



# LETTERE DALLA FACOLTÀ

S O M M A R I O

## LETTERA DEL PRESIDE

Parte quest'anno il programma di riassetto delle Scuole di Specializzazione che prevede, tra i suoi momenti più innovativi e più significativi, l'attivazione del Tronco Comune.

Com'è noto, sotto tale definizione si comprende un percorso formativo che tutti gli Specializzandi, quale che sia la scuola di appartenenza, devono compiere per acquisire quei saperi essenziali e irrinunciabili necessari a perseguire una visione globale dell'uomo malato, considerato nella sua individualità e nella sua complessità.

Ha la durata di un anno e vede, per le Scuole dell'Area Medica - classi di Medicina Interna Generale, Medicina Specialistica e Neuroscienze -, gli Studenti impegnati, per sei mesi nel primo anno, in Medicina Interna e nei successivi sei, distribuiti dal secondo al quinto anno, nelle strutture di Medicina Specialistica; consiste, almeno per il 70% di attività pratica svolta al letto del malato e per il restante 30% di attività didattica sia frontale che a piccoli gruppi.

Sono stati definiti gli obiettivi formativi, quello cioè che lo Specializzando deve realizzare in ciascuna delle sue tappe di permanenza nelle diverse strutture e anche le modalità di valutazione della competenza clinica acquisita; sono stati questi obiettivi distribuiti tra i diversi insegnamenti in relazione al numero di crediti posseduti.

È un percorso che si svolge completamente autonomo dalle singole Scuole di Specializzazione, gli Specializzandi al primo anno sono riuniti in un pool unico, indifferenziato, e seguono tutti l'identico itinerario.

Tutte le Scuole contribuiscono, ognuna per la propria competenza, all'acquisizione dei saperi comuni, sia ospitando i discenti nelle proprie strutture, in tutti gli spazi idonei per l'attività professionalizzante, sia partecipando alla didattica frontale e a quella interattiva, svolte in un'unica sede centrale.

Se si riuscirà a realizzarlo, questa del Tronco Comune sarà sicuramente la novità più importante del nuovo assetto dato alle Scuole dal Decreto Ministeriale 1 agosto 2005: si riconosce la necessità di una competenza unica e basilare che verrà successivamente integrata dalle diverse visioni specialistiche ed ovviamente si ripropone il metodo clinico come strumento irrinunciabile nell'approccio alla risoluzione dei problemi dell'uomo malato.

Purtroppo, come spesso avviene, e come abbiamo avuto occasione di ricordare in una lettera precedente parlando di attività formativa professionalizzante, alla nuova richiesta di attività formativa che giunge alle Facoltà non fa seguito un adeguamento delle risorse necessarie per realizzarla.

Ci si viene a trovare quindi nella condizione di dover affrontare percorsi nuovi in strutture immutate e questo sicuramente genererà dei problemi che riguarderanno non solo le strutture ma anche il Personale Docente, già impegnato, al limite dell'efficienza, ad assicurare formazione a futuri medici, odontoiatri, professionisti della sanità, per non parlare di ricerca.

La Commissione Nazionale di Medicina Interna ha fornito un modello pratico di articolazione del percorso e questo può essere un utile strumento di riferimento, ma certamente sarà necessario che ogni Responsabile di struttura coinvolto nella realizzazione del Tronco Comune, ricerchi soluzioni - allargamento della rete formativa, utilizzo di tutte le strutture cliniche dipartimentali o di insegnamenti affini che possano egualmente risultare utili per l'acquisizione degli obiettivi definiti - soluzioni che potranno essere diverse da caso a caso e che potranno, se animate dallo spirito di realizzazione del progetto, assicurare ai nostri specializzandi questo momento nuovo e determinante di formazione.

Tullio Manzoni  
Presidente della Facoltà

EDITORIALE	2
La Medicina della sessualità nella coppia di Giancarlo Balercia, Marco Boscaro	
VITA DELLA FACOLTÀ	8
Attività didattiche elettive - Nei Poli periferici - Corso Croce Rossa Italiana - Conferenze Interfacoltà: Bioingegneria e Medicina - Forum di Scienze Umane - Seminari su Homo Sapiens - Congressi in Facoltà - Appunti dal Consiglio di Facoltà a cura di Giovanni Danieli	
FORUM MULTIPROFESSIONALI DI SCIENZE UMANE	18
I processi di organizzazione del significato personale. Seconda parte. Le organizzazioni inward di tipo "controllante". di Bernardo Nardi, Emidio Arimatea, Marzia Di Nicolò, Sabrina Laurenzi	
MEDICINA ED ARTE	23
La Chiesa di Santa Lucia di Serra San Quirico e i miracoli di guarigione di Stefania Fortuna, Giovanni Mazzoni	
DIGNITÀ DI STAMPA	27
Varianti del promotore ed espressione genica dell'angiotensinogeno nei tessuti renale ed adiposo di Laura Cipolletta, Alessandro Rappelli	
MEMORIA ED ATTUALITÀ DELLA MEDICINA	34
Partire bene è meglio... di Virgilio P. Carnielli	
CORSO MONOGRAFICO	40
Etica, Deontologia e Medicina Legale delle Professioni sanitarie di Raffaele Giorgetti	
RIFLESSIONI ANTROPOLOGICHE	46
Oversight di Cristiana Palandri. Ri-mediazione di una performance di Annalisa Di Domenico	
LA POESIA DI PINA VIOLET	48



## La Medicina della sessualità nella coppia

La componente relazionale nel paziente maschio con disturbo della sessualità.

Concetto di disfunzione sessuale di coppia

### Introduzione

Negli organismi unicellulari, durante la riproduzione, il patrimonio genetico viene semplicemente duplicato. Le generazioni future sono identiche a quelle pregresse (riproduzione partogenetica). Si tratta, in sostanza, di una riproduzione asessuata. La diversità individuale degli organismi più complessi deriva dallo sviluppo di una riproduzione sessuata, che richiede la presenza di due partner distinti, la coppia, caratterizzati da diversità fenotipiche e comportamentali, maschile e femminile. La riproduzione di coppia garantisce miliardi di possibilità di scambio di materiale genetico, di grande utilità per l'evoluzione della specie (vedi Camperio Ciani, 2003 per revisione). Nonostante ciò, la riproduzione sessuata tra individui eterogenei comporta anche rischi. Sebbene, infatti, la riproduzione di coppia determini un aumento esponenziale dei benefici genetici, i possibili problemi vengono ugualmente amplificati. Infatti, in conseguenza dell'indipendenza dei due partner, la riproduzione sessuata può essere problematica sia in conseguenza di aspetti legati alla riproduzione sia all'atto sessuale di per sé, determinando nel primo caso, un'infertilità di coppia e nel secondo un disturbo della sessualità.

L'infertilità o la sub-fertilità di coppia rappresenta un problema relativamente comune interessando circa il 13-18% delle coppie in cerca di gravidanza (vedi Gnoth et al, 2005 e Forti e Krausz 1998 per revisioni). Sebbene siano presenti definizioni controverse (Gnoth et al, 2005), il termine "sub-fertilità" viene utilizzato per indicare qualunque forma o grado di ridotta fertilità riscontrabile in coppie in cerca di concepimento (Jenkins et al, 2004). La fertilità di coppia dovrebbe essere considerata come risultato netto della salute di entrambi i partner. Per esempio, un maschio con varicocele e oligoastenospermia può indurre una gravidanza nel caso in cui la sua compagna abbia una giovane età e non presenti alcun problema. La coppia può, invece, presentare problemi di fertilità nel caso in cui la partner abbia una età superiore a 35 anni (Forti et al, 2003). Un'infertilità latente e sub-clinica può pertanto divenire evidente come risultato

GIANCARLO BALERCIA, MARCO BOSCARO

Endocrinologia, Andrologia Medica e Medicina della Sessualità  
Università Politecnica delle Marche

della somma di due sub-fertilità.

Un disturbo della sessualità di coppia rappresenta un altro problema di comune riscontro, con una prevalenza anche superiore a quella riscontrata per la sub-fertilità, sebbene sia nettamente meno studiata. I dati disponibili mostrano chiaramente come un problema sessuale in un membro della coppia possa essere fonte di stress per l'altro partner, di per sé possibile causa di un nuovo disturbo della sessualità. Per esempio, in uno studio svedese, le compagne di pazienti con disfunzione erettile (DE) presentavano un'elevata prevalenza di disturbo della sessualità (Oberg et al, 2004). In accordo con questo studio, è stato dimostrato come il trattamento di pazienti con DE con vardenafil è in grado di migliorare la sessualità della compagna e il senso di benessere generale di coppia (Fisher et al, 2005, Goldstein et al, 2005). Tuttavia, il concetto precedentemente esposto per l'infertilità, in questo caso, è meno chiaro (Jannini et al, 2006). Allo stato attuale, infatti, non è noto il livello clinico o perfino sub-clinico di disturbo della sessualità femminile in grado di contribuire alla DE nel partner maschile e vice-versa. Tuttavia, è ragionevole ritenere che problemi nella partner, come una secchezza vaginale, possano precipitare una forma di DE subclinica inducendo la comparsa di un disturbo della sessualità di coppia clinicamente evidente.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare il contributo del fattore relazionale nella patogenesi della DE. La valutazione della componente relazionale è stata effettuata attraverso l'utilizzo dell'intervista strutturata SIEDY (Structured Interview on Erectile Dysfunction) precedentemente descritta (Petroni et al, 2003, vedi in Corona et al, 2006a, per revisione).

### Pazienti e Metodi

È stata studiata una serie consecutiva di 1140 pazienti che si rivolgevano per la prima volta agli ambulatori per disturbo della sessualità presso le strutture di Andrologia della Clinica di Endocrinologia dell'Università Politecnica delle Marche e dell'Università di Firenze; tutti riportavano un relazione di coppia stabile (più di 3 mesi). I pazienti con ritardo mentale, o non in grado di comprendere chiaramente la lingua italiana sono stati esclusi.

I pazienti sono stati intervistati, prima di qualunque trattamento e prima di qualunque indagine diagnostica, attraverso l'utilizzo dell'intervista strutturata SIEDY (Petroni et al, 2003). Si tratta di una intervista, precedentemente validata e costituita tra 13 domande e 3





Scales, che identificano e quantificano le componenti che concorrono alla patogenesi della DE. La Scala 1 identifica i fattori organici, la Scala 2 quelli relazionali, e la Scala 3 quelli intrapsichici (Petrone et al, 2003). Le domande relative alla Scala 2 di SIEDY sono riportate in Appendice A. Essenzialmente, includono domande relative alla presenza di malattie nella partner interferenti con la funzione sessuale, la presenza di sintomi menopausali, oltre che, domande relative ad una ridotta capacità orgasmica e libidica della partner. Le caratteristiche del problema erettile sono state valutate attraverso le domande contenute nell'Appendice A di SIEDY come precedentemente descritto (Petrone et al, 2003). In particolare, una DE severa è stata definita quando il paziente riportava un'erezione sufficiente per la penetrazione in meno del 25% delle occasioni. Il desiderio sessuale ipoattivo (DSI) è stato valutato attraverso la domanda #14 di SIEDY come precedentemente descritto (Corona et al, 2004a; Corona et al, 2005). L'ejaculazione precoce (EP) è stata definita nel caso in cui l'ejaculazione avvenisse entro 1 minuto dopo la penetrazione vaginale (come riportato dal paziente) in accordo con i criteri precedentemente descritti (Corona et al, 2004b, Jannini e Lenzi, 2005). L'ejaculazione ritardata (ER) è stata definita come "un ritardo ad eiaculare" (come riportato dal paziente), in accordo con i criteri precedentemente descritti (Corona et al, 2006b). La severità della ER è stata valutata attraverso un scala a 3 punti utilizzando un domanda standard "Negli scorsi 3 mesi ha avuto difficoltà ad eiaculare durante il rapporto sessuale?" utilizzando un punteggio: 0 (no ER); 1 (ER lieve-mode-

