma

An Experience of Care to the Frail Elderly People: the Alberto Sordi Association

E DI FILIPPO¹, ROSALIA LIANA², GIORGIA MILITO³, ANNA MARIA PARISI⁴

¹Vice Presidente "Associazione Alberto Sordi". ²Psicologa del "Centro Diurno Anziani Fragili". ³Assistente sociale del "Centro Diurno Anziani Fragili". ⁴Direttrice del "Centro Diurno Anziani Fragili"

In Italia gli ultrasessantacinquenni sono 9 milioni, circa il 16% della popolazione, percentuale che, secondo le previsioni, nei prossimi decenni raggiungerà il 30%. L'Anzianità porta con sé una fisiologica diminuzione delle attività psico-fisiche ed un progressivo processo di decadimento che rende la persona fragile e vulnerabile, spesso destinata alla solitudine e all'inattività.

L'"Associazione Alberto Sordi", promossa nel 2002 per iniziativa del noto attore, realizza un modello di assistenza all'anziano fragile, offrendo nel contempo un solidale sostegno alla famiglia. Essa si propone non soltanto aiutare l'anziano nei suoi bisogni primari, ma di stimolarne e mantenere attive tutte le aree personali: l'area spirituale, relazionale, affettiva e intellettuale. Il programma ideato e applicato nel "Centro Diurno per Anziani Fragili", che utilizza la "Metodologia del fare", si configura come un percorso formativo fondato su di un Programma integrato di attività diversificate, che mirano a mantenere in esercizio le facoltà psicofisiche della persona anziana e a favorirne le esigenze di relazione e di creatività.

Parole Indice Associazione Alberto Sordi. Anziani, assistenza

In Italy there are 9 million people over sixty-five years old, about 16% of the population. According to estimates this figure will reach in the next decades 30%. Elderly age comes with a physiological lessening of physical and mental activities this progressive decline makes the elderly people become frail and vulnerable, forcing them to solitude and inactivity.

The "Alberto Sordi Association" promoted in 2002 by the famous actor, carries out a model of care to frail elderly people offering at the same time help to the family. The Association aims at helping elderly people with basic needs as well as promoting and fostering spiritual, relational, emotional and intellectual spheres. The program carried out in the Daily Centre for Elderly People makes use of the hands-on methodology and is structured as an educational program based on integrated activities aiming at keeping alert physical and mental faculties and fostering elderly people's relational and creative skills.

Index Terms Alberto Sordi Association. Elderly people, care

Il lavoro spetta in pari misura a tutti gli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Ennio Di Filippo
Associazione Alberto Sordi
Via Alvaro del Portillo, 5
00128 Roma

Anziano e società

Nel XX secolo l'aspettativa di vita nel mondo occidentale è aumentata di circa 40 anni. In Italia gli ultrasessantacinquenni sono circa 9 milioni e corrispondono al 16% della popolazione, mentre i giovanissimi (0-14 anni) sono intorno al 15%. Secondo le previsioni, nei prossimi decenni gli anziani raggiungeranno il 30%.

L'invecchiamento della popolazione è dovuto all'aumento della vita media, attualmente di 75 anni per gli uomini e di 81 per le donne, nonché alla perdurante diminuzione della natalità. Per questo motivo, il periodo temporale dell'anzianità si fa sempre più ampio, prossimo a toccare, ormai, anche un lasso di tempo di trent'anni. A meno che non insorgano particolari malattie, lo stato di salute può mantenersi discreto per lungo tempo, per quanto vi sia una progressiva e naturale diminuzione delle attività psico-fisiche, variabile in base alle caratteristiche individuali. L'intensità, l'epoca d'insorgenza, l'andamento nel tempo e le conseguenze di queste modificazioni variano da persona a persona, ma le situazioni personali con il passare del tempo tendono sempre più ad uniformarsi.

Il processo di decadimento psicofisico rende l'anziano fragile, per cui egli, anche in famiglia, tende ad isolarsi, a vivere in un mondo fatto di preoccupazioni e di insicurezze, spesso incompreso, a guardare con timore il futuro, ad essere esposto di conseguenza a stati di depressione, o a peggioramenti di tipo organico, strettamente dipendenti dalle sue condizioni psicofisiche.

Così la persona in età molto avanzata – il cosiddetto “vecchio”- costituzionalmente sempre meno sicura e più vulnerabile emotivamente, non ha più la forza di confrontarsi, di reagire. Il suo mondo inconsapevolmente si restringe e prevale il timore di un decadimento psicofisico, quasi una sensazione di minaccia. Se poi a questa situazione si aggiungono problemi di carattere affettivo, come il vivere solo o lontano dai propri cari, oppure economico, il quadro della vecchiaia appare ancora più carico di ombre.

L'Associazione Alberto Sordi

Il bisogno più profondo dell'anziano, qualsiasi sia il suo stato, è quello di essere accettato, considerato, sentirsi ancora utile e capace, riuscire ad interagire con il mondo che lo circonda, continuare a relazionarsi con gli altri, ricevere prove di affetto dalle persone che vicine. E' questo, in fondo, il contenuto di quella che definiamo come “qualità della vita” di una persona avanti negli anni.

L'“Associazione Alberto Sordi”, promossa nel 2002 dal noto attore, nell'ultimo anno della sua vita, ha come

obiettivo quello di aiutare, gli anziani fragili – dall'età avanzata e non completamente autonomi- a vivere in modo attivo, compatibilmente con la propria situazione, offrendo nel contempo un solidale sostegno alla famiglia.

Molte ricerche hanno dimostrato che l'efficienza psichica generale permane anche in età avanzata, dato che il rallentamento delle funzioni psichiche e l'appannarsi del pensiero non dipendono tanto dall'età o dalle malattie, quanto dalla mancanza di esercizio mentale, di stimolazioni intellettuali, di vita associativa. Anche se un anziano non ha la velocità di pensiero e di movimento di un tempo ed è incerto nel muoversi e nell'esprire le proprie idee, tuttavia conserva intatto un microcosmo di conoscenze, di interessi, di capacità. Per questo motivo, egli in quanto persona è un soggetto in grado di continuare a “crescere”, nel senso di mettere a frutto le sue molte potenzialità.

Fortificare l'anziano significa stimolare e mantenere attive le aree proprie della persona: l'area spirituale, relazionale affettiva, intellettuale e corporea. Un anziano che, in una certa misura, continua ad avere idee, obiettivi, progetti, che intrattiene delle relazioni e ne sviluppa delle nuove, che acquisisce nuove abilità, che ha una solida vita spirituale, è una persona più sicura e attiva, pur nelle inevitabili deficienze fisiche.

La formazione permanente nei confronti dell'anziano ha come scopo non certo di far acquisire nuove conoscenze e competenze, ma piuttosto di far riconquistare una sicurezza che renda possibile gestire la propria difficile situazione, convivere con questa, dare un valore positivo al tempo della vita. L'“Associazione Alberto Sordi” si è mossa fin dall'inizio con la convinzione che la situazione di fragilità di un anziano non deve condannarlo ad un irreversibile declino, ma può essere alleviata, seppure in misura differente da persona a persona, rallentando il naturale decadimento, se non addirittura arrestandolo. La chiave di qualsiasi intervento dell'Associazione sta nel principio che una persona anziana non completamente autonoma, inserita in un ambiente che dimostra di accettarla, che evidenzia atteggiamenti affettivi di comprensione e la stimola dal punto di vista motorio, intellettuale e spirituale, può recuperare nel tempo autostima, dignità e sicurezza.

Questa convinzione sostiene e motiva tutte le attività del “Centro Diurno per Anziani Fragili” di Trigoria, che adotta, per questo motivo, una metodologia basata sulla tecnica del “fare”. Un “fare” che aiuti l'anziano a mantenere attive, in esercizio, le capacità mentali offrendo opportunità di crescita che consentano di arrivare a conquiste spesso sorprendenti. L'adozione di tale metodo risulta efficace per favorire il processo di integrazione e di recupero, richiedendo un impegno attivo e una partecipazione personale. Con il “fare” non s'impegna

E DI FILIPPO: L'Associazione Alberto Sordi per l'Anziano Fragile

il tempo ma la persona, in modo da aiutarla a riappropriarsi della consapevolezza di possedere ancora le capacità umane necessarie ad agire, facendo appello a tutte le sue risorse per esprimerle adeguatamente.

Il "fare" richiede l'utilizzo della volontà, dell'intelletto, della memoria: comporta pianificare, anche inconsciamente, avvalendosi di informazioni acquisite nel corso della vita, utilizzando la logica per eseguire, valutare, confermare, correggere, affrontare un'ipotesi di lavoro in vista di un obiettivo, lontano o vicino, privato o sociale, realizzare un prodotto. Tutto ciò produce un cambiamento contestuale che consente alla persona anziana di arricchirsi. Infine, il "fare" porta con sé rapporti e relazioni, che conducono a sentirsi soggetti attivi nella famiglia e nella società.

Il Centro Diurno di Trigoria: obiettivi e attività

Il progetto avviato al Centro Diurno, grazie ad una convenzione con il Municipio XII del Comune di Roma, persegue diversi sotto-obiettivi che concorrono a realizzare l'obiettivo principale: sostenere la persona anziana perché sia in grado di conoscere e affrontare con consapevolezza la propria fragilità psicofisica e di superare il disagio che da essa deriva nella vita quotidiana.

Il programma ideato e applicato nel Centro si configura come un percorso formativo fondato su di un "Programma integrato di attività" diversificate, che mirano a mantenere in esercizio le facoltà psicofisiche della persona anziana, interessando le aree relative agli aspetti motorio, cognitivo, operativo, espressivo, spirituale.

Il palinsesto delle attività, seppur suddiviso per aree d'intervento, mira a coinvolgere, e stimolare, la persona in tutte le sue dimensioni. Quest'azione globale svolta in un ambiente accogliente, sereno e coinvolgente, rappresenta la condizione ideale perché la persona esprima in modo naturale le sue capacità psicofisiche recuperando e mantenendo la sua specifica identità.

Il Programma completo proposto durante la settimana prevede le seguenti attività, che hanno lo scopo di prevenire il deterioramento e agevolare il recupero delle facoltà motorie e cognitive, nonché di potenziare gli aspetti relazionali.

Area psico-fisica

- Ginnastica dolce, svolta quotidianamente
- Esercizi del sistema muscolare e dell'equilibrio, per il consolidamento o il recupero della sicurezza motoria
- *Hata yoga*, a cadenza settimanale
- Incontri per imparare a gestire la tensione e per il rilassamento del sistema nervoso, in modo da acquisire una notevole padronanza del proprio corpo

- Giochi da tavolo strutturati, a cadenza settimanale
- Attività praticata in piccolo gruppo con lo scopo di fissare l'attenzione, di stimolare la memoria favorendo la concentrazione

Area cognitiva

- Rassegna stampa, svolta quotidianamente
L'intero gruppo dei presenti discute, con l'aiuto di un moderatore, sui fatti del giorno tratti dalle maggiori testate nazionali. L'attività ha l'obiettivo di contrastare l'autoemarginazione ed il progressivo disinteresse per ciò che avviene nella città, in Italia, nel mondo. E' un'attività ricca che facilita la socializzazione, impegna intelletto e memoria, spinge l'anziano a tornare ad esprimere il suo pensiero, esternandolo in pubblico.
- Editoria
Un gruppo di anziani, in veste di redattori, collabora alla composizione di un periodico, a pubblicazione trimestrale. Serve a stimolare la fantasia e la produzione creativa, ad acquisire conoscenze e competenze, a risvegliare la memoria e i ricordi.
- Informatica
Nell'apprendere l'uso del computer e delle sue applicazioni viene stimolata l'attenzione, suscitata la curiosità, consolidata la volontà, acquisite nuove competenze, esercitate le facoltà mnemoniche
- Lingua inglese
Un'attività che favorisce occasioni di autovalutazione e confronto, sollecita la memoria e permette di acquisire nuove conoscenze.
- Curiosità dal mondo
Viaggi virtuali, con immagini e commenti, nei più importanti paesi del mondo, apprendendone usi, costumi, tradizioni, storia antica e moderna. Un'attività che fa acquisire conoscenze, stimola curiosità, suscita il senso di appartenenza sociale e il rispetto della diversità.

Area espressiva e operativa

Le attività inerenti a quest'area stimolano la volontà della persona ponendola nelle condizioni di valutare le sue capacità e le risorse disponibili.

- Recitazione
Un laboratorio che negli anni ha comportato importanti soddisfazioni agli anziani che lo frequentano, riscuotendo un notevole successo nelle rappresentazioni che sono state realizzate all'interno e all'esterno della sede. L'attività teatrale racchiude numerose finalità: esercizio della memoria, attenzione, espressione e decodificazione dei diversi linguaggi usati, integrazione nel gruppo e senso d'appartenenza, comprensione ed interpretazione del proprio personaggio.

- La Magia del colore, *découpage*, ceramica, Lo spazio e il Decoro

Attività che consentono agli anziani di realizzare elaborati offerti poi nella bancarella di beneficenza allestita nel corso delle varie ricorrenze dell'anno. Tali attività espressive hanno la finalità di favorire la progettazione consentendo la libera espressione grafica-pittorica-manipolativa, consolidando l'orientamento spaziale e temporale, favorendo occasioni di valutazione e confronto, rafforzando la sicurezza e consolidando l'autonomia

- Musica e canto

Attività svolta in collaborazione con il laboratorio teatrale per allestire l'annuale spettacolo. Come per la recitazione, anche il laboratorio musicale favorisce una serie di abilità: esercitare l'apparato vocale e respiratorio, alleggerire la tensione, gestire le emozioni, favorire occasioni di autovalutazione e confronto, rafforzare la propria sicurezza, facilitare la formazione di gruppi affini.

- Sartoria e maglieria

Un laboratorio prettamente operativo all'interno del quale si opera per progetti. Ogni anziano o gruppo di anziani realizza uno o più elaborati, da esporre poi nella tradizionale bancarella di beneficenza. Visto l'impegno di natura espressiva relativo all'ideazione del progetto, l'impegno motorio necessario alla sua realizzazione, e l'interazione che richiede un progetto comune. Il laboratorio favorisce il recupero della fantasia e della creatività, spinge a mantenere viva l'attenzione, stimola la volontà, favorire la formazione di gruppi affini, richiede l'esercizio della motricità fine.

Area affettivo/sociale

- *Il Vivaio*

Riunisce gli anziani che hanno amore per la natura e la estrinsecano attraverso la cura delle piante, siano esse da interno che da esterno. Attività svolta individualmente e in gruppo

- La città e i dintorni

Programma di uscite mensili per visitare luoghi storici e caratteristici della città e dei dintorni. Importanti occasioni a carattere culturale, ricreativo e sociale, raramente organizzate a favore di anziani fragili a causa delle difficoltà che si incontrano nello spostamento di persone che presentano fragilità fisiche.

- Ricorrenze e feste

Momenti di incontro svolti nel corso dell'anno nei quali la comunità tutta, anziani, famiglie, volontari e sostenitori si ritrovano insieme. Attività di carattere ricreativo e sociale con una sensibile ricaduta nell'aspetto psico-fisico della personalità dell'anziano, che si ritrova spesso protagonista principale della festa di turno.

Area spirituale

In questo periodo della vita, la ricerca del senso della vita, la riflessione sulla propria esistenza, la dimensione religiosa si accentuano, anche se spesso senza espressioni esterne. In considerazione di ciò, con periodicità, al Centro vengono svolti incontri su temi a carattere spirituale ed un sacerdote è a disposizione dell'anziano durante il giorno per un colloquio o per un consiglio. Tali attività sono lasciate alla libera scelta di ciascuno.

L'Anziano fragile nel Centro Diurno

Per poter essere accolto nel Centro, l'anziano non completamente autonomo deve possedere delle capacità psico-fisiche che gli consentano di partecipare alle attività e alla vita del Centro, in modo da trarre frutti in termini di recupero, mantenimento e anche sviluppo delle proprie facoltà psicofisiche.

L'iscrizione non è a tempo definito, ma non può essere inferiore a tre mesi, un tempo minimo per inserirsi e trarne beneficio. La frequenza al Centro è di almeno tre giorni a settimana, fino ad un massimo di cinque giorni. E' importante che l'anziano trascorra il fine settimana in famiglia, o comunque nel proprio ambiente, in modo da mantenere e coltivare relazioni al di fuori del Centro, che non può e non deve monopolizzare gli interessi, i rapporti e gli affetti.

Durante la permanenza al Centro, l'Anziano è seguito personalmente ed è aiutato a relazionarsi con il gruppo e a partecipare alle attività, quale "percorso formativo personale" necessario per trarre beneficio dalla permanenza.

Giornata Tipo

Mattino:

Rassegna stampa
Ginnastica dolce
Attività di laboratorio
secondo il Programma settimanale

Pranzo, Relax e intrattenimento

Pomeriggio:

Attività di laboratorio secondo
il Programma settimanale
Editoria e Teatro

Attualmente sono iscritti 50 anziani fragili, alcuni da poco tempo altri da diversi anni. Su tutti gli ospiti la permanenza al Centro ha avuto effetti positivi, seppure diversi da persona a persona.

Si riportano di seguito alcuni casi rappresentativi, differenziati per sesso, età e condizione psicofisica.

E DI FILIPPO: L'Associazione Alberto Sordi per l'Anziano Fragile

D.M.L.

| | |
|---------------------------------|---|
| Sesso | Femminile |
| Titolo di studio | Licenza elementare |
| Professione esercitata | Casalinga |
| Nucleo familiare | Coniugata, vive con il marito, figlio coniugato e due nipoti |
| Iscritta al Centro | All'età di anni 62 |
| Stato psicofisico della persona | Affetta da morbo di Parkinson da circa 20 anni A 64 anni subisce l'asportazione della mammella: B.P.C.O. Stato depressivo a causa del quale non esce più da casa trascorrendo intere giornate a letto |
| Caratteristiche personali | Persona sensibile, generosa, spirito artistico, forte personalità |
| Situazione della famiglia | Ha profondi legami affettivi con i figli che mostrano legami forti e vivi anche tra di loro |

La persona viene iscritta contro voglia, su pressione del marito e di una amica

La persona è iscritta e frequenta il Centro, 5 giorni alla settimana, da 4 anni

Situazione iniziale

All'inizio afferma di non poter frequentare sistematicamente a causa delle gravi condizioni di salute che l'hanno costretta a rimanere a letto negli ultimi due anni.

Si dimostra un po' fredda e distaccata

Evoluzione nei 4 anni di frequenza

Per un breve periodo frequenta tre giorni a settimana poi chiede di frequentare per cinque giorni.

Partecipa con crescente intensità ed interesse al programma di attività del Centro.

Gradualmente si inserisce nel gruppo e stringe amicizia con alcuni anziani; al termine del primo anno assume il ruolo di apprezzata leader di un gruppo che andrà ad allargarsi nel tempo; interagisce con naturalezza e simpatia, anche ironizzando sulla sua malattia, con le persone che visitano il Centro. Progetta e realizza numerosi manufatti ai ferri e all'uncinetto per il laboratorio di sartoria e maglieria. Diventa punto di forza nel rapporto con il pubblico nell'attività di vendita degli elaborati dei Laboratori esposti nella *Bancarella di Beneficenza*.

Il suo quadro motorio permane inalterato, ma nonostante il vistoso tremore, acquista nuova sicurezza e riprende la sua pregressa, ma accantonata, attività di pittrice realizzando numerosi quadri con la tecnica di china su tela.

Interrompe per circa un mese la frequenza in seguito ad un intervento chirurgico e grazie al suo estro creativo e alla sua memoria pronta, scrive articoli per il periodico dell'Associazione e apprezzate poesie in vernacolo che le vengono pubblicate. Si assenta per subire l'asportazione della mammella ma riprende presto a frequentare affermando che le diviene insopportabile l'assentarsi dal Centro. Mantiene viva la sua attenzione e partecipa a tutte le attività interne ed esterne, quali gite e soggiorni estivi, proposte dall'Associazione.

Riprende a frequentare la Cappella dopo anni di assenza.

D.G.P.

| | |
|---------------------------------|--|
| Sesso | Maschile |
| Titolo di studio | Diploma d'istituto superiore |
| Professione esercitata | Impiegato statale. Si dimette quando viene nominato diacono |
| Nucleo familiare | Coniugato, vive con la moglie |
| Iscritto al Centro | All'età di anni 70 |
| Stato psicofisico della persona | Postumi da ictus: stato di disorientamento spazio-temporale e perdita della memoria recente, depressione |
| Caratteristiche personali | Persona sensibile, calma, gentile, un po' isolata |
| Situazione della famiglia | Nella norma, la famiglia mostra segni di insofferenza |

| |
|--|
| La persona viene iscritta dai familiari, senza condividere con il soggetto in difficoltà la decisione |
| La persona viene iscritta e frequenta il Centro, 5 giorni alla settimana, per 3 anni |
| <p>Situazione iniziale Ha una deambulazione incerta e uno scarso orientamento spazio-temporale. Risponde alle domande usando un linguaggio scarno, ricorda episodi del passato ma non gli eventi recenti, nemmeno quelli del giorno, non ricorda i nomi e i volti delle persone che frequenta. A causa del suo stato si tiene al margine, incontrando ovvie difficoltà nel relazionarsi con gli altri.</p> |
| <p>Evoluzione nei 3 anni di frequenza Nei primi mesi il quadro relazionale si modifica di poco. Nel corso del primo anno dimostra di riconoscere alcuni volti dei compagni, ma non ne ricorda i nomi; successivamente riconosce i volti e ricorda i nomi di due operatori. Racconta gli eventi più importanti del suo passato, mostra interesse e partecipa alle attività cognitive e artistiche organizzate nei laboratori del Centro. Con il tempo si registra un sensibile miglioramento nell'aspetto cognitivo e si orienta facilmente negli spazi del Centro. Nel corso dei suoi tre anni di frequenza riprende a suonare la fisarmonica; compie esibizioni canore nel laboratorio musicale; interpreta una piccola parte in una rappresentazione teatrale imparando a memoria le battute ed affrontando le prove, fino al debutto davanti al pubblico. Dimostra di essere contento ed è ben accetto dal gruppo, commuovendosi in numerose occasioni. Partecipa alla ginnastica dolce mantenendo inalterate le sue condizioni motorie.</p> |

A.C.

| | |
|---------------------------------|--|
| Sesso | Femminile |
| Titolo di studio | Licenza elementare |
| Professione esercitata | Casalinga |
| Nucleo familiare | Vedova, vive sola |
| Iscritta al Centro | All'età di anni 75 |
| Stato psicofisico della persona | Soffre di una grave artrosi, protesi ai due femori, indossa una busto a liste metalliche che le parte dalle ascelle fino alle anche. E' affetta da diabete; ha insufficienza respiratoria. Soffre di depressione a causa della recente scomparsa del figlio. |
| Caratteristiche personali | Di forte personalità, seria, diffidente, con un linguaggio scarno |
| Situazione della famiglia | Vive in appartamento di proprietà nella palazzina in cui abitano due e i suoi figli i quali si mostrano solleciti nei suoi confronti |

| |
|---|
| La persona, iscritta contro voglia dai familiari, si mostra molto titubante sulla sua permanenza |
| La persona è iscritta e frequenta il Centro, prima 3 giorni, poi 5 giorni alla settimana, da 5 anni |
| <p>Situazione iniziale Per mesi mantiene incerta la sua frequenza. Parla prevalentemente del passato e veste a lutto per il decesso del figlio avvenuto tre anni prima. Partecipa passivamente alle attività collettive e si mantiene isolata dal gruppo. Nel pomeriggio chiede di riposare</p> |
| <p>Evoluzione nei 5 anni di frequenza Frequenta tre giorni alla settimana. Taciturna, richiede, più degli altri, l'attenzione degli operatori. Frequenta il corso di ginnastica dolce. Nel corso del primo anno mostra, sul piano relazionale, un modesto interesse per qualche compagna con la quale intrattiene brevi discorsi. Durante il secondo anno chiede di portare la sua frequenza a cinque giorni settimanali, si apparta per riposare sporadicamente, sostituisce il busto metallico con il tradizionale modello a stecche.</p> |

Interrompe il lutto indossando abiti a disegni stampati di colore bianco. Cura più attentamente l'aspetto esteriore. Nei dibattiti interviene spontaneamente esprimendo le sue opinioni.
 Dopo il terzo anno, nel corso del quale si toglie il lutto, pur mantenendo costante la presenza nel laboratorio di sartoria, si interessa anche alle attività di altri laboratori: in quello Musicale, nel quale si esibisce in coro e in assolo, nei giochi di memoria. Frequenta la Cappella.
 Partecipa ai soggiorni estivi allontanandosi da casa per la prima volta da sola.

S.C.

| | |
|---------------------------------|---|
| Sesso | Femminile |
| Titolo di studio | Diploma Istituto Superiore |
| Professione esercitata | Impiegata Ministero delle Finanze |
| Nucleo familiare | Vedova da due anni. Vive con il figlio unico, celibe |
| Iscritta al Centro | All'età di anni 79 |
| Stato psicofisico della persona | E' affetta da un grave enfisema polmonare e bronchite cronica. Vive in uno stato di ansia permanente nei confronti dell'unico figlio, in particolare quando lo sa in viaggio. |
| Caratteristiche personali | Fine, riservata, gentile, isolata. |
| Situazione della famiglia | Amata e apprezzata. Il figlio mostra sofferenza per la sua condizione ansiosa |

La persona viene forzatamente iscritta dal figlio, senza una decisione condivisa.

La persona è iscritta e frequenta il Centro, 5 giorni alla settimana, per 4 anni

Situazione iniziale

Il primo giorno bisbiglia il suo nome e tace per tutto il resto del tempo, risponde sottovoce, a monosillabi, affermando che il parlare l'affatica.

Vive al margine del gruppo, osservandosi intorno, senza dimostrare interessi.

Evoluzione nei 4 anni di frequenza

Nel corso dei primi sei mesi resta in disparte e risponde brevemente, solo se interpellata.

In seguito allarga la propria vita relazionale legandosi ad un paio di compagne, con le quali mantiene contatti anche nel corso dei fine settimana.

Chiede poi di aumentare i giorni di frequenza, portandoli da tre a cinque settimanali.

Nel corso del primo anno la sua vita relazionale si arricchisce, sempre compassata e gentile parla spesso di se stessa, dei suoi cari, si avventura anche in qualche battuta spiritosa, sorride. I suoi rapporti si moltiplicano e mantiene contatti, in casa e fuori con alcuni elementi; telefona da casa e dal Centro agli assenti per informarsi sul loro stato di salute; festeggia al Centro i suoi compleanni e frequenta la Cappella.

Non partecipa al corso di ginnastica dolce ma si impegna in attività motorie di carattere pratico, assumendo volontariamente l'incarico quotidiano di apparecchiare, insieme ad una sua compagna, i circa venti tavoli necessari al pranzo.

Nel corso del secondo e terzo anno di frequenza si incarica di curare la vendita dei manufatti del Centro nella Banca di beneficenza organizzata dal Centro Diurno un paio di volte all'anno. Per le sue "abilità linguistiche" il gruppo le assegna il ruolo di venditrice ufficiale, per il suo modo di descrivere al meglio i prodotti e di contrattare garbatamente con gli acquirenti.

Riporta ai compagni lodi e commenti dei "clienti", incitandoli con suggerimenti e consigli rispetto alle richieste che le vengono avanzate

Si mostra interessata e partecipa con piacere alle attività collettive di natura cognitiva e artistica e alle attività esterne, gite e soggiorni estivi.

D.S.

| | |
|---------------------------------|---|
| Sesso | Maschile |
| Titolo di studio | Licenza elementare |
| Professione esercitata | Lavori manuali |
| Nucleo familiare | Coniugato, dopo il decesso della moglie vive con la figlia coniugata |
| Iscritto al Centro | All'età di anni 88 |
| Stato psicofisico della persona | Mostra discrete condizioni fisiche, una buona autonomia. Appare depresso. |
| Caratteristiche personali | Timido, di carattere mite, manifesta una spiccata sensibilità |
| Situazione della famiglia | Vive con la moglie invalida e carrozzata |

Si iscrive per accompagnare la moglie, di anni 92, invalida

La persona è iscritta e frequenta il Centro, all'inizio 3 giorni poi 5 giorni alla settimana, da 5 anni

Situazione iniziale

E' profondamente toccato dalle serie condizioni di salute della moglie. Le sta vicino per quasi tutto il giorno e la lascia solo se affidata alle cure di un operatore. Parla con discrezione di se stesso e dei disagi sopportati nella sua lunga vita; allude spesso alle sofferenze patite a causa delle pesanti vicissitudini occorse alla sua famiglia d'origine.

Evoluzione nei 5 anni di frequenza

Frequenta tre giorni alla settimana.

Nel corso del primo anno impegna molto del suo tempo accanto alla moglie; si fa apprezzare dal gruppo per la sua mitezza e naturalezza nell'espressione; mostra interesse nelle attività cognitive e interpreta piccoli ruoli nel laboratorio teatrale.

Nel secondo anno di frequenza, al compimento dei 90, a causa della morte della moglie, pensa di ritirarsi ma dietro insistenza della figlia continua a frequentare, rifiuta di frequentare il laboratorio teatrale e prende parte, seppure più passivamente, alle attività di natura cognitiva. Sul piano relazionale rafforza i suoi legami con alcuni compagni stringendo amicizia fino a scambiarsi visite nel corso dei fine settimana.

Nel terzo anno porta la frequenza a cinque giorni, riprende a frequentare il laboratorio teatrale, impara a memoria le battute, affronta sistematicamente le prove, assume il ruolo di un personaggio comico e lo rappresenta in pubblico efficacemente.

Negli anni seguenti mantiene costante la sua attività teatrale, e parla con disinvoltura di se, della sua giornata e degli amici anziani nel corso di varie riprese televisive effettuate nel Centro Diurno. Partecipa alle gite e alle iniziative di mobilità organizzate. Parte con il gruppo per il soggiorno estivo.

Bibliografia

1. Cesa-Bianchi M. Psicologia dell'invecchiamento. Carocci, Roma 1987.
2. Cesa-Bianchi M. Giovani per sempre? L'arte d'invecchiare. Laterza, Roma-Bari 2000.
3. Cristini C, Cesa-Bianchi M. Il centro diurno integrato per anziani. Franco Angeli, Milano 2003.
4. Bozarth J.D. La terapia centrata sulla persona. Sovera, Roma 2001.
5. Scocco P., Trabucchi M. Counseling psicologico e psichiatrico nelle case di riposo. Centro Scientifico Editore, Torino 2007.
6. Scortegagna R. Invecchiare. il Mulino, Bologna 1999.
7. Giovanni Paolo II. Lettera agli anziani. Lev, Città del Vaticano 1999.

Progettazione Centrata sulla Persona e Applicazioni Cliniche di Sistemi Robotici per la Neuroriabilitazione

Human-centred Design and Clinical Application of Robotic Systems for Neurorehabilitation

LOREDANA ZOLLO*, E GALLOTTA**, SILVIA STERZI**, E GUGLIEMELLI*

* CIR - Centro Integrato di Ricerca, Laboratorio di Robotica Biomedica e Biomicrosistemi. ** Clinica di Medicina Fisica e Riabilitazione. Università Campus Bio-Medico di Roma

Premessa L'introduzione dei sistemi robotici nello scenario applicativo della terapia neuroriabilitativa poggia sulla potenzialità intrinseca di tali sistemi di realizzare un approccio terapeutico strutturato, ripetitivo ed intensivo, basato sul ruolo centrale del paziente in tutte le fasi dell'esercizio riabilitativo e capace di promuovere la riorganizzazione corticale, ad esempio in seguito ad un evento ictale o altre patologie neuromotorie. Ulteriore caratteristica dell'apparecchiatura robotica è la possibilità di monitorare e registrare in modo quantitativo le prestazioni del paziente in fase di esecuzione dello specifico task motorio. I dati acquisiti consentono di definire il trattamento riabilitativo più appropriato per ogni singolo paziente e di fornire un'evidenza empirica per studi di base sulla neuroplasticità. Il successo di queste tecnologie dipende in modo evidente dalla capacità dei progettisti di sviluppare macchine in grado di operare in perfetta simbiosi con il paziente, adattando il livello di assistenza fornito alle capacità residue di ogni singolo soggetto, evitando qualsiasi rischio e coniugando efficacia della terapia con semplicità e flessibilità d'uso del sistema.

In questo lavoro, viene presentato un approccio progettuale "centrato sulla persona" per lo sviluppo di sistemi per la riabilitazione robot-mediata e sono delineate le prospettive e le ricadute assistenziali dell'applicazione clinica di tali sistemi fornendo una panoramica dei principali risultati in questo ambito a livello internazionale e riportando un esempio concreto di sperimentazione clinica di una macchina robotica per terapia motoria dell'arto superiore. Gli studi e la sperimentazione clinica finora condotti sulla neuroriabilitazione robot-mediata da un lato permettono di prefigurare interessanti scenari di riabilitazione in condizioni ecologiche e di tele-riabilitazione; dall'altro lato dischiudono prospettive di innovazione radicale nell'approccio terapeutico basate sul collegamento sempre più stretto tra robotica e neuroscienze.

Parole Indice Robotica. Neuroriabilitazione

Background *The introduction of robotic systems in the rehabilitation scenario enables a new therapeutic approach. Such approach is highly repetitive, intensive, structured, based on the central role of the patient all along the different phases of the motor exercise so to effectively promote cortical reorganization in patients affected by stroke or other neuromotor pathologies [1]. Another very important feature of the rehabilitation robotic systems is the possibility to provide quantitative, very accurate measurements about the patient performance during the execution of each single motor task. Such quantitative data could be used for rigorous and objective assessment of the therapeutic approach as well as an important empirical evidence to be used for basic research studies on neuroplasticity phenomena. The successful introduction of these technologies is strictly dependent on the possibility to design machines able to operate in perfect symbiosis with the patients, adapting the level of external assistance to the residual abilities of the patient. Also safety, easiness of use and flexibility are key factors of these systems for their rapid penetration in the rehabilitation arena.*

In this work, we first present a general, human-centred approach for the design of rehabilitation robotic systems. Then, perspectives for clinical applications and impact on nursing activities in rehabilitation centres are presented and briefly discussed, together with an extended overview of the most advanced research results and an example of clinical application of robotic technologies to post-stroke patients that is currently ongoing at the authors' labs. In the final part of the paper it is shown how the studies and the clinical experience currently carried out in the field of robot-aided neuro-rehabilitation open on one hand interesting rehabilitation scenarios based on ecological conditions and telerehabilitation, and on the other hand new perspectives of real breakthrough in the therapeutic approach, based on the growing synergy between robotics and neuroscience.

Index Terms Robotics. Neuro-rehabilitation

Il lavoro spetta in pari misura a tutti gli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. Eugenio Guglielmelli
 Università Campus Bio-Medico
 Via Álvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma, Italy
 E-mail e.guglielmelli@unicampus.it

Introduzione

Le macchine per l'attività motoria assistita stanno conoscendo negli ultimi anni un notevole sviluppo tecnologico con applicazioni che spaziano dal fitness e dall'allenamento sportivo, alla prevenzione e al contrasto del decadimento delle prestazioni sensoriomotorie tipico della longevità, fino alla medicina fisica e riabilitativa, con particolare riferimento alla terapia di patologie neuromotorie (neuroriabilitazione) e alla assistenza personale.

Le macchine attualmente utilizzate nella maggior parte delle palestre sportive o riabilitative integrano un numero crescente di sensori dedicati alla percezione di tipo sia *propriocettivo*, in particolare per la misura di grandezze caratterizzanti le traiettorie delle componenti mobili della macchina (e indirettamente spesso anche degli arti del paziente), sia *esterocettivo*, per la misura di grandezze relative all'interazione fisica con il corpo umano (forze), ma anche per il monitoraggio delle prestazioni motorie e cognitive e di alcuni parametri fisiologici dell'utilizzatore della macchina stessa. Tali macchine tendono quindi sempre più a diventare dei sistemi *meccatronici*, dotati di unità di elaborazione, che permettono di processare le informazioni raccolte durante l'esercizio motorio e, in alcuni casi più avanzati, di sottosistemi di controllo attivo dell'esercizio, che risulta così ampiamente personalizzabile, anche in tempo reale, in funzione delle condizioni soggettive del singolo utilizzatore e della strategia di allenamento motorio di interesse.

Ad una analisi superficiale, l'evoluzione di tali sistemi verso veri e propri sistemi robotici, dotati cioè di attuatori e quindi di gradi di libertà non più controllabili solo sulla base dell'interazione fisica con l'utilizzatore, ma anche tenendo conto di istruzioni pre-programmate e di una elaborazione intelligente dei flussi percettivi disponibili durante l'esercizio, potrebbe sembrare una innovazione di tipo sostanzialmente incrementale, finalizzata esclusivamente al miglioramento dell'efficienza, delle funzionalità e della versatilità di questo tipo di macchine per insegnare i bisogni di un mercato in forte espansione.

Al contrario, una analisi più approfondita delle potenzialità di questi sistemi [1] rispetto alle attuali conoscenze neuroscientifiche, ed in particolare dei meccanismi di neurogenesi e di plasticità cerebrale alla base dell'apprendimento motorio e del recupero funzionale successivo a lesioni cerebrali [2], evidenzia l'opportunità di contribuire con le tecnologie robotiche ad una reale discontinuità nelle procedure cliniche attualmente utilizzate per il trattamento neuroriabilitativo. Tale affermazione si basa essenzialmente sulle recenti evidenze in campo neuroscientifico che hanno permesso di dimostrare che l'esercizio fisico frutto di movimenti volontari:

- promuove il recupero funzionale dopo lesioni traumatiche del sistema nervoso centrale [3], stimolando a tale livello anche il processo di neurogenesi [4];
- stimola un meccanismo che a sua volta promuove la plasticità neurale [5].

Terapie motorie basate su esercizi in cui il paziente subisce passivamente l'intervento del neuroriabilitatore, in assenza o con un limitato coinvolgimento delle strutture di alto livello del nostro sistema nervoso preposte alla immaginazione, pianificazione e coordinazione sensoriomotoria del movimento, si ritiene possano tradursi, a parità di altri fattori, in una bassa efficacia clinica dell'intervento di recupero funzionale rispetto ai reali margini di miglioramento del paziente. Per massimizzare il recupero funzionale del paziente, la ricerca in neuroriabilitazione si sta quindi sempre più concentrando su percorsi di recupero funzionale che privilegino esercizi motori basati su movimenti volontari e finalizzati, spesso contestualizzati in scenari di attività di vita quotidiana. Tuttavia, la presenza di deficit gravi del sistema neuromotorio che impediscano al paziente di controllare attività motorie fondamentali come il mantenimento della postura eretta, la deambulazione, il semplice posizionamento del braccio e della mano nello spazio può fortemente limitare le possibilità di applicazione di paradigmi riabilitativi basati sul contributo attivo del paziente stesso sulla base delle tecnologie attualmente disponibili.

Da questa prospettiva, appare chiaro come la disponibilità di macchine robotiche per la terapia motoria possa consentire anche a soggetti con abilità residue minime di essere assistiti per iniziare e completare un compito motorio a partire da un diretto monitoraggio dell'intenzione di moto e quindi con un effettivo coinvolgimento delle strutture cerebrali preposte alla generazione delle strategie di moto ad alto livello, in maniera del tutto assimilabile alla situazione del controllo del movimento volontario.

La progettazione di macchine robotiche per la neuroriabilitazione deve quindi sempre avere come presupposto fondamentale e requisito funzionale prioritario la *centralità* del ruolo attivo del paziente, piuttosto che la mera trasposizione al contesto riabilitativo dei, pur importanti, vantaggi tipicamente offerti dalle tecnologie robotiche, quali la estrema accuratezza nel controllo del moto, la ripetibilità, la programmabilità, l'adattabilità, la possibilità di delegare alla macchina compiti sgradevoli riducendo i rischi di patologie professionali per l'operatore umano, la registrazione di misure quantitative sulla prestazione motoria del paziente e molti altri ancora.

Uno schema funzionale generale di un sistema per la terapia motoria robot-mediata è rappresentato in Fig. I.1.