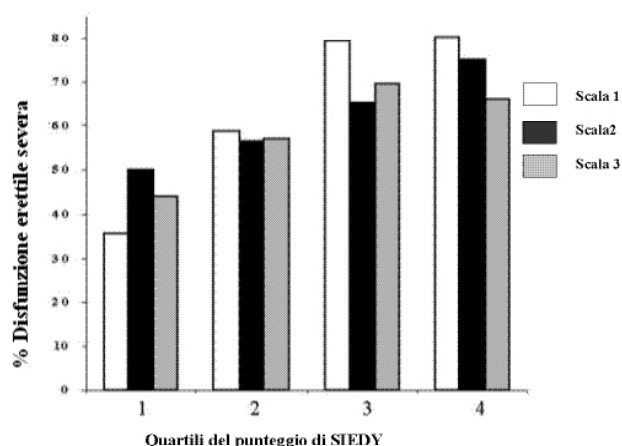


Fig. 1 - Prevalenza di DE severa (i.e. erezione non sufficiente per penetrare in meno del 25% delle occasioni) in funzione dei quartili del punteggio della Scala 1 (dominio organico), Scala 2 (dominio relazionale), e Scala 3 (dominio intrapsichico) di SIEDY ( $p < 0.0001$  ad ANOVA).

rata ER o ERLM) e 2 (aneiaculazione/ER-severa AERS). La presenza di rapporti sessuali extraconiugali è stata valutata utilizzando la domanda #12 di SIEDY. I pazienti sono stati definiti come eccessivi consumatori di alcool quando riportavano un consumo superiore a 4 bicchieri al giorno. La durata della relazione di coppia è stata valutata attraverso una domanda standard "Da quanto tempo dura la sua relazione con l'attuale partner?" riportando un punteggio 0 (<1 anno); 1 (1-5 anni); 2 (6-10 anni) e 3 (> 10 anni). La frequenza dei rapporti sessuali è stata valutata attraverso una domanda standard "Con quale frequenza ha avuto rapporti sessuali con penetrazione (o tentativi di penetrare la partner) negli ultimi tre mesi?" riportando un punteggio 0 (nessun tentativo); 1 (1-2 tentativi), 2 (3-7 tentativi), 3 (8 o più tentativi). I pazienti sono stati invitati a completare il Middlesex Hospital Questionnaire, modificato (MHQ) (Crown and Crisp, 1996), nella sua versione italiana (Dioguardi et al, 1984), un breve questionario per lo screening dei disturbi mentali in ambiente non psichiatrico, che fornisce un punteggio per i sintomi di ansia libera (MHQ-A), ansia fobica (MHQ-F), tratti e sintomi ossessivo-compulsivi (MHQ-O), somatizzazione (MHQ-S), sintomi depressivi (MHQ-D) e tratti e sintomi d'isteria (MHQ-H).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame clinico completo, fisico e andrologico, con misurazione della pressione arteriosa (media di tre misurazioni ogni cinque minuti, in posizione seduta con sfigmomanometro standard), altezza, peso, volume testicolare (orchidometro

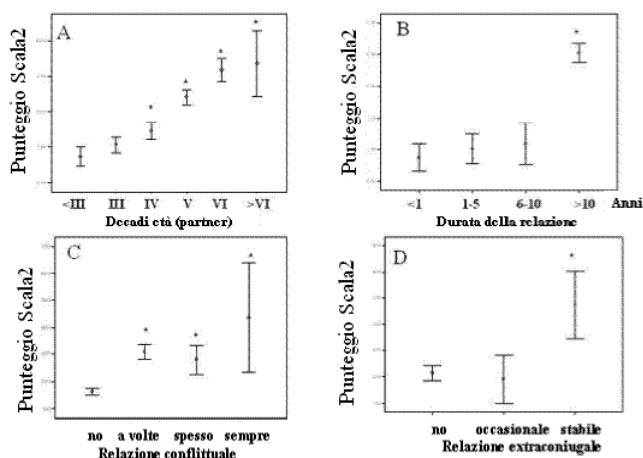


Fig. 2 - Punteggio della Scala 2 di SIEDY (media e 95%IC) in funzione dell'età della partner (A), della durata delle relazione e della presenza di una relazione conflittuale (come valutato dalla domanda #6 di SIEDY, C) oppure di rapporti extraconiugali (come valutato dalla domanda #12 di SIEDY, D). \* $p < 0.0001$ .

di Prader). I campioni ematici sono stati ottenuti al mattino, dopo una notte di digiuno, per la determinazione della glicemia (attraverso il metodo della glucosossidasi; Aerosec Abbott, Roma, Italia), colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi (attraverso il metodo enzimatico colorimetrico automatizzato; Aerosec Abbott, Roma, Italia), testosterone totale, prolattina, FSH, LH, TSH, e PSA (attraverso il metodo elettrochemiluminescente, Modular Roche, Milano, Italia). L'ecocolordoppler penieno è stato effettuato come precedentemente descritto (Mancini et al, 2000).

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  SD quando distribuiti normalmente, e come mediana [quartili] quando non presentavano una distribuzione normale. Differenze tra più di due gruppi sono state valutate attraverso i test ANOVA o Kruskal-Wallis, ove appropriato. Le correlazioni sono state ottenute con i metodi di Spearman o Pearson, ove appropriato. Il test t di Student è stato utilizzato per valutare differenze tra medie normalmente distribuite. In tutti gli altri casi è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney. Le analisi multivariate lineari o logistiche sono state utilizzate quando appropriato. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando la versione 12.1 di SPSS per Windows.

### Risultati

La presenza di una DE severa (inabilità ad ottenere un'erezione sufficiente per penetrare in >75% delle occasioni) era significativamente ( $p < 0.0001$ ) associata con il punteggio delle Scale 1 ( $r = 0.376$ ), 2 ( $r = 0.200$ ) e 3 ( $r = 0.172$ ) di SIEDY. In accordo, la prevalenza di DE

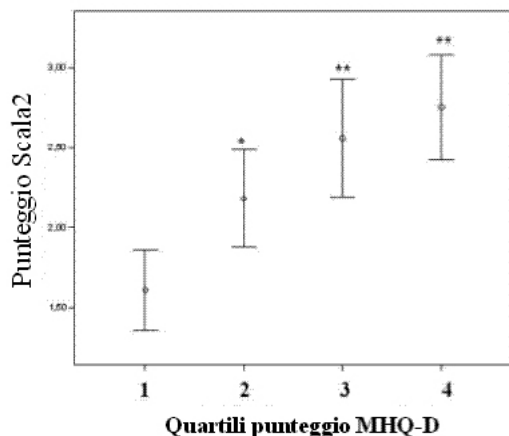


Fig. 3 - Punteggio della Scala 2 di SIEDY (media e 95%IC) in funzione della presenza di sintomi depressivi (quartili del punteggio di MHQ-D). \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.0001$ .

aumentava in funzione dei quartili del punteggio delle Scale (Fig. 1). La significativa associazione tra la Scala 2 di SIEDY e DE è stata confermata alla regressione logistica multivariata dopo correzione per le altre Scale, l'età del paziente e della partner; infatti, la probabilità di presentare una DE severa aumentava del 10 [1-10] % per ogni incremento del punteggio della Scala 2 di SIEDY ( $p < 0.05$ ). Considerando gli altri problemi sessuali, oltre la DE, abbiamo osservato come il punteggio della Scala 2 di SIEDY era più alto in pazienti con eiaculazione ritardata lieve-moderata (ERLM) quando paragonati con pazienti in assenza di ER ( $2.97 \pm 0.51$  vs.  $1.97 \pm 0.07$ ;  $p < 0.01$ ), mentre nessuna differenza è stata osservata tra pazienti con e senza eiaculazione precoce. L'associazione tra ERLM e punteggio della Scala 2 di SIEDY è stata confermata alla analisi multivariata dopo correzione per età della partner (Adj. $r = 0.98$ ;  $p < 0.01$ ).

Il punteggio della Scala 2 di SIEDY aumentava significativamente ( $p < 0.0001$  ad ANOVA) in funzione dell'età del paziente e della partner. All'analisi logistica multivariata, solamente l'età della partner era significativamente associata con il punteggio della Scala 2 (Adj.  $r = 0.270$ ;  $p < 0.0001$ , vedi Fig. 2A). Nessuna differenza del punteggio della Scala 2 di SIEDY è stata osservata tra pazienti con relazione stabile con e senza convivenza. I pazienti che riportavano una relazione di durata maggiore di 10 anni (Fig. 2B), così come quelli che lamentavano la presenza di una relazione di coppia conflittuale (Fig. 2C), mostravano un punteggio più alto della Scala 2 di SIEDY rispetto al resto del campione. Il punteggio della Scala 2 di SIEDY era significativamente più alto in pazienti che riportavano una prevalenza più alta di relazioni extraconiugali stabili, quando paragonati con il resto del campione (Fig. 2D). Inoltre, il punteggio della Scala 2 di SIEDY era significativamente più alto in pazienti che riportavano un abuso di alcolici ( $2.94 \pm 2.45$  vs.  $1.90 \pm 2.06$ , rispettivamente,  $p < 0.0001$ ). Tutte queste differenze sono state confermate all'analisi multivariata dopo correzione per età della partner.

Considerando i fattori psicologici, i pazienti che riportavano la presenza di sindromi psichiatriche alla anamnesi, mostravano un punteggio più alto della Scala 2 di SIEDY, quando paragonati con il resto del campione ( $2.94 \pm 2.72$  vs.  $2.04 \pm 2.13$ ,  $p < 0.001$ ). In accordo, il punteggio della Scala 2 di SIEDY era più alto in pazienti che riportavano una prevalenza più elevata di sintomi depressivi, come espressi dai quartili del punteggio di MHQ-D (Fig. 3). L'associazione tra sintomi depressivi e il punteggio della Scala 2 di SIEDY è stata confermata



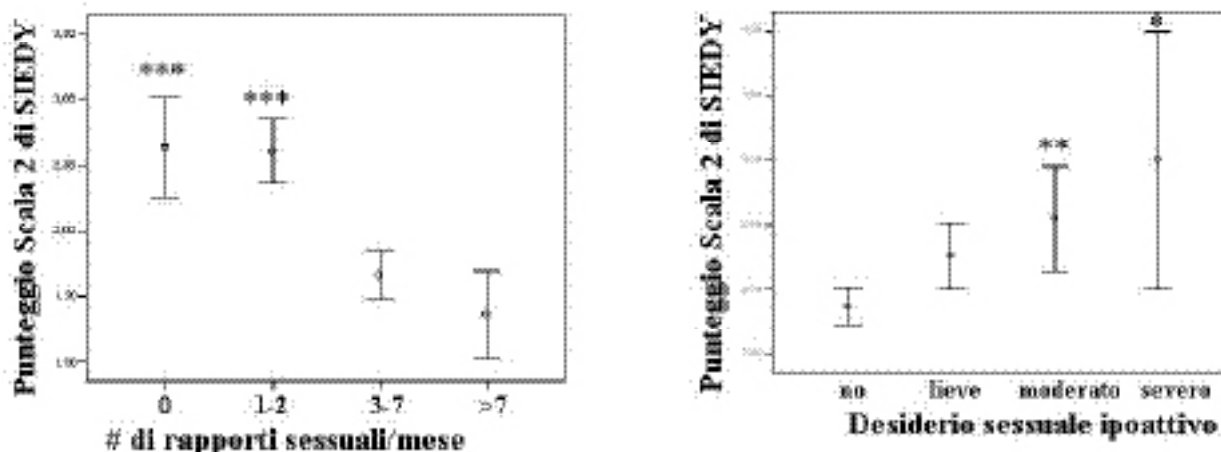


Fig. 4 - Punteggio della Scala 2 di SIEDY (media e 95% IC) in funzione della frequenza dei rapporti sessuali (A) e della severità del desiderio sessuale ipoattivo del paziente (come valutato dalla domanda #14 di SIEDY, B). \* p<0.05, \*\*p<0.005, \*\*\*p<0.0001.

alla analisi multivariata dopo correzione per patologia psichiatrica, età della partner, e somma del punteggio di MHQ (Adj. r MHQ-D= 0.253; p<0.0001). Inoltre, il punteggio della Scala 2 di SIEDY aumentava in funzione della riduzione della frequenza sessuale e in pazienti che riportavano la presenza di un desiderio sessuale ipoattivo di entità progressivamente più severa (Fig. 4). Tutte queste differenze sono state confermate all'analisi multivariata dopo correzione per età della partner e sintomi depressivi.

Infine, considerando i parametri biologici, la Scala 2 di SIEDY non mostrava alcuna correlazione con i fattori biochimici, ormonali e strumentali analizzati.

#### Discussione

In questo studio dimostriamo per la prima volta come differenti alterazioni del dominio relazionale, misurati dal punteggio della Scala 2 di SIEDY, si associato ad un problema erettile di maggiore gravità, indipendentemente da altri fattori (i.e. organico o intrapsichico valutati rispettivamente dalle Scale 1 e 3 di SIEDY).

Il punteggio della Scala 2 di SIEDY è fortemente associato all'età della partner e alla durata della relazione. In particolare, un brusco incremento del punteggio della Scala 2 è stato osservato quando la durata della relazione di coppia supera i 10 anni. Di particolare rilievo è il fatto che questa associazione venga mantenuta anche dopo correzione per fattori confondenti come l'età del paziente e della partner. Questo dato è in accordo con l'ipotesi che la specie umana non sia strettamente monogama, ma possa essere inclusa nella categoria dei

primati poligami con una particolarità definita da Potts e Short (1999) come "poligamia seriale". Interessante, inoltre, risulta il fatto che il punteggio della Scala 2 aumenti in modo significativo solo in presenza di rapporti extra-coppia stabili. Pertanto, sia una monogamia prolungata, sia una stabile poligamia si associano ad un'alterazione della qualità della relazione valutata dal punteggio della Scala 2. Un incremento punteggio della Scala 2 è inoltre associato alla presenza di un qualunque grado di ostilità all'interno della coppia, ad un abuso di alcolici e alla presenza di sintomi depressivi. Ovviamente, problemi interpersonali, come un disturbo della sessualità, potrebbero rappresentare sia la causa sia il risultato di una relazione insoddisfacente (Althof et al, 2005). Sebbene un ruolo causale tra fattori relazionali associati a DE e la presenza di una lunga ostile e probabilmente insoddisfacente relazione non possa essere considerato con certezza, è interessante notare come comportamenti e sensazioni negative, come la presenza di sintomi depressivi ed un abuso di alcolici sia associato ad essi. Un ridotto desiderio sessuale e una rarefazione della frequenza dei rapporti sessuali possono essere visti come risultato di un elevato punteggio della Scala 2 di SIEDY, ma ancora la possibilità opposta non può essere esclusa. Infine, la già precedente riportata associazione tra una eiaculazione ritardata lieve-moderata e il punteggio della Scala 2 di SIEDY è stata confermata anche in questo studio. (Corona et al, 2006b).

La Fig. 5 deriva dalla analisi della infertilità di coppia (Nieshlag, 2001) ed è stata ridisegnata per i disturbi della sessualità di coppia. Essa mostra la



**Funzione sessuale di coppia**

	<b>Non Suff. Soddisf.</b> (3)	<b>Suff. Soddisf.</b> (2)	<b>Ottimale</b> (1)
<b>Salute sessuale maschile</b> Ottimale			
<b>Alterata</b>	<b>Scarsa</b> (5)	<b>Non Soddisf.</b> (4)	<b>Suff. Soddisf.</b> (2)
<b>Assente</b>	<b>Assente</b> (6)	<b>Scarsa</b> (5)	<b>Non Suff. Soddisf.</b> (3)
	<b>Assente</b>	<b>Alterata</b>	<b>Ottimale</b>
	<b>Salute sessuale femminile</b>		

Fig. 5 - Rappresentazione grafica schematica dell'interdipendenza della funzione sessuale maschile e femminile. I diversi gradi di alterazione della funzione sessuale sono riportati sia in ordinata (maschio) sia in ascissa (femmina). I numeri all'interno delle caselle rappresentano i diversi scenari presenti all'interno della coppia. La condizione ottimale è quella evidenziata dalla casella (#1). Gli scenari che rappresentano la comparsa di un disturbo sessuale progressivamente ingravescente – e pertanto una riduzione progressiva della soddisfazione di coppia – sono numerati in modo consecutivo. Probabilmente fino allo scenario #3 un dei due partner è in grado di compensare il problema. Nello scenario #4, è invece presente un problema clinicamente evidente, come risultato della interazione logistica, sebbene siano presenti solamente problemi moderati (o sub-clinici) in entrambi i partner della coppia (Suff.= sufficiente; Soddisf.= soddisfacente).

relazione quadratica tra differenti livelli di alterazione della funzione sessuale nei due membri della coppia. Lo scenario finale (numeri delle caselle) è il risultato dell'interazione interpersonale. Al di sotto di #4, la coppia può in qualche modo compensare un'alterazione di uno dei due partner e/o perfino tollerare ciò. In questo caso, di solito non è presente un invio per disturbo della sessualità.

L'insoddisfazione può generarsi quando la presenza di un'alterazione lieve-moderata viene evidenziata in entrambi i partner (caselle #4 e #5). La completa assenza di competenza sessuale (casella #6) può determinare risultati opposti: la mancanza di sessualità può, infatti, essere molto problematica o completamente tollerata e conside-

rata una virtù (castità!).

In questo studio, i dati relativi alla sessualità femminile non sono stati ottenuti direttamente dall'intervista della donna, quanto piuttosto derivati dall'intervista del partner maschile. Sebbene ciò rappresenti un possibile fattore confondente, la percezione della competenza sessuale nella compagna da partner del partner maschile rappresenta comunque lo scenario con cui egli si deve confrontare, e pertanto una possibile fonte di disagio (Corona et al, 2005).

In conclusione, il messaggio derivante da questo studio è quello che il medico che si occupa di disturbo della sessualità dovrebbe considerare il contesto nel quale il sintomo sessuale si sviluppa, analizzare la relazione di coppia l'atteggiamento e i possibili problemi della partner. Risolvere o quantomeno migliorare i possibili problemi relazionali potrebbe migliorare il trattamento della DE, sebbene siano necessari studi controllati per confermare tale aspetto. (Althof et al, 2005). Pertanto, l'analisi, la

diagnosi ed eventualmente il trattamento di un problema sessuale femminile dovrebbe essere considerato nel paziente che consulta per DE o ER. Un efficace trattamento del sintomo sessuale maschile può migliorare in questo caso, la salute generale della coppia (Fisher et al, 2005, Goldstein et al, 2005).

**Bibliografia**

1) Althof SE, Leiblum SR, Chevret-Measson M, Hartmann U, Levine SB, McCabe M, Plaut M, Rodrigues O, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2:793-800.  
 2) Camperio Ciani A. Eco-ethology of sexual strategies in animals. *J Endocrinol Invest* 2003;26 (Suppl 3):38-44.



- 3) Corona G, Mannucci E, Petrone L, Giommi R, Mansani R, Fei L, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of hypoactive sexual desire in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004a; 16: 275-281.
- 4) Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004b;46:615-622.
- 5) Corona G, Petrone L, Mannucci L, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G, Maggi M. The impotent couple: low desire. *Int J Androl* 2005;28 (Suppl 2):46-52.
- 6) Corona G, Jannini EA, Maggi M. Inventories for male and female sexual dysfunctions. *Int J Impot Res* 2006a;18:236-250.
- 7) Corona G, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Balercia G, De Scisciolo G, Pizzocaro A, Giommi R, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of delayed ejaculation in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl* 2006b;27:453-458.
- 8) Crown S, Crisp AH. A short clinical diagnostic self-rating Scale for psychoneurotic patients. The Middlesex Hospital Questionnaire (M.H.Q.). *Br J Psychiatry* 1966; 112: 917-923.
- 9) Dioguardi N, Comazzi AM, Nielsen NP. Psychological of the spa user. Preliminary study of motivation for spa treatment. *Minerva Med* 1984; 75: 2793-2798.
- 10) Fisher WA, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, Goldstein I, Bangerter K, Bandel TJ, Derogatis LR, Sand M. Improving the sexual quality of life of couples affected by erectile dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of vardenafil. *J Sex Med* 2005;2:699-708.
- 11) Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4177-4188.
- 12) Forti G, Krausz C, Cilotti A, Maggi M. Varicocele and infertility. *J Endocrinol Invest* 2003;26:564-569.
- 13) Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005;20:1144-1147.
- 14) Goldstein I, Fisher WA, Sand M, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, Bangerter K, Bandel TJ, Derogatis LR; Vardenafil Study Group. Women's sexual function improves when partners are administered vardenafil for erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2005;2:819-832.
- 15) Jannini EA, Lenzi A, Isidori AM, Fabbri A: Subclinical erectile dysfunction: proposal for a novel taxonomic category in sexual medicine. *J Sex Med*, 2006 in press.
- 16) Jannini EA, Lenzi A. Ejaculatory disorders: epidemiology and current approaches to definition, classification and subtyping. *World J Urol* 2005;23:68-75
- 17) Jenkins J, Daya S, Kremer J, Balasch J, Barratt C, Cooke I, Lawford-Davies J, De Sutter P, Suikari AM, Neulen J, Nygren K. European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., 'Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal'. *Hum Reprod* 2004;19:2687-2688.
- 18) Mancini M, Bartolini M, Maggi M, Innocenti P, Villari N, Forti G. Duplex ultrasound evaluation of cavernosal peak systolic velocity and waveform acceleration in the penile flaccid state: clinical significance in the assessment of the arterial supply in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl* 2000; 23: 199-204.
- 19) Nieschlag E. Scope and Goals of Andrology. In: Nieschlag E and Behre HM, eds. *Andrology: male reproductive health and dysfunction* 2<sup>nd</sup> ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin, 2001: 1-8.
- 20) Oberg K, Fugl-Meyer AR, Fugl-Meyer KS. On categorization and quantification of women's sexual dysfunctions: an epidemiological approach. *Int J Impot Res* 2004;16:261-269.
- 21) Petrone L, Mannucci E, Corona G, Bartolini M, Forti G, Giommi R, Maggi M. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15: 210-220.
- 22) Potts M, Short R. *Ever since Adam and Eve: the evolution of human sexuality* Cambridge University Press: Cambridge, 1999.