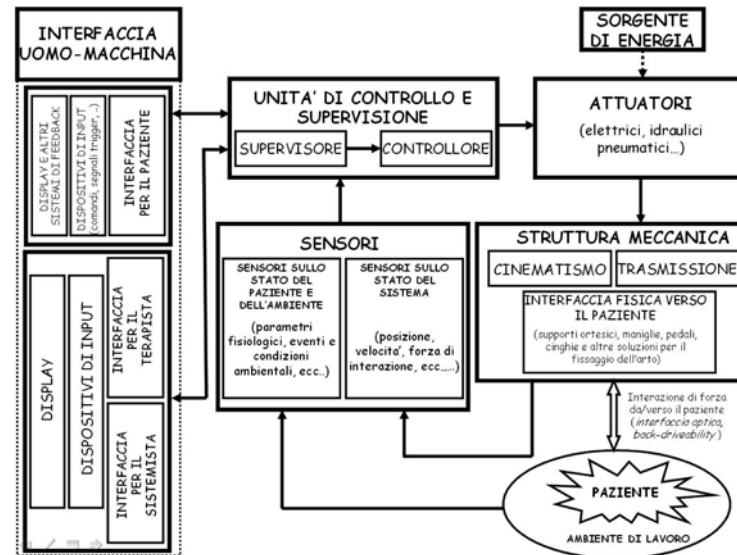


Fig. I.1. Architettura funzionale tipica di una macchina robotica per neuroriabilitazione

Come è logico attendersi quando si tratta di tecnologie per l'automazione, l'introduzione di sistemi robotici nello scenario neuroriabilitativo e assistenziale implica una radicale revisione del ruolo dei soggetti in campo (paziente, terapeuta, infermiere), da cui discende successivamente una specifica allocazione delle necessarie funzionalità alla nuova componente tecnologica, la macchina per assistenza o per terapia moto-

ria *robot-mediata* o *assistita da robot*, e la conseguente definizione dei requisiti e delle specifiche per la sua progettazione. Si consideri per esempio in ambito assistenziale il robot RI-MAN in Fig. I.2., un sistema tecnologico avanzato pensato per essere un robot altamente interattivo in grado di operare a stretto contatto con il soggetto umano in compiti di assistenza o cura personale [6].

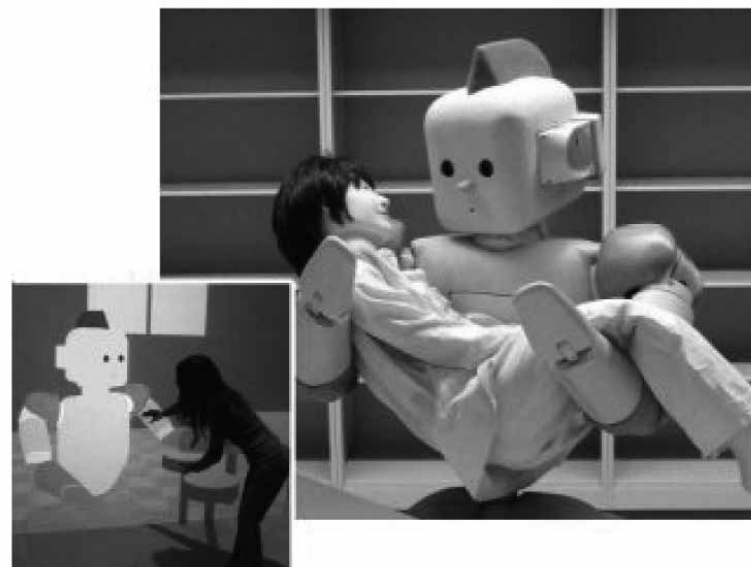


Figura I.2. Soft Human-Interactive Robot, RI-MAN

Dall'altro lato, in ambito riabilitativo, merita menzionare come, rispetto alla situazione che si riscontra più frequentemente negli scenari d'uso delle macchine robotiche, in cui il terapeuta si limita *durante* l'esercizio ad una supervisione esterna ed interviene prevalentemente *prima* e *dopo* l'esercizio per analizzare le prestazioni e riprogrammare opportunamente la macchina, sono stati proposti recentemente sistemi che, pur rendendo il paziente capace di svolgere autonomamente il compito motorio da eseguire, lasciano al contempo la possibilità al terapeuta di accedere all'arto del paziente per integrare l'esercizio con un intervento manuale di tipo correttivo o integrativo rispetto al comportamento del sistema paziente-macchina.

Due esempi paradigmatici di tali diversi possibili approcci, sviluppati per la terapia robot-mediata in compiti motori di deambulazione, sono il sistema LOKOMAT [7], presentato in Figura I.3 (a) e il sistema KINEASSIST, presentato in Figura I.3 (b) [8]. Nel primo caso, la macchina e il paziente sono inaccessibili al terapeuta durante lo svolgimento dell'esercizio che viene eseguito in ambiente fortemente strutturato; nel secondo caso, alla macchina viene affidato il compito di sostenere posteriormente e aiutare parzialmente il paziente durante l'al-

zata, la seduta e nell'impostazione della direzione e velocità di deambulazione senza controllare direttamente le sinergie tra i diversi distretti motori, ma consentendo al terapeuta di accedere direttamente per interventi manuali sugli arti inferiori del paziente che si muove liberamente sul terreno. Ovviamente i due sistemi possono presentare differenti indicazioni terapeutiche per pazienti con livelli di compromissione di diversa gravità, ma trovano entrambi applicazione su una ampia casistica di patologie per le quali solo una estesa sperimentazione clinica potrà rivelare quale approccio si rivelerà effettivamente più efficace, per quali patologie e a quali condizioni. Da questi esempi si può facilmente dedurre la fondamentale importanza per il successo della progettazione e della applicazione di una macchina per neuroriabilitazione che riveste una attenta analisi iniziale dello scenario d'uso finalizzata ad una corretta identificazione e allocazione del ruolo di tutti gli attori del processo riabilitativo, in particolare del paziente, del terapeuta e quindi della macchina. Tale analisi deve essere svolta dal bioingegnere attingendo anche alle conoscenze e ai metodi tipici dell'ingegneria dei *Fattori Umani*.



(a) Il sistema LOKOMAT (Hocoma AG)



(b) Il sistema KINEASSIST (IDEO, Usa)



Figura I.3. Esempi di sistemi robotici per la terapia robot-mediata dell'arto inferiore

Sulla base delle precedenti considerazioni appare evidente come la ricerca per lo sviluppo di macchine robotiche per la neuroriabilitazione sia, da un lato, strettamente collegata alla ricerca in neuroscienze e, dall'altro lato, rappresenti una concreta opportunità per l'applicazione di un approccio progettuale di tipo genuinamente biorobotico. Il disegno e la realizzazione di tali macchine richiede un gruppo fortemente multidisciplinare composto da neuroscienziati, fisiatristi, terapisti, infermieri e bioingegneri che collaborino strettamente fin dalla definizione delle specifiche funzionali tecniche della macchina, cercando di soddisfare i requisiti neurofisiologici e aspirando ad integra-

re nel modo più funzionale e meno invasivo possibile il sistema artificiale con il sistema naturale [9], [10]. Proprio questa "simbiosi" tra il movimento del paziente e della macchina è uno degli obiettivi di ricerca che caratterizza lo sviluppo di tutte le diverse tipologie di macchine per la terapia motoria robot-mediata, che tipicamente possono essere classificate in due tipologie fondamentali:

- macchine *esoscheletriche*, definite come sistemi indossabili per i quali le traiettorie dei singoli giunti della macchina *approssimano* le traiettorie degli omologhi giunti dell'arto sulle quali la terapia riabilitativa ha l'obiettivo di intervenire;

- macchine *operative* (nel caso dell'arto superiore spesso riferite in letteratura con il termine di *manipolandi*), definite come sistemi nei quali la traiettoria dell'effettore (tipicamente una maniglia o un pedale) nello spazio operativo coincide con quella della mano o del piede, ma le traiettorie dei singoli giunti della macchina non coincidono necessariamente con le traiettorie dei singoli giunti dell'arto.

In questo lavoro sono brevemente presentati i principi di progettazione biomeccatronica di una macchina robotica per riabilitazione con particolare riferimento ai sistemi attualmente in dotazione presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma. E' inoltre descritta l'applicazione clinica di tali dispositivi come derivante sia da studi precedenti riportati in letteratura che dalla sperimentazione clinica su pazienti post-ictali attualmente in corso presso il Campus Bio-Medico.

Problema

1.1 Progettazione biomeccatronica di una macchina robotica per riabilitazione

Dal punto di vista progettuale, una delle principali sfide poste dai sistemi robotici per la neuroriabilitazione è il fatto che siano macchine che, a differenza dei robot industriali e di molti altri sistemi robotici avanzati e di servizio, sono destinate ad operare *costantemente* in condizioni di moto vincolato, in particolare in presenza di vincoli derivanti dall'accoppiamento meccanico diretto tra la macchina e una parte o l'intero arto del paziente interessato dal trattamento riabilitativo.

Si tratta quindi di un approccio progettuale necessariamente di tipo *top-down* che deve partire dalla caratterizzazione e dalla modellazione del comportamento umano e dalla identificazione dei possibili schemi di interazione uomo-macchina per arrivare fino alla progettazione meccatronica della macchina, nell'ambito della quale la modellazione dinamica del corpo umano, il disegno e lo sviluppo del sistema di controllo intervengono nel disegno meccanico a livello sia di ottimizzazione dei parametri meccanici che di definizione del tipo e del posizionamento dei sensori di cui è necessario dotare la macchina per controllarne opportunamente le prestazioni cinematiche e dinamiche.

La progettazione di macchine per la neuroriabilitazione consiste in due passaggi fondamentali, rispettivamente corrispondenti a una prima fase di accurata caratterizzazione e modellazione del sistema biologico di riferimento tramite gli strumenti e i metodi propri della bioingegneria e ad una seconda fase di successiva progettazione meccatronica vera e propria della macchina in cui vengono definite le specifiche funzionali e tecniche di dettaglio e vengono definiti e disegnati tutti i

componenti del sistema in termini di interfacce, struttura meccanica, attuatori, sensori e unità di controllo e supervisione. Lo scenario applicativo per il quale il robot è concepito fornisce requisiti tecnico-funzionali sia per la meccanica che per il controllo della macchina. Il progettista dovrà poi operare le scelte delle specifiche soluzioni per il cinematismo, l'attuazione, la trasmissione e i sensori in modo strettamente coordinato con la scelta e il disegno della legge di controllo che si ipotizza di volta in volta di applicare.

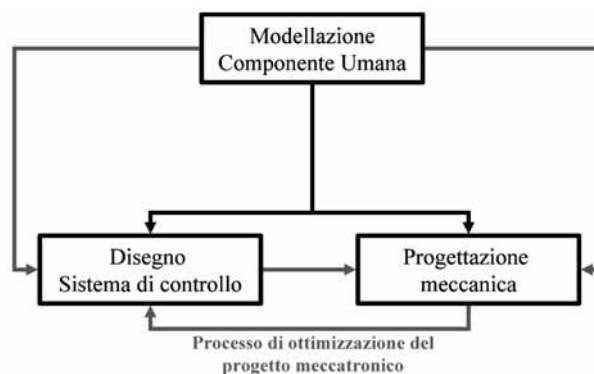


Figura II.1. Schema funzionale della progettazione biomeccatronica di una macchina robotica per riabilitazione

I sistemi robotici per la terapia robot-mediata operano sempre a stretto contatto fisico con l'utente. Dunque, ruolo fondamentale nella fase di progettazione tecnica delle macchine robotiche per la neuroriabilitazione è la formulazione della strategia di controllo di interazione. Le strategie di controllo utilizzate in ambiente industriale spesso non rispondono adeguatamente ai requisiti dettati dal contesto applicativo in esame [11]-[15]. Il motivo principale è che nel campo della riabilitazione motoria, la stretta interazione tra il robot e l'uomo non è un evento occasionale, come in molte applicazioni industriali o di robotica di servizio, ma è un requisito funzionale intrinseco. Il sistema di controllo di macchine operative o esoscheletriche per terapia motoria deve pertanto esser dotato di un elevato grado di adattabilità in aggiunta agli altri requisiti base di sicurezza nell'interazione, portabilità e flessibilità [16]-[18] e gestire l'interazione tra il robot, il paziente e il terapeuta, almeno nelle quattro principali modalità di funzionamento, adattandosi alle capacità di moto residue di ciascun paziente:

- **Passiva:** il paziente non è in grado di iniziare e portare a termine un compito in modo autonomo e il robot guida attivamente l'arto del paziente.

- **Attiva-assistita:** il paziente può realizzare movimenti incipienti, ma non è in grado di portare a compimento il movimento fino a un punto target. In questo caso, il robot deve intervenire per assistere il completamento del compito.
- **Attiva resistente:** il paziente può iniziare ed eventualmente completare il compito motorio, ma il robot interviene applicando disturbi, ad esempio tramite generazione di campi di forze, che servono ad aumentare l'efficacia clinica dell'esercizio riabilitativo, ad esempio per favorire un recupero progressivo del tono muscolare.
- **Attiva-vincolata:** caso particolare delle modalità di tipo attivo in cui, oltre a generare una eventuale azione di assistenza o resistenza al moto dell'arto, l'azione del robot è anche indirizzata a mantenere l'organo terminale, e quindi la mano del paziente, su una traiettoria predefinita.

In particolare, l'introduzione delle macchine robotiche in campi applicativi diversi da quello industriale, quale può essere l'ambito biomedico (ossia, la chirurgia, la terapia motoria, l'assistenza personale a disabili e anziani, la protesica), ha reso ancora meno trascurabili parametri quali la variabilità dello spazio di lavoro, la sicurezza nell'interazione fisica e l'adattabilità del robot nel controllo di interazione, richiedendo una riformulazione e un riadattamento sempre più marcato delle leggi di controllo di interazione tradizionali. In conclusione anche da questa prospettiva, la ricerca in neuro-robotica può schiudere importanti prospettive

per lo sviluppo di nuovi approcci e strumenti di controllo dell'interazione che devono essere opportunamente integrati dal progettista, da un lato, con il modello dell'arto ricavato e, dall'altro lato, con le caratteristiche meccaniche fondamentali di una macchina per neuroriabilitazione.

I.II Macchine robotiche InMotion² e InMotion³

I sistemi robotici per la riabilitazione motoria di cui è dotato il Laboratorio di Robotica Biomedica dell'Università Campus Bio-Medico di Roma sono due macchine operative InMotion² e InMotion³ (Figura II.2.), disegnate presso il Massachusetts Institute of Technology di Boston ed ingegnerizzate dalla Interactive Motion Technology, Inc. Entrambe le macchine presentano un effettore che guida il paziente nell'esecuzione di specifici movimenti dosando il livello di interazione compensando i deficit motori del paziente e stimolandone la componente residua.

Il sistema InMotion² permette al paziente movimenti della spalla e del gomito. Tramite uno spazio di lavoro che consente normali movimenti di moto punto-punto, il sistema muove, guida e perturba il braccio umano, registrando le grandezze cinematiche e dinamiche come posizione, velocità e forza applicata.

Il sistema è costituito da un manipolatore planare a 2 gradi di libertà in configurazione SCARA che consente i movimenti dei giunti di gomito e spalla. Questa configurazione soddisfa i vincoli stringenti di peso, basso attrito ed inerzia dell'organo terminale del robot.



Figura II.2. Le due piattaforme robotiche installate presso l'Università Campus Bio-Medico.

Il sistema è stato progettato per generare determinati intervalli di forza rigidità e impedenza dell'organo terminale. Altri requisiti sono la reversibilità, lo spazio di

lavoro, la visibilità per il paziente e accessibilità da parte del terapeuta. I terapeuti hanno accesso a librerie di "video games" che impegnano il paziente in maniera opportu-

na rispetto al livello di disabilità. Il sistema RTLinux fornisce porte di comunicazione dei dati tra il kernel e l'utente, rendendo in grado il sistema LKM di scambiare dati con i normali processi Linux per operazioni di controllo ingresso/uscita.

Il sistema InMotion³ è progettato per allenare la parte distale dell'arto superiore (polso); è un dispositivo a 3 gradi di libertà disegnato per essere montato sulla parte terminale del braccio robotico InMotion² oppure per essere utilizzato come sistema stand-alone per la riabilitazione del polso. Un meccanismo differenziale montato su una struttura a parallelogramma e attuato tramite motori con motoriduttori fornisce al polso tre gradi di moto: flessione-estensione, adduzione-abduzione, pronazione-supinazione. E' possibile variare il livello di assistenza al paziente tramite un'impedenza rotazionale programmabile.

1.III Esempi di protocolli clinici

Attualmente presso l'Università Campus Bio-Medico è in corso una sperimentazione clinica sulle due macchine Inmotion² e Inmotion³, in collaborazione con il Burke Rehabilitation Hospital di New York ed il Massachusetts Institute of Technology (MIT) di Boston. La sperimentazione ha l'obiettivo di indagare quale sia il trattamento sensitivo-motorio che ottimizzi il recupero ed in particolare in che modo l'ordine di esecuzione di movimenti prossimali (spalla-gomito) rispetto a movimenti distali (polso) lo influenzi.

I pazienti reclutati presentano un deficit dell'arto superiore per un singolo evento ictale unilaterale nella corteccia motoria o nei gangli della base avvenuto da almeno sei mesi prima dell'inserimento nella sperimentazione [14]. I criteri di inclusione prevedono un punteggio medio della Motor Power Scale (MP) $\geq 1/5$ e $\leq 3/5$ (oppure Fugl-Meyer (FM) ≥ 7 e ≤ 36) e condizioni cliniche stabili, durante tre sedute di valutazione pre-trattamento. La valutazione funzionale, ottenuta attraverso la somministrazione delle scale FM e MP, in tre diverse sedute prima dell'inizio del trattamento robot assistito è mirata ad evitare il cosiddetto "Hawthorne effect", e cioè un incremento delle prestazioni motorie che alcuni soggetti mostrano prima dell'inizio del trattamento per il coinvolgimento nello studio. Per questo motivo nessun soggetto viene incluso nella sperimentazione se nelle tre sedute di valutazione delle performances motorie pre-trattamento non mostra un *plateau* del grado di disabilità. Una volta inclusi nella sperimentazione i pazienti vengono valutati all'inizio, a metà e alla fine del ciclo di trattamento e con follow up a tre mesi utilizzando scale di valutazione clinica e funzionale (FM, MP, Wolf Motor Function Test, Stroke Impact Scale) e con test motori rilevati delle due macchine. I pazienti ricevono, nell'arco del-

l'intera sperimentazione, 36 sessioni (3 volte la settimana per 12 settimane complessive) di trattamento robot assistito; inoltre, i pazienti sono valutati prima, durante e dopo il ciclo di trattamento e a 3 mesi dal termine. Ogni sessione di trattamento, della durata di circa 1 ora, consiste in una serie di movimenti punto-punto assistiti dai robot riabilitatori, che possono aiutare sia a compiere il movimento sia a contrastarlo, a seconda delle differenti capacità motorie del paziente. L'esperimento è strutturato come un videogioco, costituito da 20 gruppi di movimenti, ognuno formato da 16 movimenti punto-punto. Ciascun gioco dura da 10 a 15 minuti, a seconda del tempo impiegato ad effettuare il movimento (Figura II.3.). Una seduta tipica di trattamento è costituita da 3 giochi, con un breve intervallo tra un gioco e l'altro, per una durata complessiva di circa un'ora.

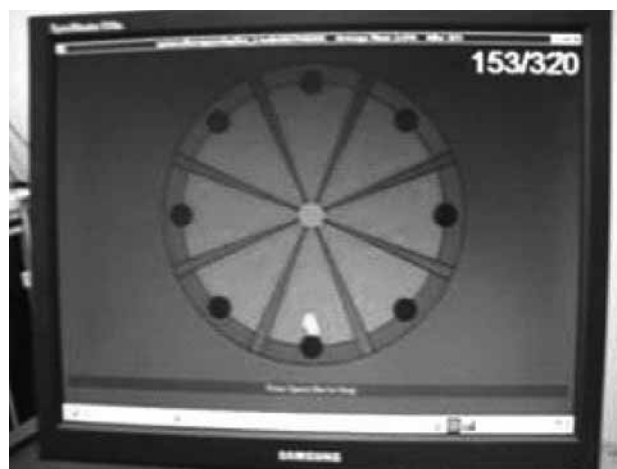


Figura II.3. Interfaccia grafica durante l'esecuzione dell'esercizio riabilitativo

Lo studio clinico prevede il reclutamento di 40 pazienti/anno, divisi in maniera casuale in 2 gruppi di lavoro differenti:

- i pazienti del gruppo A sottoposti a 18 sessioni di riabilitazione del distretto prossimale (spalla-gomito) seguite da altre 18 sessioni per il distretto distale (polso);

- i pazienti del gruppo B, seguiranno un percorso riabilitativo inverso, esercitando prima il polso per 18 sessioni e successivamente spalla e gomito per 18 sessioni.

Il confronto dei dati tra i due gruppi permetterà di analizzare se e in che modo viene influenzata la riabilitazione dell'arto superiore a seguito di lesione ictale.

1.IV Risultati

L'applicazione di un approccio biomeccatronico alla progettazione di una macchina robotica per riabilitazione ha come fase fondamentale la modellazione della

macchina robotica e del sistema biologico (nella fattispecie l'arto superiore) interagenti tra di loro. Ciò al fine di creare uno strumento ingegneristico per la valutazione delle prestazioni e l'ottimizzazione del progetto, variando agevolmente i parametri meccanici e di controllo sulla base delle prestazioni del sistema accoppiato.

In Figura III.1. è mostrata l'interfaccia grafica di un simulatore sviluppato in Matlab/Simulink [10] presso il Laboratorio di Robotica Biomedica dell'Università Campus Bio-medico che modella il comportamento dinamico del sistema InMotion² [19]-[22] interagente con un soggetto umano e consente di valutare le prestazioni di diverse strategie di controllo di interazione della macchina durante la terapia con pazienti a diversi livelli di abilità residue.

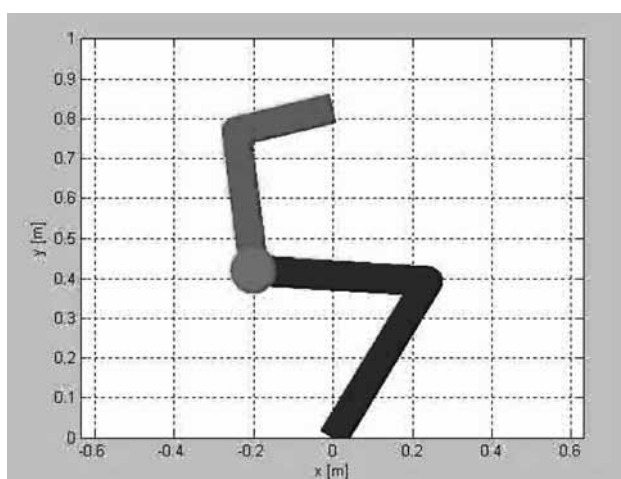


Figura III.1. Interfaccia grafica del simulatore del sistema robotico MIT-Manus interagente con un soggetto umano. In alto è rappresentato il robot e in basso il braccio umano. Il braccio umano interagisce con il robot tramite la maniglia che collega i due bracci.

In Figura III.2. invece è raffigurata l'interfaccia grafica di un secondo simulatore, sviluppato con il software multibody ADAMS/LifeMOD che consente sia una modellazione fine della meccanica della macchina sia una accurata modellazione biomeccanica della componente biologica [23]. Il valore aggiunto rispetto al simulatore in Figura III.1. è dal un lato di consentire una ottimizzazione della parte meccanica oltre che del controllo del progetto biomeccatronico del sistema robotico, dall'altro di pianificare una terapia personalizzata per ogni singolo paziente sulla base di opportuni database antropometrici e valutarne gli effetti tramite la misura di parametri cinematici e dinamici anche non direttamente misurabili dalla macchina durante la terapia. In partico-

lare, la modellazione dell'interazione tra braccio umano e braccio robotico durante l'esecuzione di un tipico esercizio riabilitativo di moto punto-punto in otto direzioni differenti (come mostrato in Figura II.3.) ci ha consentito di valutare il recupero nei range di moto delle articolazioni di spalla e di gomito del paziente a seguito della somministrazione della terapia, parametri questi non direttamente misurabili tramite i sensori della macchina InMotion².



Figura III.2. Interfaccia grafica del simulatore biomeccanico ADAMS/LifeMOD che modella il sistema robotico InMotion² interagente con un soggetto umano.

Infine, per quanto riguarda i risultati finora disponibili sulla somministrazione di una terapia riabilitativa robot-mediata a pazienti post-ictali, si riportano qui brevemente i dati su due studi clinici riportati in letteratura sull'utilizzo della piattaforma Inmotion² con pazienti acuti e con pazienti cronici.

Il primo studio [24] ha visto la partecipazione di 96 pazienti reclutati entro 3 settimane dallo stroke, di questi 56 sono stati trattati con approccio tradizionale e terapia robotica, 40 sono entrati nel gruppo di controllo e sono stati trattati solo con approccio tradizionale. Al primo gruppo è stata somministrata 1 ora aggiuntiva la settimana di terapia robotica, mentre il gruppo di controllo, con la stessa durata e frequenza, ha utilizzato il robot senza assistenza e quindi solo come feedback visivo. La durata media del trattamento è stata di 3 settimane e mezzo. Come riportato in tabella, risulta che il gruppo a cui è stata somministrata la terapia robot-assistita ha mostrato un miglioramento significativo rilevato dalle scale di valutazione utilizzate nella sperimentazione: Fugl Meyer (FM); Motor Status Score (MSS) Motor Power (MP).

| Gruppo | FM (max=42) | MSS (max=40) | MP (max=20) |
|--------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Robot | 6.6 ± 1.0 | 8.6 ± 0.9 | 4.1 ± 0.4 |
| controllo | 4.9 ± 0.8 | 3.4 ± 0.5 | 2.2 ± 0.3 |
| significatività <i>p</i> | NS | <0.001 | <0.005 |

Tabella 1. Risultati del trattamento di 96 pazienti con robot

Il secondo studio [25] ha riguardato 20 pazienti, la distanza temporale media dall'evento ictale è stata di 31 mesi. I soggetti hanno ricevuto 1 ora di trattamento robotico 3 volte a settimana per 6 settimane. Prima di effettuare il trattamento sono state somministrate ogni 2 settimane, per un mese, scale di valutazione clinica (FM, MSS, MP e la Modified Asworth Scale) per valutare la capacità motoria dell'arto superiore dei soggetti coinvolti. Le stesse scale sono state poi utilizzate per valutare i pazienti a 3 e a 6 settimane dall'inizio del trattamento robot assistito. I risultati dello studio mostrano che i miglioramenti dei valori della FM, del MSS e del MP sono statisticamente significativi. La riduzione del tono indotta dalla terapia robot assistita non è stata statisticamente significativa.

Nei due lavori esaminati è emerso che l'utilizzo dei robot per la riabilitazione dell'arto superiore in soggetti con esiti di stroke si è dimostrata efficace nel favorire il recupero sia nel paziente cronico che nel paziente acuto. Lo studio in corso, invece, sfrutta la possibilità di registrare quantitativamente la performance motoria dei pazienti in termini di tempo di esecuzione del task, valori forza/coppia e di rappresentare graficamente il movimento eseguito per indagare aspetti dell'intervento riabilitativo ancora da verificare come l'intensità ottimale dell'esercizio e la durata del trattamento. Altri aspetti come il ruolo del terapeuta, il grado di soddisfazione e la tollerabilità da parte del paziente sono oggetto di studio, sebbene non espressamente previsti dal protocollo. I risultati dello studio in corso potranno essere analizzati una volta conclusa la sperimentazione.

Conclusioni

L'introduzione di nuove tecnologie nello scenario neuroriabilitativo renderà rapidamente obsoleti i metodi di terapia e di valutazione funzionale delle condizioni del paziente basati sull'intervento manuale del terapeuta e su una osservazione qualitativa del comportamento umano e la rapida somministrazione di questionari. La quanti-

tà e la varietà di informazioni acquisibili sulle prestazione motorie durante l'esecuzione del compito motorio è tale da aprire scenari completamente nuovi anche su questo fronte, ma che richiederanno sicuramente molto tempo e molta collaborazione tra medici (fisiatri, neurologi, ecc.), bioingegneri e personale assistenziale per mettere a punto dei metodi efficaci e efficienti in grado di soppiantare gli strumenti di terapia e di valutazione attualmente diffusi, peraltro in modo molto frammentato.

Da un lato, il ruolo centrale del paziente nel nuovo paradigma terapeutico robot-assistito permette di prefigurare interessanti scenari di riabilitazione in condizioni ecologiche, di tele-riabilitazione al di fuori di centri clinici specializzati o direttamente a casa dei pazienti. Tali scenari richiederanno una radicale riorganizzazione delle attività mediche e assistenziali nei centri di riabilitazione al fine di permettere il coordinamento efficace di terapie e sedute valutative svolte con la partecipazione diretta dei pazienti presenti presso la struttura o collegati da punti di trattamento remoti.

Dall'altro lato, il sempre più stretto collegamento tra il progresso scientifico nel campo della robotica e in quello delle neuroscienze dischiude prospettive di innovazione radicale nell'approccio terapeutico, abilitando soluzioni altrimenti non perseguibili. Da questa prospettiva appare particolarmente interessante il collegamento sempre più stretto tra l'applicazione di strumenti robotici e di tecnologie delle neuroimmagini in campo riabilitativo. Basti qui citare a titolo esemplificativo, i numerosi tentativi già avviati per lo sviluppo di sistemi robotici per la terapia motoria direttamente utilizzabili in modo combinato con sistemi di risonanza magnetica funzionale (fMRI), di magnetoencefalografia (MEG) e altri ancora al fine di permettere un monitoraggio in tempo reale delle modifiche neuroplastiche indotte dall'esercizio motorio assistito. Quale possa essere il ruolo degli operatori medici e assistenziali in scenari così avanzati è una tematica in sé interessante che richiederà uno sforzo di ricerca organizzativa e di valutazione dell'impatto di tali tecnologie nel prossimo futuro.

Bibliografia

1. Dario P, Guglielmelli E, Carrozza MC, Micera S, Didiro L, Pisano F. Sistemi robotici e meccatronici per la neuroriabilitazione. *Bioingegneria della Postura e del Movimento*. A. Cappello, A. Cappozzo, P.E. di Prampero, Patron Ed., 2003; 465-493.
2. Nudo RJ, Friel KM. Cortical plasticity after stroke: implications for rehabilitation. *Revue Neurologique*, Paris, 1999.
3. Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J Neurosci* 1999; 19: 10153-10163.
4. Kempermann G, Van Praag H, Gage FH. Activity-dependent regulation of neuronal plasticity and self repair. *Prog Brain Res*. 2000; 127: 35-48.
5. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol*. 2002; 88 (5): 2187-95.
6. Onishi M, Luo Z, Odashima T, Hirano S, Tahara K, Mukai T. Generation of Human Care Behaviors by Human-Interactive Robot RI-MAN. *IEEE International Conference on Robotics and Automation 2007* 10-14 April, Rome, Italy; 3128 – 3129.
6. Colombo C, Joerg M, Scherier R, Dietz V. Treadmill training of paraplegic patients with a robotic orthosis. *J. Rehabil Res Dev* 2000; 37: 229-240.
8. Peshkin M, Brown DA, Santos-Munné JJ, Makhlin A, Lewis E, Colgate JE, et al. KineAssist: A robotic overground gait and balance training device. *Proceedings of the 2005 IEEE 9th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR) 2005* June 28 - July 1, Chicago, IL, USA.
9. Reinkensmeyer D, Hogan N, Krebs HI, Lehman SL, Lum PS. *Rehabilitators, Robots and Guides: New Tools for Neurological Rehabilitation*. In: *Biomechanics and Neural Control of Posture and Movement*. J. Winters and P. E. Crago, eds. Springer-Verlag, Berlin; 2000: 516–534.
10. Formica D, Zollo L, Guglielmelli E. Torque-Dependent Compliance Control in the Joint Space for Robot-Mediated Motor Therapy. *ASME Journal of Dynamic Systems, Measurement and Control* 2005; 128: 152-158.
11. Simons J, Van Brussel H. In *Robotic Assembly*. K. Rathmill Editor, Springer-Verlag, New York; 1985: 253–265.
12. Salisbury JK. Active stiffness control of a manipulator in Cartesian coordinates. *19th IEEE Conference on Decision and Control 1980 Albuquerque*; 1: 95–100.
13. Shimoga KB, Goldenberg AA. Grasp admittance center: A concept and its implications. *IEEE International Conference on Robotics and Automation 1991 Sacramento, CA*; 293–298.
14. Kazerooni H, Steger R, Huang L. Hybrid Control of the Berkeley Lower Extremity Exoskeleton (BLEEX). *The International Journal of Robotics Research* 2006; 25: 561-573.
15. Raibert MH, Craig JJ. Hybrid position/force control of manipulators. *ASME J. Dyn. Syst., Meas., Contr* 1981; 103: 126–133.
16. Zollo L, Dipietro L, Siciliano B, Guglielmelli E, Dario P. A Bio-Inspired Approach for Regulating and Measuring Visco-Elastic Properties of a Robot Arm. *J. Rob. Syst.* 2005; 22: 397–419.
17. Zollo L, Formica D, Guglielmelli E. Bio-inspired Interaction Control of Robotic Machines for Motor Therapy. In *Rehabilitation Robotics. Advanced Robotic Systems Eds.*; 2007: 619-638.
18. Guglielmelli E, Zollo L, Accoto D. Criteri di progettazione di sistemi robotici per la neuroriabilitazione. In *Neuro-Robotica, Neuroscienze e robotica per lo sviluppo di macchine intelligenti*. P. Dario, S. Martinoia, G. Rizzolatti, G. Sandini, Patron Ed.; 2006: 335-379.
19. Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, Frontera WR, Hogan N. Effect of Robotic Therapy on Motor Impairment and Recovery in Chronic Stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84: 477–482.
20. Krebs HI, Hogan N, Volpe BT, Aisen ML, Edelstein L, Diels C. Overview of Clinical Trials with MIT-MANUS: A Robot-Aided Neuro-Rehabilitation Facility. *Technol. Health Care* 1999; 7: 419–423.
21. Krebs HI, Hogan N, Aisen ML, Volpe BT. Robot-Aided Neurorehabilitation. *IEEE Trans. Rehabil. Eng.* 1998; 6: 75–87.
22. Krebs HI, Volpe BT, Aisen ML, Hogan N. Increasing Productivity and Quality of Care: Robot-Aided Neuro-Rehabilitation. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2000; 37: 639–652.
23. D'Angelo A. *Modellazione Biomeccanica di Task per la Terapia Robot-Mediata dell'Arto Superiore*. Tesi di Laurea Luglio 2007. Relatori E. Guglielmelli, L. Zollo, S. Roccella.
23. Volpe BT, Krebs HI, Hogan N. Robot aided sensori-motor training in stroke rehabilitation. *Ischemic Stroke: Advances in Neurology*. Edited by HJM 2003; 92: 2003.
25. Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, Frontera WR, Hughes R, Hogan N. Robotic therapy for chronic motor impairments after stroke: follow-up results. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85: 1106-11.

MEDIC 2008; 16 (Suppl.): 69-78

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

Neuroimaging of Dementia

Neuroimaging della Demenza

J C MASDEU

Department of Neurology and Neurosurgery. University of Navarra Medical School. Pamplona, Spain

The use of several imaging modalities allows to predict who will develop AD among patients with MCI or even in still healthy population. Several neuroimaging techniques have proved to be promising tools as early markers of brain pathology in Alzheimer's disease (AD). In fact the characteristic findings of AD in the most frequently used imaging modalities are also present at even earlier stages of the disease.

Index Terms Neuroimaging. Diagnostic Technologies

L'uso delle tecniche di *neuroimaging* consente una diagnosi precoce della malattia di Alzheimer non solo nei pazienti che presentano MCI (*Mild Cognitive Impairment*) ma perfino nella popolazione sana. Inoltre molte di queste tecniche si sono dimostrate promettenti nella diagnosi di demenza anche in una fase presintomatica. Infatti i risultati che si ottengono con le tecniche di neuroimaging sono caratteristici anche nella fase molto precoce della malattia.

Parole Indice *Neuroimaging. Tecnologie diagnostiche*

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. Jose C. Masdeu
Departamento de Neurología, Neurocirugía y Neurofisiología
Clínica Universitaria - Universidad de Navarra
Avenida Pío XII, 36 - 31080 Pamplona
e-mail: masdeu@unav.es

INTRODUCTION

By the time Alzheimer disease (AD) or even mild cognitive impairment (MCI) are clinically detectable, an important neuronal loss has already taken place [1]. As the search quickens for effective ways to halt the clinical development of the disease in those predisposed to it, early diagnosis or even presymptomatic diagnosis becomes crucial [2]. Neuroimaging is one of the methods being actively studied as a way of predicting the evolution of Alzheimer's disease in patients with MCI and even in people at the presymptomatic stage. Neuroimaging is also being explored as a marker of disease progression and therefore as a surrogate marker of the effectiveness of new therapies. It is possible that neuroimaging could be a better marker than neuropsychological rating scales, allowing for smaller sample sizes to test new therapies [3-5].

Here we will review the contribution of several imaging modalities to the prediction of who will develop AD among patients with MCI or even in still healthy population. In order to orient the reader, we will first review the characteristic findings of early AD in the most frequently used imaging modalities. As would be expected, some of these findings are also present at even earlier stages of the disease.

IMAGING FINDINGS IN AD

Structural Magnetic Resonance Imaging Cross-Sectional Studies

From the mid 1980's we know that measurements of medial temporal atrophy are most sensitive and specific to detect early AD changes on structural brain imaging [6, 7]. These earlier studies were later confirmed by discriminant analysis [8]. The finding of important neuronal loss in entorhinal cortex in early AD or MCI prompted the study of this structure on neuroimaging [1]. In one study, when combined with measurements of the banks of the superior temporal and anterior cingulate sulci, entorhinal cortex volume separated normal elderly from those with mild AD with an accuracy of 100% [9]. A simplification of this method also provides a good discrimination [10]. The extent of the entorhinal and superior temporal cortex can be measured with any graphic program that allows for the measurement of an area of interest (Fig 1). In order to correct for individual variability, the area obtained from the previous measurements is divided by the product of the axial, transverse and anterior-posterior axes of the brain being studied (Fig 2). A fully automated method is voxel-based morphometry, which uses Statistical Parametric Mapping [11-13].

Because the individual brains have to be standardized to a template, they have to be slightly deformed, introducing a potential source of error [11]. On the other hand this method is attractive because it prevents operator errors and allows for the comparison across individuals and laboratories of all the brain voxels, not just a few predetermined regions of interest [14].

Structural MRI has also been used to improve the yield of other markers of AD. For instance, the concentration of the tau protein in CSF of MCI patients does not change over time. However, there is a significant increase in hyperphosphorylated tau 231 when the total amount in CSF is calculated on the basis of the ventricular size [15].

Longitudinal Studies

The annual rate of volume change in entorhinal cortex distinguishes AD from controls with greater sensitivity and specificity than one-time measurements [16]. Whereas the annual volume loss in normal aging is less than 1%, rates as high as 4% occur in early AD [17]. The annual percentage of progression in regional atrophy can be calculated with semiautomated methods [17, 18]. An important application of longitudinal structural MRI is as a surrogate marker of disease progression in patients with MCI or AD, thus facilitating the evaluation of new therapies. For instance, in a study of a new muscarinic agonist with a sample size of 192 patients and a follow up of one year, disease progression was better gauged in 99% of the patients with measurements of hippocampal atrophy than with cognitive or behavioral testing ($p < 0.001$) [4]. Using neuroimaging markers would allow for a marked reduction of sample size. In that study, the estimated number of subjects per arm required to detect a 50% reduction in the rate of decline over 1 year were as follows: AD Assessment Scale-cognitive subscale, 320; Mini-Mental Status Examination, 241; hippocampal volume, 21; and temporal horn volume, 54 [4]. The medial temporal region is the first one to be affected in MCI and as the disease progresses, posterior cingulate gyrus and temporo-parietal association cortex are involved [14, 17].

Regional Cerebral Metabolism Studied with PET

Regional cerebral metabolism studies with PET have used 18 F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) as a metabolic marker [19-22]. In MCI, the medial temporal region has decreased metabolism [23, 24]. The most typical pattern found in early AD is decreased metabolism bilaterally in the parieto-temporal association cortex and cin-

gulate gyrus (Fig 3). This pattern corresponds to the degree of neuropathologic changes in early AD, more prominent in the medial temporal region, cingulate cortex, and in the parieto-temporal association cortex [25]. As the disease progresses, frontal association cortex becomes involved, while the paracentral cortex (primary motor-sensory areas) remains preserved. The specificity and sensitivity of these findings continue to be debated. In a large multicenter study, neuropathological confirmation was obtained in 41 patients with mild AD or MCI (the majority had scores of more than 26 points in the MMSE). In this group brain metabolism correctly indicated the final diagnosis in 89% of the patients (95% CI, 81%-97%), with a sensitivity of 95% (95% CI, 89%-100%) and a specificity of 71% (95% CI, 48%-95%) [26]. Similar findings have been obtained in studies with fewer patients [27].

Regional Cerebral Perfusion

Regional cerebral perfusion studies with SPECT were some of the earliest to distinguish AD patients from controls and are still some of the most widely used in clinical practice [28]. Perfusion with PET has been mainly utilized to study brain activation with different tasks. MRI has recently been added to the cerebral perfusion armamentarium.