## Attività Didattiche Elettive

Marzo 2009

### CLM in Medicina e Chirurgia

Corsi Monografici

#### 2° Anno

ADE00170 – Anatomia - L'organo adiposo (10 ore) Prof. S. Cinti – 10-17-24-31 marzo 2009, ore 14.30 – Aula D

ADE00016 – Fisiologia - Regolazione del metabolismo corporeo (10 ore) Dott.ssa M. Fabri – 10-17-24-31 marzo 2009 ore 17.00 – Aula O

#### 5° Anno

ADE00040 – Malattie infettive - Gestione del paziente HIV positivo (10 ore) Prof. F. Barchiesi – 17-24 -31 marzo, 7 aprile 2009 ore 17.00 Aula S

ADE00200 – Medicina interna e geriatria - L'anziano fragile (10 ore) Dott.ssa E. Espinosa – 17-24-31 marzo, 7 aprile 2009 ore 14.30 Aula S

#### 6° Anno

ADE00203 – Clinica medica - Linee guida nella diagnosi e terapia delle malattie immuno-mediate (10 ore) - Prof.ssa M.G. Danieli – 12-19-26 marzo, 2 aprile 2009 ore 14.30 Aula S

ADE00205 – Clinica chirurgica - Il rischio operatorio nell'anziano (10 ore) Prof. V.M. Suraci 12-19-26 marzo, 2 aprile 2009 ore 17.00 Aula S

Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 - Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana  
Etica delle Infermiere Volontarie  
Sorella Giuseppina Breccia (12 ore) 19 marzo Aula G

### CLM in Odontoiatria e Protesi Dentaria

Corsi Monografici

#### 2° Anno

ADE00016 – Fisiologia umana - Regolazione metabolismo corporeo (10 ore) Dott.ssa M. Fabri – 10-17-24-31 marzo 2009 ore 17.00 Aula O

Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

### CLS-M in Scienze delle Professioni Sanitarie della Riabilitazione

#### 2° Anno

ADE00217 – Organizzazione dei servizi orientati alla gestione dell'emergenza, Chirurgia generale - Patologia vascolare di interesse chirurgico  
Prof. F. Alò - 17-24-31 marzo - 19-maggio 2009 ore 14.30-17.00 (Aula ex Ft) - 20 -26 maggio 2009 ore 14.30-16.30, esame finale, Aula Biblioteca - Polo Murri

Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori







### CdL in Educatore Professionale

#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale Prof. Bernardo Nardi  
(4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

#### Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

### CdL in Fisioterapia

#### Corsi Monografici

##### 1° Anno

ADE00221 – Fisiologia generale e filosofia della scienza – Storia della medicina - La donna nella storia della medicina (12 ore) Prof.ssa S. Fortuna – 31 marzo 2009, 7-21-28 aprile – 5-12 maggio 2009 ore 15.00-17.00, Aula A

ADE00223 – Scienze neurologiche - Farmacoterapia della disabilità (10 ore) - Dott.ssa M. Capecchi – 2-9-marzo 2009 ore 14.30-17.00 Aula Bibl.(Polo Murri) – 4 -11 marzo 2009 ore 14.30-17.00 Aula 3 (Polo Murri)

##### 2° Anno

ADE00217 – Medicina interna - Patologia vascolare di interesse chirurgico (12 ore) - Prof. F. P. Alò – 16-23-30 marzo 2009 – 18 maggio 2009 ore 14.30-17.00 Aula Bibl. (Polo Murri)

#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

#### Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

### CdL in Igienista Dentale

#### Corsi Monografici

##### 1° Anno

ADE00221 – Fisiologia generale, Storia della medicina - La donna nella storia della medicina (12 ore)

Prof.ssa S. Fortuna – 31 marzo 2009, 7-21-28 aprile – 5-12 maggio 2009 ore 15.00-17.00, Aula A

##### 2° Anno

ADE00210 – Patologia odontostomatologica - Il ruolo dell'igienista dentale in chirurgia rigenerativa (10 ore) Prof. F. Bambini – 18 marzo ore 10.00-14.00; 1-22 aprile 2009 ore 11.00-14.00, Biblioteca Polo Murri

#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

#### Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

### CdL in Infermieristica

#### Corsi Monografici

##### 1° Anno

ADE00233 – Infermieristica clinica, organizzazione della professione - I profili di assistenza (12 ore) Dott.ssa E. Simonetti – Dott. D. Gaggia 2-9-23-30 marzo 2009 – 6 aprile 2009 ore 14.30-17.00 Aula F

##### 2° Anno

ADE00239 – Medicina interna specialistica - Il dolore nel paziente oncologico (12 ore)  
Dott. D. Tummarello 25 marzo – 22 aprile – 6 maggio – 20 maggio 2009 ore 14.30-17.30 Aula R

##### 3° Anno

ADE00096 – Primo soccorso, chirurgia d'urgenza - Le urgenze vascolari (12 ore) Prof. F. P. Alò – 3-6 -10-13-16-20 marzo ore 14.30-16.30 Aula Bibl. (Polo Murri)

ADE00244 – Primo soccorso, medicina d'urgenza - La gestione del soggetto ospedalizzato in condizioni critiche (12 ore), Dott. M. Luchetti – 5-12-19 26 marzo 2009 ore 14.30-17.30 Aula F

ADE00277B – Sanità pubblica - La mobilitazione manuale dei pazienti, Prof. M. Valentino (19 - Aula I - 20 marzo e 3 aprile - Aula L - ore 14,00-18,00)





#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15  
Aula T)

#### Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in  
campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini,  
Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo  
delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana  
Etica delle Infermiere Volontarie  
Sorella Giuseppina Breccia (12 ore) 9 marzo Aula G

### CdL in OSTETRICIA

#### Corsi Monografici

##### 1° Anno

ADE00221 – Fisiologia - La donna nella storia della medicina  
(12 ore), Prof.ssa S. Fortuna – 31 marzo 2009, 7-21-28 aprile  
– 5-12 maggio 2009 ore 15.00-17.00, Aula A

ADE00135 – Fisiologia - La contraccezione (12 ore)  
Prof. A. Turi – 30 marzo 2009, 6-20-27 aprile – 11-18 maggio  
ore 15.00-17.00, Aula H

##### 2° Anno

ADE00256 – Patologia ostetrica, oncologia medica - Oncologia  
molecolare (12 ore) Dott.ssa R. Berardi – 17-18-19 marzo  
2009 ore 10.30-14.30, Aula 10

##### 3° Anno

ADE00258 – Patologia ginecologica e fertilità - Patologia  
ginecologica e fertilità (12 ore) Dott. A. Ciavattini 5 marzo  
2009 ore 11.00-14.00 Aula N

ADE00259 – Scienze infermieristiche ost. gin. III - Il parto  
extraospedaliero in casa di maternità (12 ore), Sig.ra Simonetta  
Silenzi, Sig.ra Elisa Apolloni - 12-19-26 marzo 2009 - 2 (Aula  
N) - 16 (Aula A) aprile 2009 ore 15.00-17.00

#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)  
Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in

campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini,  
Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo  
delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana  
Etica delle Infermiere Volontarie  
Sorella Giuseppina Breccia (12 ore) 19 marzo Aula G

### CdL in Tecnico della prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro

#### Corsi Monografici

##### 2° Anno

ADE00262 – Scienze della prevenzione nel lavoro, Ispezione  
alimenti di origine animale - Istituto della prevenzione e appli-  
cazione della normativa del pacchetto igiene (10 ore)  
Dott. A. Tibaldi – 31 marzo 2009 ore 14.30-17.30 Aula 2 (4°  
piano Polo Murri) – 7 aprile 2009 ore 14.30-17.30 Aula N – 21  
aprile 2009 ore 14.30-18.30 Aula N

#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15  
Aula T)

#### Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in  
campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini,  
Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

### CdL in Tecniche di Laboratorio Biomedico

#### Corsi Monografici

##### 3° Anno

ADE00267 – Genetica medica, citogenetica e patologia mole-  
colare, tecniche di anatomia patologica - Tecniche per lo stu-  
dio del nervo periferico (10 ore), Dott. G. Bettarelli – 30 marzo  
– 6-20-27 aprile 2009 – 11 maggio 2009 ore 15.30-17.30 Aula  
Morgagni (Anatomia Patologica)

#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15  
Aula T)





#### Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

#### CdL in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia

#### Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale, Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

#### Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Capucci, Alessandro Rappelli  
4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

## Nei Poli periferici

#### Polo didattico di Pesaro

#### Corsi Monografici

#### 2° Anno

ADE00248 – Medicina interna specialistica - Gestione clinica della malattia cronica intestinale (12 ore)  
Prof. A. Benedetti – Dott. Di Sario – 3-10-17 marzo 2009 ore 14.00-18.00

ADE00249 – Chirurgia generale e specialistica, chirurgia generale - Assistenza infermieristica nelle procedure strumentali diagnostiche e terapeutiche in urologia (12 ore) Prof. G. Muzzonigro – Dott. Milanese – 11-25 marzo 2008; 22 aprile 2009 ore 14.30-18.30

ADE00283 – Medicina interna specialistica, malattie del sangue - Le cellule staminali: applicazioni in ematologia ed in Medicina rigenerativa – Dott. G. Visani – 5-9-16 marzo 2009 ore 14.30-18.30

ADE00299 – Medicina interna specialistica, gastroenterologia - Malassorbimenti e celiachia (12 ore) Prof. A. Benedetti – Dott. A.Di Sario – 3-10-17 marzo 2009 ore 14.00-18.00

#### 3° Anno

ADE00241 – Chirurgia generale e specialistica - La ricostruzione della mammella (12 ore) Prof. G. Di Benedetto – 9-16-23 marzo 2009 ore 9.00-13.00

ADE00250 – Primo soccorso - Donazione degli organi (12 ore)  
Prof. P. Pelaia – 12-19-26 marzo 2009 ore 14.30-16.30; 23-30 aprile 2009 ore 13.30-16.30

ADE00298 – Primo soccorso –Patologia neurochirurgia di tipo traumatico (12 ore) Dott. L. Oraziotti – 31 marzo 2009, 7-21 aprile 2009 ore 14.00-16.00 – 3-17-24 aprile 2009 ore 11.00-13.00

#### Polo didattico di Macerata

#### Corsi Monografici

#### 2° Anno

ADE00285 – Medicina interna specialistica - Ruolo dell'infermiere nella gestione delle fasi terminali della vita (12 ore)  
Dott. M. Catarini – 24-26-31 marzo 2009 – 2-7-16 aprile 2009 ore 13.30-15.30

#### 3° Anno

ADE00097 – Sanità pubblica - Aspetti giuridici delle professioni sanitarie (12 ore) Prof. A. Tagliabracci – 10-17-24-31 marzo 2009 ore 14.30-17.30

ADE0227B – Sanità pubblica - La movimentazione manuale dei pazienti (12 ore) Prof. M. Valentino – 30 marzo 2009- 6 aprile 2009 ore 12.30-18.30



ADE00286 – Primo soccorso - Maxi emergenze pre e intra-ospedaliere (12 ore) Dott. G. Zamponi – 30 marzo 2009 ore 9.30-11.30 – 3 aprile ore 10.00-12.00 – 6 aprile 2009 ore 9.30-11.30 – 20 -27 aprile ore 9.30-12.30

ADE00287 – Primo soccorso - Lo shock (12 ore) Dott. G. Catalini – 23 marzo ore 8.30-9.30 – 25 marzo ore 14.00-15.00 – 27 marzo ore 12.00-16.00 – 30 marzo 2009 ore 8.30-9.30 – 1 aprile 2009 ore 14.00-15.00 – 3 aprile 2009 ore 12.00-16.00

#### Polo didattico di Ascoli Piceno

Corsi Monografici

#### 2° Anno

ADE00249 – Chirurgia generale e specialistica - Assistenza infermieristica nelle procedure strumentali diagnostiche e terapeutiche in urologia (12 ore) Prof. G. Muzzonigro 4-11-18-25 marzo 2009 ore 14.00-17.00

ADE00290 – Medicina interna specialistica - Il trapianto di midollo osseo (12 ore) Dott. P. Galièni 23-27-30 marzo 2009; 3 -6-10 aprile 2009 ore 14.00-16.00

#### 3° Anno

ADE00097 – Sanità pubblica - Gli aspetti giuridici delle professioni sanitarie (12 ore) Prof. R. Giorgetti 30 marzo 2009, 6-20-27 aprile 2009 ore 14.00-17.00

#### Polo didattico di Fermo

Corsi Monografici

#### 2° Anno

ADE00253 – Medicina interna specialistica – Gastroenterologia - Malattie delle vie biliari e pancreatiche (12 ore) Prof. G. Macarri – 4-11-18 marzo 2009 ore 8.30-12.30

ADE00293 – Medicina interna specialistica – Malattie del sangue Le sindromi mielodisplastiche (12 ore) Dott. P. Simoni – 17-24-30 marzo 2009 ore 14.30-18.30

#### Per tutte le Sedi

Forum

00006/08 – Psicologia clinica - Psichiatria  
Le organizzazioni di significato personale  
Prof. Bernardo Nardi (4,11,18,25 marzo, 1 aprile ore 15.15 Aula T)

Conferenze Interfacoltà

ADE007B/08 – Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico Prof.ri Giovanni Latini, Roberto Burattini, Alessandro Cappucci, Alessandro Rappelli, 4 marzo 2009 ore 17.15 Polo Murri, Auditorium Montessori

#### Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana

A seguito della Convenzione stipulata fra l'Università Politecnica delle Marche e l'Ispettorato Regionale delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana, viene svolto un corso formativo rivolto alle studentesse dei - Corsi di Laurea delle Professioni Infermieristiche ed Ostetriche, di Laurea Specialistica in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche e del Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia. Il corso si propone di sensibilizzare e di diffondere la conoscenza delle attività operative svolte dalle Crocerossine che, storicamente, sono impegnate sul territorio in un emerito lavoro di volontariato solidale.

L'iniziativa didattica tende pertanto ad offrire una stimolante esperienza di vita e di impegno umanitario che potrà concretizzarsi in un auspicato e qualificato inserimento nel Corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana.

L'accesso al Corpo della Croce Rossa è subordinato al conseguimento della laurea, alla frequenza del suddet-

to Corso ed alla partecipazione ad attività specifiche (protezione civile, emergenza, addestramento formale e servizi in ambito militare).

Il Corso Propedeutico, con frequenza obbligatoria, avrà la durata di 35 ore e si articolerà nei seguenti corsi:

**Etica delle Infermiere Volontarie**  
Sorella Giuseppina Breccia

**Tecnica e Sanità Militare**  
Dott. Sebastiano Di Priolo

**Diritto Internazionale Umanitario  
e Storia della Croce Rossa Italiana**  
Sorella Maria Teresa Giglio





## Conferenze Interfacoltà Bioingegneria e Medicina

La Bioingegneria è un'area scientifica a carattere interdisciplinare fra il mondo dell'Ingegneria e quello della Medicina e Biologia, che risponde alla moderna esigenza di comprendere, definire e risolvere problemi di carattere medico e biologico utilizzando metodologie e tecnologie proprie dell'Ingegneria. La Bioingegneria ha un elevato e crescente potenziale per contribuire: al miglioramento delle conoscenze di base in Medicina e Biologia; allo sviluppo di metodologie, apparati diagnostici e terapeutici, materiali, organi artificiali e altri supporti tecnologici per applicazioni in Medicina; alla realizzazione di protesi e ausili per disabili, curando anche i problemi relativi alla loro scelta, diffusione e impiego; al miglioramento della qualità del servizio sanitario per quanto riguarda la sua organizzazione e, soprattutto, l'appropriata acquisizione e gestione delle apparecchiature; al progetto e implementazione di sistemi informativi ospedalieri e reti di Telemedicina. Nell'incontro interfacoltà, secondo della serie, verranno in particolare sottolineati alcuni aspetti applicativi della bioingegneria nell'ambito delle malattie cardiovascolari che rappresentano per frequenza e gravità la principale causa di mortalità e di invalidità nel mondo occidentale.

Il Prof. Alessandro Rappelli, Direttore della Clinica di Medicina Interna, sottolineerà le correlazioni fra la pressione arteriosa e la sindrome metabolica da un lato ed il rischio cardiovascolare dall'altro mentre il Prof. Roberto Burattini illustrerà alcuni metodi matematici e bioingegneristici applicati a queste tematiche con un accenno infine a modelli utili allo studio delle aritmie.

Il Prof. Alessandro Capucci, Direttore della Clinica di Cardiologia riferirà sulle nuove forme di monitoraggio cardiologico prolungato con sistemi impiantabili (Reveal) e mediante sistemi di monitoraggio domiciliare sia con apparecchi che consentano una trasmissione on-line direttamente all'Ospedale di riferimento sia attraverso specifici pacemaker dotati di trasmissione automatica di aritmie dal Pz al centro di riferimento; questi sistemi hanno portato a riduzione dei controlli ambulatoriali stimabile intorno al 35% ed una migliore accuratezza nell'identificazione del rapporto tra sintomi ed aritmie e nella diagnosi di forme asintomatiche ma a volte pericolose per la vita. Modereranno i Presidi di Medicina e Ingegneria, rispettivamente Prof. Tullio Manzoni e Prof. Giovanni Latini.



Ivo Pannaggi (1922) - Treno in corsa - Fondazione Cassa di Risparmio della Provincia di Macerata

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE - FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA  
Conferenze interfacoltà sulle nuove frontiere della Medicina  
Coordinatore: Prof. Tullio Manzoni

Incontro Facoltà di Ingegneria - Facoltà di Medicina e Chirurgia

### Bioingegneria e Medicina: integrazione in campo cardiometabolico

Prof. Giovanni Latini

Prof. Roberto Burattini, Prof. Alessandro Capucci, Prof. Alessandro Rappelli

4 marzo - ore 17,15

Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Polo Murri - Auditorium Montessori



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA



### SCIENZE UMANE

Forum Multiprofessionali coordinati da Tullio Manzoni  
Polo Murri - Aula T ore 15/15

## Psicologia clinica - Psichiatria Prof. Bernardo Nardi

- 4 marzo: Approcci strutturali e processuali allo studio della personalità
- 11 marzo: Le organizzazioni di significato personale controllanti
- 18 marzo: Le organizzazioni di significato personale distaccate
- 25 marzo: Le organizzazioni di significato personale contestualizzate
- 1 aprile: Le organizzazioni di significato personale normative

## Homo Sapiens L'emergere della coscienza

Il ciclo di seminari su Homo sapiens, l'emergere della coscienza, organizzati da Bernardo Nardi come prolegomeni al Convegno nazionale del 29 Maggio su Costruttivismo e neuroscienze, si conclude il 27 Marzo (Facoltà di Medicina, Polo Eustachio, Aula G, ore 16) con un incontro sul tema La costruzione del sé: la coscienza dall'infanzia alla prima età adulta.

In questo terzo seminario le relazioni verranno tenute dagli specialisti del Centro Adolescenti del Dipartimento di Salute Mentale di Ancona.

L'emergere della coscienza verrà seguito lungo il percorso ontologico, quello dello sviluppo umano: quando e come ini-

ziano ad essere espressi i contenuti di coscienza e come essi cambiano nel corso dello sviluppo, dalla prima infanzia all'emergere del pensiero teorico astratto, fino alla costruzione del significato personale adulto.

Il programma prevede, dopo l'introduzione di Nardi, lo sviluppo di tre temi principali, che faranno da base per il dibattito: l'emergere della coscienza nell'infanzia (relatrici Federica Guercio, Roberta Rossini e Daniela Simonetti), l'affermazione del pensiero teorico astratto, fonte di nuove possibilità mentali (relatrici Sara Rupoli e Francesca Tittarelli) e la costruzione interna dell'esperienza umana (relatore Emidio Arimatea).

Il seminario fornirà dunque l'opportunità di interrogarsi su come la costruzione dell'identità orienti la conoscenza di sé e del mondo; si cercherà in particolare di fare luce su come il mantenimento della coerenza interna, operato sulla base dei processi emozionali strutturatisi all'interno delle relazioni di attaccamento, sia legato al senso di unicità personale e di continuità storica, prima ancora che ad un tentativo di rappresentazione oggettiva della realtà.

Sez. Psichiatria, Dip. di Neuroscienze, Università Politecnica delle Marche  
Accademia dei Cognitivi della Marea

Prolegomeni al Convegno "Costruttivismo e Neuroscienze"

### "HOMO SAPIENS": L'EMERGERE DELLA COSCIENZA

Introduce e coordina:  
Bernardo Nardi



Venerdì 27 Marzo 2009, ore 16  
Aula G, Polo Eustachio, Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Via Tronto 10/A Torrette di Ancona

### LA COSTRUZIONE DEL SÉ: LA COSCIENZA DALL'INFANZIA ALLA PRIMA ETÀ ADULTA

Introduzione

(Bernardo Nardi)

L'emergere della coscienza nell'infanzia

(Federica Guercio, Roberta Rossini, Daniela Simonetti)

Il pensiero teorico-astratto: nascita di nuove possibilità mentali

(Sara Rupoli, Francesca Tittarelli)

Ore 17,30-18,00 La costruzione interna dell'esperienza umana: la coscienza nelle Organizzazioni di Significato Personale

(Emidio Arimatea)

Segreteria organizzativa

Bernardo Nardi, Marika Del'Pino - Sez. Psichiatria, Dip. di Neuroscienze, Università Politecnica delle Marche

E-mail: b.nardi@unpm.it, m.del'pino@unpm.it

N.B.: il relatore deve inviare la relazione scritta alla segreteria entro la data del proprio seminario, al

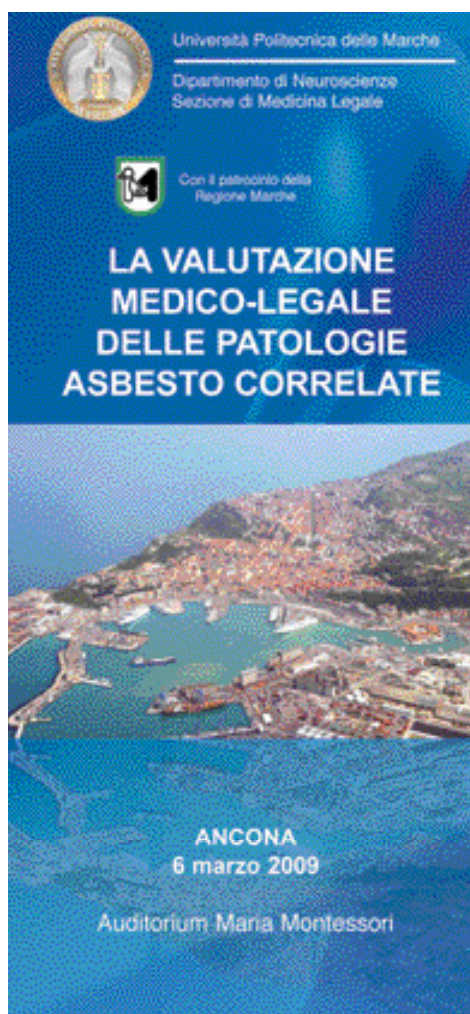
fine di una migliore organizzazione dell'evento







## Patologie asbesto correlate



Il minerale asbesto è dotato di una intrinseca pericolosità scientificamente accertata da alcuni decenni. Le patologie conseguenti alla sua esposizione rappresentano tuttavia un "ventaglio" dai limiti sfumati e dall'estensione con pienamente condivisa. Gli stessi meccanismi patogenetici proposti non trovano sufficiente e concordante spiegazione. Dagli studi scientifici emerge la possibilità, confermata da diverse osservazioni epidemiologiche, che tali patologie non abbiano ancora raggiunto la loro massima incidenza. Questa disegnerà, probabilmente, il suo picco nel decennio 2010-2020. Le patologie asbesto correlate, oltre a costituire un problema di salute pubblica, rappresentano anche motivo di ampio e crescente contenzioso in ambito assicurativo

sociale, civile e penale.

La valutazione medico legale del rapporto di causa tra esposizione e patologie asbesto correlate rappresenta l'elemento centrale nella risoluzione del contenzioso. Il riconoscimento di un rapporto di causalità materiale tra l'esposizione all'asbesto e lo sviluppo di malattia trova, oltre a frequenti difficoltà dipendenti da carenze informative (mansioni svolte dal lavoratore in anni precedenti di molto l'insorgenza della patologia, tipologie di lavorazioni eseguite nelle aziende in cui lo stesso era impiegato, assenza o frammentarietà dei rilievi tecnici ambientali, etc.), difficoltà o difformità di interpretazione dei dati disponibili e di quelli eventualmente acquisibili. Il convegno si propone di fare chiarezza nel "mare magnum" delle patologie asbesto correlate e di delineare la migliore criteriologia valutativa alla luce delle aggiornate conoscenze scientifiche.