Regional Cerebral Perfusion Studied with SPECT

The most commonly used tracers for studying cerebral perfusion with SPECT are Tc-99m HMPAO (hexamethyl propylamine oxime, Ceretec™), a lipid soluble macrocyclic amine, and Tc-99m ECD (ethyl cysteinatate dimer, Neurolite™). There are many SPECT studies on Alzheimer type dementias [29-33]. Using a statistical factorial system to compare regional perfusion with SPECT in AD and controls, Johnson could prove that regional perfusion was decreased in the AD group in the following regions: parieto-temporal cortex, hippocampus, anterior and posterior cingulum, and dorsomedial and anterior nucleus of the thalamus. This pattern had a sensitivity of 86% and a specificity of 80% [34].

This and other clinical studies suffer from the lack of neuropathological confirmation of the diagnosis. In a group of 70 patients with dementia and 14 controls, all with autopsy, Jagust et al [32] compared the diagnostic accuracy of the clinical criteria without and with the help of SPECT. The clinical diagnosis of probable AD was associated with a probability of 84% of a neuropathological diagnosis of AD. A positive SPECT

increased the probability of a diagnosis of AD to 92%, while a negative SPECT lowered that figure to 70%. SPECT was most useful when the clinical diagnosis was of possible AD, with a probability of a diagnosis of AD of 67% without SPECT, of 84% with a positive SPECT, and of 52% with a negative SPECT [32]. The average score on the Mini-Mental test of the patients in this study was 13, indicating that they were suffering from serious dementia. However, it is interesting that the group in which SPECT supported most the diagnosis was that of possible AD, which logically includes those patients at an earlier stage.

Regional Cerebral Perfusion Studied with PET

Perfusion studies with PET have been carried out mostly to evaluate cerebral activation in relation to specific tasks. For these studies, which we detail below, water marked with radioactive oxygen is used (H₂ 15 O). However, there are some comparisons of perfusion in early AD and controls [35]. Areas with decreased perfusion also have decreased metabolism. However, there are areas of increased perfusion in early AD, above all in primary cortex and in the dorso-lateral frontal region [35].

Regional Cerebral Perfusion Studied with Magnetic Resonance Imaging

Regional cerebral perfusion can be evaluated with several MR techniques. The regional cerebral blood volume (rCBV) can be measured with a quick injection of a paramagnetic contrast that causes a signal decrease in the microvasculature. There are several studies of this type in AD [36, 37]. In a clinical study, Bozzao et al. [38] found that a decreased temporoparietal rCBV had a sensitivity of 91% in moderately affected patients with Alzheimer's disease (n = 18) and 90% in patients with mild cases (n = 16). Specificity was 87% in healthy comparison volunteers (n = 15). Hippocampal cortex perfusion was not as helpful (sensitivity 80% and specificity 65%).

More recently, arterial spin-labeled blood flow MRI has allowed for the performance of perfusion studies without the need to inject contrast. For example, Alsop et al [39] studied 17 patients with moderate and advanced AD (MMSE of 29 to 6) and detected a decrease in perfusion, compared to controls, in parieto-temporal association cortex and, less profound, in frontal cortex. The medial temporal region could not be studied in enough detail, because the image, obtained using an ecoplanar technique, was degraded at the base of the frontal and temporal lobes.

This technique, which provides similar information to that of SPECT, has the advantages that (1) it does not use ionizing radiation, (2) the calculation of regional cerebral flow is easier, and (3) without moving the patient, an MRI can be done at the same time. A structural MRI localizes with greater spatial resolution the blood flow data, and permits the identification of potential ischemic lesions, common in the elderly and which could confound the interpretation of imaging changes in AD. On the other hand, compared to SPECT, this technique has a worse signal to noise ratio, is more sensitive to patient movement and can underestimate blood flow if the transit time of blood from the base of the brain to the tissue is more than 1 second. New perfusion techniques, such as background suppressed 3D RARE arterial spin labeled perfusion MRI are being studied in order to improve the efficiency of cerebral MR in this field.

Regional Cerebral Activation - Activation Studies with PET

PET was the first neuroimaging technique used to obtain cerebral activation studies. These studies are carried out with water marked with radioactive oxygen ($H_2^{15}O$), an isotope whose short half-life allows for a temporal resolution of 40 seconds. With this isotope, cerebral regional blood flow can be measured (regional cerebral blood flow, rCBF). The rCBF increases parallel to the increase in regional oxygen need, which in turn corresponds to an increased synaptic activity in the corresponding region of the brain. For activation studies, a PET is obtained of the relevant zone or of the whole brain in a baseline condition (e.g., the patient is being scanned while resting) and in an activation condition (e.g., the patient trying to memorize two words). The subtraction of rCBF maps obtained in those two situations shows a map of the zones of the brain activated by the task object of the study. The comparison is made with statistical techniques such as Statistical Parametric Mapping (SPM) [40, 41].

Several activation studies with $H_2^{15}O$ PET have shown that in order to carry out the same task, some areas of the cortex are more extensively activated in those with early AD or MCI than in controls [35, 42]. This finding has been confirmed by studies of functional MRI [43, 44]. Activation studies with PET have been carried out in patients with mild to moderate AD. The group of 7 patients studied by Becker et al [35] had an average MMSE of 21.7. To accomplish an episodic memory task, they activated similar areas of the cortex as in controls, but more extensively. In agreement with this finding, studying patients with early AD, Woodard et al. [42] showed that when subjects tried to remember the con-

tents of a written text, controlled by reading, only the right lateral frontal region was activated in healthy elderly people, while in patients with AD similar regions were activated but in both hemispheres. These findings have been interpreted as a compensatory mechanism at the cortical level, where a larger extent of cortex affected by AD has to be activated in order to achieve similar performance as healthy people achieved with an activation of smaller cortical areas.

Activation Studies with fMRI

In the 1990s functional magnetic resonance technique (fMRI) was developed, which has greater temporal and spatial resolution than PET, as well as not subjecting patients to ionizing radiation. However, studies of activation with biochemical markers are still more versatile and easier to carry out with PET. The greater spatial resolution of fMRI compared to PET has allowed for a greater precision in the study of cortical activation patterns and thus more nuanced findings. As in PET studies, increased activation seems to reflect functional compensation for neuronal loss. For instance, with a semantic task there was significant correlation between activation and atrophy in the inferior frontal gyrus [44]. Likewise, a visuospatial task activated larger visual areas in the AD patients [45] and there was increased activation of a lateral temporal area for a semantic memory task [43]. The situation, however, is more complex. Hippocampus tends to be hypoactive, as well as some of the brain regions mediating category-specific semantic processing, such as the posterolateral temporal-inferior parietal cortex [43, 45, 46]. Thus, it is possible that activation could be bimodal, increasing with a slight or moderate neuronal dysfunction or loss, and decreasing when, with greater disease progression, the cortical neuronal networks become more severely impaired, as in the entorhinal cortex of the patients studied by Small et al [46]. This hypothesis could be tested by studying the parieto-temporal activation of patients with more advanced disease. However, these patients are more difficult to study with fMRI because they are less likely to perform adequately the tasks needed for activation paradigms.

Magnetic Resonance Spectroscopy

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) allows for the relative measurement of a number of chemical compounds important for brain function. N-acetyl aspartate (NAA) is decreased and myoinositol increased in a wide distribution of the hemispheres of AD patients [47].

MRS allows for the evaluation of phospholipid metabolites, which are abundant in synaptic membranes altered in AD. The concentration of phosphodiesterases and of glycerophosphoethanolamine has been associated with the amount of amyloid plaques and with the presence of psychotic symptoms respectively [48, 49].

Quantitative studies of all the compounds measurable by MRS in AD have shown that this technique has high sensitivity but low specificity [47]. However, comparing AD patients with controls, the addition of the local concentration of NAA to MRI volume measurements of medial temporal structures increased the classification accuracy significantly from 89% to 95% [50]. Studies comparing the yield of MRS in AD at 1.5 Tesla and 3 Tesla have not found a greater accuracy when working with the higher field strength [51].

Regional Density of AD-relevant Substances Measured with PET

Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles

Several compounds are now available to detect amyloid deposition and neurofibrillary tangles in the AD brain by means of PET. FDDNP binds in vitro amyloid fibrils and neurofibrillary tangles [52]. In a pilot study with clinical PET in 9 patients with AD and 7 controls, this compound was eliminated more slowly from the brain of patients with AD [52]. Its possible clinical use is yet to be clarified.

More advanced is the testing of an uncharged derivative of thioflavin-T that has high affinity for A β fibrils and shows very good brain entry and clearance. Termed "Pittsburgh Compound B" (PIB) it has been tested in 16 patients with early AD [53]. Amyloid deposition was detected in all but 3 of the AD patients and in none of the controls. Amyloid was preferentially distributed in parieto-temporal and frontal association cortex and posterior cingulate cortex, regions known to have heavy amyloid deposition in AD [25]. [11 C] PIB was used in this study [53]. Efforts are under way to commercialize an [18 F] compound, with a longer half-life and easier to use in a clinical setting.

Microglial Activation

The brain of patients with AD contains activated microglia, which could mediate neuronal damage or simply contribute to cleaning neuronal debris, the result of the damage caused by other etiological agents. When cerebral microglia are activated, the expression of peripheral benzodiazepine receptors increases. Cagnin et al

[54] measured the regional cerebral density of the activated microglia with PET and carbon 11, marked with (R)-PK11195, which has a great affinity for peripheral benzodiazepine receptors. In 15 normal people, the density did not change with age, except in the thalamus, where there was an increase with age. However, 8 patients with AD and one person with MCI had an increased density in the entorhinal, temporoparietal and cingulate cortex.

Enzyme Activity and Receptor Concentration

Several studies have shown that there is a loss of cortical acetyl cholinesterase in AD [55-57]. This loss is in proportion to the cognitive impairment and the duration of the disease. However, it is more important in patients with early-onset AD, who also tend to have a greater neuronal loss. Acetyl cholinesterase inhibition with drugs such as donepezil has also been studied with PET [58, 59]. Thus, it has been determined that inhibition in patients treated with the usual doses (5 and 10 mg) is only partial, and reaches approximately 27% of the enzyme activity with both doses, without a dose-response curve. There is a great interest in obtaining a marker for choline-acetyl-transferase, an enzyme that is directly related to the degree of cognitive impairment, without the floor effect observed with acetyl cholinesterase (37% in advanced AD) [56, 57].

PET compounds that bind to neuronal receptors could be useful to detect regional neuronal loss in AD.

However, neither the concentration of muscarinic cholinergic receptors nor the concentration of GABA A receptors has reliably separated controls from patients with AD [60-62].

PREDICTION OF INCREASED RISK OF AD AT THE MCI OR PRESYMPTOMATIC STAGE

Structural MRI - Cross-sectional Studies

Cortical measurements of the entorhinal cortex and banks of the superior temporal sulcus and anterior portion of the cingulate sulcus discriminated well normal elderly from those with MCI who went on to develop AD (accuracy of discrimination was 93%) [9]. However, there was only a 75% accuracy in discriminating between people with MCI who in three years of follow up developed AD and those who remained stable [9]. Entorhinal measurements separated better than hippocampal measurements the normal individuals from those who were to develop dementia [63].

Longitudinal Studies

The longitudinal progression of atrophy is predictive of cognitive decline in older people [64]. In a 6-year follow-up study of normal individuals older than 60 years, the atrophy rate of medial temporal structures separated those who developed cognitive impairment with a 91% specificity and 85% sensitivity [14]. In a study of subjects with familial AD, longitudinal, but not cross-sectional measurements distinguished them from controls [65]. At least annual MRIs were performed. In the familial cases, the rate of atrophy increased about 3 years before the individuals became symptomatic [65].

Prognostic Value of Metabolic Studies with PET

Reduced metabolism in a network of limbic structures (hipocampal complex, medial thalamic region, mammillary bodies and posterior cingulate cortex) is characteristic of amnesic MCI [24]. AD patients have, in addition, reduced metabolism in amygdala and parieto-temporal cortex [24].

Prognostic Value of Biparietal Hypometabolism Reiman et al [66] were the first to report on the prognostic value of cortical metabolism studied with PET in healthy elderly people with an increased risk of having AD. In 37 patients with probable AD, cortical metabolism was reduced in the parieto-temporal association region and the posterior cingulate gyrus. These same areas were hypometabolic in a group of 11 elderly people without dementia but homozygotes for the Apo E4 allele. Both groups were compared with a group of 22 elderly people of the same age with normal cognition.

Other studies have confirmed the value of brain metabolism studied with PET in order to predict cognitive decline in those with MCI or with an increased genetic susceptibility. Small et al [67] obtained FDG PET in 27 people with one or two ApoE4 alleles and in 27 controls without ApoE4 alleles. It must be noted that the ApoE4 group probably had MCI on initial evaluation (MMSE 28,0, Buschke 87,9), while the controls did not have memory problems (MMSE 29, Buschke 95,2). On the initial PET, the individuals with ApoE4 had reduced metabolism in the inferior parietal lobule, the lateral aspect of both temporal lobes and the posterior cingulate cortex. Ten people in each group had a follow-up PET examination two years after the initial PET. Four of the 10 elderly people with ApoE4, but none of those without ApoE4, had experienced a significant memory loss in the interval between the two studies. There was a correlation (Pearson, $r = 0.69$, $P = 0.026$) between memory loss and baseline parietal metabolism in the group of people with ApoE4, but not in the group without this allele [67].

Although closer inspection of their data seems to show that among those with MCI there were two subgroups, the small number of patients precludes the evaluation of the prognostic value of parietal hypometabolism.

In a study of 20 people with MCI, 10 developed AD in 3 years [68]. Of those 10 with a normal PET at the beginning of the study, 3 (30%) developed AD, while 7 (70%) of those with an abnormal PET developed AD. Although the numbers are small, this study suggests that biparietal metabolism studied with PET could have a prognostic value in MCI. A similar result has been described more recently [69]. With a larger number and using a voxel-based comparison technique, an abnormal PET predicted the conversion to AD in a large MCI cohort [70]. Other studies, however, have postulated that a decrease in parieto-temporal metabolism occurs in AD, whereas MCI would be characterized by decreased medial temporal metabolism [23, 24]. These studies seem to imply that patients with clinical MCI but with parieto-temporal abnormalities actually have AD.

Prognostic Value of Entorhinal Hypometabolism

The entorhinal region, in the medial aspect of the temporal lobe, is the first to show amyloid plaques and neurofibrillary tangles in AD [71-73]. Furthermore, neuronal loss in this region already occurs in those with MCI [74]. However, this region has been difficult to study in detail "in vivo" until recently because of its small size, difficult to resolve with current clinical PET equipment. Coupling techniques of MRI and PET, De Leon et al [23] measured metabolism in the entorhinal region in healthy elderly people and determined the difference between those who remained healthy and those who evolved to MCI or AD. In a 3-year longitudinal follow-up, 12 out of 48 normal elderly people developed cognitive impairment, MCI (11) or AD (1) [23]. In the baseline study, at the beginning of the three years, glucose metabolism was reduced in the entorhinal cortex by 18% in those who later developed cognitive decline. In those elderly people who were carriers of the E4 allele, metabolism was also reduced in the lateral temporal cortex (8%) and in the superior temporal gyrus (3%). However, when an individual who developed AD was set aside, only decreased entorhinal cortex metabolism (17%, $P < 0.001$) separated the ones who remained healthy from those with MCI. This study suggests that more

detailed functional neuroimaging of this region, with equipment with a greater spatial resolution than the 5-7 mm of a conventional PET could allow for a more accurate prediction. This type of equipment, with a resolution of 1.5 mm in three dimensions, is already available (micro PET) for the study of experimental animals [75].

Regional Cerebral Perfusion: Areas of Hypoperfusion on SPECT that Predict Decline to Probable AD

Using a statistical factorial system, Johnson examined the difference between controls and those who had developed Alzheimer's, comparing the SPECT studies carried out when both groups were asymptomatic [34]. Presymptomatically, those who developed Alzheimer's disease showed a decreased perfusion in the hippocampus, anterior and posterior cingulate gyrus, and dorsomedial and anterior nucleus of the thalamus, all of them structures with an important role in memory and attention. This finding had a sensitivity of 78% and a specificity of 71% [34].

The same group studied with perfusion SPECT a family with a presenilin 1 gene [76]. Of this family, 23 people did not have the gene, 18 had it but were cognitively intact and 16 had already shown signs of cognitive impairment. Compared with those who did not have the gene, those who did have it, but without cognitive impairment, had decreased perfusion in the hippocampus, anterior and posterior cingulum, and parietal and frontal association cortex. This pattern on perfusion SPECT could separate correctly 86% of gene carriers and controls, indicating that there are abnormalities in cerebral perfusion even in asymptomatic individuals with a presenilin 1 gene.

Activation Studies with Functional Magnetic Resonance Imaging

Small and collaborators studied the entorhinal, subiculum and hippocampal cortex in 4 elderly people without cognitive impairment, 4 with AD and 12 with MCI. In this last group they found 8 with normal entorhinal cortex activation and the other 4 with a pattern of lack of activation similar to the one discovered in the 4 patients with AD [46]. On follow up, these patients tended to worsen to AD [77]. In another study, the activation paradigm consisted of remembering a geometric drawing [45].

Subjects with early AD ($n = 7$) did not activate entorhinal cortex, supramarginal gyrus or prefrontal region, all on the right side, in contrast to the normal controls [45].

Considered superficially, these data seem to clash with results obtained from a larger fMRI activation study in which people with the ApoE4 allele had a higher degree and extent of cortical activation than homocygotes for the ApoE3 allele [78, 79]. Bookheimer and collaborators studied 30 cognitively normal subjects with fMRI [79]. Of these subjects, 16 had the ApoE4 allele and the

remaining 14 were homocygotes for ApoE3. The activation paradigm consisted of trying to remember pairs of words not related to each other, and therefore explored episodic verbal memory. As expected from the activation paradigm, the left perisylvian cortex and hippocampus were activated in both groups. However, those with the ApoE4 allele had a larger activation of the hippocampal gyrus, dorsal prefrontal cortex, parietal lobe and anterior portion of the cingulate gyrus. Two years after the baseline study, the neuropsychological memory studies were repeated in 14 subjects, proving that there was a positive link between the number of regions activated in the functional MR study and the degree of verbal memory reduction measured with the Consistent Long-Term Retrieval section of the Buschke–Fuld Selective Reminding test [79]. A similar result for the medial temporal region was obtained in a study of 32 patients with MCI, 14 of whom declined over a 2.5-year follow-up [80]. The decliners activated a greater portion of the right parahippocampal gyrus in the baseline study, despite equivalent memory performance [80]. It is possible that those with neuronal loss or dysfunction need more extensive cortical activation in order to carry out the same cognitive task. In another situation in which demand on the cortex is greater, such as in the learning process, larger areas of the cortex are activated than when the learning process is complete and the task can be done more quickly and easily [81]. It is also possible that activation could be bimodal, increasing with a slight or moderate neuronal dysfunction or loss, and decreasing when, with greater disease progression, the cortical neuronal networks become more severely impaired, as in the entorhinal cortex of the patients studied by Small et al [46].

The finding of greater activation in more impaired patients could be selective for episodic memory and for semantic tests [44], because it has not happened with other cognitive tests [82].

In conclusion, longitudinal measurements on structural MRI studies seem currently most robust to evaluate progressive impairment in MCI and AD by means of neuroimaging. Applied to subjects at risk, such as those with an abnormal presenilin gene, measurements of progression of entorhinal cortex atrophy could predict the onset of memory loss several years before it actually happens. This is exciting, because the effect on atrophy of potential therapies could be evaluated in the presymptomatic stage.

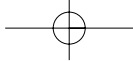
A number of new PET ligands now permit the detection "in vivo" of some of the changes associated with AD, such as microglial activation and amyloid deposition. It remains to be determined whether these changes can be detected in MCI or in the presymptomatic stages and perhaps serve as surrogate markers for therapeutic trials.

References

1. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Jr., Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1996;16:4491-4500.
2. DeKosky ST, Marek K. Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders. *Science*. 2003;302:830-834.
3. Frank R, Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:566-580.
4. Jack CR, Jr., Slomkowski M, Gracon S, Hoover TM, Felmlee JP, Stewart K et al. MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology*. 2003;60:253-260.
5. Zamrini E, De Santi S, Tolar M. Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2004;25:685-691.
6. Masdeu J, Aronson M. CT findings in early dementia. *The Gerontologist*. 1985;25:82.
7. LeMay M, Stafford JL, Sandor T, Albert M, Haykal H, Zamani A. Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer type dementia. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10:802-809.
8. DeCarli C, Murphy DG, McIntosh AR, Teichberg D, Schapiro MB, Horwitz B. Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res*. 1995;57:119-130.
9. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2000;47:430-439.
10. Masdeu J. [Neuroimaging in Alzheimer's disease: an overview]. *Rev Neurol*. 2004;38:1156-1165.
11. Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D et al. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*. 2002;17:29-46.
12. Boxer AL, Rankin KP, Miller BL, Schuff N, Weiner M, Gorno-Tempini ML et al. Cinguloparietal atrophy distinguishes Alzheimer disease from semantic dementia. *Archives of Neurology*. 2003;60:949-956.
13. Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2003;18:895-907.
14. Rusinek H, De Santi S, Frid D, Tsui WH, Tarshish CY, Convit A et al. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology*. 2003;229:691-696.
15. de Leon MJ, Segal S, Tarshish CY, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta PD et al. Longitudinal cerebrospinal fluid tau load increases in mild cognitive impairment. *Neurosci Lett*. 2002;333:183-186.
16. Du AT, Schuff N, Zhu XP, Jagust WJ, Miller BL, Reed BR et al. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology*. 2003;60:481-486.
17. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J et al. Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. *J Neurosci*. 2003;23:994-1005.
18. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*. 2001;358:201-205.
19. Farkas T, Ferris SH, Wolf AP, De Leon MJ, Christman DR, Reisberg B et al. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a tracer in the positron emission tomographic study of senile dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:352-353.
20. Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B et al. Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Comput Assist Tomogr*. 1983;7:590-598.
21. Phelps ME, Mazziotta JC, Huang SC. Study of cerebral function with positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982;2:113-162.
22. Benson DF, Kuhl DE, Phelps ME, Cummings JL, Tsai SY. Positron emission computed tomography in the diagnosis of dementia. *Trans Am Neurol Assoc*. 1981;106:68-71.
23. de Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10966-10971.
24. Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2003;54:343-351.
25. Brun A, Englund E. Brain changes in dementia of Alzheimer's type relevant to new imaging diagnostic methods. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiat*. 1986;10:297-308.
26. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama*. 2001;286:2120-2127.
27. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*. 2000;41:1920-1928.
28. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. *European Federation of Neurological Societies. Eur J Neurol*. 2000;7:133-144.
29. Bonte FJ, Ross ED, Chehabi HH, Devous MD. SPECT study of regional cerebral blood flow in Alzheimer disease. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10:579-583.
30. Gemmell HG, Sharp PF, Besson JA, Ebmeier KP, Smith FW. A comparison of Tc-99m HM-PAO and I-123 IMP cerebral SPECT images in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *European Journal Of Nuclear Medicine*. 1988;14:463-466.
31. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL, 3rd. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology*. 1997;202:793-797.
32. Jagust W, Thisted R, Devous MD, Sr., Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*. 2001;56:950-956.
33. Sayit E, Yener G, Capa G, Ertay T, Keskin B, Fadiloglu S et al. Basal and activation 99Tcm-HMPAO brain SPECT in Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun*. 2000;21:763-768.
34. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA,

- Satlin A et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. 1998;50:1563-1571.
35. Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996;46:692-700.
 36. Gonzalez RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, Carr CA, Stern CE, Halpern EF et al. Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:1763-1770.
 37. Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, English CD, Scott TM, Yurgelun-Todd DA et al. Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1727-1732.
 38. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:1030-1036.
 39. Alsop DC, Detre JA, Grossman M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47:93-100.
 40. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 1995;2:189-210.
 41. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaró EP, Cross DJ et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med*. 2001;42:548-557.
 42. Woodard JL, Grafton ST, Votaw JR, Green RC, Dobraski ME, Hoffman JM. Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 1998;12:491-504.
 43. Grossman M, Koenig P, Glosser G, DeVita C, Moore P, Rhee J et al. Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*. 2003;126:292-311.
 44. Johnson SC, Saykin AJ, Baxter LC, Flashman LA, Santulli RB, McAllister TW et al. The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and Alzheimer disease. *Neuroimage*. 2000;11:179-187.
 45. Kato T, Knopman D, Liu H. Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: a functional MRI study. *Neurology*. 2001;57:812-816.
 46. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45:466-472.
 47. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology*. 2001;56:592-598.
 48. Sweet RA, Panchalingam K, Pettegrew JW, McClure RJ, Hamilton RL, Lopez OL et al. Psychosis in Alzheimer disease: postmortem magnetic resonance spectroscopy evidence of excess neuronal and membrane phospholipid pathology. *Neurobiol Aging*. 2002;23:547-553.
 49. Klunk WE, Panchalingam K, McClure RJ, Stanley JA, Pettegrew JW. Metabolic alterations in postmortem Alzheimer's disease brain are exaggerated by Apo-E4. *Neurobiol Aging*. 1998;19:511-515.
 50. Schuff N, Capizzano AA, Du AT, Amend DL, O'Neill J, Norman D et al. Selective reduction of N-acetylaspartate in medial temporal and parietal lobes in AD. *Neurology*. 2002;58:928-935.
 51. Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Edland SD et al. Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:843-849.
 52. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:24-35.
 53. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-319.
 54. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001;358:461-467.
 55. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, Snyder SE, Ficaró EP, Foster NL et al. In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;52:691-699.
 57. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A et al. Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*. 2000;48:194-200.
 59. Tanaka N, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M et al. Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using N-[(11)C]methylpiperidin-4-yl acetate without arterial blood sampling: methodology of shape analysis and its diagnostic power for Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21:295-306.
 60. Kuhl DE, Minoshima S, Frey KA, Foster NL, Kilbourn MR, Koeppe RA. Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Ann Neurol*. 2000;48:391-395.
 62. Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Ota T et al. Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET. *Neurology*. 2001;56:408-410.
 63. Zubieta JK, Koeppe RA, Frey KA, Kilbourn MR, Mangner TJ, Foster NL et al. Assessment of muscarinic receptor concentrations in aging and Alzheimer disease with [11C]NMPB and PET. *Synapse*. 2001;39:275-287.
 64. Holman BL, Gibson RE, Hill TC, Eckelman WC, Albert M, Reba RC. Muscarinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: In vivo imaging with iodine-123-labeled 3-quinuclidinyl-4-iodobenzilate and emission tomography. *JAMA*. 1985;254:3063-3066.
 65. Ohyama M, Senda M, Ishiwata K, Kitamura S, Mishina M, Ishii K et al. Preserved benzodiazepine receptors in Alzheimer's disease measured with C-11 flumazenil PET and I-123 iomazenil SPECT in comparison with CBF. *Ann Nucl Med*. 1999;13:309-315.
 66. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002;58:1188-1196.

67. Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet*. 2004;363:392-394
68. Schott JM, Fox NC, Frost C, Scahill RI, Janssen JC, Chan D et al. Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2003;53:181-188.
69. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med*. 1996;334:752-758.
70. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:6037-6042.
71. Berent S, Giordani B, Foster N, Minoshima S, Lajiness-O'Neill R, Koeppe R et al. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. 1999;33:7-16.
72. Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*. 2003;60:1374-1377.
73. Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med*. 2003;17:79-89.
74. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82:239-259.
75. Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992;42:1681-1688.
76. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*. 2004;62:1984-1989.
77. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997;41:17-24.
78. Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9226-9233.
79. Johnson KA, Lopera F, Jones K, Becker A, Sperling R, Hilson J et al. Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology*. 2001;56:1545-1551.
80. Small SW. Evolution to AD of MCI with abnormal entorhinal cortex activation. In: Masdeu JC, ed, 2004
81. Wagner AD. Early detection of Alzheimer's disease: an fMRI marker for people at risk? *Nat Neurosci*. 2000;3:973-974.
82. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2000;343:450-456.
83. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2004;56:27-35.
84. Buchel C, Coull JT, Friston KJ. The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science*. 1999;283:1538-1541.
85. Burggren AC, Small GW, Sabb FW, Bookheimer SY. Specificity of brain activation patterns in people at genetic risk for Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:44-51.



QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

Late-life Depression

La Depressione in Tarda Età

J PLA-VIDAL

Univerisidad de Navarra, Pamplona, Spagna

Background In analyzing the aetiology of depression in the elderly - very often coupled with other neurodegenerative processes - it is necessary to take into consideration a multi-factorial context. In fact data such as the biology and psychology of the individual, social and family environment are all interrelated.

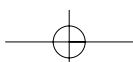
Index Terms Psychiatry, depression. Geriatrics

Premessa *Nell'analizzare l'eziologia della depressione dell'anziano -molto spesso accompagnata a processi neurodegenerativi- bisogna sempre tener conto di un contesto multifattoriale, dove hanno importanza non soltanto i dati individuali, biologici e psicologici, ma anche quelli relazionali, ossia familiari e sociali.*

Parole Indice *Psichiatria, depressione. Geriatria*

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Jorge Pla-Vidal
Clinica Universitaria De Psiquiatría y Psicología Médica
31080 Pamplona, Navarra
España
e-mail: jpla@unav.es



I. Introduction

Depression, along with dementia, is the most prevalent late-life psychiatric illness. It is an impairing illness, associated with great comorbidity. Late-life depression (LLD) constitutes the main risk factor for suicide among elderly people.

The onset of this illness may be the manifestation of an illness existing in previous life stages (before 60 years old: early-onset LLD), in the context of recurrent depressive disorder, bipolar disorder, and chronic illnesses such as dysthymia or a single chronic depressive disorder. In this case, the aetiology is closely related to family factors and functional impairment.

The first depressive episode may occur after the age of 60 (late-onset LLD), in the context of single-episode depression, with a certain aetiological association with degenerative mechanisms and a possible evolution to Alzheimer-like diseases; or it may present as recurrent episodes, with the involvement of cerebrovascular pathology and executive dysfunction.

Elderly people, as they are categorized in clinical and research studies nowadays, ought to be divided into two groups: the young-elderly (60 to 75 years), who are closer to adults in terms of physical condition and autonomy, and the old-elderly (over 75 years), with illnesses related to ageing, greater impairment, dependence, and somatic comorbidity.

As happens in other life stages, a wide range of factors – biological, psychological and social – plays a role in the aetiology of depression at this time of life. In terms of biology, cerebrovascular risk factors are of special significance. Loss events (relatives, friends, work, economic status), insecurity related to disability and similar personal traits and circumstances are the principal psychological factors. In relation to sociology, loneliness and social support are the most important factors.

The design of a study of late-life depression, both in terms of clinical management and research, ought to be carried out from the point of view of prevention, taking into account the suffering, comorbidity, and mortality associated with the illness.

II. Late-life depression: from phenomenology to evidence

Late-life depression has been studied from different points of view. All of them contribute to knowing more about it and to showing how heterogeneous it is. Clinical and research aspects must be brought together. Both together are important to improve disease management and to prepare comprehensive prevention plans.

In this age group depression is the most prevalent mood disorder. In Europe, average prevalence is 12.3% (14.1% for women and 8.6% for men) (Coppeland et al, 1999). In the whole world, the average prevalence has been estimated at 13.5% (Baldwin et al, 2002). LLD is underdiagnosed: 50% of LLD patients are not diagnosed. A significant number of diagnosed patients are undertreated. Some of them don't receive antidepressants and others have bad treatment adherence.

The pathophysiology of LLD is unknown, like other illnesses in Psychiatry. However, in recent years, depression research and clinical evidence have contributed to extending our knowledge about depression life span and LLD too. Nowadays we know more about neuron pathways and cell functioning. Neuroimaging has enabled us to study changes in brain structure and function. Neurohumoral substances and genetic reports are being done every day. Cerebrovascular risk factors, neurotrophic factors, inflammatory and degenerative mechanisms are studied in LLD and other mental diseases. Neuropsychology studies and locating brain efforts are being done with significant advances. Epidemiology and clinical research have produced interesting information about risk factors, symptomatology and treatment (response, remission, course and prognosis), comorbidity, disability, and suicide behaviour.

LLD has very similar symptomatology to the early age illness. However, LLD may be less apparent, more persistent and involve less circadian variation. It may be associated with anxiety, cognitive impairment (memory and poor concentration), some times more irritability than sadness, and a high suicide risk.

Depressed mood is possible but is absent in many elderly patients. Usually they maintain emotional response and their mood fluctuates widely. Apathy and emotional withdrawal are frequent in late-onset recurrent LLD. Melancholia, guilt and sleep complaints are present in early-onset LLD. Profound anhedonia is rare. Agitation, hypochondriasis, and somatic complaints are found more often in older subjects. Severe depressive symptoms, anxiety and sleep disturbance predict slow speed response to drug therapy.

An elderly patient, who is depressed, tends to hide the disease because of the stigma of the condition and fear of being rejected. Family and society may underestimate LLD by associating symptomatology with the aging process and by giving low importance to psychopathology.

The neuropsychological profile of LLD patients is impaired if it is compared with that of healthy elderly people. Over half of LLD patients have cognitive dysfunction. Impairment includes memory, visuospatial ability, slow speed information processing and executive dys-

function. Slow speed information processing and executive dysfunction are related to fronto-striatal and limbic circuits, and they are more frequent in patients with white matter hyperintensities (Butters M et al, 2004).

At cellular level, neurotransmitters (serotonin, dopamine, norepinephrine and acetylcholine) and intracellular messengers play an important role in depression pathophysiology. Antidepressants raise monoamine synaptic levels acting by different mechanisms. Receptor stimulation or blocking induces changes in second messengers (e.g. increasing cAMP) that carry signals from the cell surface to proteins within the cell. Second messenger levels are decreased by depression and raised by the action of antidepressants. Nuclear consequences produce changes in transcription and gene expression, which result in protein production impairment.

LLD patients have changes in their neuroimmunoenocrinology too. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been studied in a high number of reports. There is an age-associated increase of cortisol. It has been related to reduced hippocampus volume. Some data suggest that elderly depressed patients have a greater HPA axis dysregulation than non-depressed controls. Some studies have reported lowered levels of dehydroepiandrosterone in patients with late-life major depression (Yaffe K et al, 1998). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is implicated in neuronal survival and proliferation, plasticity and synaptic reorganization. BDNF serum levels are reduced in LLD patients (Sheline Y, 2003). Taylor (2007) has reported that BDNF may be protective against episodes of transient ischemia, and altered packaging and distribution of BDNF may result in greater susceptibility to ischemia. So, BDNF levels could be implicated in the pathophysiology of blood flow changes during depression.

Increased levels of interleukin-6, IL-1-beta, and tumor necrosis factor- α in LLD (Pennix et al, 2003; Thomas AJ et al, 2005) indicate that inflammatory processes are involved in this illness.

Neuroimaging approaches, structural and functional, are one of the most important advances in psychiatric research. Cortex hypofunction, hippocampus volume modification, periventricular or deep white matter hyperintensities (PWMH or DWMH) are some of the finds made with these techniques.

White matter hyperintensities (also known as leukoencephalopathy or leukoaraiosis) have been related to the vascular hypothesis formulated by Alexopoulos and Krishnan at 1997. They report vascular depression as one type of LLD with little white matter lesions seen in magnetic resonance imaging of the brain. Patients with vascular depression are more cognitively impaired and more disabled, and experience greater psychomotor retar-

ation and apathy. They hypothesized that disruption by vascular lesions of striato-pallido-thalamo-cortical pathways may constitute the pathogenesis of depression in such patients. Several studies have demonstrated that poorer treatment outcome is associated with greater subcortical and white matter hyperintensities (Steffens et al, 2001).

The primary volumetric findings in geriatric depression compared to comparison subjects include decreased gray matter volumes in prefrontal, anterior cingulate, and orbitofrontal cortex hippocampus, amygdala, and basal ganglia (Kumar et al, 1998). Kumar (2000) has reported that there is no association between that decreased volume and white matter hyperintensities.

As described before, deficits in executive function, speed of processing, and memory have been the major findings of neuropsychological studies in LLD. Thus, the integrity of fronto-striatal and fronto-limbic circuitry hypothesized to underlie these deficits has been the major focus of cognitive and affective activation studies in LLD (Smith et al, 2007; Aizenstein et al, 2005). Decreased cortex brain blood flow and metabolic deficit have been described in LLD patients, and have been related to vascular aetiology, hypothesizing that LLD has brain flow ischemia, functional deficit in prefrontal cortex, superior temporal regions and anterior parietal region. Brain blood flow normalizes in two year after treatment.

Some of the findings presented above give us an opportunity to develop a summary LLD model: vascular, inflammatory and, maybe, degenerative mechanisms could be involved in the pathophysiology. Prefrontal cortex, striatum and amygdala, and hippocampus appear as some of the frontal-striatum and frontal-limbic circuits affected in LLD. Genetic, neuroimmunoenocrinology and life span factors in patients influence the individual appearance and course of LLD.

III. Prevention of late-life depression

Prevention of late-life depression is a necessary approach given that LLD is so frequent and associated with such high rates of morbidity and mortality.

Preventive interventions may be structured on three levels. Primary prevention intends to keep a mental disorder from emerging in the first place. Its actions target vulnerability factors, physiopathology facts and stress factors. Secondary prevention is directed to detect and diagnose the illness, and to establish early and effective treatment for acute and maintenance phases. Tertiary prevention targets complications like suicide behaviour, cognitive dysfunction, disability and quality of life for LLD patients.

Modifying Alzheimer disease figures, we could propose intervention levels with a time for prevention, clinical state, and brain pathologic state.

One of the first things that we have to do to prepare LLD prevention plans is to know some of the characteristics of each subject that may modify the likelihood of suffering from the disease. Those characteristics are risk factors.

Risk factors may be considered at personal, family or social levels. They are risks of vulnerability or risks of stress or both. Personal history of mood disorder, to be a woman or among the oldest-elderly, cognitive decline, comorbid neurological illness (for bipolar disorder), family history of mood disorder, loneliness and lower socioeconomic status, are some risk factors of vulnerability to LLD in the elderly.

Bereavement, social isolation, reduced or lost social support and functional disability are risk factors which could increase stress, and elderly patients may fail to cope with it. Primary prevention should be carried out with reference to those factors, acting on other pathophysiological and more biological vulnerability factors resulting from clinical knowledge and research at the same time.

Secondary prevention focuses on early diagnosis and effective treatment.

The diagnosis process involves acknowledging that our elderly patient could suffer from some type of depression and avoiding the ageism of believing that the third or fourth ages in life include some "normal sadness", some apathy and other symptoms because of age and the current status of the elderly. It is true that there are more loss events when people get old than in previous life stages, but somebody who is depressed, not only feeling a little blue, should be diagnosed and treated for as long and effectively as possible, irrespective of age.

Primary Care Physicians attend the majority of patients with depression. Primary Care settings are key points for disease prevention. That is true for LLD too. LLD early detection means that the General Practitioner, Geriatrician or any mental health professional who cares for old people should have in mind the possibility that their elderly patients with unspecific somatic complaints, sleep disturbance, anxiety and apathy, sadness, cognitive decline complaints or loss of appetite, may be suffering from LLD. At this moment, it is necessary to note patient history, antecedents and carry out a brief mental status evaluation. In thinking about prevention, not only psychiatric prevention, it is important to remember that depressive patients have more somatic and dis-

abling symptoms. Patient should be sent to the specialist when symptoms are very severe, when cognitive assessment suggests a significant disease level or suicide risk is, at least, moderate.

Effective treatment for acute and maintenance phases is the other side of secondary prevention. Treatment of LLD is the topic of whole conferences. I am going to introduce only a few issues.

Firstly, the aim for LLD patient treatment, as for other depressive patients, is not only response, but remission as well. Treatment may be done with drugs, ECT, and psychotherapy. In drug choice, it is important to consider symptomatology, the side effects profile and efficacy. At the beginning of the treatment, it is better go slowly and use half-adult doses, but it is necessary to reach sufficient doses. Thinking about maintenance, it is essential to continue the treatment for one or two years after recovery, or more. Psychotherapy is a good option for elderly LLD patients, alone, or probably better, with antidepressants. Cognitive Behaviour Therapy (CBT), Interpersonal Therapy, and Problem Solving Therapy, are the most useful psychotherapies for LLD patients. Maintenance treatment is very important for all LLD patients, thinking in recurrence and in residual symptoms too. Antidepressants or those plus Psychotherapy are useful as Reynolds et al have recently published.

The role of the family and/or caregiver is crucial to the whole treatment process. So, the characteristics of LLD and its treatment should be explained clearly to them. It is important too, to take caregiver burden and the possibility of depression into account.