## Neoplasie del fegato e delle vie biliari





## Appunti dal Consiglio di Facoltà Seduta del 10 dicembre 2008

a cura di Loreta Gambini e Antonella Ciarmatori

Il Preside estende al Consiglio ed a tutta la Facoltà il caloroso saluto della Prof.ssa Graziella Biagini, collocata a riposo dal 1°.11.2008.

Il Preside ha inoltre comunicato:

- l'anticipazione al 28.12.2008 del collocamento a riposo dalla qualifica di professore associato confermato presso codesta Facoltà del Prof. Gabriele Borsetti;
- la nomina dei Rappresentanti per la Sicurezza per l'Ateneo (D. lgv 81/08: Tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro - art. 47):
- Per il personale tecnico amministrativo: Dott. Luciano Trozzi Facoltà di Medicina e Chirurgia
- Per il personale docente: Prof. Giovanni Principato e Dott. Maurizio Battino
- Per gli studenti: Sig. Pietro Mario Luminoso – Univ. Europea Azione Universitaria e Sig. Giulio Burattini – Lista Gulliver;
- l'aggiornamento delle Squadre per l'Emergenza che operano nei vari plessi dell'Ateneo che, per la Facoltà di Medicina e Chirurgia, risulta composta da: Alessandro Maltoni (CS), Gerardo Galeazzi (VCS), Luigi Caruso, Luigi Fiorindi, Marisa Del Papa, Maurizio Mercuri, Claudia Giacani, Franco Pettinari, Giovanna Roccabella, Ferdinando Sanminiati, Paola Torelli, Giovanni Mazzoni, Michela Mengaroni.

1. Sono state autorizzate, per l'anno 2009, le spese necessarie al pagamento delle indennità di posizione organizzativa e di coordinamento spettanti al personale universitario convenzionato che svolge la funzione di Coordinatore AFPTC e Tutore di Tirocinio a tempo pieno e al pagamento delle indennità spettanti per le funzioni di Tutorato e Guida svolte nell'a.a. 2007/2008 dal personale universitario convenzionato.

2. E' stato approvato il Bilancio di Previsione per l'E.F. 2009.

3. E' stato deliberato di approvare la destinazione dei fondi finalizzati al rinnovo e/o accensione dei nuovi assegni di ricerca.

4. E' stato approvato il nuovo testo dell'atto aggiuntivo alla convenzione tra l'Università Politecnica delle Marche e l'Istituto Nazionale di Riposo e Cura Anziani "Vittorio Emanuele II" per l'inserimento della Clinica di Odontoiatria.

5. E' stato dato parere favorevole alla cessazione dal rapporto

convenzionale con l'INRCA della Prof.ssa Francesca Fazioli, professore associato del SSD MED/04 "Patologia Generale" ed all'inserimento nel predetto rapporto della Dott.ssa Maria Rita Rippono, ricercatore universitario di ruolo del SSD MED/04 "Patologia Generale".

6. Sono state approvate alcune Pratiche Studenti relative al passaggio alla Laurea Specialistica, al riconoscimento di carriera, alla riammissione e sospensione della frequenza, ai prolungamenti e alla richiesta di riconoscimento di esami e frequenze e/o integrazioni conseguiti durante i progetti ERASMUS.

7. Non è stata concessa la deroga richiesta dagli studenti del III° anno del Corso di Laurea di Odontoiatria e P.D. di prorogare a dicembre lo sbarramento all'iscrizione al IV° anno a causa dell'esame di Fisiologia.

8. È stato espresso parere favorevole alla deroga richiesta dagli studenti del 6° anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia per l'iscrizione ai corsi monografici e per l'internato, facendo presente che se il numero dei posti disponibili negli internati fosse inferiore al numero degli studenti, l'ammissione agli stessi dovrà essere fatta dal Direttore della struttura tenendo conto del "merito" scolastico.

9. È stato concesso il patrocinio per 8 Corsi di Aggiornamento 2009 in Oncologia, organizzati dal Prof. Stefano Cascinu, che si terranno presso la Clinica di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti" nei giorni 26/2, 26/3, 23/4, 21/5, 1/10, 29/10, 19/11, 17/12/2009.

10. Sono state ratificate le Determinazioni adottate dal Preside per motivi di urgenza e relative:

- alla convenzione con l'ASUR - Zona Territoriale n. 2 di Urbino per l'organizzazione del Corso di Formazione per Responsabile del Rischio Amianto - e dal Comando Provinciale dei Vigili del Fuoco di Ancona per il Corso di Formazione per addetti alla lotta antincendio e gestione delle emergenze nei luoghi di lavoro per il Corso di Laurea triennale in Tecniche della Prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro;
- agli incarichi affidati ai professori per i corsi di laurea delle professioni sanitarie;
- al riconoscimento fino a due crediti formativi nell'ambito del tirocinio del Corso di Laurea in Educatore Professionale per







l'attività svolta per il Servizio Civile Volontario;  
 - alla definizione dei criteri per la nomina dei coordinatori dei corsi integrati dei corsi di laurea attivati dalla Facoltà per l'a.a. 2008/2009 e all'approvazione delle modifiche che, a seguito delle rinunce di alcuni docenti, sono state apportate al coordinamento dei corsi integrati;  
 - alla proposta di affidamento dell'insegnamento di "Pedagogia sperimentale" mediante contratto di diritto privato alla Dott.ssa Bianca Maria Ventura per il CLS in Scienze delle professioni sanitarie della riabilitazione;  
 - all'approvazione del Piano Finanziario intermedio del Master per "Coordinatori delle Professioni Sanitarie";  
 - all'approvazione del piano finanziario consuntivo A.A. 2007/2008 (01.08.2007 – 31.07.2008) ed del piano finanziario preventivo relativo al periodo (01.08.2008 – 31.12.2008) del Master Internazionale in Nutrizione e Dietetica Applicata I e II livello.

11. È stato espresso parere favorevole alla richiesta di nulla osta all'affidamento di supplenza gratuita presso altra sede, avanzata dal Prof. Rocco Romano per l'Insegnamento di Anestesia – II° anno (MED/41) presso la Scuola di Specializzazione di Anestesia e Rianimazione, Il Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università "La Sapienza" di Roma per l'A.A. 2008/2009 per numero 20 ore.

12. È stata approvata la nomina docenti del primo anno della Scuola di Specializzazione in Farmacologia ad indirizzo clinico per l'A.A. 2008/2009.

13. È stato espresso parere favorevole, per l'A.A. 2008/2009, alla stipula dei contratti relativi ai corsi integrativi a quelli ufficiali delle Scuole di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione, Gastroenterologia, Medicina Legale, Patologia Clinica e Pediatria, a condizione che per gli stessi venga autorizzata dall'Amministrazione la copertura a carico dei fondi indicati dai vari Consigli delle Scuole di Specializzazione.

14. È stato dato parere favorevole al congedo per motivi di studio e ricerca con assegni al Dott. Nicola Cautero per il periodo dal 30.11.2008 al 30.05.2009 per frequentare il Centro di Trapianto Multiviscerale, di Fegato e di Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica dell'Azienda Policlinico dell'Università di Modena e Reggio Emilia.

15. Sono stati espressi i giudizi sull'attività didattico-scientifica per le conferme in ruolo di ricercatore (art. 33 del D.P.R. n.

382/80) dei Dott.ri Roma Magistrelli (SSD MED/03), Gabriele Polonara (SSD MED/37), Massimo Re (SSD MED/31).

16. È stata approvata la proposta della Commissione ed è stato proposto il conferimento di assegni per l'incentivazione delle attività di tutorato per l'A.A. 2008/2009.

17. Sono state approvate le proposte di ampliare la rete formativa della Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia presso la Zona Territoriale n. 4 di Senigallia dell'ASUR Marche e del Corso di Laurea in Tecniche della Prevenzione nell'Ambiente e nei Luoghi di Lavoro presso le seguenti strutture: FRAU Tolentino, CNR Ancona, Comune di Ancona, Ancona Ambiente, LUBE Passo di Treia, Sgattoni Surgelati S. Benedetto del Tronto, Tre Valli Cooperlat, ASSAM Agenzia per i Servizi nel settore agroalimentare Ancona, Promomarche Porto d'Ascoli, Giampaoli Industria Dolciaria Ancona, Artisan Schoes Montegranaro.

18. È stato nominato il Prof. Giorgio Barbatelli, rappresentante dei docenti universitari nell'ambito del Comitato Didattico del Corso di Laurea triennale in Infermieristica - sede di Macerata, in sostituzione del Prof. Giulio Magni.

19. È stata rinviata la decisione di prevedere l'utilizzo dell'ultimo gradone della ex Via Tronto per il parcheggio auto del personale docente e tecnico-amministrativo della Facoltà.

20. A seguito delle prese di servizio di nuovi ricercatori universitari e dell'esercizio delle opzioni da parte del personale del SSN, sono state definite le nomine definitive degli incarichi di docenza dei Corsi di Laurea e delle Scuole di Specializzazione per l'A.A. 2008/2009.

21. È stato deliberato: di accettare il contributo finalizzato all'istituzione di un posto di ruolo di ricercatore universitario del SSD MED/30 "Malattie dell'Apparato Visivo" da parte della Ditta SOOFT Italia SpA; di approvare il testo della convenzione per la predetta istituzione; di esprimere parere favorevole all'assunzione dell'onere della spesa dal 6° al 10° anno a carico del budget di Facoltà; di chiedere all'Amministrazione l'avvio della procedura di valutazione comparativa.

22. È stato espresso parere favorevole in merito alla conferma nel ruolo di professore associato dei Proff. Patrizia Bagnarelli (SSD MED/07) e Giorgio Rappelli (SSD MED/28).



## I processi di organizzazione del significato personale

### Seconda parte. Le organizzazioni inward di tipo "controllante"

Come si è discusso nella prima parte, la formazione e la stabilizzazione di una organizzazione di significato personale avviene, in ciascun individuo, lungo due principali assi di sviluppo.

Il primo asse esprime la possibilità di operare una messa a fuoco, che può avvenire o dall'interno ("chiusura inward"), se parte dalle proprie senso-percezioni per "leggere" l'ambiente esterno, o dall'esterno ("chiusura outward"), se utilizza i segnali esterni per "leggere" il mondo interno.

Il secondo asse individua le modalità di costruzione della reciprocità (fisica nel caso degli inward, semantica nel caso degli outward) attraverso scambi tra accudente ed accudito che possono essere più o meno intensi e frequenti: rispettivamente, alta o bassa reciprocità (fisica o semantica).

Ciascuna organizzazione emerge in quanto fornisce le modalità che rispondono meglio all'esigenza di trovare risposte adattive nell'ambiente in cui il soggetto matura, a contatto con le figure accudenti significative. Questo processo adattivo, che si stabilizza entro l'adolescenza, evolve attraverso molteplici possibili aperture maturative ed è la base del senso di unicità e di continuità storica che definisce i contorni dell'identità.

Ogni organizzazione, esprimendo una modalità di sviluppo in relazione alle pressioni percepite dall'am-

biente, consente di fronteggiare e di risolvere molteplici problemi e fornisce una serie di potenzialità e risorse. D'altro lato, per le stesse ragioni, può presentare fragilità e può prestare il fianco a scompensi quando gli stimoli ambientali risultano perturbanti in maniera tale da non poter essere integrati con continuità nel senso di sé in corso (Nardi, 2001, 2007).

Pertanto, una percezione più o meno positiva o negativa di sé e del mondo, con conseguente lettura del proprio passato e del futuro, non dipende dal tipo di chiusura inward od outward – e, quindi, dal tipo di organizzazione – quanto piuttosto dalle fragilità costituzionali e dagli itinerari evolutivi dei processi maturativi individuali, attraverso i quali il soggetto assimila l'esperienza, trasformandola attivamente in senso di sé.

Come si è detto, i bambini che evolvono maturando una messa a fuoco prevalentemente "inward" tendono ad esprimere pattern di reciprocità emozionale costanti nelle medesime situazioni e sono portati a percepire le novità sulla base delle attivazioni sperimentate in rapporto alle proprie capacità gestionali. Infatti, la ripetitività degli atteggiamenti parentali, riconosciuta e memorizzata in situazioni vissute come sicure o pericolose, protettive o abbandoniche, consente di decodificare precocemente le emozioni di base (come, ad esempio, la paura); la capacità acquisita di riconoscere le attivazioni interne porta quindi a leggere in base ad esse la maggiore o minore affidabilità dell'ambiente, regolando di conseguenza l'individuazione dei riferimenti affidabili e la propria tendenza esplorativa (Nardi, 2007; Nardi e Bellantuono, 2008; Nardi e Moltedo, 2008).

In questi casi, la comunicazione appare centrata soprattutto sulla reciprocità fisica, in rapporto alla percezione della disponibilità esterna (atteggiamento



Fig. 1 - Guerriero piceno, dalla necropoli di Numana (Museo Archeologico Nazionale di Ancona).

accidente presente o assente, vicino o lontano) e si colloca quindi lungo un asse processuale che va da modalità alte a modalità basse di reciprocità fisica: ad elevati livelli di reciprocità, in termini di protezione; a bassi livelli di reciprocità, in termini di distacco. Nel primo caso, le attivazioni di paura regolano gli allontanamenti dalle basi sicure e, quindi, anche i margini di libertà.

Pertanto, questa basilare direttrice evolutiva consente di centrare il repertorio comportamentale su quanto si è protetti o si è soli. Essa ha permesso di sviluppare una competenza essenziale per l'affermazione dell' homo sapiens: costruire attraverso i simili l'identità individuale, affinando appartenenze e divergenze, alleanze e abbandoni rispetto agli altri e tra gruppo e gruppo, per controllare e gestire al meglio le avversità e i pericoli. Proprio in quanto risponde a bisogni concreti, la costruzione della reciprocità fisica non richiede inizialmente l'utilizzo delle funzioni logico-verbali ed ha fornito una fondamentale strategia adattiva nei contesti protosociali, sia come catalizzatrice dei legami di gruppo e di appartenenza, sia per costituire altri simili: si pensi, ad esempio, ai flussi migratori, più o meno ritualizzati, di molti popoli antichi, come nel caso del "ver sacrum" degli antichi Piceni (Fig. 1), che cercavano nuove terre seguendo un picchio, loro animale totemico.

È possibile che le prime organizzazioni di personalità abbiano avuto origine proprio dalla capacità adattiva di gestire situazioni di condivisione sociale e di prossimità, oppure di isolamento sociale e di lontananza. Dalla risposta ai bisogni speculari di appartenenza o di indipendenza, che questi contesti opposti hanno consentito di sviluppare, sono emersi repertori comportamentali in grado di individuare soluzioni efficaci sul piano adattivo per risolvere altrettanti problemi specifici: come muoversi all'interno di un nucleo sociale sfruttandone le potenzialità per affer-

marsi. Infatti, apprendere strategie comportamentali da propri simili, percepiti come affidabili e protettivi, consente di sviluppare buone autonomie anche quando si è in difficoltà, in pericolo e da soli.

La percezione di avere come riferimento affidabile una "base sicura" favorisce dunque l'emergere di competenze sociali valide. La possibilità di riconoscere figure, situazioni e luoghi affidabili promuove le capacità di autonomia individuali, prevenendo meglio i pericoli e imparando a controllare tutto ciò che può nuocere; anche la competenza professionale e il gradimento sociale trovano una valida base nelle modalità operative sviluppate attraverso la capacità di "esserci" nel momento opportuno e di risolvere i problemi pratici che emergono nel corso della vita.

Pertanto, negli sviluppi inward, quando la reciprocità in termini di comunicazione fisica è elevata, il soggetto definisce i contorni dell'identità personale a partire dal controllo e dalla regolazione della reciprocità fisica in termini di protezione: l'allontanamento dalla base accidentale per esplorare l'ambiente viene percepito come possibile in base a quanto si sente sicuro (e, quindi, in grado di esercitare un controllo della situazione e del contesto in cui si trova): queste condizioni possono realizzarsi sia direttamente, quando la figura accidentale è realmente presente, sia indirettamente, dapprima tramite l'incoraggiamento e la rassicurazione, successivamente imparando a risolvere i problemi e a superare le difficoltà. In tutti questi casi, quando la reciprocità fisica è tendenzialmente alta, emergono chiusure organizzazionali di tipo "controllante".

La lettura dell'esperienza che ne consegue è centrata – nella sua immediatezza di senso-percezioni, immagini e coloriti soggettivi – su una decodifica in termini di sicurezza o di pericolo, in base alla quale viene ricavato il controllo della situazione e, conseguentemente, quanto



Fig. 2 - Andrea Pisano, Madonna del latte (Pisa, Museo di San Matteo).



ci si può fidare del contesto ambientale in cui ci si trova. Il bisogno di individuare e mantenere la prossimità, inizialmente fisica e successivamente anche astratta, nei confronti di figure e contesti percepiti come affidabili, costituisce l'assetto di base che consente di sviluppare i progetti di vita, gestendo la regolazione tra attaccamento e comportamento esploratorio, che restano interdipendenti tra loro. La sicurezza e la fiducia derivanti dal calore emozionale ricevuto dalle figure di riferimento permette di ampliare gradualmente il proprio raggio di azione, esplorando ambienti sconosciuti, acquisendo nuove competenze e sicurezze, divenendo in prima persona una base di riferimento affidabile per gli altri.

Pertanto, gli individui con una organizzazione inward controllante presentano, all'interno del proprio assetto emozionale, attivazioni e coloriti soggettivi quali sicurezza, tranquillità e coraggio (in contesti percepiti dall'interno come sicuri), che si trasformano in ansia, angoscia e paura (fino al panico) in caso di pericolo e non controllo (con crisi momentanee che possono a volte rientrare ma che, altre volte, arrivano a produrre scompensi psicopatologici). L'assetto cognitivo è tendenzialmente finalizzato al versante applicativo: in questi soggetti è evidente una mentalità concreta, con maggiore attitudine per l'applicazione pratica di tecniche e metodiche piuttosto che per speculazioni teoriche pure.

Come ha osservato Guidano (1988, 1992), il mantenimento della prossimità costituisce un vincolo indiretto, in quanto la protezione viene percepita dal bambino come espressione di affetto e di cura e non come una costrizione od una svalutazione (Fig. 2). D'altra parte, nel corso dello sviluppo, la ricerca di autonomia, consentita dalla capacità di individuare e di prevenire rischi e pericoli, permette gradualmente di affinare le proprie competenze e di allontanarsi

– senza mai distaccarsene del tutto e definitivamente – dalle figure di riferimento, considerate comunque come basi affidabili. Queste, in quanto tali, solitamente danno sicurezza e protezione ma, in alcuni casi e, quindi, a loro volta, possono avere bisogno di ricevere sicurezza e protezione (ad es., se invecchiano o si ammalano, se appaiono fragili o scarsamente affidabili sul piano pratico o se litigano, rischiando una separazione). In queste situazioni il non distacco avviene all'interno di un attaccamento invertito, in cui il figlio tende a fornire prestazioni di tipo parentale in cambio del mantenimento del legame e della prossimità.

A partire dall'adolescenza, con l'emergere del pensiero astratto, la relativizzazione dell'immagine di sé e del mondo che circonda il soggetto porta ad identificare nei chiaroscuri le proprie competenze ed i propri limiti, sviluppando ulteriormente le competenze personali e la ricerca di riferimenti, di situazioni e di strumenti affidabili anche al di fuori dell'ambito familiare

di origine; in questo modo le proprie fragilità possono divenire gestibili, mentre il soggetto arricchisce ed articola in maniera più complessa la costruzione dell'identità personale. Nel corso della maturazione adolescenziale, infatti, l'emergere delle capacità di astrazione consente di interiorizzare l'esperienza immediata di sicurezza o di pericolo avvertita in relazione ai cambiamenti critici della propria efficienza fisica o degli scenari relazionali che si verificano in questa fase della vita. Le tonalità emotive di base, in particolare la paura, vengono integrate e gestite mediante contenuti cognitivi più complessi ed articolati, in modo da consentire la ricerca di nuovi progetti e di nuove attività (sportive, amicali, musicali, ecc.). A volte possono essere attivati precocemente investimenti relazionali ed anche affettivi che garantiscano protezione



Fig. 3 - Locandina del film "L'avventuriero di Macao".



e libertà, verificandoli poi attraverso tacite messe alla prova. Altre volte, invece, la ricerca di nuovi orizzonti per esprimere le proprie capacità operative spinge a non operare investimenti affettivi stabili precoci e ad allontanarsi dall'ambito familiare (Fig. 3 e 4); questo, tuttavia, anche se si vive lontano o all'estero, resta comunque un riferimento, al quale, prima o poi, si può tendere a fare ritorno.

Il senso di sé che emerge può essere ovviamente più o meno positivo o negativo, a seconda degli atteggiamenti e delle risposte più o meno rassicuranti ricevute nei comportamenti esploratori di allontanamento, nonché dal successo ricavato dai propri tentativi di gestione autonoma delle situazioni incontrate. Ad esempio, una relazione di reciprocità fisica elevata può consentire di percepirsi capaci e sicuri di sé, in grado quindi di controllare e gestire le situazioni affrontate, oppure fragili e bisognosi di protezione e rassicurazione, poco in grado di gestire in maniera autonoma le esperienze quotidiane.

In tutti i casi, negli itinerari di sviluppo fisiologici, si dispiega progressivamente la capacità di assimilare senza traumi le novità e di condividere con le figure significative le proprie scoperte ed i risultati ottenuti, passando da una reciprocità prettamente fisica ad uno stile relazionale più maturo, aperto alla sfera emozionale, nonché ad una maggiore flessibilità riguardo alle opinioni ed alle scelte di vita.

I bisogni ed i vissuti soggettivi maggiormente presenti nelle organizzazioni controllanti sono stati evidenziati mediante il Mini Questionario di indagine delle Organizzazioni di significato Personale (MQOP), da noi costruito e già descritto nella prima parte. L'MQOP è stato somministrato a 40 soggetti appartenenti a questa organizzazione, individuati attraverso precedenti colloqui clinici di valutazione e, quindi, indipendentemente dai risultati ottenuti dal que-

stionario. La Fig. 5 descrive ciò che è emerso: i soggetti presi in esame hanno ottenuto punteggi molto alti nei seguenti cinque item, le cui percentuali sono indicative di "quanto" i controllanti si sentano descritti:

- 1) "Quando non mi posso muovere liberamente mi manca l'aria";
- 2) "Mi fa sentire libero/a e non costretto/a avere il controllo di una situazione";
- 3) "Abitualmente, se vengo controllato/a, più che sentirmi svalutato/a dagli altri, mi sento costretto/a e non libero/a";
- 4) "Per me è fondamentale poter entrare e uscire da una situazione liberamente";
- 5) "Sto bene con persone affidabili che non mi opprimono con le loro richieste".

Come è stato precedentemente messo in evidenza, tra gli elementi che descrivono meglio l'organizzazione controllante vi sono il tema della libertà, percepita come capacità di muoversi senza vincoli imposti e il tema

del controllo, percepito come capacità personale di gestire le situazioni (specie se nuove ed impreviste). Nei soggetti controllanti, a differenza di quanto accade in altre OSP, questi due temi risultano strettamente connessi tra loro, come è stato confermato dalle risposte all'MQOP. In particolare, attraverso la comparazione dei dati ottenuti, è stato possibile ricavare un ordine di priorità dei bisogni: l'item 2 ha evidenziato la percentuale più alta di risposte (78%), a conferma del fatto che questi soggetti si sentono liberi quando è possibile per loro controllare una situazione. Si tratta di un bisogno concreto, percepito attraverso una sensazione fisica di maggiore o minore benessere, analogamente a quanto è emerso dalla domanda 4. Quest'ultima fa infatti riferimento al fatto di poter entrare o uscire da una situazione, descrivendo il



Fig. 4 - Poster per il personaggio "Indiana Jones".