References

1. Baldwin RC, Chiu E, Katona C and Graham N. Guidelines on depression in older people: practising the evidence. Ed Martin Dunitz. 2002 London.
2. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD et al. The Nature and Determinants of Neuropsychological Functioning in Late-Life Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 587-595.
3. Coppeland JRM, Beekman ATF, Dewey ME et al. Depression in Europe: geographical distribution among older people. *British Journal of Psychiatry* 1999; 174: 312-321.
4. Smith GS, Gunning-Dixon FM, Lotrich FE et al. Translational research in late-life mood disorders: Implications for future intervention and prevention research. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Sep;32(9):1857-75.
5. Whyte EM and Rovner B. Depression in late-life: shifting the paradigm from treatment to prevention. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 746-751.

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

COMUNICAZIONI
COMMUNICATIONS

Modern Technological Approach to Evaluate Brain Ageing in Normal Elderly and Patients with Neurodegeneration: Role of Neurophysiology

Un Moderno Approccio Tecnologico per una Valutazione dell'Invecchiamento Cerebrale in Anziani Sani e in Pazienti con una Neurodegenerazione: Ruolo della Neurofisiologia

P M ROSSINI, LAURA PARISI

Clinical Neurology. University Campus Bio-Medico, Rome

Acknowledgements

Authors acknowledge the financial support from LOTTOMATICA and AZIENDA AUTONOMA MONOPOLI DI STATO in performing several of the research activities hereby reported.

Ringraziamenti

Gli Autori desiderano ringraziare LOTTOMATICA e l'AZIENDA AUTONOMA MONOPOLI DI STATO per avere contribuito con generosi finanziamenti a numerose ricerche i cui risultati sono qui riassunti.

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. Paolo Maria Rossini
Università Campus Bio-Medico
Via Álvaro del Portillo, 21 – 00128 Roma
p.rossini@unicampus.it

Due to the worldwide aging population, in industrializing countries, some of the most frequent chronic illness, the neurodegenerative ones, and among these, dementia, represent growing public health problems. Worldwide in 2000, more than 25 million persons had dementia, 50–60% of which were AD (Alzheimer's Disease). These numbers are estimated to rise to 63 million in 2030 and 114 million in 2050. (Wimo et al, 2006). As the springboard to learning, thinking, emotions, and self-esteem, mental health is an important concern of aging adults. Studying the neurobiology of aging to delay and prevent mental illness must thus be a top priority for biomedical research; moreover, all the efforts in this field should be aimed to organize the complex settings that old people need, too. It is desirable a good collaboration among different professional figures for a complete multidimensional evaluation of patient and for driving public health interventions.

Understanding brain aging is a Herculean task, because of the complexity of biological phenomenon of aging applied to a very complex organ such the human brain is. On one side, brain aging is associated with a high prevalence of memory (Zec, 1995) and cognitive impairment (Craik and Salthouse, 1992; Brayne et al., 1995; Gallagher and Rapp, 1997; Stern and Carstensen, 2000) and on the other side it also represents the biggest risk factor for the development of dementia (Keller et al, 2005); moreover, epidemiological and clinical follow-up studies demonstrated that MCI (Mild Cognitive Impairment) is a condition of transition between normal elderly and dementia (Winblad et al., 2004; Gauthier et al., 2006; Portet et al., 2006) suggesting that there is a long period before the clinical presentation of dementia, during which cumulative effects of neurodegeneration are balanced by compensatory neuronal mechanisms; on the other side, not all MCI convert to AD; therefore, the real challenge is to establish the boundary between the physiologic and the pathologic brain aging.

Until recently it was generally believed a generalized dying of neurons represent the principal a cause of brain aging and that –when far more than in normal conditions- AD appears; it now seems overly simplistic (Drachman et al, 2006). First of all, in AD, neurons are not lost uniformly, (60% of neurons are lost from the CA1 region of hippocampus in addition to marked atrophy and major loss of synapses in the gyrus dentate), but there are specific damaged areas correlated to the accumulation of the neurofibrillary tangles (intracellular aggregations of tau protein filaments) and amyloid plaques (extracellular aggregates of amyloid beta-peptides), -the microscopic neuropathologic hallmarks of AD-

Until recently the prevailing theory was that aging and neurodegeneration derives from accumulated damage,

such as oxidative damage or other by-products of cellular metabolism. Brain neurons were simply lost from birth onwards, resulting in age-related cognitive decline. In recent years, however, it has become apparent that, with the exception of specific pathologies, neurons remain relatively healthy during the lifespan (Morrison and Hof, 1997). In contrast, numerous biochemical and structural changes compromise neuron function, even without significant neuronal death (Teter and Finch, 2004). It now appears that synapse loss and dysfunction are determining processes in the destruction of cortical circuits (Masliah et al., 1993; Hof and Morrison, 2004; Verkhatsky et al., 2004). What changes with age is the wiring, the intricate network of cortico-cortical connections (Gopnik et al., 2000). A fascinating hypothesis interprets aging as a consequence of the developmental program: processes essential for brain development, such as the need to decrease brain plasticity in early life, result in neurodegeneration (de Magalhaes et al, 2005). A progressive decrease of use-dependent synaptic plasticity and of interneuronal connectivity and its association with the degree of dementia is the neurophysiological hallmark of cognitive performance (Cook and Leuchter, 1996).

Among all the prognostic and conversion markers that are being studying –genetical, biological (from proteomic to cerebrospinal fluid markers- T. Schulenburg et al, 2006-), neuropsychological, structural and functional anatomical ones- the neurophysiological markers have a lot of advantages: they are low cost, non invasive, widely spread and they could be easily integrated with the other findings. Modern neurophysiological techniques include electroencephalography (EEG), event-related potential (ERP), magnetoencephalography (MEG), and transcranial magnetic stimulation (TMS) methods: they can accurately index normal and abnormal brain aging to facilitate non-invasive analysis of cortico-cortical connectivity and neuronal synchronization and coherence of firing.

For example, resting EEG rhythms are useful to identify physiological changes during aging (Dujardin et al., 1994, 1995; Klass and Brenner, 1995; Klimesch, 1999), to discriminate among different dementia diagnoses, to predict the MCI conversion to AD, especially when analysis of EEG power is combined with analysis of spectral EEG coherence (Rossini et al, 2006). Both EEG and MEG data can be fused with structural and metabolic/flow information using contemporary software that can produce a comprehensive view of brain function in space and time. Moreover, risk factors including genetic causes (C. Babiloni et al, 2006a; 2006b) correlate with neurophysiological findings to reinforce their causative role in diagnosis and prognosis of pathologic brain aging. Interesting works studied event-related

EEG-MEG rhythms during behavioural task, such as memory operations at different ages (C. Babiloni et al, 2004a) . TMS is useful to study cerebral cortex excitability changing during age (Ward and Frackowiack, 2003; Babiloni et al., 2000); in AD patients, a cortical hyperexcitability and a early motor cortex organization were demonstrated despite the lack of clinically evident motor deficits which only appear later (Suva et al., 1999; Ferreri et al, 2003; Rossini et al, 2007). The challenge to understand human brain aging has just started.

References

- Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cappa SF, Cincotti F, Del Percio C, Miniussi C, Vito Moretti D, Rossi S, Sosta K, Rossini PM. Human cortical rhythms during visual delayed choice reaction time tasks. A high-resolution EEG study on normal aging. *Behav Brain Res.* 2004 Aug 12;153(1):261-71.
- Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Del Percio C, De Pino G, Maestrini S, Priori A, Tisei P, Zanetti O, Rossini PM. Movement-related electroencephalographic reactivity in Alzheimer disease. *Neuroimage.* 2000 Aug;12(2):139-46.
- Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Vecchio F, Cola B, Rossi S, Miniussi C, Rossini PM Functional frontoparietal connectivity during short-term memory as revealed by high-resolution EEG coherence analysis. *Behav Neurosci* 2004 18:687-697.
- Babiloni C, Benussi L, Binetti G, Bosco P, Busonero G, Cesaretti S, Dal Forno G, Del Percio C, Ferri R, Frisoni G, Ghidoni R, Rodriguez G, Squitti R, Rossini PM. Genotype (cystatin C) and EEG phenotype in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a multicentric study. *Neuroimage.* 2006 Feb 1;29(3):948-64.
- Babiloni C, Benussi L, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Frisoni G, Ghidoni R, Miniussi C, Rodriguez G, Romani GL, Squitti R, Ventriglia MC, Rossini PM. Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric electroencephalogram study. *Ann Neurol.* 2006 Feb;59(2):323-34.
- Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Tecchio F, Vitali P, Zanetti O, Zappasodi F, Rossini PM. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage.* 2004 May;22(1):57-67.
- Babiloni C, Ferri R, Moretti DV, Strambi A, Binetti G, Dal Forno G, Ferreri F, Lanuzza B, Bonato C, Nobili F, Rodriguez G, Salinari S, Passero S, Rocchi R, Stam CJ, Rossini PM. Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: a multicentric EEG study. *Eur J Neurosci.* 2004 May;19(9):2583-90.
- Babiloni C, Miniussi C, Moretti DV, Vecchio F, Salinari S, Frisoni G, Rossini PM. Cortical networks generating movement-related EEG rhythms in Alzheimer's disease: an EEG coherence study. *Behav Neurosci.* 2004 Aug;118(4):698-706.
- Brayne C, Gill C, Paykel ES, Huppert F, O'Connor DW. Cognitive decline in an elderly population—a two wave study of change. *Psychol. Med.* 1995; 25, 673–683.
- Cook IA, Leuchter AF. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: clinical assessment using quantitative EEG. *Behav Brain Res.* 1996 Jun;78(1):15-23.
- Craik FIM, Salthouse TA. *Handbook of Aging and Cognition.* Erlbaum, Hillsdale 1992.
- de Magalhães JP, Sandberg A. Cognitive aging as an extension of brain development: a model linking learning, brain plasticity, and neurodegeneration. *Mech Ageing Dev.* 2005 Oct;126(10):1026-33.
- David A. Drachman, MD Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease *Neurology* 2006;67;1340-1352
- Dujardin K, Bourriez JL, Guieu JD. Event-related desynchronization (ERD) patterns during verbal memory tasks: effect of age. *Int J Psychophysiol.* 1994 Feb;16(1):17-27.
- Dujardin K, Bourriez JL, Guieu JD. Event-related desynchronization (ERD) patterns during memory processes: effects of aging and task difficulty. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995 Mar; 96(2):169-82.
- Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, Fini R, Dal Forno G, Rossini PM. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 2003; 53: 102-8.
- Gallagher M, Rapp PR. The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 1997; 48, 339–370.
- Jeffrey N. Keller Age-related neuropathology, cognitive decline, and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2006 Feb;5(1):1-13.
- Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol.* 1995 Mar;12(2):116-31.
- Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999 Apr;29(2-3):169-95.
- Rossini PM, Dal Forno G. Related Articles, Links Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004 Feb;15(1):263-306.
- Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, Cassetta E, Binetti G, Dal Forno G, Ferreri F, Frisoni G, Chioyenda P, Miniussi C, Parisi L, Tombini M, Vecchio F, Babiloni C. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience.* 2006 Dec 13;143(3):793-803.
- Rossini P.M, Rossi S. 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology.* 2007 Feb 13;68(7):484-8.
- Stern PC, Carstensen LL. *The Aging Mind: Opportunities in Cognitive Research.* National Academy Press, Washington 2000.
- Suva D, Favre I, Kraftsik R et al. Primary motor cortex involvement in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999; 58: 1125-1134.
- Schulenburg T, Schmidt O, van Hall A, Meyer HE, Hamacher M, K. MarcusK. Proteomics in neurodegeneration – disease driven approaches *J Neural Transm* 2006; 113: 1055–1073.
- Ward NS, Frackowiack RS. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain.* 2003; 126: 873-88.
- Wimo A, Jonsson L, Winblad B. 2006. An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. *Dement. Ger. Cogn. Dis.* 2006; 21: 175–181.

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
 A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

COMUNICAZIONI
 COMMUNICATIONS

Invecchiamento e Carcinomi Cutanei: il Ruolo della Chirurgia Plastica nella Gestione e nel Trattamento dei Carcinomi Cutanei della Terza Età

Aging and Cutaneous Carcinoma: the Role of Plastic Surgery in the Treatment of Cutaneous Carcinomas in Elderly People

P PERSICHELLI, S DELFINO, B BRUNETTI, C CARNEVALE, I POCCIA, V TOTO

Università Campus Bio-Medico di Roma

I carcinomi cutanei costituiscono un problema di grande attualità per il progressivo invecchiamento della popolazione. I tumori maligni tipici della cute sono i *basaliomi* e gli *spinaliomi*, cioè i tumori istogeneticamente derivanti dalla cellula dello strato basale o spinoso dell'epidermide. Negli Stati Uniti si registrano circa un milione di casi all'anno, con oltre 2000 decessi annui. Il picco di incidenza si verifica tra i 60 e gli 80 anni e nei due terzi dei casi la localizzazione interessa il distretto testa-collo. L'esposizione alla componente ultravioletta dei raggi solari è il principale fattore di rischio, infatti tali tumori sono più frequenti nelle persone che lavorano all'aperto come agricoltori e marinai. La principale differenza tra basaliomi e spinaliomi, consiste nella loro capacità di dare metastasi a distanza, infatti, mentre i carcinomi basocellulari si caratterizzano per un'elevata invasività locale, ma di solito non metastatizzano a distanza, i carcinomi spinocellulari, possono dare metastasi ai linfonodi loco-regionali e a livello polmonare. Da un punto di vista clinico, esistono diverse forme di questi tumori maligni, ma la presenza di alterazioni cutanee circoscritte, con variazioni della pigmentazione e dello spessore della cute, l'eventuale presenza di teleangectasie o di veri e propri fenomeni ulcerativi, orienteranno nella diagnosi. In quest'ambito è di fondamentale importan-

za un approccio multidisciplinare perché spesso, specialisti di aree diverse dalla chirurgia plastica, come internisti o geriatri si trovano di fronte a queste lesioni, riscontrate casualmente nel corso di un esame obiettivo. Quindi, attraverso un approccio integrato, il paziente verrà indirizzato al chirurgo plastico che deciderà il trattamento più adeguato. I carcinomi cutanei possono essere asportati attraverso tecniche "non chirurgiche" o "chirurgiche". Le tecniche non chirurgiche sono rappresentate principalmente dalla Crioterapia, che prevede l'utilizzo di azoto liquido, e dal Laser all'anidride carbonica, utilizzato per le lesioni superficiali quando siano presenti disordini della coagulazione. In ogni caso, il trattamento chirurgico radicale è la scelta migliore per una guarigione completa e stabile nel tempo. La ricostruzione dopo escissione chirurgica della lesione, a seconda dei casi, può prevedere la chiusura diretta, la cicatrizzazione per seconda intenzione, l'utilizzo di un innesto dermoepidermico o di un lembo peduncolato loco-regionale.

Le condizioni generali del paziente anziano devono essere attentamente valutate nella scelta dell'approccio terapeutico. Infatti, spesso i pazienti più anziani sono trattati in maniera conservativa.

Bibliografia

1. Massari LP, Kastelan M, Gruber F. Epidermal malignant tumors: pathogenesis, influence of UV light and apoptosis. *Coll Antropol.* 2007 Jan;31 Suppl 1:83-5.
2. Fazio MJ, Zitelli JA. Principles of reconstruction following excision of nonmelanoma skin cancer. *Clin Dermatol.* 1995 Nov-Dec;13(6):601-16.
3. Delfino S, Persichetti P. et al. An increase in basal cell carcinoma among the young: an epidemiological study in a middle-south Italian population. *Anticancer Res.* 2006 Nov-Dec;26(6C):4979-83.

Indirizzo per la corrispondenza
 Address for correspondence

Prof. Paolo Persichetti
 Università Campus Bio-Medico
 Via Álvaro del Portillo, 21 – 00128 Roma
 p.persichetti@unicampus.it

QUADERNO UNO SGUARDO MULTIPROFESSIONALE SULLE ESIGENZE NELLA TERZA E QUARTA ETÀ
 A MULTIPROFESSIONAL VIEW OF MULTIDIMENSIONAL NEEDS IN THE THIRD AND FOURTH AGE

COMUNICAZIONI
 COMMUNICATIONS

La Blefaroplastica Funzionale nel Paziente Anziano: il Ruolo della Chirurgia Plastica nel Trattamento delle Patologie da Invecchiamento Palpebrale

Functional Blepharoplasty in Elderly People: the Role of Plastic Surgery in the Treatment of Eyelid Aging

P PERSICETTI, S DELFINO, B BRUNETTI, C CARNEVALE, I POCCIA, V TOTO

Università Campus Bio-Medico di Roma

L'invecchiamento, inteso come naturale processo biologico, è caratterizzato dalla riduzione di funzionalità delle cellule e dei tessuti. Segni caratteristici del processo di invecchiamento cutaneo sono la perdita di elasticità ed il rilassamento tissutale, le rugosità, le variazioni di pigmentazione ed un progressivo eccesso cutaneo. Tra i vari fattori che concorrono a questo fenomeno troviamo, in particolare, l'alterazione a livello qualitativo e quantitativo, del collagene e dell'elastina, le strutture fibrose del derma che regolano l'elasticità ed il tono della cute. Il viso è, tra le parti del corpo, quello che per primo risente degli effetti dell'invecchiamento, perché è maggiormente esposto alle aggressioni da parte degli agenti atmosferici, in particolare ai raggi solari. A livello del distretto orbito-palpebrale, il processo di invecchiamento è caratterizzato da due fenomeni specifici: la *dermatocalasi*, che consiste nella ridondanza e nel rilassamento della cute palpebrale e la *ptosi palpebrale*, l'eccessivo abbassamento della rima palpebrale oltre il margine superiore dell'iride, spesso conseguenza della diminuzione del tono del muscolo elevatore della palpebra superiore e del muscolo di Müller. La cute della palpebra superiore perde tono ed elasticità, distendendosi in maniera eccessiva ed organizzandosi in pliche che ricadono davanti l'occhio. In genere la ptosi cutanea è accompagnata dal rilassamento anche delle strutture palpebrali profonde, condizione che porta a dislocazione delle borse adipose palpebrali e ad ipertrofia del muscolo

orbicolare dell'occhio, con accentuazione dell'aspetto cadente della palpebra. Questo fenomeno riduce le attitudini relazionali dell'anziano e la sua capacità di mantenere dei ritmi di vita normali. In alcuni casi è possibile riscontrare una notevole diminuzione del campo visivo e dell'acuità visiva ed un più facile affaticamento della vista. In questi pazienti è necessario un approccio multidisciplinare, che accerti da un lato l'indicazione all'intervento chirurgico, e dall'altro l'operabilità del paziente stesso. Un videat oculistico è certamente consigliato prima dell'intervento, per valutare acuità visiva, campo visivo, motilità oculare e lacrimazione. La valutazione chirurgica deve includere un'accurata anamnesi fisiologica, l'eventuale presenza di disordini sistemici che potrebbero precludere l'operabilità ed un accurato esame obiettivo del distretto orbito-palpebrale per valutare il tono della palpebra superiore e l'eccesso cutaneo, lo spessore e la flogosi della cute, la rappresentazione delle borse adipose palpebrali, il trofismo del muscolo orbicolare dell'occhio, la posizione del sopracciglio e l'orientamento delle ciglia, la funzionalità del muscolo elevatore della palpebra superiore. L'operazione prevede, essenzialmente, la resezione della cute in eccesso e la riduzione del muscolo orbicolare della palpebra superiore. L'intervento chirurgico è eseguito in anestesia locale ed è generalmente ben tollerato dal paziente.

Bibliografia

1. Gladstone HB. Blepharoplasty: indications, outcomes, and patient counseling. *Skin Therapy Lett.* 2005 Sep;10(7):4-7
2. Rohrich RJ, Coberly DM, Fagien S, et al. Current concepts in aesthetic upper blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Mar;113(3):32e-42e.
3. Persichetti P, Di Lella F, Delfino S, et al. Adipose compartments of the upper eyelid: anatomy applied to blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jan;113(1):373-8.

Indirizzo per la corrispondenza
 Address for correspondence

Prof. Paolo Persichetti
 Università Campus Bio-Medico
 Via Álvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma
 p.persichetti@unicampus.it

EDUCAZIONE MEDICA
MEDICAL EDUCATION

Contributo ad una Pedagogia dell'Errore

A Contribution to a Training Through Medical Error

G DELVECCHIO

Dipartimento prevenzione e sorveglianza delle infezioni. AO Ospedali Riuniti Bergamo

Premessa La questione dell'errore in medicina è oggi sempre più scottante. Rispetto al passato, oggi l'errore ha acquistato un peso maggiore anche a causa dei media, che lo fanno conoscere e lo enfatizzano. Premessa del saggio sono tre assunti fondamentali: 1°- che l'errore in medicina è ineliminabile, per cui nessuna pedagogia *contro* l'errore è possibile, giacché non esiste a priori un modo di preservarsi da ogni errore; 2°- che la decisione incorpora l'errore, per cui una teoria della decisione deve incorporare una teoria dell'errore; 3°- che è difficile imparare dall'errore, perché richiede un cambiamento, mentre l'esperienza dà sicurezza.

Sulla base di questa premessa, si delinea una proposta per una pedagogia dell'errore, che orienti il medico ad accrescere il contenuto informativo teorico con l'apprendimento e a trasformare la struttura di questo apprendimento per promuovere un cambiamento che duri nel tempo.

Parole Indice Pedagogia medica

Background *Nowadays the issue of medical error is always more pressing. Compared to the past, today error has acquired more importance because of media as well which let it be known and emphasize it. Three fundamental assumptions introduce this paper: 1° -error cannot be eliminated, thus no education against it is possible. In fact the error does not exist a way "a priori" which can safeguard us from all mistakes; 2°- decision includes mistake so decision making theory has to have a theory of error; 3°- it is difficult to learn from error because it requires a change, while experiences gives us a sense of trust.*

An education to medical error is based on this premise. It guides physicians and makes them increase theoretical knowledge through learning. It helps in changing the structure of such learning promoting a long lasting change.

Index Terms *Medical education*

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. Giacomo Delvecchio
Ospedali Riuniti
24128 Bergamo
E-mail: gdelvecchio@ospedaliriuniti.bergamo.it

Mai come in questi tempi l'errore medico ha assunto una così precisa importanza agli occhi dei clinici, dei malati e degli amministratori, in poche parole agli occhi degli addetti ai lavori ma anche agli occhi della società civile. Non che l'argomento non sia privo di interesse in sé e per le sue ricadute reali e potenziali né che sia mai stato fatto oggetto per il passato di disamine dai medici e più recentemente dagli esperti della sicurezza. È che l'errore medico oggi vive una nuova vita alla luce della ribalta mediatica e perché è ingigantito nei suoi esiti infausti dai progressi tecnologici di una medicina che, se a differenza del passato promette molto, non sempre mantiene tutto.

Di fronte a questo problema emergente in modo sempre più significativo la pedagogia medica è chiamata direttamente in causa, quanto meno come luogo appropriato per maturare una riflessione al riguardo¹. Ciò si rende ancor più opportuno da quando, come è stato analizzato da osservatori attenti, per molteplici fattori si è nell'epoca della crisi della diagnosi².

Non che gli errori medici fossero sconosciuti per il passato: tutt'altro! Già il primo aforisma ippocratico si presenta minaccioso nella sua formulazione, tant'è che quasi a lenire la responsabilità del medico nella conduzione della malattia chiama direttamente in causa anche la responsabilità del malato e degli astanti.

Ed ecco che la medicina sbaglia e sbagliano i medici³.

La medicina sbaglia come scienza per imperfezione della dottrina praticata ed insegnata nei vari tempi storici e di questi errori i singoli medici non sono responsabili così come i singoli generali sul capo di battaglia non possono essere imputati a colpevoli di quanto avviene per l'applicazione coerente da loro fatta delle teorie della loro epoca sulla guerra. C'è voluto P. C. A. Louis con la *methode numerique* a dimostrare quanto la pratica dei salassi fosse terapeuticamente inadeguata, ma non possiamo prima di lui chiamare automaticamente colpevoli le schiere di medici incisori, replicatori di dottrine succedutesi nei secoli.

D'altro canto i singoli medici sbagliano quando sono fallaci nell'applicare la dottrina e in tal modo mal diagnosticano e mal curano, errando, rispetto a quanto teorizzato. È di questo errore che sono direttamente colpevoli.

Del resto la prerogativa di sbagliare non è una peculiarità dell'arte medica ma di tutte le professioni sia intellettuali che manuali. Così gli errori sono errori del pensiero e sono errori dell'atto, perché si sbaglia nel pensare e si sbaglia nell'agire. O, più precisamente, alla stregua dei peccati che sono errori morali, tutti così si sbaglia come si pecca: per pensieri, per parole, per opere e per omissioni. Naturalmente nello sbagliare vi sono declinazioni di colpevolezza e la colpa è grave o lieve a seconda poi se vi sia stata imperizia, imprudenza o negligenza o se fattori concomitanti eventuali, le concause che sono sia facilitanti che avversative che di non opposizione,

abbiano alleggerito o meno le responsabilità di chi è chiamato a rispondere.

Ma, posto che, come la filosofia della scienza più moderna ha ben messo in luce⁴, non vi è alcuna strada sicura per non sbagliare e che quindi non vi può essere alcuna pedagogia positiva contro l'errore, quello che colpisce il metodologo e il formatore non è tanto l'errore quanto piuttosto è la reiterazione dello stesso errore. Non ci si riferisce alla replicazione dell'errore dottrinario, cioè all'errore della medicina come lo sarebbe la pratica dei salassi se venisse riproposta oggi; ci si riferisce invece alla condizione di quei singoli medici i quali pare proprio che nel loro lavoro quotidiano messi di fronte a numerosi casi analoghi in successione non abbiano alcuna capacità di imparare dai loro personali errori per migliorare la loro pratica elevandola qualitativamente a tutto vantaggio e sicurezza di chi è curato.

È contro questa osservazione immediata e banale, che non richiede studi osservazionali o quant'altro, ma che è alla portata di tutti i medici, che si scontra ogni semplicistica pedagogia dell'errore.

È facile, infatti, affermare che bisogna imparare dall'errore; è facile dire che è solo dall'errore che si impara, così come è facile insegnare che si cresce solo attraversando esperienze, personali e/o collettive, di errori e di fallimenti.

Ma se fosse così facile imparare dall'errore, perché questo viene reiterato così frequentemente?

Il problema diventa allora il seguente. Quale può essere un core curriculum per la pedagogia dell'errore? O, meglio, di quale contenuto teorico si deve attrezzare una coerente pedagogia dell'errore per offrire chiavi interpretative e operative –cioè di apprendimento- adeguate?

È questo un problema che ai nostri fini riguarda la medicina e la pedagogia medica, ma che coinvolge la medicina solo come fattispecie essendo nella sua veste teorica assai ben più generalizzabile, diventando tema metodologico e di pedagogia generale.

Per cercare di offrire una possibile via di soluzione, da alcuni assunti bisogna partire. È possibile individuare tre. Sono questi tre assunti dotati di evidenza empirica, ma ben temperati da giustificazioni teoriche al riguardo⁵.

In breve, al primo posto va considerato che l'errore in medicina è oltre certi livelli incompressibile. Si preferisce usare la dizione: <incompressibile> piuttosto che: <ineliminabile> perché la seconda rimanda in qualche modo a un perfettismo del tutto fuori luogo, mentre la prima esprime bene la proprietà "viscosa" dell'errore, che è quella di essere ridotto o azzerato in un ambito ma di ricomparire contemporaneamente in un altro ambito. Ben si vede questo fenomeno quando si analizzano serie di autopsie nel corso degli anni: la quota globale di errori è invariata, mentre si trovano diversamente occupate le categorie percentuali in cui cade l'errore dei

medici⁶. Naturalmente l'incomprimibilità dell'errore, assecondando la metodologia ma anche l'etica dell'errore, non deve indurre ad un lassismo nei suoi confronti né deve essere giustificazione per non impegnarsi contro il suo accadimento.

Dall'assunto è conseguente il fatto che nessuna pedagogia positiva –lo si è già detto- è possibile. Non solo è impossibile una pedagogia positiva contro l'errore ma è fallace e utopico l'averla pensata così come è impossibile un metodo la fedeltà al quale garantisca il successo. Certamente, la fedeltà al metodo è garanzia di scientificità nel procedere ed è viatico contro l'errore; purtroppo, se in caso di errore si può trovare sempre una violazione del metodo, la sua applicazione non è altrettanto garanzia di successo nella ricerca di soluzione al problema. In altre parole ciò significa che la metodologia è una disciplina formale che guida il percorso mentale del medico ma che non si sostituisce, né può farlo, all'applicazione corretta del *corpus* dottrinario peculiare ad ogni mestiere. È quel che succede con la logica. La logica garantisce la correttezza formale dell'argomentazione, ossia la sua validità, ma non garantisce la verità delle conclusioni che dipende invece dalla qualità di sapere contenuto nell'argomentazione⁷.

Al secondo posto va considerato che la decisione incorpora l'errore. Nessuno conosce tutto perché tutto non è conosciuto e poi, comunque, non è possibile la piena conoscenza di tutto per tutti. La conoscenza è quindi finita e il medico, ogni medico, si scontra quotidianamente con l'incertezza, fattore costitutivo del suo decidere e del suo agire. Nell'incertezza il miglior surrogato disponibile della verità è la probabilità, ma anche questa, appunto, non è verità. Stimare la probabilità dell'accadimento di un evento è il modo migliore di procedere in medicina ma come la logica non ci è naturale altrettanto non lo è il calcolo corretto della probabilità che è controintuitivo, è faticoso, è dispendioso di tempo, va guidato⁸.

Ne deriva che una teoria della decisione deve incorporare una teoria dell'errore incorporando la stima stessa dell'accadimento dell'evento erroneo così che la ricerca nella scienza –anche nella clinica- diventa ricerca delle misurazioni che incorporano la stima controllata dell'errore.

Al terzo posto va considerata la difficoltà di imparare dall'errore. Già si è detto della difficoltà ad imparare, cioè a cambiare perché l'apprendimento è cambiamento, di fronte ad un evento, così che la decisione-azione viene replicata invariata. Di fronte all'errore non si pretende naturalmente che sempre e che tutti si arrivi ad un elevato apprendimento casistico, ossia si arrivi a rivoluzionare o a modificare in maniera sistematica una prassi. Anche se l'esperienza dà sicurezza e per questo viene replicata così volentieri, è possibile sperare almeno, messi di fronte all'errore o più semplicemente ad uno sbaglio modesto, in un piccolo cambiamento operativo

che sia quanto meno correttivo di operazioni insicure?

Sapere che non è facile imparare dall'errore che ognuno compie rende più facile anche capire come sia difficile –forse ancor più difficile- imparare dall'errore di altri. Detto altrimenti: se le esperienze personali non sono di aiuto per correggersi, che aiuto possono fornire al riguardo le esperienze di altri e che non ci appartengono?

Tutto ciò sembrerebbe scoraggiante ma non sembrano esservi alternative a queste considerazioni.

Su questa scorta una possibile pedagogia dell'errore, almeno per la medicina clinica, richiede di sviluppare nel tempo attitudine, metodologia, contenuto teorico.

L'attitudine, che è una modalità della persona, è preliminare.

Come attitudine va coltivata, e va accompagnata con l'insegnamento, la percettività della dimensione più profonda della realtà. Se manca l'attitudine a percepire la dimensione problematica dei fenomeni biologici, non vi può essere progresso né personale né della disciplina cui si appartiene professionalmente e cui tutti insieme spetta di collaborare per il suo avanzamento. Se si è ciechi, perché privi di curiosità scientifica e di passione per la conoscenza, non solo non si vedrà una qualche soluzione, ma nemmeno si vede il problema che altri sollevano.

Se manca l'attitudine, tutto il sapere diventa un complesso indistinto di informazioni in cui non c'è storizzazione alcuna e in cui non è dato muoversi da costruttore o quanto meno da umile comprimario, come può esserlo un qualsiasi medico pratico, con chi altrove costruisce. Tutto l'apprendimento di una vita professionale allora è volto solo a possedere un tesoretto di sapere replicativo per una vita professionale magari decorosa, ma priva di avventure intellettuali. Con un rischio: che in questa condizione il sapere esercitato ma non manutentato scada a pratica empirica foriera di errori a causa dell'analfabetismo di ritorno. Questa condizione di empirismo fallace, falsa sicurezza per chi esercita, poi può essere trasmessa ad altri, magari con autorità, e diventa in tal modo ignoranza insegnata e con l'insegnamento ancor più replicata.

Con l'attitudine si individua l'errore o quanto meno ci si mette nella disposizione d'animo, che è un abito mentale, per essere accortamente recettivi di fronte allo sbaglio, anche in potenza.

L'abito mentale è già metodo.

Il metodo serve per avere strutturazione di pensiero, per esercitare in maniera sistematica l'azione critica di fronte ad un complesso problematico.

Di fronte ad un errore individuato il primo passo consiste nel tassonomizzarlo, procedendo proprio come si procede di fronte ad una costellazione morbosa che deve essere individuata esattamente come malattia. In fondo, l'errore diagnostico cos'è, se non una malattia del pensiero?

E allora bisogna capire con gli strumenti di un'appropriata semiologia, se si è di fronte ad un problema

nuovo in assoluto o ad un esercizio già noto; se questo è un errore ex novo o uno sbaglio nella applicazione di una soluzione già nota ad un esercizio. Ma ancora: bisogna capire se si è di fronte ad un errore cognitivo od operativo; se l'errore è individuale o è di sistema; se l'errore è occasionale o se è sistematico, foriero di ben più gravi possibili replicabili danni.

Come la malattia va definita per sede e per natura, altrettanto la fisiopatologia dell'errore ne individua poi sede e natura⁹. In tal modo si erra per deficit di conoscenze, quando si è sprovvisti di cultura medica adeguata e aggiornata. Si erra per difetto di metodo, quando ci si improvvisa e ci si avventura nella clinica sprovvisti di sistematicità e di guida metodologica. Si erra per la natura della mente umana che si è evoluta nel tempo con *bias* cognitivi che funzionano come innate e veloci euristiche purtroppo non esenti da limiti diventando così causa di sbagli. Si erra per motivi organizzativi, dato che la pratica della moderna medicina è ormai tutto fuorché l'esercizio individualistico della professione portata avanti in solitudine come una volta i medici in condotta. Si erra infine perché anche la tecnologia che pure risolve problemi, facilita la vita e riduce errori, a sua volta genera nuovi insoluti problemi.

Compete poi a quell'"intuito" creativo che hanno i clinici sperimentati il compito di ristrutturare la condizione individuata come problema. La metodologia da sola però nulla può in questo se non è strettamente associata a contenuti teorici: si potrebbe benissimo dire, a questo punto, che la progressione delle competenze diagnostiche va di pari passo con la progressione delle competenze metodologiche. E questa è già una considerazione per i formatori di medici e di futuri medici.

Il contenuto teorico poi è soggetto a due ordini di problemi.

Da una parte vi è la necessità di avere disponibilità di teorie alternative adeguate nel render conto dei fenomeni; questo è un problema di *quantità* di conoscenze immesse nel bagaglio professionale declinabili rispetto all'integrità del contenuto, secondo una scala completo-incompleto (e valutativamente esprimibili con un giudizio: migliore-peggiore) e quindi di livello di applicazione personale nello studio e di qualità nello studio certi che più si sa più si può. È questo il campo in cui si esprime al meglio la didattica medica tradizionale.

Dall'altra parte, è un più complesso problema di *qualità* delle conoscenze. La qualità non è riferita ad una caratteristica oggettiva delle conoscenze possedute: questa è declinabile rispetto alla validità del contenuto secondo una scala vero-falso e probabile-plausibile. La qualità delle conoscenze, per i nostri fini, è riferita piuttosto alla forma, alla categorizzazione mentale delle stesse. Ora, le conoscenze sono di due tipi: teoriche e pratiche. Le prime hanno a che fare col mondo delle conoscenze formali e del sistema cognitivo linguistico; le

secondo hanno a che fare col mondo delle esperienze e della motricità. Se le prime sono facilmente esprimibili ed astratte, le altre non lo sono affatto ma sono corporee e concrete. Le conoscenze teoriche non garantiscono l'automatica applicabilità del loro sapere se non si interviene con uno sforzo consapevole; le altre sono caratterizzate da automatismo inconsapevole e da passaggio all'atto incosciente. Per questo l'errore, quando riferito ad una condizione inscritta alla stregua di un protocollo operativo nei circuiti motori viene replicato nonostante siano note teoricamente soluzioni alternative corrette. Basti pensare alle numerose linee-guida vanificate dalla mancata applicazione, benché ampiamente note a tutti da un punto di vista che è solo cognitivo. È proprio questo un caso esemplare cui si applica bene la vecchia sapienza popolare secondo cui "tra il dire e il fare vi è di mezzo il mare" e che non si può ridurre a un mero problema, espresso in forma descrittiva, come: "inerzia delle pratiche e carente motivazione al cambiamento"¹⁰.

Ne consegue un ordine di obiettivi per il formatore: accrescere il contenuto informativo teorico con l'apprendimento e trasformare la struttura di questo apprendimento per promuovere un cambiamento che si mantenga nel tempo. Ecco delle parole chiave che devono orientare il formatore: apprendimento in luogo dell'insegnamento, perché il sapere non deve essere solo trasmesso, ma soprattutto è importante che sia incorporato da chi lo riceve. Anzi andrebbe detto a questo punto: <incorporato> piuttosto che: <incorporato> secondo il significato usuale della parola; transfert delle conoscenze teoriche verso la loro forma pratica automatica perché è in questa forma che il sapere diventa sapere iscritto, incorporato, appunto, nelle prassi, ma contemporaneamente transfert delle prassi in sequenze linguistiche per sottoporle al vaglio della ragione critica esplicita.

Non è un compito facile, ma solo così tutte le alternative teoriche di fronte alla situazione problematica vengono messe alla pari e più facilmente agite; solo così le alternative teoriche diventano un sapere esperienziale praticabile per davvero. Solo così si impara dall'errore e la correzione –costruita su una teoria alternativa– è inscritta nei circuiti idetici e contemporaneamente nelle prassi. Se questo processo non avviene o avviene in modo incompleto o frammentario o non ha avuto il tempo di consolidarsi, ovvero non ha avuto il tempo di passare nella pratica almeno una volta nel set di apprendimento, si capisce perché nella successione di analoghe situazioni problematiche l'errore venga reiterato. Ecco perché correggere l'errore, in medicina ma anche altrove, non è facile. Non è facile correggere l'errore teorico, ma nemmeno quello operativo (tranne ovviamente la fortuita accidentalità) se è vero che queste due forme di conoscenza sono legate tra di loro e l'una rispecchia l'altra in circuiti mentali che sono cognitivi ma anche contemporaneamente motori.

Tutto questo si inserisce in una cornice più ampia: la complessità.

Quando la situazione problematica ha una immediata e evidente soluzione, cessa di essere un problema. Questo è vero in generale e per i problemi facili che hanno di solito una sola soluzione e per i problemi difficili, che sono quelli a più soluzioni, quando si è capito come trasformarli in facili, individuandone la soluzione efficace. Il problema difficile è tale perché è complesso, ossia ha più soluzioni, cioè ha più uscite. La complessità non è complicatezza ma è un livello ben più alto di difficoltà. Le uscite multiple sono infatti generate da una rete di causalità in cui le singole cause sono non solo probabilistiche, ma anche ricorsive. La causalità ricorsiva è quella in cui cause ed effetti sono modulabili perché tra loro reciprocanti con meccanismi di *feedback*.

Tipicamente nel problema difficile le uscite multiple, che per inciso sono tutte legittime anche se non tutte parimenti efficaci, sono generate dal fatto che vi sono coinvolti saperi multipli ed attori multipli. Ma non vi sono solo saperi multipli coinvolti, perché attori diversi manifestano punti di vista diversi, esprimono interessi diversi, sostengono attese diverse, promuovono fini diversi e chiamano in causa tecnologie diverse che a loro volta generano esiti diversi.

L'epistemologia ci ricorda in tal modo che le soluzioni al problema difficile sono tutte equivoche a priori, anche se non tutte sono equiprobabili e non tutte sono a posteriori parimenti efficaci.

L'esito finale, a questo punto, va ben compreso nella sua natura che è quella di essere stocastico piuttosto che deterministico, come tutti i medici lo vorrebbero per il bene dei loro pazienti, così che ad una diagnosi certa faccia seguito una cura certa che porti ad una guarigione certa. L'esito stocastico è comprensibile per una serie di fattori che si possono variamente categorizzare: la biologia è luogo di variabilità individuale; l'ecologia presenta le malattie come sistema caotico¹¹; la sociologia insegna che l'esito collettivo, e la medicina anche clinica è sempre più fenomeno sociale, lo si governa ma non lo si controlla.

Di fronte a tutto questo, nella complessità che non si può ridurre, è evidente come l'errore sia costantemente presente, ma è anche evidente che l'errore cambia la sua natura. È arrivato perciò il momento di proporre all'attenzione una nuova teorizzazione dell'errore: togliendone la fissità temporale l'errore, ma a questo punto ovviamente anche il successo che dell'errore è speculare, diventano modali, ossia non sono altro che una soluzione che a seconda dei contesti e delle contingenze evolutive della situazione, diventano adattive o disadattive.

Se questi sono i presupposti per il *decision making*, le teorie della formazione medica, applicata a livello individuale e a livello organizzativo, non possono essere né quelle individualmente giustizialiste, fondate sul

“sorvegliare e punire” con “molto bastone e poca carota”, né quelle individualmente garantiste che pongono eccessiva enfasi sul sistema e che dando sempre colpa alla struttura deresponsabilizzano l'azione dei singoli. La pedagogia deve piuttosto far scoprire la bellezza dell'errore¹², che per persone e istituzioni scientifiche e assistenziali non è più pietra d'inciampo ma gradino per salire più in alto.

Ormai alla fine, ecco perché decidere in medicina è difficile, faticoso e fallace. Decidere nella complessità in cui l'errore è sempre dietro l'angolo richiede: rigore di metodo; rigore di critica; esercizio della libertà; assunzione di responsabilità di fronte a mezzi (tecnologici) e fini (antropologici). Decidere nella complessità richiede: assertività nelle intenzioni; unitarietà di intenti; collegialità di scelte; coerenza di applicazioni; adeguato clima di gruppo; supporto collettivo per chi ha sbagliato e non solo catarsi come avviene in molti seminari M & M; epicrisi sincera per capire dove e come e quando e perché si è sbagliato e per capire dove e come e quando e perché un errore potenziale è stato intercettato e trasformato in un quasi-errore. Così l'esperienza insegna. E forse è per questo che dice E. Morin: “ci vuole talento perché l'errore diventi fecondo”¹³.

Bibliografia

1. Vettore L. Il valore dell'errore in medicina. BIF 2007; XIV-3: 132-134.
2. Cagli V. La crisi della diagnosi. Armando, Roma 2007.
3. Baldini M. L'errore nella scienza. Biochimica clinica 1991; 15: 28-38.
4. Antiseri D. Epistemologia contemporanea e logica della diagnosi clinica. In Antiseri D, Federspil G, Scandellari C. Epistemologia, clinica medica e la questione delle medicine eretiche. Rubbettino, Soveria Mannelli 2003.
5. Delvecchio G. Decisione ed errore in medicina. CSE, Torino 2005.
6. Lundberg GD. Low-Tech Autopsies in the Era of High-Tech Medicine Continued Value for Quality Assurance and Patient Safety. JAMA 1998; 280: 1273-1274.
7. Federspil G. Logica clinica. I principi del metodo in medicina. McGraw-Hill, Milano 2004.
8. Scandellari C. La diagnosi clinica Principi metodologici del procedimento decisionale. Masson, Milano 2005.
9. Poli E. Metodologia medica Principi di logica e pratica clinica. Rizzoli, Milano 1965.
10. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abbound P-A C, Rubin HR. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. JAMA 1999; 282: 1458-1465.
11. Azzone GF. La rivoluzione della medicina. Dall'arte alla scienza. McGraw-Hill, Milano 2000.
12. Baldini M. Epistemologia e pedagogia dell'errore. La Scuola, Brescia 1986.
13. Morin E. Introduzione al pensiero complesso Sperling & Kupfer, Milano 1993.

La Percezione a Distanza delle Competenze Acquisite nelle Scuole Universitarie Post Base per la Dirigenza Infermieristica e Ostetrica

Long Term Perception of Expertise Gained During Post Basic University Courses for Management in Nursing and Midwifery

LORENZA GARRINO, ALBINA GARGANO, SARINA LOMBARDO, PAOLA DI GIULIO, VALERIO DIMONTE, GIOVANNI RENGÀ

Corso di Laurea Specialistica in Scienze Infermieristiche e Ostetriche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Torino

Premessa Viene esaminata la differente percezione del percorso formativo e delle competenze acquisite, tra gli studenti della Scuola Diretta a Fini Speciali per Dirigenti e Docenti in Scienze Infermieristiche di Torino, formati con un metodo sperimentale, e quelli delle altre sedi, esposti a metodi più tradizionali. **Materiali e Metodi** La raccolta dei dati è stata effettuata con questionari distribuiti a tutti i diplomati di Torino e ad un campione di diplomati di altre sedi italiane, e con due focus group presso la sede di Torino. Il questionario è stato costruito a partire da interviste narrative ed è strutturato in 11 sezioni con 119 item. **Risultati** Le diverse impostazioni dei corsi sono molto evidenti nella percezione degli studenti: il corso di Torino, con un apprendimento basato su progetti e metodologie attive ed i corsi tradizionali con un'impostazione più direttiva e un maggiore spazio alle lezioni cattedratiche. Differente è la percezione dell'utilità delle competenze acquisite. Il gruppo di Torino ritiene più utile l'aver acquisito buone competenze di tipo metodologico e progettuale, nella gestione dei gruppi e nell'identificare problemi di ricerca. Le altre sedi sottolineano di aver acquisito buone competenze in ambito manageriale ed un solido bagaglio di conoscenze. **Conclusioni** L'apprendimento sembra essere stato incentivato da didattiche che promuovono la partecipazione attiva. Gli elementi raccolti incoraggiano da un lato a confermare, anche per la Laurea Specialistica in Scienze Infermieristiche e Ostetriche (SCIO), il modello basato sull'apprendimento per progetti e su un ruolo attivo dello studente.

Parole Indice Percezione a distanza, apprendimento cooperativo, metodologie didattiche innovative

Background The aim of this work is to describe the perceptions of learning and competences acquired, among the students of Nursing Teachers and Managers (NTM) of Turin University, exposed to experimental methods, and that of other Italian universities trained with more traditional methods. **Material and Methods** Data were collected with questionnaires delivered to all Diploma students of the NTM Turin course and to a convenient sample NTM students' of other Universities. Two focus groups with Turin past students were organized. The bases for the questionnaire were narrative interviews. The questionnaire is structured in 11 sections with 119 items. **Results** The two different models can be easily identified in students' perceptions: the Turin course, characterised by a project based learning, with great emphasis on active methods, versus more traditional courses with a top down organization and more emphasis on contents. The usefulness perception of the acquired competences is different. Turin students appreciate the project, group management skills acquired, and the ability to identify research problems. Students of other universities recognise the acquisition of management skills together with a rich store of knowledge. **Conclusions** Active teaching methods favour a learning environment. Data collected confirm the effectiveness of the method and an active role of the student also for the Specialist Degree in Nursing and Midwifery (SCIO).

Index Terms Long-term perception, cooperative learning, innovative training methods

La costruzione del questionario e l'analisi statistica dei dati è stata effettuata con il contributo del Dott. Alberto Borraccino e del Dott. Alessio Zambon.

Un ringraziamento ai diplomati della Scuola per Dirigenti e Docenti in Scienze Infermieristiche di Torino ed ai colleghi delle altre sedi che hanno contribuito al lavoro.

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Dr.ssa Lorenza Garrino
Università degli Studi di Torino
Dip. di Sanità pubblica e Microbiologia
Via Santena, 5bis
10126 Torino

Introduzione

Le professioni sanitarie nell'attuale formazione universitaria dovrebbero acquisire non solo conoscenze di tipo disciplinare, ma anche competenze spendibili nei contesti lavorativi. La letteratura più recente auspica un radicale rinnovamento della formazione infermieristica e ostetrica avanzata, attraverso percorsi formativi che integrino gli aspetti teorici, la ricerca e la pratica professionale (1). Le metodologie raccomandate sono di tipo attivo, in grado di promuovere il pensiero critico e l'applicazione della teoria alla pratica, nella speranza di diminuire il gap attualmente esistente (2-4). L'apprendimento cooperativo (cooperative learning) nel gruppo professionale contribuisce allo sviluppo della leadership e all'acquisizione del ruolo (5,6). Nell'ambito della formazione alla dirigenza molto risalto viene conferito al management per progetti (project management), inteso come insieme di metodologie e strumenti per assicurare una conduzione razionale (pianificata, strutturata e verificata) di interventi di cambiamento organizzativo (7).

Il corso per Dirigenti e Docenti in Scienze Infermieristiche (DDSI) di Torino, fin dalla sua istituzione nel 1991, ha adottato una impostazione di tipo innovativo (8-10), sperimentando un modello didattico basato su due principi: orientamento alla Comunità (Community Oriented Education) e centralità dello studente (Student Centered), promossi in Italia da J.J. Guilbert (11). L'apprendimento per progetti (12) utile alla soluzione di problemi prioritari per la Comunità è uno dei cardini del corso e viene considerato anche un'opportunità per l'introduzione di proposte di cambiamenti negli ambienti di lavoro, che rappresentano per gli studenti l'ambiente professionale presso cui si troveranno ad operare (13). Altro cardine è la centralità dello studente che diventa attore del proprio apprendimento, assumendo una precisa responsabilità nel percorso formativo, nel quale il docente si propone come facilitatore e aiuta a sviluppare la capacità di autoapprendimento (14).

Questa impostazione si differenziava da quella delle altre Scuole biennali universitarie italiane¹, basate su modelli didattici più tradizionali, con un insegnamento prevalentemente disciplinare.

Scopo della ricerca è di esaminare se esiste una differente percezione del percorso formativo e delle competenze metodologiche acquisite, tra gli studenti di Tori-

no, formati con un metodo sperimentale basato sull'apprendimento attivo, e quelli delle altre sedi, formati con un metodo più tradizionale. Questo confronto è stato ritenuto utile anche ai fini della progettazione della Laurea Specialistica in Scienze Infermieristiche e Ostetriche (SCIO) di recente attivazione.

Una delle possibilità di valutare i percorsi formativi consiste nell'analizzare la percezione degli studenti, a distanza dalla conclusione dei corsi, con inchieste, questionari e interviste semi-strutturate o focus group (6, 15-19), per valorizzare il loro punto di vista, ed ottenere informazioni dalle loro idee, valori e sensazioni. Young e Urden (6) utilizzano i suggerimenti, raccolti con un'intervistadi 44 studenti motivati, per ridisegnare le competenze manageriali e di leadership nel curriculum di formazione. Armstron e Adam (15) in uno studio sull'impatto della formazione sull'assistenza in area critica, raccolgono con focus group l'esperienza di 12 studenti. In altri studi i giudizi dell'impatto della formazione vengono raccolti con questionari (16,17), con l'osservazione del feedback dato dal reparto e con focus group (18). Pelletier, Dooghue e Duffield (19) indagano con un questionario a 236 ex studenti, la percezione dell'impatto della formazione avanzata sulla modalità di erogare le cure a due anni dalla conclusione del corso.

Materiali e metodi

La raccolta dei dati è stata effettuata con questionari, costruiti a partire da interviste narrative (20), e con due focus group (21) effettuati presso la sede di Torino.

I questionari sono stati distribuiti a due coorti di diplomati delle Scuole Dirette a Fini Speciali di Torino e di altre Scuole Italiane. La prima è composta dai 69 diplomati del Corso dell'Università di Torino, dall'anno accademico 1991 al 2003 (anno precedente l'attivazione del nuovo percorso di Laurea Specialistica); la seconda da un campione non probabilistico di 83 diplomati su 170 contattati, di altre sedi universitarie in Italia: Roma Università la Sapienza e Università Cattolica (DAI), Milano Università Statale (IID) dell'Università di Genova, Verona e L'Aquila (DDSI) che hanno frequentato il corso negli anni dal 1990 al 2003. Le persone sono state identificate e contattate per conoscenza diretta o mediante segnalazione di colleghi.

Per entrambi i gruppi il diploma poteva essere stato conseguito entro il biennio previsto o con tempi supplementari.

E' stato utilizzato un questionario strutturato in 11 sezioni con 119 item, costruito a partire da nove interviste di tipo narrativo effettuate ad esponenti di entrambi i gruppi: 5 diplomati della sede torinese, formati in anni diversi e 4 diplomati di altre sedi italiane.

¹ Le Scuole Dirette a Fini Speciali presenti in Italia a partire dal 1964 sono: Dirigenti dell'Assistenza Infermieristica (DAI), Infermieri Dirigenti e Docenti (IID), e dopo il 1991, Dirigenti e Docenti in Scienze Infermieristiche (DDSI)

L. GARRINO e al: La Percezione a Distanza delle Competenze Acquisite

Le variabili che descrivono i due diversi contesti formativi (sperimentale, di Torino e più tradizionale, delle altre sedi), confermate anche dalle interviste, sono:

1. contesto sperimentale, caratterizzato da:

- a. partecipazione degli studenti alla definizione di parti del percorso formativo e degli obiettivi di apprendimento,
- b. ampio spazio di contrattazione con il gruppo docenti nella definizione degli obiettivi di apprendimento
- c. impiego di metodologie innovative (atelier pedagogici, analisi di casi, simulazioni e role playing), con supporto tutoriale, confronto sistematico tra gli studenti anche attraverso attività di coordinamento tra pari e con un'intensa sollecitazione all'autoformazione.
- d. acquisizione di strumenti e metodologie progettuali per analizzare problemi prioritari di salute della popolazione e dei servizi.

2. contesto più tradizionale, caratterizzato da:

- a. percorso formativo strutturato e basato su di un iter predefinito,

- b. obiettivi del corso comunicati allo studente all'inizio del percorso formativo,
- c. ampio spazio dedicato all'approfondimento dei contenuti attraverso gli insegnamenti disciplinari
- d. apprendimento esperienziale attraverso stage osservativi: ad esempio con l'affiancamento dell'Infermiere Dirigente nello svolgimento delle sue funzioni.

Nella tabella I vengono presentate le principali aree del questionario, una breve descrizione degli item e le scale di valutazione utilizzate. Nello strumento di indagine sono state prese in esame una serie di competenze, previste dal profilo professionale, metodologiche e progettuali relative all'area del management, della formazione e della ricerca. Per competenza intendiamo la piena capacità di analizzare, comprendere e valutare determinati problemi concreti, usufruendo delle risorse personali disponibili e delle condizioni situazionali al fine di operare delle scelte (22), congiuntamente alla capacità di mettere in moto e di coordinare le risorse interne ed esterne per affrontare positivamente una tipologia di situazioni impegnative (23).

Tabella I: Questionario sulle competenze professionali apprese nel percorso formativo

| Area | Descrizione | Scala di valutazione |
|---|--|--|
| Analisi delle motivazioni personali | Motivi che hanno portato alla formazione per Dirigenti ed alla scelta della sede formativa (22 item) | Priorità di importanza tra due opzioni |
| Analisi del percorso formativo | Primo impatto con la scuola (11 item) | Priorità di importanza tra due opzioni |
| | Progettazione del percorso formativo gli obiettivi di apprendimento, le metodologie didattiche, la docenza ed il tutorato, il ruolo degli studenti, il clima e i contatti con il mondo professionale (18 item) | Affermazioni per le quali esprimere il livello di accordo/disaccordo su scala Likert a 5 punti |
| | Modalità di tirocinio, se in affiancamento al dirigente nel servizio infermieristico, con stage osservativi, con progetti a partire da problemi reali e sperimentazione di esperienze formative (10 item) | Risposta dicotomica |
| | Punti di forza e di criticità dell'esperienza formativa (32 item) | Scelta dei 4 punti prioritari, in ordine di importanza. |
| | Indaga gli ambiti più approfonditi nel : management e gestione delle risorse, formazione, ricerca e clinica (4 item) | Scelta dei 4 punti prioritari, in ordine di importanza. |
| Analisi delle competenze acquisite | Autovalutazione del livello di competenza prima e dopo il corso e della percezione dell'utilità per il lavoro svolto, di una serie di competenze, previste dal profilo professionale, di tipo metodologico e progettuale, nell'area del management, della formazione e della ricerca (22 item) | Affermazioni per le quali esprimere il livello di accordo/disaccordo su scala Likert a 5 punti |
| Dati anagrafici ed esperienze formative e professionali | Dati anagrafici (età sesso), anno di conseguimento del titolo di infermiere, corsi di formazione post-base, esperienze professionali più rilevanti e durata prima e dopo il corso DAI/DDSI/ID, altri titoli di studio, ruolo ricoperto nel momento della compilazione del questionario | |

Il questionario è stato testato su 12 diplomati, 6 di Torino e 6 delle altre sedi (DDSI, DAI).

Per approfondire il significato dato dai soggetti alla formazione e raccogliere dati sulle competenze acquisite, sono stati condotti due focus group, con 10 diplomati del corso di Torino: 4 al primo e 6 al secondo, contattati in modo da rappresentere gli studenti dell'intero percorso decennale della scuola DDSI.

I focus group sono stati condotti da un esperto con la presenza di un osservatore esterno. E' stata predisposta una griglia sugli aspetti da esplorare: il significato attribuito all'esperienza formativa, le condizioni di apprendimento e le competenze acquisite. Ogni focus group è durato un'ora e mezza, è stato videoregistrato e trascritto integralmente.

Analisi dei dati. Per l'analisi dei dati dei questionari sono stati utilizzati test non parametrici per le scale Likert e il test del X^2 per variabili dicotomiche. Si è accettato un livello di significatività pari a $p < 0,05$. L'elaborazione statistica è stata effettuata con il programma SPSS Versione 12.00 per Windows. È stata condotta una analisi fattoriale per valutare le associazioni tra variabili che identificavano i diversi contesti formativi e descrivere la varianza totale con un numero minore di variabili. La significatività statistica per le differenze tra i gruppi è stata valutata con il t test.

I risultati del focus group sono stati sistematizzati con l'ausilio del programma informatizzato per la ricerca qualitativa NUD*ist VIVO.

Tabella II : Descrizione dei diplomati delle due coorti che hanno partecipato all'indagine

| Titolo | Torino (54) | | Altre sedi (83) | |
|--|-------------|------|-----------------|------|
| | N | % | N | % |
| DDSI | 54 | 100 | 17 | 20,5 |
| DAI/IID | | | 66 | 79,5 |
| Precedenti titoli * | | | | |
| Abilitazione a funzioni direttive | 32 | 59,2 | 50 | 60,3 |
| Altre specializzazioni** | 13 | 24,7 | 16 | 19,3 |
| Assistente Sanitaria Visitatrice | 7 | 12,9 | 4 | 4,8 |
| Titoli successivi al DDSI/DAI/IID * | | | | |
| Laurea specialistica | 7 | 12,9 | 9 | 11,0 |
| Master/corsi di perfezionamento | 5 | 9,2 | 10 | 11,4 |
| Altra laurea | 4 | 7,4 | 13 | 16,0 |
| Anni di esperienza professionale prima del corso | | | | |
| <5 | 4 | 7,4 | 21 | 25,3 |
| 6-10 | 26 | 48,1 | 40 | 48,1 |
| >10 | 23 | 42,6 | 20 | 24,0 |
| Non risposte | 1 | 1,9 | 2 | 2,4 |
| Ruolo ricoperto*** | | | | |
| Area organizzazione **** | 37 | 69,0 | 54 | 65,0 |
| Area formazione ***** | 17 | 31,0 | 22 | 26,5 |
| Area qualità | 7 | 13,0 | 5 | 6,0 |
| Infermiere clinico | 2 | 4,0 | 1 | 1,2 |
| Le motivazioni prioritarie per la scelta del corso | | | | |
| Sviluppo professionale | | 66,7 | | 71,8 |
| Acquisizione/sviluppo di metodi e strumenti per la formazione | | 24,1 | | 19,2 |
| Prospettiva di carriera | | 20,4 | | 35,9 |
| Acquisizione e sviluppo di modelli e strumenti per il management | | 16,7 | | 2,9 |
| Acquisizione di capacità nella gestione di situazioni complesse | | 2,8 | | 7,7 |

* Alcuni soggetti posseggono più di un titolo pertanto la somma delle percentuali è superiore a 100

** Assistenza Chirurgica, Terapia Intensiva, Infermiere addetto al controllo delle Infezioni (ICI)

*** Undici soggetti di Torino e undici di altre sedi occupano più posizioni

**** Area organizzativa: Direttore Servizio Infermieristico Tecnico Riabilitativo Aziendale (SITRA), Dirigente infermieristico di Presidio, Responsabile Infermieristico Servizi territoriali, Responsabile di Area, Coordinatore di Dipartimento, Coordinatore Struttura Complessa

***** Area formazione, Direttore Corso di Laurea in Infermieristica (CLI), Coordinatore CLI, Tutor CLI, Responsabile Area formazione

Risultati

Sono stati esaminati 137 questionari, 54 della sede di Torino e 83 delle altre sedi.

Dei 69 diplomati di Torino, hanno compilato il questionario 54 (79,4%): sei diplomati non erano reperibili, cinque hanno consegnato i questionari in ritardo, tre erano gli autori della presente ricerca ed uno era deceduto. Gli 83 diplomati delle scuole DAI, IID, DDSI di altre sedi italiane rappresentano il 53,4% dei 170 diplomati contattati. Nella tabella II vengono riportate le caratteristiche dei soggetti che hanno partecipato all'indagine.

Le esperienze formative precedenti l'inizio del corso sono sovrapponibili tra i due gruppi; l'esperienza lavorativa dei diplomati di Torino è maggiore. Solo un terzo dei soggetti ha proseguito la formazione dopo l'acquisizione del titolo. Dopo il corso, la maggioranza è andata a ricoprire posizioni di rilievo in ambito organizzativo (>65%), o formativo (>30%); solo una minima parte continua ad esercitare nel settore clinico. La motivazio-

ne per la scelta della sede è invece diversa, anche se è la vicinanza geografica a pesare principalmente sulla scelta (37,5% per la sede di Torino e 23,8% per le altre sedi).

Già dal ricordo del primo impatto con il corso emergono le due diverse impostazioni: i diplomati di Torino riportano la percezione di percorso poco strutturato (37% vs 11%) e l'importanza data allo studente nell'organizzazione del suo apprendimento (37% vs 19,8%); a questo però si associa una maggiore ansia (20,4% vs 6,3%). La prima impressione dei diplomati delle altre sedi è di percorso formale e strutturato (49% vs 0%), e di un rilevante peso dei docenti e della direzione del corso (37,2% vs 9,3%).

Gli aspetti che hanno caratterizzato il percorso formativo (tabella III) sottolineano, con differenze statisticamente significative, le due diverse impostazioni. Per la sede di Torino lo spazio dato alla contrattazione dello studente nella definizione degli obiettivi di apprendimento e nel percorso formativo, le metodologie didattiche partecipate, il sentirsi risorsa e soggetto attivo nella pro-

Tabella III: Aspetti che hanno caratterizzato il percorso formativo (sono sottolineati gli aspetti che caratterizzano il percorso sperimentale)

| | Torino | Altre sedi | |
|--|--------------|--------------|-------|
| | Media° | Media° | P |
| Progettazione del percorso | | | |
| 1 Il percorso formativo era strutturato e basato su di un iter predefinito | 1,96 (+0,82) | 3,89 (+0,79) | <0.05 |
| 2 È stata favorita la contrattazione tra docenti e studenti nello sviluppo del percorso formativo | 3,44 (+1,00) | 2,35 (+0,89) | <0.05 |
| Gli obiettivi formativi | | | |
| 3 Gli obiettivi formativi sono stati messi a conoscenza dello studente all'inizio del corso | 2,45 (+0,97) | 3,30 (+1,02) | <0.05 |
| 4 Gli obiettivi formativi del corso sono stati formulati con il contributo degli studenti | 3,59 (+1,14) | 1,99 (+0,94) | <0.05 |
| 5 Gli obiettivi formativi del corso sono stati definiti in itinere in base ai bisogni formativi dello studente | 3,74 (+1,01) | 2,11 (+0,95) | <0.05 |
| 6 Gli obiettivi formativi del corso si basavano sui problemi prioritari di salute della popolazione | 3,11 (+1,13) | 2,48 (+1,00) | <0.05 |
| Le metodologie didattiche | | | |
| 7 I metodi adottati contemplavano metodologie innovative (atelier pedagogici, analisi di casi, simulazioni e role playing) | 4,00 (+0,99) | 3,01 (+1,16) | <0.05 |
| La docenza ed il tutorato | | | |
| 8 I docenti hanno fornito strumenti di tipo metodologico | 3,19 (+1,05) | 3,23 (+0,98) | NS |
| 9 I docenti hanno approfondito l'aspetto contenutistico e disciplinare | 2,35 (+0,89) | 3,74 (+0,81) | <0.05 |
| 10 Allo studente è stato fornito un supporto tutoriale durante il percorso formativo | 3,24 (+0,97) | 2,78 (+1,16) | <0.05 |
| Implicazione degli studenti | | | |
| 11 Lo studente è stato considerato una risorsa nel percorso formativo | 4,07 (+0,87) | 2,95 (+1,02) | <0.05 |
| 12 Gli studenti hanno partecipato alla progettazione delle attività didattiche | 4,48 (+0,67) | 2,35 (+0,98) | <0.05 |
| 13 L'impostazione del corso ha comportato un confronto sistematico tra gli studenti | 4,54 (+0,66) | 3,24 (+1,18) | <0.05 |
| 14 Durante il corso gli studenti hanno sperimentato attività di coordinamento tra pari | 4,69 (+0,58) | 2,69 (+1,09) | <0.05 |

| Clima | | | | |
|-------------------------------------|--|--------------|--------------|-------|
| 15 | Il clima d'aula è stato aperto al confronto | 3,65 (+1,12) | 3,54 (+1,03) | NS |
| 16 | Si sono presentati aspetti di conflittualità nel percorso tra studenti | 3,74 (+1,14) | 2,26 (+1,12) | <0.05 |
| 17 | Si sono presentati aspetti di conflittualità nel percorso con il gruppo dei docenti | 3,20 (+1,17) | 2,1 (+0,92) | <0.05 |
| Contatti con il mondo professionale | | | | |
| 18 | Si sono realizzati contatti con il mondo professionale attraverso realizzazione di seminari ed incontri tematici | 3,48 (+1,01) | 3,13 (+1,01) | <0.05 |

°Media dei valori segnalati con la scala di Likert da 1 a 5

gettazione, il confronto e il coordinamento tra pari. Gli studenti delle altre sedi sottolineano le variabili che caratterizzano un percorso strutturato: il percorso formativo basato su di un iter predefinito, la comunicazione all'inizio del percorso degli obiettivi formativi specifici, l'approfondimento in aula degli aspetti di contenuto e disciplinari. Gli unici due item per i quali non emergono differenze tra i gruppi sono la percezione del supporto metodologico fornito dai docenti e il clima di confronto in aula.

Ai diplomati di entrambe le coorti è stato chiesto di esprimere i punti di forza del corso (figura 1): per la sede di Torino sono la realizzazione di progetti (63% vs 15%), l'autoformazione (52% vs 38%), la possibilità di sperimentarsi durante la formazione (38% vs 8%). Per le altre sedi: lo sviluppo professionale (81% vs 46%), l'ac-

quisizione di nuove conoscenze (55% vs 22%), e l'opportunità di contatto con esperti (43% vs 20%).

Punti critici (figura 2) vengono invece considerati per Torino la disomogeneità nel tutorato (55,3%), la sensazione di essere allo sbaraglio (48,4%), con elevati costi personali (35,9%), e di essere poco sostenuti quando in difficoltà (40,6%); per le altre sedi i principali punti critici sono invece legati agli scarsi contatti con la realtà lavorativa (49,9%), alla difficoltà di adattarsi al contesto lavorativo (38,6%), alla mancanza delle figura tutoriali (31,7%) e alla eccessiva concentrazione di contenuti disciplinari (29,3%).

Gli aspetti caratterizzanti ciascun percorso sono stati inseriti in un modello di analisi fattoriale per identificare l'associazione tra le variabili più rilevanti per le due diverse impostazioni (tabella IV). Risultano associati

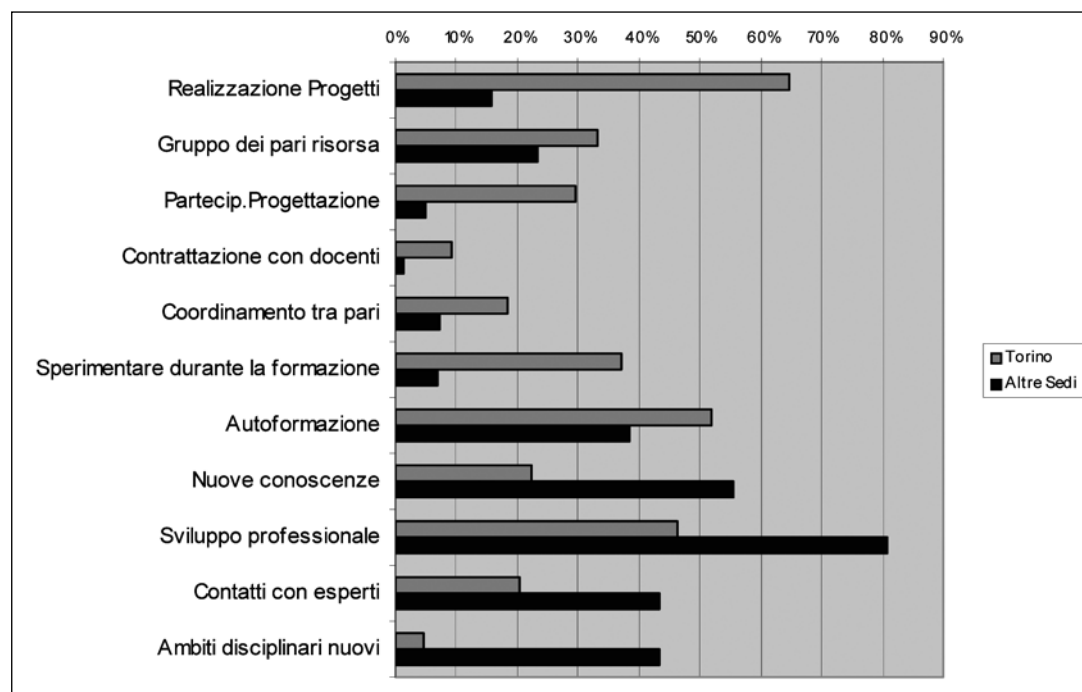


Figura 1: Punti di forza delle esperienze formative nella sede di Torino e nelle altre sedi

L. GARRINO e al: La Percezione a Distanza delle Competenze Acquisite

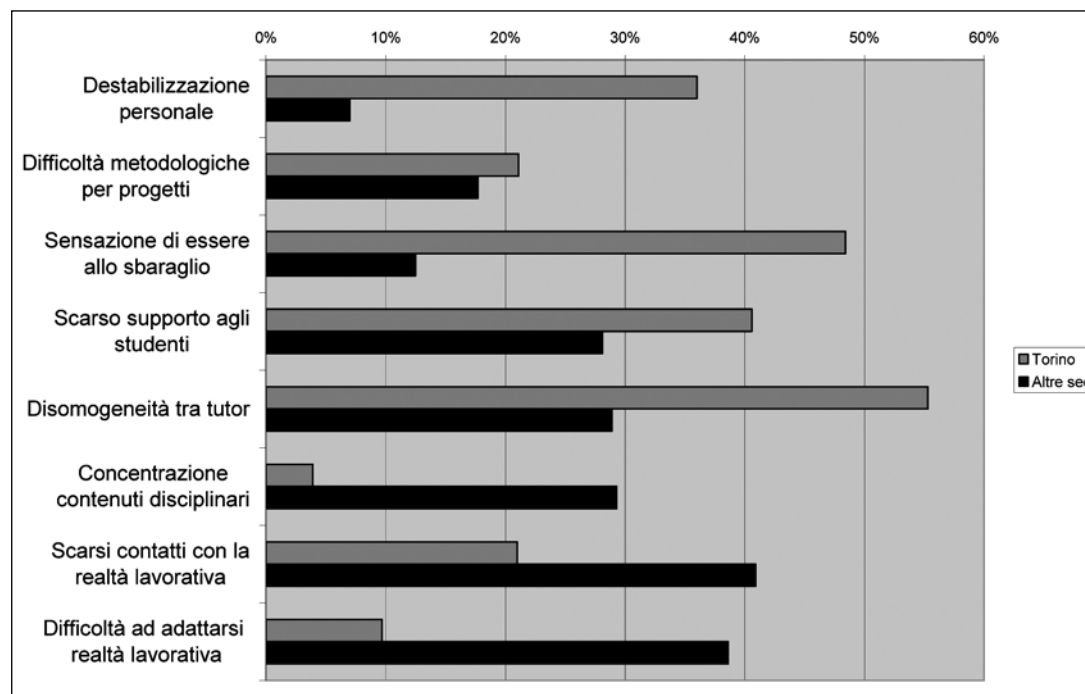


Figura 2: Punti critici delle esperienze formative nella sede di Torino e nelle altre sedi

Tabella IV: Analisi fattoriale per gli aspetti caratterizzanti dei corsi

| | | Asse della partecipazione | Asse della direttività |
|----|--|---------------------------|------------------------|
| 1 | Il percorso formativo era strutturato e basato su di un iter predefinito | -,286 | ,801 |
| 2 | È stata favorita la contrattazione tra docenti e studenti in relazione allo sviluppo del percorso formativo | ,770 | -,156 |
| 3 | Gli obiettivi formativi sono stati messi a conoscenza dello studente all'inizio del corso | ,210 | ,624 |
| 4 | Gli obiettivi formativi del corso sono stati formulati con il contributo degli studenti | ,665 | -,426 |
| 5 | Gli obiettivi formativi del corso sono stati definiti in itinere sulla base dei bisogni formativi dello studente | ,812 | -,270 |
| 6 | Gli obiettivi formativi del corso hanno fatto riferimento ai problemi prioritari di salute della popolazione | ,599 | ,073 |
| 7 | I metodi adottati contemplavano metodologie innovative (atelier pedagogici, analisi di casi, simulazioni e role playing) | ,823 | -,031 |
| 8 | I docenti hanno fornito strumenti di tipo metodologico | ,665 | ,492 |
| 9 | I docenti hanno approfondito l'aspetto contenutistico e disciplinare | -,014 | ,846 |
| 10 | Allo studente è stato fornito un supporto tutoriale durante il percorso formativo | ,682 | ,263 |
| 11 | Lo studente è stato considerato una risorsa nel percorso formativo | ,781 | -,161 |
| 12 | Gli studenti hanno partecipato alla progettazione delle attività didattiche | ,777 | -,447 |
| 13 | L'impostazione del corso ha comportato un confronto sistematico tra gli studenti | ,780 | -,219 |
| 14 | Durante il corso gli studenti hanno sperimentato attività di coordinamento tra pari | ,741 | -,421 |
| 15 | Il clima d'aula è stato aperto al confronto | ,598 | ,265 |
| 16 | Si sono presentati aspetti di conflittualità nel percorso tra studenti | ,099 | -,710 |
| 17 | Si sono presentati aspetti di conflittualità nel percorso con il gruppo dei docenti | ,088 | -,677 |
| 18 | Si sono realizzati contatti con il mondo professionale attraverso realizzazione di seminari ed incontri tematici | ,644 | ,179 |

due diversi gruppi di variabili, quelle che indicano una partecipazione attiva dello studente nel processo formativo (variabili 2, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14), associate ad un certo livello di conflittualità tra studenti e con i docenti (16 e 17) (gruppo1) e le variabili connotate da un più elevato livello di direttività nel corso e posizione meno attiva degli studenti (variabili 1, 9), (gruppo 2). Le due componenti principali (autovalori maggiori di 1) sono in grado di spiegare complessivamente il 59,8% della

varianza totale. Il primo fattore che possiamo chiamare asse della partecipazione presenta in media valori più alti nel gruppo di Torino (0.64 vs - 0.46, $p < 0.001$). Il secondo asse, che possiamo chiamare della direttività ha invece valori più alti nel gruppo delle altre sedi (0.61 vs - 0.85, $p < 0.001$).

Gli studenti di entrambi i gruppi hanno la percezione di un aumento medio delle competenze di 1 o 2 punti della scala Likert rispetto ai livelli iniziali.

Tabella V : Percezione dell'utilità delle competenze rispetto al lavoro svolto per sedi e per ruolo ricoperto

| | | Torino (54) | | | Altre sedi (83) | | | P |
|----|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| | | Org (29) | Form (22) | Media - \pm DS | Org (58) | Form (23) | Media- \pm DS | |
| 1 | Effettuare un'analisi organizzativa nei contesti lavorativi | 4,10 (\pm 0,90) | 4,05 (\pm 0,78) | 4,06 (\pm 0,88) | 4,04 (\pm 0,99) | 3,95 (\pm 0,72) | 3,99 (\pm 0,93) | NS |
| 2 | Analizzare problemi trovando soluzioni appropriate | 4,62 (\pm 0,67) | 4,50 (\pm 0,67) | 4,57 (\pm 0,66) | 4,09 (\pm 0,75) | 4,17 (\pm 0,77) | 4,09 (\pm 0,79) | <0.05 |
| 3 | Valutare le priorità per problemi complessi | 4,48 (\pm 0,63) | 4,50 (\pm 0,59) | 4,48 (\pm 0,64) | 4,04 (\pm 0,82) | 4,18 (\pm 0,73) | 4,05 (\pm 0,82) | NS |
| 4 | Pianificare, programmare e gestire servizi | 4,17 (\pm 1,07) | 3,27 (\pm 1,35) | 3,80 (\pm 1,25) | 4,07 (\pm 0,79) | 3,78 (\pm 0,79) | 3,95 (\pm 0,86) | NS |
| 5 | Individuare criteri per valutare le competenze del personale | 4,14 (\pm 0,78) | 4,05 (\pm 0,89) | 4,06 (\pm 0,83) | 3,91 (\pm 0,96) | 3,70 (\pm 0,92) | 3,83 (\pm 0,96) | NS |
| 6 | Esercitare la funzione di coordinamento guidando il gruppo | 4,52 (\pm 0,78) | 4,36 (\pm 0,79) | 4,39 (\pm 0,81) | 4,02 (\pm 0,81) | 3,96 (\pm 0,82) | 3,97 (\pm 0,83) | <0.05 |
| 7 | Alimentare il benessere psicologico all'interno del clima di lavoro | 4,48 (\pm 0,68) | 4,33 (\pm 0,79) | 4,34 (\pm 0,81) | 3,95 (\pm 0,87) | 4,00 (\pm 0,79) | 3,95 (\pm 0,87) | <0.05 |
| 8 | Motivare i componenti del gruppo valorizzando i diversi contributi | 4,52 (\pm 0,63) | 4,41 (\pm 0,59) | 4,39 (\pm 0,71) | 4,09 (\pm 0,80) | 3,87 (\pm 0,75) | 3,99 (\pm 0,82) | <0.05 |
| 9 | Gestire la conduzione di gruppi anche multiprofessionali | 4,46 (\pm 0,69) | 4,14 (\pm 1,12) | 4,26 (\pm 0,92) | 3,67 (\pm 0,96) | 3,05 (\pm 1,22) | 3,59 (\pm 1,04) | <0.05 |
| 10 | Gestire cambiamento organizzativo con il metodo della progettazione | 4,45 (\pm 0,73) | 4,55 (\pm 0,59) | 4,50 (\pm 0,67) | 3,94 (\pm 1,01) | 3,70 (\pm 1,02) | 3,82 (\pm 1,06) | <0.05 |
| 11 | Progettare percorsi formativi | 4,07 (\pm 0,94) | 4,59 (\pm 0,73) | 4,25 (\pm 0,94) | 4,02 (\pm 0,85) | 4,61 (\pm 0,58) | 4,15 (\pm 0,89) | NS |
| 12 | Affrontare l'insegnamento disciplinare inf., ped. ed ostetrico | 3,62 (\pm 1,14) | 4,36 (\pm 0,72) | 3,93 (\pm 1,11) | 4,09 (\pm 0,83) | 4,32 (\pm 0,83) | 4,15 (\pm 0,84) | NS |
| 13 | Utilizzare modelli tutoriali (andra-gogico, riflessivo, basato sull'esp.) | 3,86 (\pm 0,78) | 4,50 (\pm 0,85) | 4,07 (\pm 0,89) | 3,54 (\pm 1,05) | 4,00 (\pm 0,97) | 3,68 (\pm 1,05) | <0.05 |
| 14 | Gestire una relazione di tipo tutoriale | 3,82 (\pm 0,81) | 4,36 (\pm 0,90) | 3,94 (\pm 1,01) | 3,58 (\pm 1,08) | 4,09 (\pm 0,99) | 3,69 (\pm 1,11) | NS |
| 15 | Utilizzare dispositivi formativi per la didattica tutoriale | 3,39 (\pm 0,95) | 4,18 (\pm 0,95) | 3,72 (\pm 1,03) | 3,19 (\pm 1,02) | 3,55 (\pm 1,29) | 3,27 (\pm 1,11) | NS |
| 16 | Progettare percorsi di tirocinio individualizzati | 3,39 (\pm 1,19) | 4,05 (\pm 1,21) | 3,58 (\pm 1,28) | 3,28 (\pm 1,03) | 3,64 (\pm 1,09) | 3,35 (\pm 1,08) | NS |
| 17 | Definire criteri per la valutazione formativa e certificativa | 3,17 (\pm 1,25) | 4,14 (\pm 1,12) | 3,59 (\pm 1,25) | 3,47 (\pm 0,98) | 4,00 (\pm 0,92) | 3,60 (\pm 1,00) | NS |
| 18 | Guidare gli studenti nell'appr. del ragionamento clinico | 3,41 (\pm 1,21) | 4,41 (\pm 0,73) | 3,83 (\pm 1,11) | 3,67 (\pm 1,09) | 4,18 (\pm 0,79) | 3,80 (\pm 1,05) | NS |
| 19 | Affrontare problematiche di tipo etico in ambito professionale | 3,93 (\pm 0,79) | 3,76 (\pm 0,88) | 3,85 (\pm 0,84) | 3,92 (\pm 0,87) | 3,95 (\pm 0,95) | 3,92 (\pm 0,91) | NS |
| 20 | Identificare problemi di ricerca in ambito clinico, organiz. e formativo | 4,07 (\pm 0,92) | 4,10 (\pm 0,94) | 4,06 (\pm 0,91) | 3,66 (\pm 0,87) | 4,00 (\pm 0,79) | 3,71 (\pm 0,91) | <0.05 |

P = per la differenza dei valori medi tra competenze iniziali e acquisite per Torino e Altre sedi
NS = non significativa

Le competenze degli studenti all'inizio del percorso sono comparabili tra Torino e le altre sedi (tabella V). Nella sede di Torino viene percepito un maggior aumento di competenze ($p < 0.05$) di analisi dei problemi e capacità di cambiamento organizzativo (variabili 2,3,10) didattiche (variabile 13) e di ricerca (variabile 20). Nelle altre sedi invece per la capacità di creare climi di lavoro favorevoli (variabile 7), affrontare l'insegnamento disciplinare (variabile 12) e problemi di tipo etico in ambito professionale (variabile 19).

I diplomati di entrambe le sedi ritengono che le competenze acquisite siano state utili per il lavoro (tabella VI). La percezione di utilità delle competenze acquisite è per la maggior parte delle variabili, più elevata nei diplomati di Torino. Facendo un confronto tra chi lavora nella formazione e nell'organizzazione si osserva che i primi ritengono particolarmente utili le competenze in ambito formativo (variabili 11-18), considerate meno utili da chi lavora nell'organizzazione, e valorizzano però anche quelle manageriali e progettuali (variabili 1-10).

Nell'analisi dei focus group sono emerse otto categorie, in base alle quali sono stati codificati i concetti ed i significati emersi: esperienza innovativa, apprendimento di un metodo, docenza e tutorato, emozioni, fatica e difficoltà, abbandoni, aspetti critici, sviluppo per la Laurea Specialistica.

I risultati dei due focus group confermano i principali risultati emersi dai questionari.

- a. apprendimento di una metodologia. I partecipanti sottolineano come il corso abbia fornito una metodologia sia in ambito formativo che organizzativo (cassetta degli attrezzi, capacità di autoformazione): capacità di affrontare i problemi complessi (aver sistematizzato un approccio metodologico per affrontare i problemi; aver prodotto qualcosa di nuovo mettendo insieme le conoscenze), di attivarsi nella ricerca di soluzioni: *“quando non si conosce una situazione si cominciano a cercare i riferimenti...le conoscenze fornite sono state veramente poche è stato dato un metodo, aver sistematizzato un approccio metodologico per affrontare i problemi, aver prodotto qualcosa di nuovo mettendo insieme le conoscenze, autoformazione...quello che ho studiato per i progetti”*.
- b. crescita personale. Viene sottolineato quanto il modello pedagogico utilizzato abbia fatto acquisire capacità di mediazione, di negoziazione ed autoformazione, quest'ultima legata ai progetti da affrontare: *“l'aspetto positivo è proprio quello.. che te la cavi; ti da una spinta con o senza paracadute, da solo non lo faresti; il livello di formazione e contenuto professionale... di questo mi sono portata via ben poco ...mi sono portata via dal punto di vista personale delle competenze relazionali”*.

- Vengono anche forniti aspetti critici e suggerimenti.
- a. carico emotivo elevato. Viene sottolineato coralmemente che il corso ha dato molto, ma a prezzo di ansia elevata: *“avevo capito che il metodo ci fosse, ma avevo difficoltà nell'applicarlo; essere in alto mare e non sapere dove aggrapparsi”*.. Alcuni partecipanti, hanno affermato che una scuola per dirigenti e docenti richiede di affrontare situazioni complesse e avere avuto una palestra formativa in aula, a distanza di anni, dà un ritorno del costo sopportato. Un elemento giudicato problematico è stata l'eccessiva enfasi posta sul gruppo, che ha determinato dinamiche relazionali non sempre percepite come formative. Tra gli aspetti più critici, la valutazione tra pari: commentare un progetto di colleghi, mettendo in evidenza le lacune *“diventava penoso”*; questo generava discussioni fino a giungere alla situazione inversa di sollecitare una sorta di competizione prima della presentazione ai docenti/tutor (questa è stato l'aspetto emotivamente peggiore).
 - b. necessità di un maggiore sostegno tutoriale. Il solo tutorato di progetto sembra una risposta insufficiente alla necessità di sostegno degli studenti, che vorrebbero invece un tutor che orienti nella scelta dei testi, nel percorso di apprendimento individuale, nella valutazione in itinere. Una funzione tutoriale non omogenea tra i tutor, con metodi e strumenti diversi generava qualche difficoltà.
 - c. Viene sottolineata la necessità di avere non solo un tutor, ma un mentor, un supervisore, di avere più contenuti strutturati e non solo input: questo non ridurrebbe la fatica di imparare, ma eviterebbe una serie di *“fatiche psicologiche”*, che fanno scattare *“meccanismi di sopravvivenza”*.

Discussione

Entrambi i gruppi dichiarano di aver acquisito competenze e di apprezzare le rispettive impostazioni dei corsi che hanno frequentato.

La percezione dei diplomati di Torino di aver acquisito maggiori competenze di tipo metodologico e progettuale, sia in ambito organizzativo che formativo, è probabilmente legata all'apprendimento per progetti ed alle modalità di organizzazione del corso, dove lo studente doveva sperimentarsi nel coordinare un gruppo, comunicare efficacemente, coinvolgere, condividere, decidere, mediare, negoziare.

Nelle altre sedi emerge la percezione di aver acquisito buone competenze manageriali, un solido bagaglio di conoscenze, non sempre finalizzato però al profilo specifico. I diplomati apprezzano la modalità di apprendi-

mento di tipo disciplinare, ma sottolineano lo spazio dedicato a contenuti poco attinenti allo specifico professionale. La maggiore strutturazione e formalizzazione dei corsi ha rappresentato un aspetto rassicurante e di minore incertezza; viene segnalata la scarsità di contatti con la realtà lavorativa durante il percorso formativo.

Le differenze tra le impostazioni dei corsi vengono ulteriormente evidenziate nell'analisi fattoriale. Dai focus group sembra emergere come il corso di Torino abbia creato la capacità di aggiornamento e di ricercare le informazioni necessarie sia in ambito organizzativo che formativo per affrontare i problemi. Una diplomata scrive: l'esperienza (del DDSI di Torino) mi ha lasciato due cose fondamentali: un metodo di lavoro che mi ha permesso, in qualsiasi situazione, di "cavarmela" perché sapevo dove ricercare (in termini di conoscenze) quello che mi serviva, quando mi serviva e in quale quantità; e una sensazione di disagio, di costante mancanza di conoscenze, di paura di rimanere indietro (24).

Nella sede di Torino la negoziazione con i docenti ed il gruppo dei pari sembra essere stata utile all'acquisizione di una maggiore autonomia nel percorso formativo. Questo, se da una parte ha costituito una palestra di apprendimento, perché ha consentito di imparare ad affrontare l'incertezza, dall'altra ha creato ansia ed insicurezza. L'aver acquisito competenze metodologiche e sviluppato la capacità di autoapprendimento attraverso la stesura di progetti però ha comportato incertezza e senso di inadeguatezza. Boutinet (25) sostiene che ogni progetto nasce portatore di rischi e di una serie di soluzioni imprevedibili: progettare è anche generare fiducia e ricerca di nuovi significati attivando risorse razionali ed emotive individuali e di gruppo (26). Questa considerazione conferma la predilezione per la formazione per progetti in cui lo studente può sviluppare la creatività e confrontarsi con situazioni nuove e stimolanti. Gli studenti però sottolineano l'importanza di essere accompagnati nel percorso formativo, che il solo tutorato di progetto non è risultato sufficiente e che avrebbero avuto bisogno di un maggiore sostegno tutoriale. L'importanza nella formazione avanzata della figura di un tutor personale e del suo ruolo viene sottolineata in numerosi lavori (27) anche se non esiste un accordo su un modello di tutorato ottimale.

I risultati di questo lavoro vanno letti alla luce di alcuni limiti.

La valutazione della percezione degli studenti è, allo stesso tempo, una risorsa perché le percezioni identificano gli aspetti più rilevanti, ma anche un limite perché risultano filtrate dalle successive esperienze individuali. Per la sede di Torino sono stati coinvolti tutti i diplomati, mentre per le altre sedi è stato selezionato un campione non probabilistico. Tra le altre sedi con un percorso

più tradizionale, ve ne sono alcune in cui negli ultimi anni i corsi si sono progressivamente orientati ad una partecipazione attiva degli studenti.

I partecipanti ai focus group sono stati selezionati su base volontaria, e possono comprendere gli ex studenti più interessati, o magari anche più critici, nei confronti dell'esperienza formativa.

Tutti i percorsi formativi hanno costi emotivi e creano dinamiche interpersonali: la mancanza di un focus condotto con studenti di altre sedi non consente di discriminare quanti o quale frazione degli aspetti critici sottolineati siano dovuti al metodo utilizzato a Torino e quanti al dover affrontare un nuovo percorso formativo.

Conclusioni

Entrambi i modelli sembrano aver favorito l'acquisizione di competenze utili nella realtà professionale. L'apprendimento sembra essere stato incentivato da didattiche che promuovono la partecipazione attiva.

Gli elementi raccolti incoraggiano a confermare, anche per la Laurea Specialistica (SCIO), il modello basato sull'apprendimento per progetti e su un ruolo attivo dello studente.

Si tratterà invece di migliorare la funzione tutoriale durante il percorso. La realizzazione del tutorato di progetto richiede un sistematico confronto tra le figure professionali ed una formazione specifica alla metodologia progettuale, all'apprendimento per problemi ed alla relazione formativa.

Altro aspetto su cui occorrerà lavorare è la strutturazione di un elenco di competenze core irrinunciabili, alle quali lo studente possa fare riferimento nella realizzazione dei progetti, per contribuire a meglio orientare il percorso. Quando uno studente termina il percorso formativo si confronta con i contesti lavorativi, che risultano in evoluzione continua. Le competenze metodologiche costituiscono perciò una risorsa importante per essere sempre in grado di aggiornarsi autonomamente e affrontare la complessità. In tal senso lo sviluppo delle competenze personali e professionali, compresa quella di autoapprendimento, punto di forza dell'esperienza torinese, sembrano costituire una risorsa preziosa.

Bibliografia

1. Jerlock M, Severison E. Academic nursing education guidelines: tool for bringing the gap between theory, research and practice. *Nursing and Health Sciences* 2003;5:219-228.
2. Kenner C, Androwich IM, Edwards PA. Innovative educational strategies to prepare nurse executives for new leadership roles. *Nursing Administration Quarterly* 2003;27(2):172-179.

3. Hendel T, Steinmann M. Graduate students learn effective management. *Journal for nurses in staff development* 2002;18(4):203-209.
4. Shiparski LA. Engaging in shared decision making: leveraging staff and management expertise. *Nurse Leader* 2005;1:36-40.
5. Graham I, Partlow C. Introducing and developing nurse leadership through a learning set approach. *Nurse Education Today* 2004;24:459-465.
6. Young J, Urden LD. Student stakeholders impact redesign for management practicum. *Nurse educator* 2004;29(6):251-255.
7. Loiudice M. *La gestione del cambiamento in sanità*. Centro Scientifico Editore, Torino 2000.
8. Garrino L, Gargano A, Lacchio T, Lombardo S. La formazione dell'infermiere dirigente: analisi di un'esperienza. *L'infermiere dirigente* 1996;1:17-20.
9. Gargano A, Garrino L, Lombardo S. La formation d'infirmier en Italie. *Soins Encadrement- Formation* 1999; 29:53-55.
10. Renga G, Siliquini L, Garrino L, Azzan E, Cavallo F. Innovative Nursing schools: Final Results of the Survey, Atti 20th Network Anniversary Conference, Mexico City 1997,19-24.
11. Guilbert JJ. *Guida pedagogica*. Edizioni dal Sud, Bari 2001.
12. Forti D, Masella F. *Lavorare per progetti*. Cortina, Milano 2004.
13. Renga G, Cavallo F. La formazione per obiettivi e ruoli professionali, in Maggi B. (a cura di) *La formazione: concezioni a confronto*. Etaslibri, Milano 1991:59-82.
14. Knowles MS. *The adult learner. A neglected species*. Gulf Publ Co, Houston 1990. Trad.it. *Quando l'adulto impara*. Franco Angeli, Milano 1993.
15. Armstrong DJ, Adam J. The impact of a postgraduate critical course on nursing practice. *Nurse Education in Practice* 2002; 2:169-175.
16. Clearly M, Jordan R, Happell B. Measuring outcome in the workplace: The impact of an education program. *International Journal of Mental Health Nursing* 2002;11:269-275.
17. Cirillo T, Godibile A, Papapietro MA, Altomare E, Albano MG. La valutazione a lungo termine della qualità della formazione dei laureati in Medicina presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Foggia. *Medic* 2003; 11:61-67.
18. Morris D, Turnbull P. Using student nurses as a teachers in inquiry-based learning. *Journal of Advanced Nursing* 2003; 45(2):136-144.
19. Pelletier D, Dooghue J, Duffield C. Australian nurses' perception of the impact of their postgraduate studies on their patient care activities. *Nurse Education Today* 2003; 23:434-442.
20. Atkinson R. *L'intervista narrativa*. Cortina, Milano 1998.
21. Corrao S. *Il focus group*. Franco Angeli, Milano 2000.
22. Sarchielli G. Evoluzione delle professioni e significati del tirocinio, in Castellucci A, Saiani L, Sarchielli G. (a cura di) *Viaggi guidati*. Franco Angeli, Milano 1997, 35-51.
23. Pellerey M. *Le competenze individuali ed il portfolio*. La Nuova Scuola, Roma 2004.
24. Gandini T. *Le competenze e la valorizzazione del patrimonio umano in sanità*. Franco Angeli, Milano 2005.
25. Boutinet JP. Interet et limites du management par projet. *Soins cadres* 2006; 57:61-64.
26. Orsenigo A, D'Angella F. La progettazione luogo di cambiamento. *Animazione sociale* 1997;12:27-66.
27. Gidman J. The role of the personal tutor: a literature review. *Nurse Education Today* 2001;21:359-365.

EXPERT OPINION PAPERS

Research Highlights on Management of Crohn's Disease

Ultimi Aggiornamenti sul Trattamento della Malattia di Crohn

R CAPRILLI, ERIKA ANGELUCCI, VALERIA CLEMENTE, MONICA CESARINI, ANNALISA CRUDELI

University of Rome, La Sapienza, Rome, Italy

Crohn's disease is a chronic relapsing inflammatory bowel disease affecting any part of the gastrointestinal tract. Inflammatory bowel disease are pathological conditions characterized by chronic inflammation of intestinal mucosa resulting from a dysregulation of immune response. Over the last decade the advancing knowledge on the pathogenetic mechanisms underlying chronic inflammation in the gut together with the increasing progresses in bio-technology have led to the development of a number of biological agents selectively targeting specific molecules and/or pathways involved in gut inflammation. Even if a limited number of these biological agents have shown efficacy in the treatment of Crohn's disease, no one of these agents has been able to significantly reduce the need for surgery, which remains an unavoidable step in the natural history of Crohn's disease. Aim of this paper is to show the more recent advances in the treatment of Crohn's disease, considering both medical and surgical therapies.

Index Terms Crohn's disease, biological therapies, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Natalizumab, Surgery

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria cronica dell'intestino, con decorso cronico recidivante, che può interessare qualsiasi tratto del canale gastrointestinale. Nell'ultimo decennio, i progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'infiammazione cronica dell'intestino, insieme con i crescenti progressi nella biotecnologia hanno portato allo sviluppo di numerosi agenti biologici terapeutici che hanno come bersaglio specifico molecole e/o vie dell'infiammazione intestinale. Anche se solo un numero limitato di questi agenti biologici si è dimostrato efficace nel trattamento della malattia di Crohn, nessuna di queste terapie al momento attuale è in grado di ridurre significativamente la necessità di intervento chirurgici di resezione intestinale, che rimane una tappa pressoché obbligata nella storia naturale della malattia di Crohn. Lo scopo di questo articolo è quello di presentare i più recenti progressi nella terapia, sia medica che chirurgica, della malattia di Crohn.

Parole Indice Malattia di Crohn, Terapie biologiche, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Natalizumab, Chirurgia

Il lavoro spetta in pari misura a tutti gli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Renzo Caprilli, MD
Professor of Gastroenterology
University of Rome "La Sapienza"
Tel: +39-06-86275827
Email: caprilli@interfree.it

Biological agents. CD is characterized by a chronic inflammation primarily due to an immunological imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, and to a defective apoptosis of lamina propria T cells. In CD the pattern of cytokines expressed by lamina propria lymphocytes is consistent with a T-helper-1 (Th1) response. Among pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α (TNF α) seems to play a central role in the pathogenesis of CD. Several TNF α inhibitors have been therefore developed in the last years to treat the disease. Different efficacy of TNF α inhibitors is based on their nature (humanized or fully human), their avidity and affinity for TNF α , their capacity to bind either soluble and/or membrane TNF α , to fix complement, to mediate antibody-dependent cytotoxicity and to cause T cells apoptosis (6).

Infliximab (a chimeric humanized anti-TNF α antibody) was the first TNF α inhibitor approved for the treatment of both CD and ulcerative colitis. Infliximab has been extensively investigated in refractory CD. It induces and maintains remission, guarantees healing of gut mucosa and dramatically induces closure and healing of fistula and improves extraintestinal manifestations and quality of life (7). It is well known that, due to its humanized nature and murine component, infliximab may induce immunogenicity and development of autoantibodies, which may be in turn the cause of loss of efficacy of this biological agent over time (8). Furthermore safety data have shown an increased risk for opportunistic infections among infliximab users, including tuberculosis (9,10) and long-term safety remains to be carefully assessed. For these reasons several attempts have been made in the last years in order to develop fully human or at least less immunogenic TNF α inhibitors.

The most significant therapeutic advances in the treatment of CD in the last two years concern three biological agents: adalimumab, certolizumab and natalizumab.

Adalimumab (D2E7/Humira®) is a fully humanized anti-TNF- α monoclonal IgG1 antibody. As infliximab, it is able to block both soluble and membrane TNF- α , to fix complement, and cause apoptosis in a caspase-dependent way, with the further advantage of less immunogenicity. The first multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled, dose ranging trial (CLASSIC I Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease), has been conducted in 299 patients with moderate to severe CD (defined by a baseline CDAI score of 220 to 450 score), naive to anti-TNF- α therapy (11). Patients were randomised to receive induction treatment with adalimumab 40/20mg (n=74), 80/40 mg (n=75), or 160/80 mg (n=76) or placebo (n=74) given subcuta-

neously at weeks 0 and 2, and were followed through week 4. The baseline characteristics of the patients who received placebo were similar to those who received adalimumab. At the end of the follow-up there was a significant difference (P= 0,004) in the remission rates between the adalimumab 80/40 mg (24%), adalimumab 160/80 mg (36%), and placebo (12%) groups. Adverse events occurred at similar frequencies in the adalimumab and placebo groups, except injection site reactions, which were more common in adalimumab-treated patients. Therefore adalimumab was superior to placebo for induction of remission in patients with CD naive to anti-TNF- α therapy. The optimal induction dosing was 160 mg, followed by 80 mg at week 2. Subsequently the follow-on randomised controlled trial (CLASSIC II), evaluated long term efficacy and safety of adalimumab to maintain remission in 276 CD patients (12). Only patients, who were in clinical remission at both week 0 and 4, have been enrolled in this study. At week 4, those in remission (n=55) randomly received a maintenance with adalimumab 40 mg every other week, 40 mg weekly, or placebo from weeks 4 to 55. Patients not in remission at both time entered the open-label cohort and received 40 mg every other week. With non response or flare, these patients could have their dosages increased to 40 mg weekly. Patients in the randomised group with disease flare could switch to open label adalimumab 40 mg every other week and again to 40 mg weekly. At week 56 there was a significant difference in the remission rates (CDAI<150) between the adalimumab 40 mg every other week group (79%), the adalimumab 40 mg weekly group (83%), and the placebo group (44%). In all, 204 patients entered the open label arm; of these (46%) were in clinical remission at week 56. The rate of remission was similar for both patients receiving or not concomitant immunosuppressants.

A further controlled study (GAIN Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) has been conducted in 301 patients with moderate to severe CD, who had symptoms despite infliximab therapy or had discontinued it because of adverse events, to evaluate efficacy of adalimumab induction therapy (13). Patients were randomised to receive induction doses of 160 mg of adalimumab at week 0 and 80 mg at week 2, or placebo at weeks 0 and 2 and followed through week 4. At week 4, 21% (n=34) of patients in the adalimumab group compared with 7% (n=12) of patients in the placebo group achieved remission. Despite having a greater mean C-reactive protein concentration at baseline, patients in the adalimumab group also had a statistically significantly lower protein concentration at week 4 than that in the placebo group. Patients receiving placebo reported adverse events and exacerbation of CD more frequently than

those receiving adalimumab. The limit of this study is that it did not compare alternative therapy and did not evaluate maintenance of response. In addition in spite of the hope coming from fully human nature of adalimumab, several cases of autoimmune diseases (including skin eruptions) and severe infections (including disseminated tuberculosis) have been reported after the use of TNF- α inhibitors (including adalimumab) both in CD and rheumatological diseases (14-16).

An other important multicentric trial (CHARM Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) evaluated the efficacy and safety of adalimumab in the maintenance of response and remission in moderate to severe CD, who may or may not have previously received TNF- α antagonist therapy (17). A total of 854 patients enrolled in the study received induction therapy with 80 mg of adalimumab at week 0 and 40 mg of adalimumab at week 2. Of these, 76 withdrew before randomisation at week 4. The remaining 778 patients were stratified by response (decrease in CDAI > 70 points from baseline) and randomised at week 4 to receive placebo (n=261), adalimumab 40 mg every other week (eow) (n=260), or adalimumab 40 mg weekly (n=257) through week 56. The remission rate was greater in the adalimumab 40 mg eow and 40 mg weekly groups versus placebo at week 26 (40%, 47% and 17% respectively) and week 56 (36%, 41%, and 12% respectively). Two important findings are that patients naive to TNF- α antagonist therapy had a clinical remission greater than that of the patients with a history of TNF- α antagonist therapy and that adalimumab guaranteed complete fistula closure. The results of this current trial which had a larger sample size than CLASSIC II (854 vs 299) confirm that adalimumab is more effective than placebo for long term maintenance of remission. The results of this trial also show that adalimumab 40 mg every other week and 40 mg weekly is an effective and well tolerated self administered therapeutic option to maintain remission in patients with moderately severe CD (17).

An other biological agent used in the treatment of CD is *Certolizumab Pegol* (CDP870). It is a PEGylated Fab fragment of a humanized anti-TNF- α antibody that is administered subcutaneously. The site-specific addition of two molecules of polyethylene glycol to the antibody fragment extends the plasma half-life of CDP870. Compared to other anti-TNF α , CDP870 is the only one that does not mediate apoptosis (6). Primary results come from a placebo controlled, phase II study, in which 292 patients with moderate to severe CD received certolizumab 100, 200, or 400 mg or placebo at weeks 0, 4 and 8 (18). All doses produced significant clinical benefit over placebo at week 2 (100 mg: 29,7%, 200 mg: 30,6%, 400 mg: 33,3%, placebo: 15,1%). At all time points, in particu-

lar at week 10, the clinical response was highest for certolizumab 400 mg vs placebo (52,8% vs 30,1%). In addition patients with baseline CRP levels of 10 mg/L, treated with certolizumab 400 mg, had had a better result in term of clinical response (a decrease in CDAI score of >100 points) and remission (CDAI score < 150) (18).

In the last year the phase III PRECiSE 1 and 2 studies (Pegylated antibody fRagment Evaluation in Crohn's disease: Safety and Efficacy) have been published to establish the clinical efficacy of certolizumab. In the PRECiSE 1 study Certolizumab Pegol 400 mg at weeks 0, 2, and 4 and then 4-weekly through week 24 showed a modest advantage compared to placebo in inducing remission in patient with moderate-to-severe CD (19). Later the PRECiSE 2 study showed the efficacy of Certolizumab Pegol 400 mg every 4 weeks through week 24 in maintaining clinical response in moderately-to-severely active CD following induction therapy with Certolizumab Pegol itself (20). Infectious serious adverse events (including one case of pulmonary tuberculosis) were reported in 3% of patients in the Certolizumab Pegol group respect to less than 1% in the placebo group.

An interesting trial (REACH study) very recently appeared on the use of infliximab in 110 children with CD. All patients received the standard approach for induction with infliximab (21). A 10 week response rate was 88,4% and remission rate 58,9%. Those patients who responded were than randomised to a maintenance schedule of 5 mg/kg at either 8 or 12 week instead the response and the remission rate at 1 year was 63,5% and 55,8% for the 8 week group and 33,3% and 23,5% for the 12 week group, indicating that the administration of infliximab every 8 weeks is the best option as maintenance treatment. The results of this study show that infliximab is effective in the treatment of CD in children. The proportion of pediatric patients in clinical response and remission at week 10 in this study was impressive and exceeded those observed in the ACCENT 1 study in adults.

Among the other available biological agents, *Natalizumab*, a humanized (95% human-derived) IgG₄ monoclonal antibody, that selectively targets the human α_4 -subunit of integrins, has been largely investigated in patients with active CD. In the ENACT-1 study (Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy), 905 patients with moderate to severe CD were randomised to receive an infusion of either 300 mg of natalizumab (n=724) or placebo (n=181) for a total of 3 infusions at weeks 0, 4 e 8. The remission rate (CAI score < 150) at week 10, was 37% in natalizumab group and 30% in placebo group. A clinical response (reduction of > 70 points in the CDAI score) at week 10 was observed in 56% of patients treated with natalizumab and in 49% of

patients treated with placebo. Patients with CRP elevated at baseline had a clinically and statistically significant differences in response and remission rate. Patients who had responded at week 10 in the ENACT 1, received randomly in the ENACT 2 either natalizumab or placebo every 4 weeks trough week 56. Patients that continued to receive natalizumab had a higher clinical response than that of patients that receive placebo (61% vs 28%) (22). To confirm the results of the previous trials, in the ENCORE study (Efficacy of Natalizumab in Crohn's disease Response and Remission) 509 patients with moderately to severely active CD and elevated levels of CRP were randomised to receive an infusion of either 300 mg natalizumab (n=259) or placebo (n=250) for a total of 3 infusions at weeks 0, 4 e 8 (23). Clinical response was 48% in natalizumab group compared with 32% in placebo group at week 8, sustained through week 12. Adverse events occurred at similar frequency in the natalizumab and placebo groups. No opportunistic infections, in particular no case of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), were observed in the study. The ENCORE trial showed that natalizumab is very effective as induction therapy in patients with elevated CRP. Natalizumab was generally well tolerated and the safety profile in various study was similar. The adverse events more frequently observed were headache, arthralgia, influenza syndrome, fatigue, infusion reactions.

PML is an opportunistic infection of the central nervous system, that is caused by reactivation of quiescent JC Polyomavirus in immunocompromised patients. The previous identification of a limited number of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) among patients treated with natalizumab for multiple sclerosis and/or CD has led to the withdrawal of natalizumab from the market (24). A retrospective evaluation on 3826 patients who received natalizumab was performed to assess the risk of PML in natalizumab-treated patients. Only the three previously reported cases were confirmed, with a risk of PML of 1.0 to 1000 patients administered natalizumab for a median time of 17.9 months (25). In early June 2006, natalizumab was reintroduced only for patients with multiple sclerosis under a careful risk management program (26).

The algorithm of biological agents. At present, biologic agents are used after the failure of conventional drugs (step-up approach) and represent the peak of the so-called therapeutic pyramid. In the last years, starting from the observation that infliximab and azathioprine are able to induce a healing of mucosal lesions, it has been proposed to invert the therapeutic pyramid by the early introduction of biological agents (top-down approach), hypothesizing that this approach could modify the nat-

ural history of CD, avoiding and/or delaying complications and surgery. This inversion of therapeutic pyramid is one of the main concern of research in IBD field, as evident from the number of papers published in the last year on this matter (27-29).

To date, in favour of the top-down approach rheumatological and pediatric experiences have usually considered. The only RCT comparing a top-down approach vs a step-up approach in adult CD patients has been published only as an abstract about 3 years ago (30). Scientific community is waiting for the publication of it as full paper. However further larger RCTs are needed for a definite judgment.

The main drawback of early use of anti-TNF α antibodies remains the strong and prolonged immunosuppression induced by these agents that may lead to severe toxicity and immunogenicity. As above reminded, long-term safety of biological agents remains to be demonstrated, particularly as far as the risk of serious infections and malignancies (9,10). Furthermore high direct and indirect costs coming from the use of biological agents have to be carefully evaluated. Even if in routine practice infliximab appears to be an effective treatment by reducing hospital-stays (31), it increases overall cost for CD patients (32).

Considering these data, an indiscriminate use of top-down approach in all newly diagnosed CD patients has not yet been supported by sufficient evidence.

Conventional immunosuppressive drugs Thiopurines, including azathioprine, 6-mercaptopurine and, more recently, 6-thioguanine, represent a mainstay in the treatment of several autoimmune disease, including CD. One of the main concern regarding the use of these drugs is their short- and long-term safety, especially in terms of increased risk of leukopenia, pancreatitis, development of hepatic nodular regenerative hyperplasia, and malignancies such as hepatosplenic T cell lymphoma.

For these reason several attempts have been made to identify genetic polymorphisms of several genes involved in the azathioprine and mercaptopurine metabolism which may predict drug-related toxicity or predict response to therapy. In the last year an Italian Cooperative Study and a meta-analysis have demonstrated that the majority of azathioprine/6-mercaptopurine-induced adverse events and efficacy of therapy are not explained by genetic polymorphisms, including single nucleotide polymorphisms of thiopurine methyltransferase, inosine triphosphate pyrophosphatase and hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT1) (33,34). On the other hand very low activity of thiopurine methyltransferase may be associated with severe myelosuppression (35).

Nodular regenerative hyperplasia is a rare but possi-

bly severe drug-related complication during treatment with thiopurine, especially during 6-thioguanine treatment, in IBD patients. This risk seem to be dose-dependent and nodular regenerative hyperplasia may result in portal hypertension (36-39). The use of azathioprine seem relatively safe during pregnancy, as no birth defects seem to be increased during azathioprine use. However it may be associated with lower birth weight and lower gestational age (40).

Lastly, risk of development hepatosplenic T cell lymphoma in pediatric IBD patients receiving both TNF α and azathioprine treatment has been recently pointed out (41).

Surgery and prevention of postoperative recurrence As above mentioned, an intestinal resection represents such an unavoidable step in the natural history of CD. Even if radical, surgery is not curative for CD, as lesions and symptoms inexorably recur (3,4). For this reason in the last decades one of the main target for gastroenterologists has been to delay as far as possible surgery for CD patients. As above reminded the increased and earlier use of conventional immunosuppressive drugs has not resulted in a decreased need for surgery (2). In the last year a study published by our group has suggested that an intestinal resection early in the natural history of CD seems to be associated with a better outcome in term of major recurrence-free interval and decreased need for immunosuppressive drugs, corticosteroids and further intestinal resections (42). This result seem in agreement with those from another study published in the last year (43).

Surgery for ileal (or ileocecal) disease should be radical, removing the affected tracts of the bowel, but also as conservative as possible, preferring stricturoplasty in the presence of a stricture <10 cm in length and accessible to the endoscopists, especially in recurrent CD (44). An innovative type of surgery for CD is the laparoscopic one but to date data do not allow a definitive judgment on it (45,46), potentially due to difficulty to perform randomized controlled trial for surgical procedures. Preliminary data suggest that there is a not a different rate of postoperative recurrence between CD patients receiving a laparoscopic or an open surgical resection. At the same time recurrence rate after an end-to-end anastomosis seems similar to the recurrence rate after a side-to-side anastomosis (47).

Very recently the use of intralesional injection of infliximab has been proposed in a limited number of patients for the treatment of primary and recurrent CD both of the ileum and colon (48,49). Further larger controlled studies are needed for a more clear evaluation.

Before a surgical procedure for IBD is performed, an evaluation with capsule endoscopy, where available and

possible, should be recommended. An increasing number of patients with ulcerative lesions suggesting CD has been discovered among subjects undergoing capsule endoscopy for other indications. At the same time the discovery of even minimal lesions in the upper gastrointestinal tract (which is not accessible to other conventional techniques) may allow to make diagnosis of CD in patient with indeterminate colitis and may also allow a more complete stadiation of extension of CD lesions. Upper CD, which seemed a rare entity, may be more frequent than previously believed and capsule endoscopy may play a pivotal role in the diagnosis of upper CD. The discovery of upper CD lesions may also influence surgical strategies. The risk of retention of the device in the presence of stricturing tract has to be reminded (50,51).

An interesting observation was reported at the last UEGW in Paris about Azathioprine and post-operative recurrence. A retrospective study conducted on 579 CD patients showed that immunosuppressive treatment with AZA/6 MP after the first intestinal surgery reduced the risk for reoperation (52).

Conclusive remarks

Antagonist to TNF-alpha are the most recent addition to the armamentarium of therapeutic agents used in the treatment of CD. Infliximab in particular has demonstrated efficacy in the induction and maintenance of clinical remission in luminal and fistulizing CD. The potential development of antibodies and the risk of serious side effects however limit its use. A number of new biological agents have been therefore developed in an attempt to avoid immunogenicity and improve effectiveness. These agents include Adalimumab, Certolizumab and Natalizumab. In particular Adalimumab, a fully humanised anti-TNF- α monoclonal antibody, resulted very effective and safe in patients with CD, also refractory to Infliximab. It has also the advantage of subcutaneous administration.

Natalizumab is also promising but its safety is still under investigation.

No particular advances have been recently appeared in the literature concerning conventional immunosuppressive drugs and surgical treatment.

References

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
2. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP Impact of the increasing use of immunosuppres-

- sants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
3. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2000;87:1697-701.
 4. P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileo-colonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-72.
 5. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremain WJ, Feagan BG, Nietert PJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: a Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57.
 6. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323-32.
 7. Caprilli R, Angelucci E, Cocco A. early or late guided missile in the treatment of Crohn's disease? *Dig Liv Dis* 2005;37:973-979
 8. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
 9. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
 10. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:621-30.
 11. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
 12. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9
 13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
 14. Lange C, Hellmich D, Ernst M, et al. Rapid immunodiagnosis of tuberculosis in a woman receiving anti-TNF therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:528-34.
 15. Dalmau J, Roè E, Corella F, et al. Acute generalized skin eruption due to adalimumab: report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1105-6.
 16. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munos S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
 17. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical response and Remission in Patients with Crohn's Disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
 18. Schreiber S, Rutgeerts P, fedorak N, et al. A Randomised, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol (CDP870) for treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-818.
 19. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
 20. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239-50.
 21. Hyams J, Crandal W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance Infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-873
 22. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:1912-25.
 23. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1683.
 24. MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006097.
 25. Biogen Idec and Elan announce voluntary suspension of Tysabri®(natalizumab): Elan and Biogen: internet Press Release, 2005 (<http://www.elan.com>).
 26. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924-33.
 27. Hanauer SB. Clinical perspectives in Crohn's disease. Turning traditional treatment strategies on their heads: current evidence for "step-up" versus "top-down". *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7 Suppl 2:S17-22.
 28. Baert P, Caprilli R, Angelucci E. Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Dig Dis* 2007;25:260-6.
 29. Oldenburg B, Hommes D. Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:395-9.
 30. Hommes D, Baert F, Van Assche G, et al. A randomized controlled trial evaluating the ideal medical management for Crohn's disease (CD): top-down versus step-up strategies. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl. 2):A577.
 31. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-9.
 32. Saro C, da la Coba C, Casado MA, et al. Resource use in patients with Crohn's disease treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1313-23
 33. Palmieri O, Latiano A, Bossa F, et al. Sequential evaluation of thiopurine methyltransferase, inosine triphosphate pyrophosphatase, and HPRT1 genes polymorphisms to explain thiopurines' toxicity and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:737-45.
 34. Van Dieren JM, Hansen BE, Kuipers EJ, et al. Meta-analysis: Inosine triphosphate pyrophosphatase polymorphisms and thiopurine toxicity in the treatment of inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:643-52.
 35. Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, et al. Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1069-77.
 36. Gilissen LP, Derijks LJ, Driessen A, et al. Toxicity of 6-thioguanine: no hepatotoxicity in a series of IBD patients treated with long-term, low dose 6-thioguanine. Some evidence for dose or metabolite level dependent effects? *Dig Liver Dis* 2007;39:156-9.

37. Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, et al. 6-thioguanine associated nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease may induce portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2495-503.
38. de Boer NK, Zondervan PE, Glissen LP, et al. Absence of nodular regenerative hyperplasia after low-dose 6-thioguanine maintenance therapy in inflammatory bowel disease patients. *Dig Liver Dis* 2008;40:108-13.
39. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007 ;56 :1404-09.
40. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:696-701.
41. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-77.
42. Aratari A, Papi C, Leandro G, et al. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1303-12.
43. Cullen G, O'Toole A, Keegan D, et al. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1369-73.
44. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968-86.
45. Lowney JK, Dietz DW, Birnbaum EH, et al. Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study. *Dis Colon Rectum*. 2006 Jan;49(1):58-63.
46. Sica GS, Iaculli E, Benavoli D, et al. Laparoscopic Versus Open Ileo-Colonic Resection in Crohn's Disease: Short- and Long-Term Results from a Prospective Longitudinal Study. *J Gastrointest Surg* 2007; *in press*.
47. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1674-87.
48. Biancone L, Cretella M, Tosti C, et al. Local injection of infliximab in the postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:486-92.
49. Swaminath A, Lichtiger S. Dilatation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:213-6
50. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, et al. Small bowel capsule endoscopy in 2007: Indications, risks and limitations. *World J Gastroenterol* 2007;13:6140-9.
51. Medhizadeh S, Chen G, Enayati PJ, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU). *Endoscopy* 2007; *in press*.
52. Papay P, Ho E., Reinisch W. Et al. Azathioprine/ 6-Mercaptopurine reduces the risk of intestinal re-operation in Crohn's Disease. *Gut* 2007; Suppl. 3, 56, A:82.

Research Highlights on Molecular Targeted Therapies in Hematology. Part II: Compounds Targeting Intracellular Protein Degradation and Apoptosis, Cell Cycle Control, Cellular Surface Molecules

Ultimi Aggiornamenti sulla Ricerca In Terapie Molecolari in Ematologia. Parte 2°: Composti Sviluppatisi per Colpire il Sistema di Degradazione Proteica Intracellulare e l'Apoptosi, il Sistema di Controllo del Ciclo Cellulare e le Molecole di Superficie.

V SUMMA, O M OLIMPIERI, G AVVISATI

Ematologia. Università Campus Bio-Medico di Roma

Background In the last few years a novel, revolutionary paradigm of drug design and a new concept of antineoplastic therapy are getting a foothold in oncological and haematological practice under the name of *targeted therapy*.

An anti-cancer agent can be defined as "targeted" when it "kills cancer cells by targeting key molecules involved in cancer cell growth". This particular mechanism of action allows these antineoplastic agents to damage the neoplastic clone with negligible toxicity on normal tissues. Many new potential targets and related chemotherapeutic agents have been presently identified; we will take a closer look on some of the most important among them. In particular, we will briefly describe the cellular pathways that, when altered, can be responsible for neoplastic proliferation (chromosomal translocation products, signalling pathways, intracellular protein degradation and apoptosis, cell cycle control, cellular surface molecules), the mechanism of action and the clinical applications of the most promising compounds specifically developed to contrast these alterations.

This review will be divided in two parts; in this second part we will focus our attention on those compounds that target the intracellular protein degradation system and apoptosis (such as Bortezomib), the cell cycle control system (*Flavopiridol*, *Seliciclib*), and specific cellular surface molecules (monoclonal antibodies such as Rituximab, Alemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicin, Epratuzumab).

Index Terms Innovative cancer therapies, Therapeutic use of antineoplastic agents, Monoclonal antibodies

Premessa Negli ultimi anni, sotto la denominazione di "targeted therapy", un nuovo paradigma di sviluppo dei farmaci e un concetto diverso di terapia antineoplastica stanno rivoluzionando la pratica clinica onco-ematologica. Un agente antineoplastico può essere definito "targeted" quando "provoca la morte delle cellule neoplastiche colpendo molecole chiave nei processi di crescita tumorale". Un meccanismo d'azione così specifico permette a questi nuovi farmaci di danneggiare il clone cellulare neoplastico con una ridotta tossicità a carico dei tessuti normali.

Attualmente sono state identificate numerose potenziali molecole target e sono in corso di sviluppo numerosi agenti chemioterapici mirati: in questa review saranno analizzati nello specifico alcuni tra i composti più promettenti. In particolare verranno descritte brevemente le alterazioni che, frequentemente, possono essere alla base della trasformazione e proliferazione neoplastica (prodotti di traslocazioni cromosomiche, vie di trasduzione del segnale, sistemi di degradazione proteica intracellulare e apoptosi, controllo del ciclo cellulare ed espressione di molecole di superficie); verranno inoltre descritti i meccanismi di azione e le applicazioni cliniche di alcuni tra i più promettenti agenti antineoplastici di nuova generazione.

In questa seconda parte della review focalizzeremo la nostra attenzione sui farmaci che hanno come obiettivo il sistema intracellulare di degradazione proteica e l'apoptosi (Bortezomib), il sistema di controllo del ciclo cellulare (Flavopiridolo, Seliciclib) e specifiche molecole di superficie (anticorpi monoclonali come Rituximab, Alemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin ed Epratuzumab).

Parole Indice Terapie innovative in oncologia, Uso terapeutico di antineoplastici, Anticorpi monoclonali
La prima parte della review è stata pubblicata in MEDIC, dicembre 2007

Il lavoro spetta in pari misura a tutti gli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Dott. Odoardo Maria Olimpieri
Ematologia - Università Campus Bio-Medico
Via Álvaro del Portillo, 21
00128 Roma - Italy

TARGET: INTRACELLULAR PROTEIN DEGRADATION AND APOPTOSIS

Proteasome inhibitors

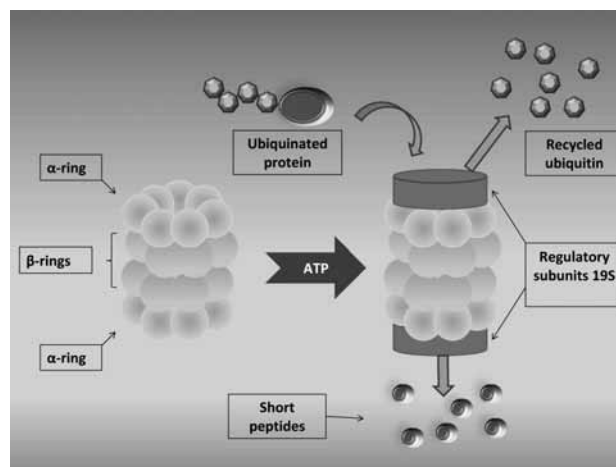
Proteasome is a multicatalytic protease complex whose function is the degradation of most intracellular polyubiquitinated proteins to small peptides by a targeted and controlled mechanism¹.

It is constituted by subunits forming a cylindrical complex with a 20S core catalytic component and 19S regulatory particles or an 11S REG activator on the ends of the core². The 19S particle contains polyubiquitin-binding sites to recognize ubiquitinated proteins and isopeptidase activity necessary for the cleavage and release of ubiquitin from the protein substrate. The 20S core particle is a barrel-shaped structure composed of four stacked rings: two outer α rings and two inner β rings. These rings in eukaryotic cells are each composed of seven distinct subunits, determining in the 20S complex the general structure of $\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$. Catalytic sites are localized in the β units; each β ring contains three active enzyme sites with trypsin-like, chymotrypsin-like and postglutamyl peptide hydrolase-like activities³.

The 19S particle also contains six ATPases that unfold the substrate and let open a channel in α rings that permits the denatured proteins to enter the catalytic chamber; the protein substrate is degraded progressively, determining the release of short peptides.

The 11S REG (PA28) activator improves the activity of the proteasome and has a key role in immune presentation of major histocompatibility complex class I antigens⁴.

Intracellular proteins that need to be degraded are tagged with polyubiquitin chain, and are in this way selected for rapid and irreversible degradation to oligopeptides, while ubiquitin is recycled. In fact, the proteasome degrades a wide range of protein substrates with key-roles in many crucial mechanisms of the cell, like cell cycle regulation, apoptosis, cellular adhesion, differentiation, regulation of transcription and proliferation.



Many of these mechanisms, if altered, can be involved in neoplastic pathogenesis; for this reason these pathways have been object of studies for drug targeting. In addition, transformed cells are much more sensitive to blockade of the proteasome than are normal cells⁵.

Bortezomib

Bortezomib is a dipeptide boronate and a potent, reversible proteasome inhibitor; its Boron atom interacts reversibly with the catalytic threonine residue of the proteasome, primarily inhibiting its chymotrypsin-like activity. It has demonstrated activity against several carcinoma cell lines.

In clinical trials, Bortezomib has proven its efficacy in patients with multiple myeloma. Two phase II studies (SUMMIT⁶ and CREST) have evaluated Bortezomib alone or in combination with dexamethasone, showing activity in patients with relapsed multiple myeloma and establishing dosage regimen as 1.3 mg/mq on days 1, 4, 8, 11 in three-weeks cycle. A subsequent multicenter phase III trial (APEX⁷) was conducted to compare efficacy and safety of Bortezomib as a single-agent to high-

¹Glickman MH, Ciechanover A. *The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction*. *Physiol Rev*. 2002;82:373-428.

²Adams J. *The proteasome: structure, function, and role in the cell*. *Cancer Treat Rev*. 2003;29 Suppl 1:3-9.

³Delcros JG, Floc'h MB, Prigent C, et al. *Proteasome inhibitors as therapeutic agents: current and future strategies*. *Curr Med Chem*. 2003;10:479-503.

⁴Kloetzel PM. *The proteasome and MHC class I antigen processing*. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1695:225-33.

⁵An B, Goldfarb RH, Siman R, et al. *Novel dipeptidyl proteasome inhibitors overcome Bcl-2 protective function and selectively accumulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 and induce apoptosis in transformed, but not normal, human fibroblasts*. *Cell Death Differ*. 1998;5:1062-75.

⁶Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory multiple myeloma*. *N Engl J Med*. 2003;348:2609-17.

⁷Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. *Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. *N Engl J Med*. 2005;352:2487-98.

dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma in second to fourth line therapy. Since interim analysis showed significant improvement with Bortezomib, the dexamethasone arm of the study was interrupted; at the end of the study, Bortezomib resulted superior to high-dose dexamethasone for the treatment of patients with myeloma in that subgroup, with statistically significant differences in median time-to-progression (TTP), overall response rate (ORR), complete response and one-year survival. Subanalysis of data from APEX demonstrated the major efficacy of Bortezomib in elderly patients and in patients with adverse prognostic factors⁸.

In addition, in a subanalysis of SUMMIT trial, Bortezomib, alone or in combination, overcame the adverse prognostic impact of 13q deletion⁹. Although clinical experience is limited, phase II trials showed manageable toxicity in patients with renal dysfunction¹⁰.

In patients with newly diagnosed multiple myeloma Bortezomib as a single agent was able to give an ORR of 41% after at least three cycles¹¹. The addition of dexamethasone to Bortezomib in newly diagnosed multiple myeloma patients reached an ORR of about 80%¹² with usually mild (grade 1-2) adverse events.

Other clinical trials have shown the effectiveness of Bortezomib added to various combination treatment schedules before ASCT in previously untreated patients, including the combination with doxorubicin and dexamethasone¹³, with thalidomide and dexamethasone¹⁴, and in DT-PACE, with dexamethasone, thalidomide,

cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide¹⁵. Another clinical trial was conducted in elderly patients (≥ 65 years) with no prior treatment to define the appropriate dose of Bortezomib, and to analyse efficacy and toxicity of the combination with oral melphalan (9 mg/mq) and prednisone (60 mg/mq)¹⁶. No dose limiting toxicity occurred; the best response rate after a median of three cycles was 85%.

Further studies have been conducted to combine drugs targeting multiple myeloma cells and drugs targeting bone marrow microenvironment; an example is the combination of Bortezomib and thalidomide (that is able to inhibit IL-6 production and downregulate crucial angiogenic genes in bone marrow cells)^{17,18}.

Other combinations are represented by Bortezomib with a histone deacetylase inhibitor to improve blockade of ubiquitinated protein degradation¹⁹, with PK11195 (a ligand of the mitochondrial benzodiazepine receptor, to target mitochondria and overcome Bortezomib resistance^{20;21;22}), or with dexamethasone and lenalidomide. Studies to understand how to overcome Bortezomib resistance are also evaluating combinations therapies with inhibitors of p38 MAPK to downregulate heat shock protein-27^{23;24}.

⁸ Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. *Bortezomib is significantly more effective than high-dose dexamethasone in high-risk and elderly patients with relapsed myeloma; an APEX subgroup analysis*. Haematologica 2005; 90:165a.

⁹ Ludwig H, Zozer N, Ackermann J, et al. *Bortezomib induces remissions in patients with relapsed/refractory myeloma independent of their cytogenetic risk profile and addition of dexamethasone or dexamethasone plus chemotherapy can restore responsiveness*. Haematologica 2005; 90:147a.

¹⁰ Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. *Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function*. Cancer. 2005;103:1195-200.

¹¹ Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman RL, et al. *Phase II trial of single agent bortezomib (VELCADE®) in patients with previously untreated multiple myeloma (MM)*. Blood 2004;104:100a.

¹² Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. *Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study*. Haematologica. 2006;91:1498-505.

¹³ Popat R, Oakervee HE, Curry N, et al. *Reduced dose PAD combination therapy (PS341/bortezomib, Adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma*. Blood 2005;106:717a.

¹⁴ Wang M, Delasalle K, Giralt S, et al. *Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy*. Blood 2005;106:231a.

¹⁵ Badros A, Rapoport A, Golubeva O, et al. *Phase I trial of bortezomib (V) in combination with "DT-PACE": Toxicity, stem cell collection and engraftment in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients (pts)*. Blood 2005;106:771a.

¹⁶ Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. *Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/2 study*. Blood. 2006;108:2165-72.

¹⁷ Vacca A, Scavelli C, Montefusco V, et al. *Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma*. J Clin Oncol. 2005;23:5334-46.

¹⁸ Richardson P, Hideshima T, Anderson K. *Thalidomide: emerging role in cancer medicine*. Annu Rev Med. 2002;53:629-57.

¹⁹ Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, et al. *Transcriptional signature of histone deacetylase inhibition in multiple myeloma: biological and clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:540-5.

²⁰ Chauhan D, Li G, Podar K, et al. *The bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 and triterpenoid CDDO-Im induce synergistic anti-multiple myeloma (MM) activity and overcome bortezomib resistance*. Blood. 2004;103:3158-66.

²¹ Chauhan D, Li G, Hideshima T, et al. *JNK-dependent release of mitochondrial protein, Smac, during apoptosis in multiple myeloma (MM) cells*. J Biol Chem. 2003;278:17593-6.

²² Chauhan D, Li G, Sattler M, et al. *Superoxide-dependent and -independent mitochondrial signalling during apoptosis in multiple myeloma cells*. Oncogene. 2003;22:6296-300.

²³ Hideshima T, Podar K, Chauhan D, et al. *p38 MAPK inhibition enhances PS-341 (bortezomib)-induced cytotoxicity against multiple myeloma cells*. Oncogene. 2004;23:8766-76.

²⁴ Chauhan D, Li G, Shringarpure R, et al. *Blockade of Hsp27 overcomes Bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 resistance in lymphoma cells*. Cancer Res. 2003;63:6174-7.

Other haematological malignancies

Chronic Myeloid Leukemia

In vitro Bortezomib has been shown to inhibit the growth of BCR-ABL positive cells that were sensitive or resistant to Imatinib.

A sequential treatment schedule of Bortezomib followed by Imatinib showed a synergic action in inducing apoptosis in Imatinib-sensitive cells, while concomitant administration determined an antagonistic effect²⁵.

Lymphoma

Bortezomib has shown promising results in early clinical trials among patients affected by non Hodgkin lymphoma. In particular, in patients presenting recurrent or refractory mantle cell lymphoma, and in patients affected by Waldenström macroglobulinemia Bortezomib produces cell cycle arrest in G₁ and induced apoptosis. Cell cycle arrest resulted to be associated with reduced expression of cyclin D1, a molecular genetic marker of mantle cell lymphoma²⁶.

Toxicity

Bortezomib has demonstrated a specific profile of adverse events in clinical trials. Considering grade ≥ 3 adverse events, the most frequent was thrombocytopenia; gastrointestinal toxicities occurred in about 25% of patients, while peripheral neuropathy was observed in about 15% of patients with multiple myeloma. Other, less frequent adverse effects were fatigue, rash and tumor lysis syndrome^{27;28;29}.

Thrombocytopenia has shown a cyclical presentation, with recovery toward baseline during the rest period of each cycle, and grade III-IV developed more frequently in patients with low counts at baseline. There has

been no evidence of cumulative toxicity or serious bleeding in phase II trials, and there was rare necessity of discontinuation of therapy or transfusion. Peripheral neuropathy appeared to be dose-dependent, resolving or improving in 74% of patients after dose modification, discontinuation or completion of treatment.

No data are so far available as for chronic or late toxicities due to Bortezomib use.

TARGET: CELL-CYCLE CONTROL

Cyclin-dependent kinase inhibitors

Protein kinases play important regulatory roles in several cellular processes; a specific kind of kinases is represented by cyclin-dependent kinases (CDKs), which are serine/threonine kinases of CMGC kinase family, together with mitogen-activated kinases, glycogen-synthase kinases, CDK-like kinases (in facts, CMGC stands for CDK, MAPK, GSK, and Cdc-like kinases).

Eleven members of CDK family are known by now; among these, CDK1, 2, 3, 4 and 6 are known to play important roles in the cell cycle^{30;31}.

A key point in CDKs' function is their interaction with cyclins for their activation (except for CDK5). Fifteen cyclins have been so far identified; each of these cyclin interacts with a specific CDK³².

Several mechanisms are active to guarantee this specificity. First of all, CDKs binding to their respective cyclin partner determine their own adoption of a substrate-specific catalytic subunit. Then, each cyclin has a specific timing of expression; this represents a way to control the activation of every single CDK. In addition, other control mechanisms are represented by phosphorylation, rigidly binding inhibitors, ubiquitin-mediated proteolysis of cyclins, CDK inhibitors³³.

Once activated, the CDKs that bring the cell to begin a particular cell-cycle phase often need to be deactivated before completion of that specific phase and transition to the following one³⁴.

²⁵ Gatto S, Scappini B, Pham L, et al. *The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth and induces apoptosis in Bcr/Abl-positive cell lines sensitive and resistant to imatinib mesylate*. Haematologica. 2003;88:853-63.

²⁶ Pham LV, Tamayo AT, Yoshimura LC, et al. *Inhibition of constitutive NF-kappa B activation in mantle cell lymphoma B cells leads to induction of cell cycle arrest and apoptosis*. J Immunol. 2003;171:88-95.

²⁷ Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma*. Br J Haematol. 2004;127:165-72.

²⁸ Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. *Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol. 2005;23:667-75.

²⁹ O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. *Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma*. J Clin Oncol. 2005;23:676-84.

³⁰ Pines J. *Cyclins and cyclin-dependent kinases: theme and variations*. Adv Cancer Res. 1995;66:181-212.

³¹ Morgan DO. *Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and micro-processors*. Annu Rev Cell Dev Biol. 1997;13:261-91.

³² Sridhar J, Akula N, Pattabiraman N. *Selectivity and potency of cyclin-dependent kinase inhibitors*. AAPS J. 2006;8:E204-21.

³³ Sherr CJ, Roberts JM. *CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression*. Genes Dev. 1999;13:1501-12.

³⁴ Lee MH, Yang HY. *Negative regulators of cyclin-dependent kinases and their roles in cancers*. Cell Mol Life Sci. 2001;58:1907-22.

The cell division cycle is constituted by two functional phases, S (synthetic) and M (mitosis) phases, and two preparatory phases, G (gap)₁ and G₂.

S phase is defined as the phase in which the DNA is replicated.

Completely replicated chromosomes are segregated to each of the two daughter nuclei by the process of mitosis during M phase. G₁ phase precedes S phase, while G₂ phase precedes M phase. G₁ and G₂ phases are needed for the synthesis of cellular constituents necessary to support the following phase and to complete the whole cell division. Cells that persist in G₁ phase for prolonged periods of time enter a different state called G₀. Although such cells are metabolically active, they are not proliferating. Cells in G₀ can re-enter the cell cycle or can remain in G₀ indefinitely. Timing and ordering of cell-cycle transitions depends on separate positive and negative regulatory circuits.

Passage of the cell-cycle checkpoints ultimately requires the activation of intracellular CDKs. CDKs are extremely well conserved through evolution and exist in all eukaryotic cells; their structural and functional conservation through evolution suggests that they are centrally important for the cell cycle in all eukaryotic cells³⁵. Inappropriate cell cycle progression is the basic mechanism of human tumors. Arrest of the cell cycle at G1-S phase is a key step in cancer chemoprevention and treatment.

Flavopiridol

One of the CDKs, CDK9, is involved in transcriptional elongation; Flavopiridol is the most potent known inhibitor of CDK9, causing profound effects on cellular transcription³⁶.

Flavopiridol resulted to be particularly active in Chronic Lymphoid Leukemia (CLL), probably because of the effect on antiapoptotic proteins; it seems to inhibit the CTD of RNA polymerase II in CLL cells, causing decreasing of the transcript, associated with reduction of the transcript of genes with antiapoptotic functions, and, consequentially, of their proteins³⁷.

Apoptosis correlates with depletion of Mcl-1 and XIAP; while mRNA levels of Bcl-2 decrease, the levels of the proteins are stable, showing that much importance must be given to proteins half-lives. CLL cells are quiescent in a large part, and so do not need cell-cycle specific CDKs; this evidence can suggest that the effect on transcriptional CDKs is particularly important. In vitro, Flavopiridol action on Mcl-1 depletion in CLL cells is not always associated with reduction in CTD phosphorylation; therefore, other pathways of Mcl-1 expression must be involved³⁸.

Another agent, *Seliciclib (R-roscovitine)*, has shown to inhibit cyclin T-CDK9, cyclin H-CDK7 and cyclin E-CDK2 complexes, and to affect RNA polymerase II CTD phosphorylation, resulting in a decrease in Mcl-1 and other antiapoptotic proteins in CLL cells³⁹.

Laboratory results have brought to clinical trials in CLL, lymphoma and multiple myeloma. A phase I study has shown some response in relapsed CLL patients treated with Flavopiridol administered in 30-minutes boles followed by a four-hour infusion; this schedule was studied to achieve adequate pharmacological micromolar concentration for several hours⁴⁰. A 41% response rate was reached in a total of 22 patients, considering that eight out of nine responders had fludarabine-refractory disease, bulky lymphadenopathy and 11q or 17p deletion. This result is encouraging. A severe, even fatal, dose-limiting toxicity was represented by tumor lysis syndrome.

Other clinical trials in mantle-cell lymphoma, with combined regimens of Flavopiridol, fludarabine and rituximab are ongoing⁴¹.

Flavopiridol and imatinib mesylate have a synergistic effect, resulting in a potentiated imatinib-mediated apoptosis in BCR-ABL-positive leukaemia cells⁴².

A phase I combination trial is ongoing.

³⁵ Russo AA, Jeffrey PD, Pavletich NP. Structural basis of cyclin-dependent kinase activation by phosphorylation. *Nat Struct Biol.* 1996;3:696-700.

³⁶ Lü X, Burgan WE, Cerra MA, et al. Transcriptional signature of flavopiridol-induced tumor cell death. *Mol Cancer Ther.* 2004;3:861-72.

³⁷ Chen R, Keating MJ, Gandhi V, et al. Transcription inhibition by flavopiridol: mechanism of chronic lymphocytic leukemia cell death. *Blood.* 2005;106:2513-9.

³⁸ Pepper C, Thomas A, Fegan C, et al. Flavopiridol induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells through a p38 and ERK MAP kinase-dependent mechanism. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:337-42.

³⁹ Alvi AJ, Austen B, Weston VJ, et al. A novel CDK inhibitor, *CYC202 (R-roscovitine)*, overcomes the defect in p53-dependent apoptosis in B-CLL by down-regulation of genes involved in transcription regulation and survival. *Blood.* 2005;105:4484-91.

⁴⁰ Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, et al. Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109:399-404.

⁴¹ Lin TS, Fischer B, Moran ME et al. Phase I dose escalation study of flavopiridol in combination with fludarabine and Rituximab: activity in indolent B-cell lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104: 683a

⁴² Yu C, Krystal G, Dent P, et al. Flavopiridol potentiates STI571-induced mitochondrial damage and apoptosis in BCR-ABL-positive human leukemia cells. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2976-84.

Another transcriptional target of *Flavopiridol* and *Seliciclib* is cyclin D1⁴³; this is very important for patients with mantle-cell lymphoma and multiple myeloma. Similarly, repression of the transcription of c-myc may be particularly relevant in Burkitt lymphoma.

The inhibition of CTD phosphorylation may also produce important effects on p53-dependent and independent expression of p21^{Waf1/Cip1}, and *Flavopiridol* can also determine suppression of NF- κ B mediated transcription (that is probably the mechanism explaining *Flavopiridol* synergism with bortezomib⁴⁴).

Many CDK inhibitors (pan-CDK or more selective inhibitors) are now on study in clinical trials, to understand if a real therapeutic effect can be found.

TARGET: CELLULAR SURFACE MOLECULES

Monoclonal antibodies

Introduction

Immunoglobulins: properties and structure

The mammalian immune system is able to respond to the huge number of antigens (Ag) it has to face to by producing Antibodies (Ab), each one reacting specifically with the molecule that had induced its production.

Ab belong to a family of proteins called Immunoglobulins; their basic structure consists of a monomer composed by four polypeptide chains, two identical heavy chains (H), and two identical light chains (L), covalently bound by disulfide bonds. This monomer has a “Y” or “T” like structure; arms are called “fragment antigen binding” (Fab) domain, while the base is called “fragment crystallizable” (Fc). Both H and L chains play a role in the antigen binding site in Fab⁴⁵.

To understand either antibody structural diversity or antibody binding to antigens, regions of amino acid sequence in variable and constant regions of immunoglobulins must be considered.

In L chains, amino acids in amino-terminal half of the protein (V_L) vary between antibody molecules, while in

second half (C_L) this variability is not found. In H chains we can observe the same structure (V_H and C_H). This variability is what makes antigens binding possible; in fact, the combining site for the antigen is a cavity formed by parts of the hypervariable regions of both H and L chains, and the variation in a few amino acids is responsible for the specificity of antibodies in antigens binding.

Some Immunoglobulins (in human specie IgG and IgM) can activate complement system. Complement system is formed by a family of seric proteins that can be activated in a proteolytic cascade to generate molecules which mediate many cytotoxic effects in humoral immune system.

Its activation is realized when C1q complement protein binds to C γ 2 region of IgG1 or IgG3, or to C μ 3 region in IgM, when these antibodies are connected to antigens or to a cellular surface.

Immune system mechanisms have been studied to develop pharmacologic agents able to target specific molecules in pathologic cells in hematologic neoplastic diseases.

Researches in Hybridoma technology took their start in mid-1970s, with Milstein and Kohler⁴⁶; Hybridomas are created by fusing antibody-forming B-cells with an immortal, non-antibody-secreting plasma cell line, developing a population of hybrid cells selected for secretion of an antibody, specific for an antigen of interest, called monoclonal antibody.

It is possible to obtain human or mouse monoclonal antibodies; mouse ones are easier to create, even if an important drawback is their possible induction of “human antimouse antibody” (HAMA) response when administered to humans⁴⁷. For this reason, many mouse antibodies have been “humanized”⁴⁸ for therapeutic use; this procedure consists in exchanging mouse constant domains with respective human ones, determining a less immunogenicity. In addition, mouse framework variable regions can be replaced with human frameworks, which are at the base of CDR. A key point in replacing mouse framework sequences with human ones is the possibility of losing antibody specificity; there is a delicate equilibrium between specificity and humanization.

Another kind of antibodies is represented by “chimeric antibodies”; these are created by splicing DNA from

⁴³ Whittaker SR, Walton MI, Garrett MD, et al. *The Cyclin-dependent kinase inhibitor CYC202 (R-roscovitine) inhibits retinoblastoma protein phosphorylation, causes loss of Cyclin D1, and activates the mitogen-activated protein kinase pathway.* Cancer Res. 2004;64:262-72.

⁴⁴ Dai Y, Rahmani M, Grant S. *Proteasome inhibitors potentiate leukemic cell apoptosis induced by the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol through a SAPK/JNK- and NF- κ B-dependent process.* Oncogene. 2003;22:7108-22.

⁴⁵ Hoffman R. *Hematology, basic principles and practice.* Fourth edition.

⁴⁶ Köhler G, Milstein C. *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.* Nature. 1975;256:495-7.

⁴⁷ Levy R, Miller RA. *Biological and clinical implications of lymphocyte hybridomas: tumor therapy with monoclonal antibodies.* Annu Rev Med. 1983;34:107-16.

⁴⁸ Huston JS, George AJ. *Engineered antibodies take center stage.* Hum Antibodies. 2001;10:127-42.

murine heavy and light chain variable regions onto human IgG constant region DNA; in this way the whole variable region is of murine origin and only the Fc portion (the one responsible for antibody-dependent cellular cytotoxicity) is human. In this kind of antibodies HAMA responses are more frequent than in fully humanized, but specificity is not usually lost, because the framework of parent murine antibodies are retained.

In hematologic malignancies monoclonal antibodies have found a wide spectrum of application, in several pathologies. A description of the most important antibodies in clinical use follows.

Rituximab

Rituximab was the first monoclonal antibody approved for cancer treatment by the FDA; it binds to CD20, a B-lymphocyte lineage-restricted differentiation antigen present either on normal or on malignant B-lymphocytes, which seems to regulate cell cycle activation and differentiation during cell development⁴⁹. This is a chimeric mouse-human monoclonal antibody composed by murine heavy and light chain variable regions linked to human IgG1 heavy chain and human k chains constant regions^{50;51}. Killing of CD20 positive cells *in vivo* is mostly mediated by ADCC and, in minor extent, by apoptosis, subordinated to complement-dependent lysis⁵². Adverse effects during administration are represented by severe infusion reactions, like hypoxia, angioedema, bronchospasm, ventricular fibrillation, hypotension and tumor lysis syndrome in patients with high levels of CD20 positive cells.

Clinical application of Rituximab is by now a reality; different phase III clinical trials have shown prolonged progression free survival adding Rituximab to conventional chemotherapy either in first line treatment^{53;54}

or in recurrent disease in indolent non Hodgkin lymphoma (NHL); an effect is observed even in overall survival. In addition, there is now a large body of evidence evidencing clear advantages of Rituximab in maintenance therapies in follicular lymphoma⁵⁵, producing better complete remission rates and longer progression-free survival⁵⁶. Rituximab represents also a key point in first line treatment of diffuse large B-cell non Hodgkin lymphoma (in combination with CHOP or CHOP-like regimens⁵⁷). Further studies are ongoing about efficacy of Rituximab therapy in Burkitt lymphoma, Mantle cell lymphoma and Chronic lymphoid leukaemia (CLL).

Gemtuzumab ozogamicin

Gemtuzumab ozogamicin is an anti-CD33 monoclonal antibody; CD33 is a sialoadhesion protein present on leukemic blasts in 80-90% of patients affected by acute myelogenous leukaemia⁵⁸ and on normal immature cells of myelomonocytic lineage. It is a humanized antibody (over 98% of the antigen is human), containing mouse CDRs and human framework and constant regions; it has an IgG₄ structure with a k light chain, linked to calicheamicin, a cytotoxic agent. Tumor cells internalize Gemtuzumab, causing a release of the cytotoxin from the antibody in the lysosome; calicheamicin can, then, bind to the minor groove in DNA, determining double strand breaks and subsequent cell death⁵⁹; it is possible that the simple binding of the antibody to CD33 on leukaemia cells could cause also apoptosis induction⁶⁰.

Adverse effects are represented by high incidence of myelosuppression, hyperbilirubinemia and elevated transaminases indexes⁶¹, hypersensitivity reactions, like anaphylaxis, pulmonary edema, pleural effusions, ARDS.

⁴⁹ Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, et al. *Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation*. Blood. 1984;63:1424-33.

⁵⁰ Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20*. Blood. 1994;83:435-45.

⁵¹ Press OW, Howell-Clark J, Anderson S, et al. *Retention of B-cell-specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells*. Blood. 1994;83:1390-7.

⁵² Demidem A, Lam T, Alas S, et al. *Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs*. Cancer Biother Radiopharm. 1997;12:177-86.

⁵³ Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. *CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma*. Blood. 2005;105:1417-23

⁵⁴ Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. *Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin,*

vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106:3725-32.

⁵⁵ Buske C, Hiddemann W. *Rituximab maintenance therapy in indolent NHL: a clinical review*. Leuk Res. 2006;30 Suppl 1:S11-5.

⁵⁶ van Oers MH. *Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma*. Haematologica. 2007;92:826-33.

⁵⁷ Plosker GL, Figgitt DP. *Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia*. Drugs. 2003;63:803-43.

⁵⁸ Sorokin P. *Campath-1H*. Clin J Oncol Nurs. 2001;5:65-6.

⁵⁹ Sievers EL, Linenberger M. *Mylotarg: antibody-targeted chemotherapy comes of age*. Curr Opin Oncol. 2001;13:522-7.

⁶⁰ van Der Velden VH, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, et al. *Targeting of the CD33-calicheamicin immunoconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: in vivo and in vitro saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells*. Blood. 2001;97:3197-204.

⁶¹ Leopold LH, Berger MS, Feingold J. *Acute and long-term toxicities associated with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy of acute myeloid leukemia*. Clin Lymphoma. 2002;2 Suppl 1:S29-34.

Patients with elevated white blood cell count should be considered for leukoreduction to prevent tumor lysis syndrome. Severe mucositis and infections are lower compared with conventional chemotherapies.

Clinical application of Gemtuzumab is in AML field. Phase II studies in patients in first relapse have demonstrated a 26% response rate (13% complete remission and 13% complete remission with incomplete platelets recovery)⁶², associated to high degree of toxicity, involving in particular hematopoiesis and liver. Recent studies are evaluating the administration of fractionated doses, which showed a reduction in neutropenia and thrombocytopenia duration and in liver toxicity, with similar efficacy⁶³.

Alemtuzumab

Alemtuzumab is a DNA-derived humanized monoclonal antibody against CD52, a cell surface glycoprotein with unknown function expressed on normal and malignant B- and T-lymphocytes, NK cells, monocytes, macrophages⁶⁴, a subpopulation of granulocytes, but not on hematopoietic stem cells⁶⁵. It has an IgG1 structure with a k light chain, formed by a human variable framework and murine CDRs; binding of CD52 results in complement-dependent cell death and ADCC⁶⁶.

Adverse events are infusion related, common during first administration, and are caused by Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and Interleukin-6 (IL-6). The most common are fever, rigor, nausea, vomiting, hypotension; they tend to improve with subsequent infusions, and can be prevented with the administration of antihistamine and paracetamol. Increased risk of opportunistic infections can derive from immunosuppression due to depletion of normal B- and T-lymphocytes.

Alemtuzumab has shown its efficacy in CLL; a clinical trial in fludarabine-failed CLL patients demonstrated an overall response rate of 33% using Alemtuzumab intravenous infusion. Current studies demonstrated that in previously untreated CLL patients the ORR is greater

than 80%, with a recent randomized study suggesting its superiority to alkylating-based therapy⁶⁷. Furthermore, Alemtuzumab seems to be effective in patients with high-risk del(17p13.1) and del(11q22.3) CLL⁶⁸. This agent is also studied in CLL patients as consolidation therapy for treatment of minimal residual disease, in preparation for stem cell transplantation⁶⁹. In order to reduce reactions when administered intravenously, researchers have proposed a different modality of administration of Alemtuzumab. Results are encouraging, since subcutaneous administration has shown less toxicity without loss of therapeutic efficacy⁷⁰.

Epratuzumab

Epratuzumab is a new monoclonal antibody directed against CD22, a glycoprotein expressed in the cytoplasm of pro- and pre-B cells, and then on the plasma membrane of mature B-cells; CD22 is internalized when linked to its ligand, and produces a potent costimulatory signal in primary B-cells. It seems to have a crucial role in B-cells development and survival. CD22 expression is demonstrated in 82-99% follicular and DLBCL lymphomas⁷¹.

Epratuzumab is a humanized monoclonal antibody, and its action is mediated by ADCC. Clinical trials have shown synergistic effects in combination therapies with Rituximab in patients with relapsed or recurrent B-cell NHL⁷², without increased toxicity; a pilot study with CHOP, Epratuzumab and Rituximab is ongoing⁷³.

Other new agents, such as anti-CD80 monoclonal antibody, are on study.

⁶² Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, et al. *Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence.* Cancer. 2005;104:1442-52

⁶³ Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. *High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alpha group.* Leukemia. 2007;21:66-71.

⁶⁴ Treumann A, Lifely MR, Schneider P, et al. *Primary structure of CD52.* J Biol Chem. 1995;270:6088-99.

⁶⁵ Gilleece MH, Dexter TM. *Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro.* Blood. 1993;82:807-12.

⁶⁶ Greenwood J, Gorman SD, Routledge EG, et al. *Engineering multiple-domain forms of the therapeutic antibody CAMPATH-1H: effects on complement lysis.* Ther Immunol. 1994;1:247-55.

⁶⁷ Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. *Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukaemia.* J Clin Oncol. 2007;25:5616-23.

⁶⁸ Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, et al. *The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53.* Haematologica. 2005;90:1435-6.

⁶⁹ Montillo M, Tedeschi A, Miquelisz S, et al. *Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia.* J Clin Oncol. 2006;24:2337-42.

⁷⁰ Lundin J, Kimby E, Björkholm M, et al. *Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL).* Blood. 2002;100:768-73.

⁷¹ Cessano A, Gayko U, Braman C, et al. *Differential expression of CD22 indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL): implications for targeted therapy.* Blood 2002;100:350a

⁷² Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, et al. *Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma.* J Clin Oncol. 2006;24:3880-6.

⁷³ Micallef IN, Kahl BS, Gayko U, et al. *Initial results of a pilot study of epratuzumab and Rituximab in combination with CHOP chemotherapy (ER-CHOP) in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).* J Clin Oncol 2004;23:577s

Radioimmunotherapy

Radioimmunotherapy agents consist of a radionuclide linked to an antibody, in order to form a radioimmunoconjugate; in this conjugate, a radionuclide with high energy but short half life is bond to an antibody able to recognize a specific cell target. In this way, radiation hits a specific cell population, sparing normal tissues. Both direct antibody action as well as the radiation participate to cell killing in targeted tissue.

Among known antigens, CD20 has been considered a good target for radioimmunoconjugate, because it is not internalized and it is expressed on almost all B-cell NHL, and not on other normal tissues (including stem cells).

Tositumomab

Tositumomab is an IgG₂a murin monoclonal antibody directed against CD20 and radiolabeled with ¹³¹I. Its application needs tumor imaging with ¹³¹I-tositumomab to calculate the therapeutic dose⁷⁴, to consider the differences in each patient about body mass, tumor burden and metabolism^{75;76}. The first treatment is considered as a dosimetric dose, and its results indicate the amount of radiation needed for a singular patient; an important parameter to consider to determine the exact dose is patient's platelet count. Development of HAMA is about 10%.

Ibritumomab

Ibritumomab is a murine anti-CD20 antibody, base of the creation of Zevalin, which is in fact constituted by Ibritumomab bond to Tiuxetan, an MX-DTPA linker-chelator; to obtain the radioimmunoconjugate, Zevalin is linked to ⁹⁰Y, while for dosimetry⁷⁷ is linked with ¹¹¹In, because ⁹⁰Y is a pure β -emitter, not adequate for imaging. Patient administration dose is calculated considering weight and baseline platelets count. HAMA rate is <2%.

⁷⁴ Wahl RL, Kroll S, Zasadny KR. *Patient-specific whole-body dosimetry: principles and a simplified method for clinical implementation*. J Nucl Med. 1998;39:14S-20S.

⁷⁵ Wahl RL. *Iodine-131 anti-B1 antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: dosimetry and clinical implications*. J Nucl Med. 1998;39:1S.

⁷⁶ Koral KF, Dewaraja Y, Li J, Lin Q, et al. *Update on hybrid conjugate-view SPECT tumor dosimetry and response in ¹³¹I-tositumomab therapy of previously untreated lymphoma patients*. J Nucl Med. 2003;44:457-64.

⁷⁷ Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, et al. *Radiation dosimetry results and safety correlations from ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials*. J Nucl Med. 2003;44:465-74.

Several clinical trials have been performed to assess toxicity and efficacy of anti-CD20 radioimmunoconjugates; at the beginning, these studies were limited to patients with relapsed disease with normal organ and good marrow functions. Further trials have brought to the conclusion that radioimmunoconjugates are safe and effective in patients with relapsed B-cell NHL, producing a 25-30% of patients with complete response, for a total of 80% response rate^{78;79}. Actually, therapy consists of a single dose, but administration of a second one is possible, even if there are no uniform prospective trials addressed to this aspect by now.

This kind of therapy is able to obtain a higher response rate than unlabeled Rituximab in Rituximab untreated-patients, and a considerable response rate in Rituximab refractory patients⁸⁰. On the other hand, radioimmunoconjugate and Rituximab share a similar time to progression.

Considering toxicity, the most severe and dose-limiting one is myelosuppression; infections are unusual, anyway. The use of growth factors in patients receiving this kind of therapies has not been evaluated, yet. Development of myelodysplasia and acute leukaemia is possible in patients treated with radioimmunoconjugates, but in all cases a previous treatments with alkylating agents or purine nucleoside analogs had been performed; so far no cases of myelodysplasia in previously untreated patients have been reported⁸¹.

Many aspects of radioimmunoconjugate therapy must be better evaluated, such as therapy schedules in candidates for autologous transplantation⁸², Rituximab maintenance after radioimmunoconjugate therapies, approaches to patients who relapse after transplantation.

⁷⁸ Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. *Pivotal study of iodine ¹³¹I tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas*. J Clin Oncol. 2001;19:3918-28.

⁷⁹ White CA, Halpern SE, Parker BA, et al. *Radioimmunotherapy of relapsed B-cell lymphoma with yttrium ⁹⁰ anti-idiotypic monoclonal antibodies*. Blood. 1996;87:3640-9.

⁸⁰ Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. *Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol. 2002;20:2453-63.

⁸¹ Bennett JM, Kaminski MS, Leonard JP, et al. *Assessment of treatment-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with tositumomab and iodine ¹³¹I tositumomab*. Blood. 2005;105:4576-82.

⁸² Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR Jr, et al. *Phase I trial of (⁹⁰Y)ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma following high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation*. Leuk Lymphoma. 2007;48:683-90.

References

1. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev.* 2002;82:373-428.
2. Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev.* 2003;29 Suppl 1:3-9.
3. Delcros JG, Floc'h MB, Prigent C, et al. Proteasome inhibitors as therapeutic agents: current and future strategies. *Curr Med Chem.* 2003;10:479-503.
4. Kloetzel PM. The proteasome and MHC class I antigen processing. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1695:225-33.
5. An B, Goldfarb RH, Siman R, et al. Novel dipeptidyl proteasome inhibitors overcome Bcl-2 protective function and selectively accumulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 and induce apoptosis in transformed, but not normal, human fibroblasts. *Cell Death Differ.* 1998;5:1062-75.
6. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348:2609-17.
7. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352:2487-98.
8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib is significantly more effective than high-dose dexamethasone in high-risk and elderly patients with relapsed myeloma; an APEX subgroup analysis. *Haematologica* 2005; 90:165a.
9. Ludwig H, Zojer N, Ackermann J, et al. Bortezomib induces remissions in patients with relapsed/refractory myeloma independent of their cytogenetic risk profile and addition of dexamethasone or dexamethasone plus chemotherapy can restore responsiveness. *Haematologica* 2005; 90:147a.
10. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer.* 2005;103:1195-200.
11. Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman RL, et al. Phase II trial of single agent bortezomib (VELCADE®) in patients with previously untreated multiple myeloma (MM). *Blood* 2004;104:100a.
12. Harsousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica.* 2006;91:1498-505.
13. Popat R, Oakervee HE, Curry N, et al. Reduced dose PAD combination therapy (PS341/bortezomib, Adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2005;106:717a.
14. Wang M, Delasalle K, Giralt S, et al. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy. *Blood* 2005;106:231a.
15. Badros A, Rapoport A, Goloubeva O, et al. Phase I trial of bortezomib (V) in combination with "DT-PACE": Toxicity, stem cell collection and engraftment in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients (pts). *Blood* 2005;106:771a.
16. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006;108:2165-72.
17. Vacca A, Scavelli C, Montefusco V, et al. Thalidomide down-regulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:5334-46.
18. Richardson P, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide: emerging role in cancer medicine. *Annu Rev Med.* 2002;53:629-57.
19. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, et al. Transcriptional signature of histone deacetylase inhibition in multiple myeloma: biological and clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:540-5.
20. Chauhan D, Li G, Podar K, et al. The bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 and triterpenoid CDDO-Im induce synergistic anti-multiple myeloma (MM) activity and overcome bortezomib resistance. *Blood.* 2004;103:3158-66.
21. Chauhan D, Li G, Hideshima T, et al. JNK-dependent release of mitochondrial protein, Smac, during apoptosis in multiple myeloma (MM) cells. *J Biol Chem.* 2003;278:17593-6.
22. Chauhan D, Li G, Sattler M, et al. Superoxide-dependent and -independent mitochondrial signalling during apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncogene.* 2003;22:6296-300.
23. Hideshima T, Podar K, Chauhan D, et al. p38 MAPK inhibition enhances PS-341 (bortezomib)-induced cytotoxicity against multiple myeloma cells. *Oncogene.* 2004;23:8766-76.
24. Chauhan D, Li G, Shringarpure R, et al. Blockade of Hsp27 overcomes Bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 resistance in lymphoma cells. *Cancer Res.* 2003;63:6174-7.
25. Gatto S, Scappini B, Pham L, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth and induces apoptosis in Bcr/Abl-positive cell lines sensitive and resistant to imatinib mesylate. *Haematologica.* 2003;88:853-63.
26. Pham LV, Tamayo AT, Yoshimura LC, et al. Inhibition of constitutive NF-kappa B activation in mantle cell lymphoma B cells leads to induction of cell cycle arrest and apoptosis. *J Immunol.* 2003;171:88-95.
27. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol.* 2004;127:165-72.
28. Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:667-75.
29. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:676-84.
30. Pines J. Cyclins and cyclin-dependent kinases: theme and variations. *Adv Cancer Res.* 1995;66:181-212.
31. Morgan DO. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1997;13:261-91.
32. Sridhar J, Akula N, Pattabiraman N. Selectivity and potency

- of cyclin-dependent kinase inhibitors. *AAPS J.* 2006;8:E204-21.
33. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 1999;13:1501-12.
 34. Lee MH, Yang HY. Negative regulators of cyclin-dependent kinases and their roles in cancers. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:1907-22.
 35. Russo AA, Jeffrey PD, Pavletich NP. Structural basis of cyclin-dependent kinase activation by phosphorylation. *Nat Struct Biol.* 1996;3:696-700.
 36. Lü X, Burgan WE, Cerra MA, et al. Transcriptional signature of flavopiridol-induced tumor cell death. *Mol Cancer Ther.* 2004;3:861-72.
 37. Chen R, Keating MJ, Gandhi V, et al. Transcription inhibition by flavopiridol: mechanism of chronic lymphocytic leukemia cell death. *Blood.* 2005;106:2513-9.
 38. Pepper C, Thomas A, Fegan C, et al. Flavopiridol induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells through a p38 and ERK MAP kinase-dependent mechanism. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:337-42.
 39. Alvi AJ, Austen B, Weston VJ, et al. A novel CDK inhibitor, CYC202 (R-roscovitine), overcomes the defect in p53-dependent apoptosis in B-CLL by down-regulation of genes involved in transcription regulation and survival. *Blood.* 2005;105:4484-91.
 40. Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, et al. Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109:399-404.
 41. Lin TS, Fischer B, Moran ME et al. Phase I dose escalation study of flavopiridol in combination with fludarabine and Rituximab: activity in indolent B-cell lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104: 683a
 42. Yu C, Krystal G, Dent P, et al. Flavopiridol potentiates STI571-induced mitochondrial damage and apoptosis in BCR-ABL-positive human leukemia cells. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2976-84.
 43. Whittaker SR, Walton MI, Garrett MD, et al. The Cyclin-dependent kinase inhibitor CYC202 (R-roscovitine) inhibits retinoblastoma protein phosphorylation, causes loss of Cyclin D1, and activates the mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer Res.* 2004;64:262-72.
 44. Dai Y, Rahmani M, Grant S. Proteasome inhibitors potentiate leukemic cell apoptosis induced by the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol through a SAPK/JNK- and NF-kappaB-dependent process. *Oncogene.* 2003;22:7108-22.
 45. Hoffman R. Hematology, basic principles and practice. Fourth edition.
 46. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256:495-7.
 47. Levy R, Miller RA. Biological and clinical implications of lymphocyte hybridomas: tumor therapy with monoclonal antibodies. *Annu Rev Med.* 1983;34:107-16.
 48. Huston JS, George AJ. Engineered antibodies take center stage. *Hum Antibodies.* 2001;10:127-42.
 49. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood.* 1984;63:1424-33.
 50. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83:435-45.
 51. Press OW, Howell-Clark J, Anderson S, et al. Retention of B-cell-specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells. *Blood.* 1994;83:1390-7.
 52. Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm.* 1997;12:177-86.
 53. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-23
 54. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005; 106:3725-32.
 55. Buske C, Hiddemann W. Rituximab maintenance therapy in indolent NHL: a clinical review. *Leuk Res.* 2006;30 Suppl 1:S11-5.
 56. van Oers MH. Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2007;92:826-33.
 57. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003;63:803-43.
 58. Sorokin P. Campath-1H. *Clin J Oncol Nurs.* 2001;5:65-6.
 59. Sievers EL, Linenberger M. Mylotarg: antibody-targeted chemotherapy comes of age. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:522-7.
 60. van Der Velden VH, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, et al. Targeting of the CD33-calicheamicin immunoconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: in vivo and in vitro saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells. *Blood.* 2001;97:3197-204.
 61. Leopold LH, Berger MS, Feingold J. Acute and long-term toxicities associated with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy of acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma.* 2002;2 Suppl 1:S29-34.
 62. Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer.* 2005;104:1442-52
 63. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia.* 2007;21:66-71.

64. Treumann A, Lively MR, Schneider P, et al. Primary structure of CD52. *J Biol Chem.* 1995;270:6088-99.
65. Gilleece MH, Dexter TM. Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood.* 1993;82:807-12.
66. Greenwood J, Gorman SD, Routledge EG, et al. Engineering multiple-domain forms of the therapeutic antibody CAMPATH-1H: effects on complement lysis. *Ther Immunol.* 1994;1:247-55.
67. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol.* 2007;25:5616-23.
68. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, et al. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica.* 2005;90:1435-6.
69. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24:2337-42.
70. Lundin J, Kimby E, Björkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood.* 2002;100:768-73.
71. Cessano A, Gayko U, Braman C, et al. Differential expression of CD22 indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL): implications for targeted therapy. *Blood* 2002;100:350a
72. Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, et al. Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3880-6.
73. Micallef IN, Kahl BS, Gayko U, et al. Initial results of a pilot study of epratuzumab and Rituximab in combination with CHOP chemotherapy (ER-CHOP) in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Clin Oncol* 2004;23:577s
74. Wahl RL, Kroll S, Zasadny KR. Patient-specific whole-body dosimetry: principles and a simplified method for clinical implementation. *J Nucl Med.* 1998;39:14S-20S.
75. Wahl RL. Iodine-131 anti-B1 antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: dosimetry and clinical implications. *J Nucl Med.* 1998;39:1S.
76. Koral KF, Dewaraja Y, Li J, Lin Q, et al. Update on hybrid conjugate-view SPECT tumor dosimetry and response in 131I-tositumomab therapy of previously untreated lymphoma patients. *J Nucl Med.* 2003;44:457-64.
77. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med.* 2003;44:465-74.
78. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of

Nuovo Manuale di Bioetica

S LEONE

Città Nuova, Roma 2007

La casa editrice Città Nuova pubblica in una nuova veste il noto Manuale di Bioetica di Salvino Leone, medico specialista in Ostetricia e Ginecologia nonché Direttore dell'Istituto Siciliano di Bioetica. Lo sfondo è quello di un'etica personalista, che - come lo stesso Salvino Leone afferma - è "assolutamente condivisibile da chiunque crede nel valore-guida della persona" (p. 6)

Il Nuovo Manuale di Bioetica mantiene inalterato il suo impianto strutturale e spazia dalle questioni di bioetica fondamentale (fondazione epistemologica, nozioni di etica generale, storia della bioetica e i diversi paradigmi interpretativi) e di bioetica clinica (bioetica di inizio e di fine vita, il consenso, i trapianti, la sperimentazione clinica, ecc.) a quelle di bioetica sociale (allocazione delle risorse, tossicodipendenze, malattie mentali, AIDS) e ambientale (ecobioetica, biotecnologie vegetali e bioetica animale).

Proponendosi come una sintesi organica dell'intero ambito disciplinare, il testo affronta, pertanto, puntualmente tutte le principali problematiche bioetiche. Proprio per questo motivo, si presenta come una trattazione non particolarmente complessa che consente un'agile consultazione a quanti vogliono acquisire una conoscenza di base della materia bioetica.

Chiaro è l'intento didattico: il manuale, infatti, è frutto di molti anni di insegnamento dell'Autore, nonché dei molti interventi da lui tenuti a convegni e congressi in tema di bioetica. Per questo al termine di ogni capitolo Salvino Leone ha dedicato un'apposita sezione agli approfondimenti e alle integrazioni che si articolano su quattro diverse piste tematiche: "La prima riguarda la bibliografia. Proprio per essere fedeli al genere didattico non si è voluto appesantire il testo con note e citazioni rinviando alla consultazione bibliografica di ulteriori approfondimenti. Ma anche in questo ambito, date le caratteristiche di un manuale e la vasta pubblicistica esistente, si è tenuto conto solo delle più importanti monografie di riferimento tralasciando articoli e studi specifici. La seconda sezione propone alcuni spunti per elaborati e ricerche" (p. 5) al fine di aiutare gli studenti che al momento di scegliere un tema per produrre elaborati

o ricerche incontrano sempre molte difficoltà; l'Autore ha fornito dieci "piste euristiche" alla fine di ogni capitolo del suo manuale così da indirizzare coloro che si avvicinano a queste materie nella scelta di un ambito di indagine.

Alle due precedenti sezioni segue poi la presentazione di un caso di studio, secondo l'approccio della casistica particolarmente utile per far comprendere il genere di problematiche che si trovano ad affrontare coloro che operano nei Comitati Etici o in commissioni di studio.

Da ultimo l'Autore ha "voluto dare anche alcuni approcci narrativi fornendo così un'ulteriore chiave di lettura che è appunto quella della "bioetica narrativa", forse poco valorizzata attualmente ma destinata certamente a svilupparsi in futuro" (p. 6); per ogni tematica trattata Salvino Leone ha voluto "offrire anche il riferimento bibliografico ad una significativa opera letteraria in cui, con diverse vedute, sensibilità e approcci viene comunque evidenziato quel tema... Conclude infine una piccola appendice di documenti di varia natura: testi legislativi, articoli del Codice di deontologia medica, Carte e dichiarazioni internazionali, risoluzioni del Parlamento europeo, testi del Comitato Nazionale per la Bioetica, ecc." (ibid.); l'intenzione dell'Autore è quella di fornire un saggio di un ulteriore approccio alla bioetica, quella di carattere etico-normativa, che diversamente dai precedenti rappresenta un riferimento imprescindibile per quanti si occupano di questioni bioetiche.

Maddalena Pennacchini

The new edition of the well known "Manuale di bioetica" by Salvino Leone keeps unaltered the structure of the previous edition. A large amount of space is devoted to the fundamental issues of general bioethics; an ample section is devoted to the more specific topics of clinical as well as social aspects of bioethics.

Especially useful is the appendix containing various laws, codes and other documents having legislative relevance.

The main object of the author is to maintain the educational purpose of the book thus it is a must among students as well as physicians.

RECENSIONI
BOOK REVIEWS

Rimanere Umani. High-tech e Cuore per una Medicina dal Volto Umano

D GRÖNEMEYER

Queriniana, Brescia 2006

“Dobbiamo tornare a vedere nel loro insieme cose che non possiamo separare, vale dire l'uomo, il prossimo, la salute, la medicina, la cultura e il mondo globale” (p. 9)

E' questo ambizioso intento a costituire il motivo di fondo del saggio scritto da Dietrich Grönemeyer, titolare della cattedra di Radiologia e microterapia all'università di Witten/Herdecke, in Germania. Nella letteratura dedicata alla riflessione sulla medicina, l'appello ad “essere e rimanere umani” sta rischiando ormai di trasformarsi in un luogo comune. Sempre più spesso, infatti, ci si richiama alla necessità di umanizzazione, ma senza presentare proposte effettivamente incisive sulla prassi quotidiana. L'acume della diagnosi fatta al capezzale della medicina “malata”, che ne rileva con precisione difetti e patologie, raramente si accompagna ad un'indicazione terapeutica efficace e il più delle volte si limita a vaghi richiami non esenti da un certo *buonismo* o ad anacronistiche rievocazioni di una medicina *naturale*.

Il saggio di Grönemeyer riesce a tenersi lontano da questi rischi, coniugando un approccio rigorosamente scientifico -da “medico *high tech*” come egli si autodefinisce- del radiologo convinto dell'efficacia delle nuove tecnologie, con la preoccupazione -diremmo- *umanistica*, del professionista che si rifiuta di ridurre l'arte della cura ad un calcolo di costi o alla semplice applicazione di una tecnica. Sullo sfondo appare esplicitamente l'influsso della *Medizinische Anthropologie*, la *medicina antropologica* tedesca il cui fulcro fu la città di Heidelberg e che ebbe come esponente più illustre il neurologo Viktor von Weizsäcker (1886-1957). Da essa partì una nuova concezione dell'arte del curare, che ritenendo centrale la considerazione del malato rispetto alla considerazione della malattia, proponeva un nuovo rapporto medico-paziente, intendendo la storia clinica non come semplice “storia della malattia”, ma come “storia della vita del malato”. E' a queste premesse che si richiama l'autore, quando auspica la pratica di una “medicina affabile”, dove l'impiego della tecnologia si combini con il dialogo e l'ascolto del malato, in una prospettiva che, più che la terapia, si propone di realizzare una vera e propria etica terapeutica. Per tutto ciò non basta l'atteggiamento isolato del singolo medico, ma è necessario creare un'atmosfera di fiducia.

Il termine “fiducia” lo ritroviamo in molte pagine del

saggio di Grönemeyer, che la indica come uno degli elementi essenziali per colmare quel deficit di umanità che la paura o la diffidenza da parte del paziente, combinate con la frettezza o la freddezza del medico, possono creare. Un esempio di questo sforzo sta nell'adoperarsi per eliminare o ridurre la paura del malato nei confronti della tecnologia applicata al suo corpo. L'autore rammenta a questo proposito il suo disagio quando, da bambino, fu sottoposto ad un esame radiologico: “Ricordo ancora molto chiaramente la paura che provai in quell'ambiente totalmente oscurato e la voce del dottore: “Respira, respira, non respirare più”, così come ricordo d'essere stato sollevato in alto, riportato in basso, rivoltato e visitato per la polmonite che aveva colpito i miei polmoni. Alla fine il dottore mi prese in braccio e mi consolò, ma era troppo tardi” (p. 99). Per creare un'atmosfera di fiducia, non basta una rassicurazione tardiva e formale, come un'etichetta applicata alla fine di un prodotto, ma è necessaria quell'attenzione capace di prevenire il disagio di fronte al nuovo e all'estraneo: “la fiducia nel dottore, nel *team* terapeutico, nasce soltanto dal dialogo e dall'ascolto praticati prima degli interventi tecnici, si tratti di punture, di visite radiologiche, di anestesia totale o di operazioni ambulatoriali... Molte paure sono evitabili, quando l'atmosfera è amichevole e si spiega brevemente quel che succede. La cosa peggiore è essere parcheggiati da qualche parte, per esempio davanti alla stanza della radiologia, senza sapere che cosa sta per accadere e quando accadrà, soli -quasi sempre senza essere accompagnati da familiari e da persone di fiducia- magari addirittura senza indumenti, infreddoliti, e sentirsi completamente in balia altrui” (p. 100).

Questo rispetto del malato è particolarmente importante nel caso della cura degli anziani, che rischia di subire le conseguenze di una mentalità economicistica, preoccupata solo di diminuire i costi del sistema sanitario e di ottimizzare i risultati. “Espressioni come ‘società che invecchia’ o ‘piramide sociale capovolta’ sfociano quasi sempre in associazioni negative, e si moltiplicano le voci che chiedono di non prestare più determinate cure a partire da una certa età... Non dobbiamo permettere che si imponga un modo economico freddo di guardare ai malati o alle persone anziane malate... Abbiamo bisogno di strutture integrate, di famiglie informate, di servizi gerontopsichiatrici di assistenza a domicilio, di molti reparti gerontologici e gerontopsichiatrici anche negli ospedali e nelle case di riposo” (pp. 181-183).

Molto attuale anche l'accento all'assistenza dei moribondi, momento cruciale per il medico che non può più guarire, ma è chiamato ugualmente a prestare la cura dell'accompagnamento, della sedazione del dolore, della consolazione.

Il pregio della riflessione di Grönemeyer sta tutto nell'interrogativo che percorre l'intero saggio, quasi come un *leit motiv*: "qual è l'immagine di uomo che sta alla base della nostra attività medica?". E se dalla lettura non si ricava una vera e propria risposta argomentata, se ne trae tuttavia l'invito ad una maggiore *pensosità* nell'esercizio dell'arte del curare. Dimmi come pensi l'uomo e ti dirò come pensi la medicina.

Maria Teresa Russo

"Mensch Bleiben", the book by professor Dietrich Grönemeyer, is the diary of a high-tech physician who is at the same time extremely human. In taking care of his patients the use of technology is combined with the dialog with the patients. In doing so he aims at creating a thorough ethical therapeutics where the caring of the patients becomes "the art of care".

Thus the patients is at the centre of the physician's main consideration when devising a complete healthcare project.

The merit of Grönemeyer's theory lies in the its principal issue: "which is the image of Man at the basis of our medical actions"?

RECENSIONI
BOOK REVIEWS

La Vecchiaia e i suoi Molti Volti. Una Lettura Etico-antropologica

SIMONA GIARDINA, D SACCHINI

Franco Angeli, Milano 2007

“Lo sguardo bioetico deve saper cogliere il valore-uomo oltre il “vecchio”, deve saper affiancare accanto al livello osservativo “tecnico” (utile ma riduttivo) oggi dominante nell’approccio all’anziano, lo sguardo antropologico, l’osservazione simpatetica, il contatto interpersonale, l’ascolto” (p. 153). All’adozione di questo sguardo sicuramente contribuisce questo testo frutto di una ricerca sociale sulla condizione anziana che ha analizzato non solo le variabili fisico-psichiche, socio-sanitarie e psicologiche, ma anche quelle legate alla famiglia, alla spiritualità, alla religiosità, ai valori e alla qualità di vita dell’anziano. L’indagine è stata commissionata dalla Fondazione “Facite” di Catanzaro al Centro di Bioetica dell’Università Cattolica del Sacro Cuore, nel quale i due Autori portano avanti i loro impegni didattici e di ricerca.

Il volume si divide in due parti, nella prima – “*Essere persone nell’età anziana oggi?*” viene analizzato il panorama dell’attuale condizione anziana, un’analisi che considera in modo particolare i diversi profili identitari “delle” anzianità, quelli che gli Autori definiscono l’universo “polifonico”; nella seconda parte, intitolata *Raccontare la vecchiaia con le storie di vita*, viene illustrato il multiforme universo della vecchiaia, in particolare sono stati tratteggiati alcuni ritratti emblematici: il volto solo, muto, generoso, saggio e fragile dell’anziano. A margine di questi “ritratti” gli Autori hanno pensato di riportare le interviste in profondità (lo strumento mediante il quale hanno acquisito i dati nella ricerca) più significative, poiché come loro stessi evidenziano “esse costituiscono un aspetto originale e tipico del volume. Non si tratta di una semplice appendice documentaria, bensì della fonte originaria da cui il lettore può desumere informazioni, maturare sensazioni, e confrontare l’analisi proposta con le convinzioni personali. In questo modo sarà possibile ascoltare le storie nella loro nuda essenzialità, senza condizionamenti o schemi precostituiti. Le voci degli anziani sono esempi diversi di quel

“partire da sé” che tanta parte ha nel cercare di capire il complesso mondo dell’anzianità” (p. 13).

E proprio partendo da sé, dalle voci degli anziani “due echi profondi risuonano nei racconti: da una parte quelle che potremmo definire “storie di vita”, ancora una volta al plurale, dall’altra, e conseguentemente, la polifonia che caratterizza l’universo anzianità. Non una ma molte storie. Storie nel senso di irripetibilità, unicità, singolarità. Voci, nel senso che l’universo “delle” anzianità si compone, si struttura e si dispiega secondo una coralità che ne attesta una molteplice varietà. Le voci si oppongono alla “congiura del silenzio” sulla vecchiaia denunciata da Simone de Beauvoir e divengono strumento e spazio di riappropriazione piena e consapevole del senso della vita. Voci serene o meste, accorate o scoraggiate, ardite e rassegnate. Per tutto ciò, quindi, la nostra impresa – mossa da una pur legittima curiosità scientifica – si è trasformata presto in partecipazione attenta, puntuale e appassionata. Una bioetica “della/per” l’anzianità dovrà muoversi tra un mondo di fatti e un mondo di storie, dovrà cogliere oltre i fatti anche la sostanza umana” (p. 12)

Il testo si rivolge non solo agli operatori sanitari, ma anche ai familiari, ai volontari, agli operatori pastorali e a tutti coloro che a titolo professionale o personale sono coinvolti in questa delicata fase della vita. Intento degli autori è dare un contributo per soddisfare la necessità evidenziata da più parti di *educare all’anzianità* non solo chi vive direttamente questa fase della vita, ma anche coloro che a vario titolo si prendono cura degli anziani.

Maddalena Pennacchini

This book is the result of a social research project on the condition of elderly people carried out by the “Facite” Foundation (Catanzaro, Italy) and the Centro di Bioetica of the Università Cattolica del Sacro Cuore (Rome, Italy). It has analysed various aspects related to the aging condition: physical, psychological, social and psychological ones, together with those features connected to family, spirituality, religiosity as well as all those values linked to quality of life of elderly people.

RECENSIONI
BOOK REVIEWS

Etica del Virtuale. Annuario di Etica 4/2007

A FABRIS (A CURA DI)

Vita e Pensiero, Milano 2007

Il veloce progresso negli ambiti dell'intelligenza artificiale e della robotica ha prodotto profondi cambiamenti nel modo di vivere e di entrare in relazione, con importanti implicazioni etiche.

Il quarto numero dell'*Annuario di Etica 2007* curato da Adriano Fabris, ordinario di Filosofia morale all'università di Pisa, si compone, come i precedenti, di quattro sezioni: saggi teoretici, interventi sulle applicazioni pratiche e i problemi etici, interviste ad esperti delle nuove tecnologie e, infine, un'utile rassegna bibliografica ragionata sull'etica del virtuale e del *cyberspazio*. La varietà di tematiche trattate mentre da un lato rende più difficile la lettura, perché esige conoscenze filosofiche in diversi ambiti e autori, dall'altro stimola la riflessione personale aprendola a prospettive estetiche, etiche, sociologiche, antropologiche.

Le nuove tecnologie hanno aperto un nuovo spazio individuale e sociale denominato *cyberspazio*, caratterizzato da un certo superamento dei limiti spazio-temporali e materiali. Il fascino di questo mondo spinge a cercare un ulteriore chiarimento del concetto di "virtuale", analizzato da Adriano Fabris nel primo saggio del volume. Com'è noto, *virtualis* nella sua concezione classica designa una potenza attiva in grado di passare all'atto. Con lo sviluppo delle nuove tecnologie, il termine ha subito un chiaro spostamento di significato, indicando attualmente una nozione sintetica che include il reale, il possibile e il potenziale. Di conseguenza, nella realtà virtuale sono simultaneamente presenti elementi che erano distinti e contrapposti nella riflessione filosofica precedente.

Risultato di tale coesistenza è la tendenza dell'identità virtuale a configurarsi come mera indifferenza dei tre concetti (reale, possibile, potenziale) e, a livello etico, si presenta come autoregolata e intrinsecamente virtuosa. Autoregolata, perché assorbe con il reale anche i criteri esterni che servirebbero a controllarla. Intrinsecamente virtuosa, perché si assume che tutto ciò che procede dal progresso tecnologico è buono. Tuttavia la stessa realtà degli usi indiscriminati e abusi di certe possibilità nella rete hanno fatto nascere un'*etica nel virtuale*: norme di comportamento a diversi livelli (giuridico, deontologico, morale, etc.) che consentono di rapportarsi con gli altri utenti in un modo corretto e rispettoso oppure che pro-

teggono i diritti di certi gruppi (per esempio, i minorenni). Il tentativo di fondazione di queste norme spinge oltre la rete, verso i principi presupposti dalle norme, che si trovano in una dimensione dove non c'è indifferenza e unilateralità. Adottare una posizione che si stacca dalla dimensione virtuale, ci fa ritrovare la prospettiva reale, mantenendo la distinzione tra virtuale e quotidiano: è quella che Fabris denomina *etica del virtuale*, che sarà un'applicazione dell'etica generale e fornirà l'opportuno sfondo di legittimazione.

In modo quasi unanime tutti percepiamo le possibilità che ci offre il virtuale come un potenziamento positivo dell'esperienza umana. Certamente è così dal punto di vista oggettivo, poiché le nostre capacità sensoriali sono ampliate. Tuttavia, una riflessione più attenta permette di vedere che dal punto di vista etico e umano (esistenziale, psicologico, educativo, sociale, ecc.) tale esperienza è soltanto potenziale e inferiore perché il rapporto con le altre persone è altamente mediato, benché più sicuro. Basta pensare a *Second Life*, spazio nel mondo virtuale analizzato nel saggio di Francesco Totaro, dove le persone possono costruire una nuova identità e una seconda vita libera dei condizionamenti della vita reale, dove si promette di trovare soddisfazione a tutti i bisogni, specialmente di interazione sociale.

Dentro *Second Life* ognuno scrive infinità di storie che si incrociano con quelle altrui, con l'unico limite di non interferire nella soddisfazione degli altri. Probabilmente è questa "funzione terapeutica" del virtuale una delle chiavi del suo successo, ma non si può dimenticare che il virtuale deve questa funzione al suo intreccio con la realtà.

La prospettiva antropologica è oggetto del saggio di Giovanni Ventimiglia, che rileva come la società di rete si presenti alla stregua di uno spazio dell'intelligenza collettiva, di cooperazione delle intelligenze e delle esperienze dei soggetti che contribuiscono alla realizzazione del mondo virtuale. Questo spazio collettivo si caratterizza per essere un posto di condivisione e scambio delle conoscenze, in maniera scorrevole, veloce e continuamente rinnovata. Ciò manifesta, dal punto di vista etico, l'importanza di nozioni come relazionalità, incontro e ospitalità e perciò alcuni autori vedono nel cyberspazio la possibilità di creare una società di giusti, dove si valutano e integrano le differenze, dove si realizza l'ideale

dell'etica come obbligo verso l'altro (in linea con Lévinas e Derrida). D'altra parte, bisogna sottolineare l'artificialità dei rapporti e il suo fondamento edonista.

Sul piano socio-politico, alcuni entusiasti hanno visto nella rete la base tecnica per una effettiva e totale realizzazione della democrazia cibernetica. Certamente –osserva Ubaldo Fadini nel suo saggio– essa è diventata uno strumento di globalizzazione e comunicazione efficace, però non si può perdere di vista che l'apparente uguaglianza che la rete crea non è reale a livello sociologico (basta pensare ai milioni di persone che non hanno mai visto un computer) ed è anche condizionata dagli interessi particolari, che manipolano l'informazione circolante.

Edoardo Datteri analizza, invece, le implicazioni dell'integrazione uomo-macchina, un'altra fonte di problemi etici rilevanti, che hanno dato luogo alla *robotica*. Tali ricerche tentano la connessione diretta del sistema nervoso di un essere biologico con un dispositivo esterno (calcolatore o robot), in modo tale che quest'ultimo sia controllato dal sistema nervoso dell'utente, non attraverso una periferica. Le problematiche che appaiono sono molto diverse, per cui conviene distinguere tra quelle più pressanti e quelle non imminenti e nemmeno plausibili alla luce delle nostre conoscenze odierne (per esempio, il problema dei diritti e doveri dei robot). Alcune delle questioni rilevanti sono: l'integrità fisica e mentale dell'essere umano nell'interazione uomo-robot, l'accesso equo alle risorse tecnologiche, l'uso bellico della tecnologia e l'attribuzione di responsabilità morale all'uomo in situazioni di integrazione con la macchina.

Questa riflessione etica applicata si presenta per la sua stessa natura come interdisciplinare, perché è il crocevia di conoscenze tecniche e scientifiche, giuridiche e politiche, psicologiche e sociologiche, filosofiche e teologiche. Essa è anche considerata un ponte di lancio per la ricerca scientifica, come succede nel caso dello sviluppo dei robot in grado di imparare.

Le possibilità che le nuove tecnologie offrono per il miglioramento della vita umana nella sua condizione biologica hanno dato luogo alla tendenza denominata "longevisimo", oggetto del saggio di Sergio Bartolommei. Con questo termine si indicano le crescenti possibilità di spostamento in avanti significativo della vecchiaia. Questa non si concepisce qui come un dato naturale, ossia inalterabile, bensì come qualcosa di sottoposto al controllo e alla manipolazione umana. Oltre alla mentalità meccanicista, soggiace al programma longevista anche un altro approccio: il *transumanesimo* o potenziamento umano. Il desiderio di sviluppare tutte le potenzialità umane è trasformato nel diritto dei singoli alla libertà di configurare la propria personalità e a disporre del pro-

prio corpo secondo i propri piani, tempi, contenuti e modalità del vivere e del morire. La prospettiva è nettamente edonista e utilitarista: l'unico limite intrinseco ammesso è la libertà dell'individuo, mentre quello estrinseco viene dato dal principio di non danneggiare gli altri. Eliminare il dolore di qualsiasi tipo è considerato un dovere morale e non si cerca il prolungamento di qualsiasi vita umana, ma soltanto di quella degna di essere vissuta perché vigorosa, libera da sofferenze e da privazioni. Non è difficile immaginare il modo di comportarsi del longevista di fronte al malato terminale oppure all'handicappato.

Il problema della coscienza artificiale –centrale nel saggio di Alessandro Giordani– è un'altra questione centrale della roboetica. Si definisce come lo stato interno di un sistema artificiale che simula il comportamento di un agente umano cosciente. Il problema è l'equivalenza o meno tra coscienza umana e artificiale. Il dominio delle posizioni materialiste e riduzioniste all'interno della filosofia della mente porta ai modelli computazionali della coscienza, che la pensano come generabile, in principio, da una certa struttura computazionale implementata in un supporto materiale. Le difficoltà reali per farlo nella pratica si attribuiscono alla mancanza di conoscenza dei meccanismi che stanno alla base della coscienza. Tali teorie sono deterministe rispetto alla libertà: abbiamo l'illusione delle scelte libere, ma è il nostro sistema nervoso a decidere.

Non mancano le critiche al riduzionismo, sia come negazione della possibilità di simulare computazionalmente l'attività complessiva di una coscienza sia come affermazione, se ci fosse la simulazione, dell'insufficienza di questa condizione per avere coscienza. Per mostrare l'irriducibilità basta considerare uno stato cosciente umano: l'intuizione della verità di una proposizione. Si tratta di un'intuizione di un fatto semantico che coincide con il cogliere lo stato di cose che verificano la veridicità della proposizione. Ciò è fuori dalla portata dello stato computazionale, che al massimo può derivare proposizioni all'interno di una teoria in modo logicamente coerente (un mero fatto sintattico).

La distinzione fra emozioni e sentimenti induce alcuni autori a parlare di sistemi artificiali dotati di emozioni, mentre non è stato ancora possibile realizzare sistemi con sentimenti. Le emozioni si riferiscono all'insieme delle modificazioni corporee e di condotta che hanno luogo in una situazione particolare, indipendentemente da qualsiasi esperienza interna vissuta coscientemente dalla persona umana. Tale esperienza è il sentimento che, per ora, è prerogativa umana. In questa visione, è possibile dotare le macchine di un'etica perché, questa è ridotta a norme di comportamento.

I contributi raccolti nell'opera riflettono diverse prospettive, non tutte metafisicamente fondate, lasciando al lettore il compito di valutarne la solidità dei presupposti e la consistenza delle implicazioni morali. L'assenza di una valutazione conclusiva da parte del curatore, se da un lato non risolve le aporie di certe posizioni, dall'altro mette in luce la complessità di uno scenario in costante ridefinizione, che richiede profondità di analisi e prudenza di giudizio.

Susana López

The fourth issue of the "Annuario di Etica 2007" edited by Adriano Fabris, like the previous ones is divided into four sections: theoretical essays, interventions on practical application and ethical issues, interviews to experts of the new technologies and finally a useful bibliography on the ethics of virtual life and cyberspace. Although it is not an easy reading, as it requires in-depth knowledge of the various subjects, on the other hand it stimulates personal reflection on the forthcoming aesthetic, ethical, sociological and anthropological issues.

RECENSIONI
BOOK REVIEWS

Eutanasia. Della Morte e di Altre Cose

A. PESSINA

Cantagalli, Siena 2007

Sempre più spesso la nostra cultura tratta il tema dell'eutanasia assimilandola ad una "buona morte", ad una liberazione dal potere della tecnologia o ad un'emancipazione da vincoli in nome di una "autonomia sacralizzata".

Adriano Pessina, ordinario di Filosofia morale presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano, in questo volume presenta ad un pubblico di non addetti ai lavori alcune considerazioni di carattere etico-antropologico sull'eutanasia. L'insolita e presunta "logica" del "diritto alla morte" porta a porsi domande sul senso della vita: in effetti, non si può parlare di eutanasia senza affrontare i temi della morte, della sofferenza, del dolore, della prassi medica, delle relazioni umane. L'autore riflette su queste tematiche, chiarendone la portata e le implicazioni, in modo da fornire un orientamento pratico nel processo decisionale e nell'agire.

Dei sette capitoli del volume, il primo affronta come viene considerata attualmente l'eutanasia in campo medico. Si vede sempre più il medico come *arbitro* tra la volontà del paziente e quella dei parenti o come *esecutore* della scelta del paziente, che riceve così il compito di aiutare a morire. In virtù della dimensione sociale della salute, il ruolo del medico diviene quello di procurare una morte senza dolore. I sostenitori dell'eutanasia mettono l'accento sulla qualità della vita e la volontà del paziente (*eutanasia liberale*), e non tanto sui poteri del medico o di altre autorità (*eutanasia totalitaria*). Spesso i sostenitori della prima criticano la seconda, in quanto sarebbe contro la volontà del paziente e discriminatoria. Ma nel quinto capitolo l'autore mostra che la prima forma di eutanasia di fatto porta inevitabilmente alla seconda sul piano pratico, come è dimostrato anche dall'esperienza di Paesi come l'Olanda e il Belgio.

Nel secondo capitolo, ci si sofferma sulla chiarificazione di termini, troppo spesso utilizzati ambiguamente nei dibattiti filosofico-politici: eutanasia, accanimento terapeutico, abbandono terapeutico e sospensione del trattamento. Innanzitutto occorre distinguere la descrizione dei fatti dalla loro valutazione. Con l'eutanasia si compie un'azione con il fine di uccidere e la morte è frutto di un'azione umana. Invece, quando si interrompe il trattamento e la morte arriva a causa della malattia si dovrà

dare una valutazione morale differente a seconda se si poteva e doveva evitare (abbandono terapeutico) o se non si poteva o doveva evitare (sospensione del trattamento). Nell'ultimo caso è dovere del medico interrompere il trattamento, diversamente cadrebbe nell'accanimento terapeutico.

Nel terzo capitolo si affronta il tema della legittimità dell'eutanasia in virtù del rispetto della volontà del paziente; viene analizzata la relazione medico-paziente, le rispettive autonomie e la possibilità per il paziente di non accettare un determinato trattamento. Si offrono alcuni criteri orientativi affinché la prassi medica sia umanamente e moralmente opportuna. Si esplicita l'equilibrio che si deve dare tra il consenso informato e il paternalismo medico. Il medico non deve solo informare, ma piuttosto dare un consiglio terapeutico che tenga conto della totalità della persona e delle circostanze del paziente (paura, angoscia, ripercussione razionale ed emotiva della malattia, ecc.).

Nel quarto capitolo si mette in luce l'incoerenza dell'argomento più radicale in difesa dell'eutanasia: il preteso "diritto alla morte" come estrema manifestazione della libertà e dell'autonomia umana. L'eutanasia sarebbe una morte degna, in compagnia degli altri. Pessina segnala con acutezza che la vita non è un diritto, bensì un fatto che va a costituire il fondamento di tutti gli altri valori.

Nel quinto capitolo si confronta il potere liberatore che l'uomo ha raggiunto grazie alla scienza e alla tecnologia e il modo di affrontare la morte nella cultura contemporanea, in cui sembra dominare la paura del dolore più che della stessa morte e in cui diviene sempre più difficile dire la verità al paziente e accettarla. Viene trattato in questo capitolo anche il difficile tema del limite: fino a dove si deve intervenire, dove arriva il compito del medico. Emergono qui altri due aspetti rilevanti della problematica: l'errore di quanti ritengono che ciascuno possa disporre liberamente della propria vita, scegliendo se vivere o morire - e in quest'ultimo caso, scegliendo il come -, e l'errore di quanti vedono nell'eutanasia l'adempiimento del dovere di eliminare il dolore e la sofferenza. L'autore mette in evidenza che la vita non è un bene disponibile in quanto non è un mero attributo, l'uomo è la sua stessa vita (questo argomento non richiede il ricorso alla creazione divina), dall'altro lato per adempiere il dovere di eliminare il dolore la risposta non è togliere la vita bensì la medicina palliativa.

Nel sesto capitolo si spiega più dettagliatamente il ruolo che si vuole attribuire alla medicina in riferimento alla liberazione della morte, ossia la stessa pratica dell'eutanasia. E' significativo il confronto fra l'articolo 17 del codice di deontologia medica in Italia – in cui si afferma che il medico non può favorire né effettuare procedimenti che terminino con la morte del paziente, anche qualora questi lo richiedesse- e le leggi di Paesi come Olanda e Belgio che permettono l'eutanasia in certe "condizioni". Pessina mette in luce quali situazioni siano la conseguenza di queste leggi. Risulta patente che l'argomento dell'autonomia del paziente ha perso progressivamente di forza, perché in ultima analisi sono le condizioni estrinseche a decidere per tutti.

Nel settimo capitolo, il più spiccatamente antropologico, si considera la vita come dono e appartenenza dell'uomo a Dio. Chi riconosce la propria vita come dono sa che la propria esistenza è giustificata, la relazione che stabilisce con il Creatore e che gli dà l'essere è una relazione d'amore. Tale relazione d'amore si rivolge all'uomo in quanto tale, non in virtù di una determinata condizione, o perché malato o sofferente. Trattandosi di una relazione interpersonale non si può imporre, deve essere accettata da ogni persona singolarmente. Allora ogni esistenza viene riscattata in quanto importante e piena di senso.

L'autore fa appello a quanti si occupano di filosofia affinché riflettano sulla questione della vita dopo la morte in un dibattito che permetta di superare le conclusioni di coloro che propongono di vivere e di morire come se Dio non esistesse.

Nel volume si rileva chiarezza di argomentazione e lucido confronto con le tendenze della cultura contemporanea. Sacralità della vita e dignità della persona sono i cardini su cui poggia l'intera riflessione. L'autore riesce a presentare il tema dell'eutanasia come una questione su cui tutti devono interrogarsi e prendere posizione: la malattia, il dolore e il desiderio di morire con dignità ci accomunano indistintamente, per cui meritano ben più di una banale chiacchierata televisiva o di un arrabbiato dibattito politico.

Natalia Urosa

The book offers considerations on the ethical and anthropological issue of euthanasia. Simplicity of description and an open confrontation with present-day trends help non-expert readers to understand this difficult subject matter more in-depth.