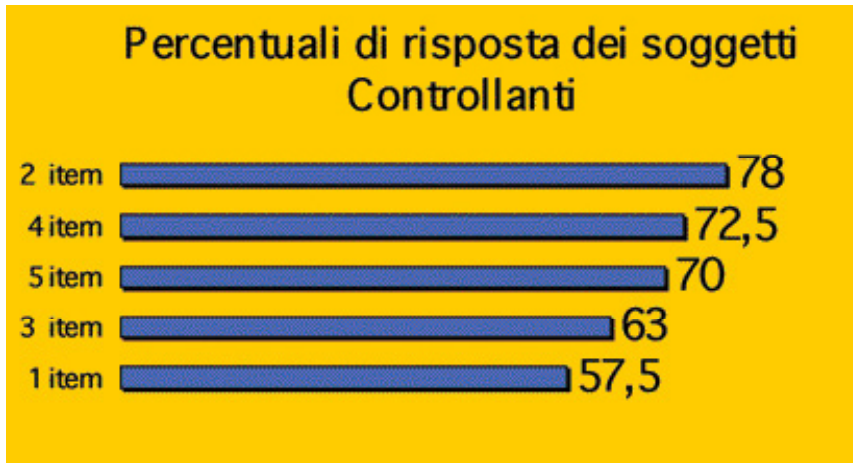


Fig. 5. Percentuali di risposta dei soggetti con organizzazione controllante agli item relativi ai temi di libertà e di controllo. Per i dettagli, vedi testo.

bisogno nella sua fisicità e ciò è stato associato alla sensazione di libertà dal 72,5% dei soggetti. I controllanti percepiscono in modo più forte e chiaro i propri stati fisici, rispetto alle sensazioni emotive, così da usare i primi per rappresentare le seconde. Il terzo bisogno, emerso dall'item 5 ed evidenziato dal 70% dei soggetti, sta nella necessità di individuare persone vicine affidabili, che non facciano richieste indesiderate ed opprimenti. Con questo item si possono riconoscere gli elementi di reciprocità fisica, descritti precedentemente, nel rapporto tra protezione e libertà, soprattutto nei riguardi delle figure significative. I controllanti hanno bisogno di percepire gli altri, al tempo stesso, come figure protettive e non invasive della propria libertà, per cui ricercano il punto di equilibrio tra queste due qualità degli altri, regolando la distanza fisica attraverso avvicinamenti od allontanamenti.

Gli item 3 ed 1 hanno messo in evidenza percentuali inferiori rispetto alle precedenti domande. Tuttavia, sono emersi dati specifici dell'organizzazione control-

lante, in quanto i soggetti con altre organizzazioni non si sono sentiti descritti da queste due domande. In dettaglio, l'item 1 ha descritto la sensazione fisica "mi manca l'aria" che, infatti, è stata messa in relazione all'assenza di libertà solo dai controllanti. Nella domanda 3, infine, è stato descritto il rapporto tra senso di libertà e controllo passivo subito da parte degli altri. Dalle risposte emerse si è avuta un'ulteriore conferma di come i controllanti percepiscano una stretta relazione tra i due elementi. Il sentirsi controllati ha evidenziato infatti un rapporto proporzionale tra i due aspetti: quanto più si percepisce di gestire la situazione, tanto più si avverte libertà;

se il senso di controllo viene a mancare o dipende dagli altri, allora ci si sente non liberi e/o costretti.

#### Bibliografia

- 1) Guidano V.F.: La Complessità del Sé. Bollati Boringhieri, Torino, 1988.
- 2) Guidano V.F. Il Sé nel suo Divenire. Bollati Boringhieri, Torino, 1992.
- 3) Nardi B.: Processi Psicici e Psicopatologia nell'Approccio Cognitivo. Franco Angeli, Milano, 2001.
- 4) Nardi B.: CostruirSi. Sviluppo e Adattamento del Sé nella Normalità e nella Patologia. Franco Angeli, Milano, 2007.
- 5) Nardi B., Bellantuono C.: A new Adaptive and evolutionary conceptualization of the Personal Meaning Organization (P.M.O.) framework. *European Psychotherapy*, 8(1), 5-16, 2008.
- 6) Nardi B., Moltedo A.: Rol de la relacion de reciprocidad en el desarrollo de las diversas organizaciones de significado personal. *Gaceta de Psiquiatria Universitaria (Universidad de Chile, Facultad de Medicina)*, 4(4), 3, 345-358, 2008.



STEFANIA FORTUNA, GIOVANNI MAZZONI  
Storia della Medicina, Radiologia  
Università Politecnica delle Marche

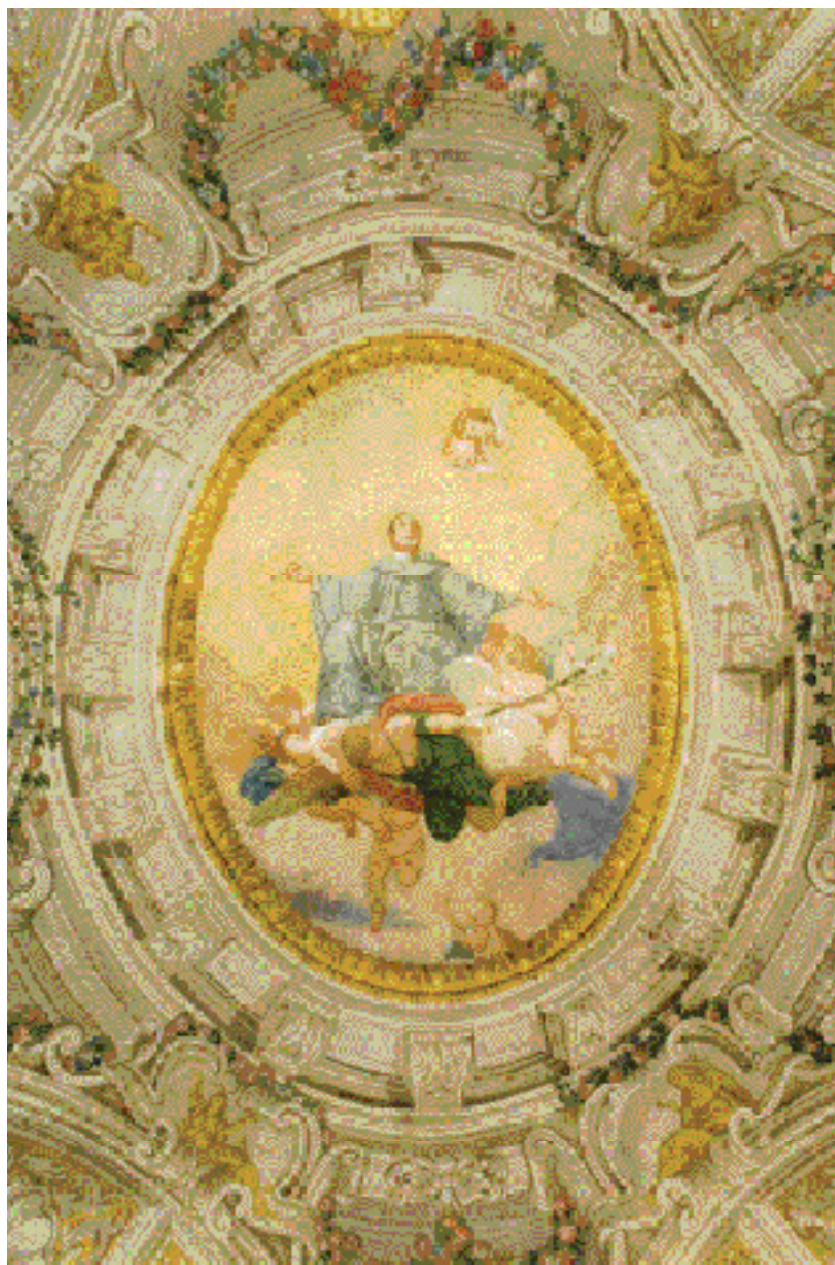
## La chiesa di Santa Lucia di Serra San Quirico e i miracoli di guarigione

Tra Jesi e Fabriano, all'ingresso della Gola della Rossa, su un costone sovrastato dal monte Murano, sorge Serra San Quirico, un bel paese di circa 3000 abitanti, di antichissime origini: insediamento etrusco, piceno e gallico, è luogo strategico in epoca romana, potente castello nel Medioevo, quindi libero Comune, famoso in seguito anche per il contrabbando della polvere da sparo. Salendo per le "copertelle", suggestivi passaggi coperti che costeggiano le mura di cinta medievali, e passando per un intreccio di vicoli o ripide scalinate, si giunge presto alla chiesa di Santa Lucia, che già alla fine del Duecento apparteneva ai monaci Silvestrini - una congregazione dei Benedettini, fondata da San Silvestro Gozzolini di Osimo (1177-1267) - che vi sono rimasti fino al 1986.

L'attuale chiesa è stata interamente ricostruita tra il 1650 e il 1698, insieme con il convento, che oggi è un complesso museale, sede tra l'altro della Cartoteca Storica delle

Marche. L'interno della chiesa, ad una sola navata e con sei cappelle laterali, tre a destra e tre a sinistra, è uno degli esempi più stupefacenti del Barocco marchigiano: raffinato, elegante, esuberante, di grandissimo impatto, con gli stucchi bianchi e dorati, gli intagli lignei, i marmi variegati, gli affreschi e le pitture, insomma "uno scrigno prezioso", come è stato definito dal famoso storico dell'arte Pietro Zampetti, la cui famiglia è originaria di Serra San Quirico.

Nella parete di fondo, sopra l'ingresso, troneggia uno splendido organo, costruito da Giuseppe Testa a Roma nel 1676, come si può leggere in una canna, in basso, dopo il recente restauro, e riccamente decorato. Nell'abside centrale, il coro ligneo è sovrastato da cinque tele che raffigurano episodi della vita di Santa Lucia, compreso il martirio, di Pasqualino Rossi (1639-1722), un pittore veneto attivo a Roma e nelle Marche, a cui è ora dedicata una mostra dal titolo eloquente Pasqualino Rossi nelle Marche. La scoperta di un protagonista del Barocco (Serra San Quirico, 1 marzo-13 settembre 2009). Altre due tele di Pasqualino Rossi si trovano nelle









Fedeli e malati o invalidi rendono omaggio alla salma del Beato Ugo per aver ottenuto o per chiedere la guarigione: si possono segnalare lo storpio con le stampelle, il paralitico con la carriola, il gobbo deforme inginocchiato ed altri ancora. Nelle altre immagini l'interno di S. Lucia e la vista di Serra San Quirico con il complesso monastico di Santa Lucia.

cappelle laterali: l'una dell'Assunta, nella prima a destra; e l'altra della Madonna del Carmine, nella prima a sinistra. Si trovano nelle cappelle laterali, nella seconda e nella terza a sinistra, anche le tele della Madonna con Santa Lucia e Santa Caterina di Guido Reni (1575-1642) e della Sacra Famiglia con Santi di Giuseppe Cesari (1568-1640), detto il Cavalier d'Arpino, presso la cui bottega lavora per qualche tempo il Caravaggio a Roma. Una pala di Giovanni Francesco Romanelli (1610-62), allievo di Pietro da Cortona, che rappresenta l'Apparizione della Vergine al Beato Ugo degli Atti, patrono di Serra San Quirico, è posta nella cappella a lui dedicata, la seconda a destra.

Ad Ugo degli Atti (1227-50) è dedicata anche la sacrestia della chiesa di Santa Lucia, che ha dipinti anonimi del Settecento: sulla volta il trionfo di Ugo e nelle lunette laterali episodi della sua vita. Discendente da una famiglia ricca e nobile di Serra San Quirico, dopo aver studiato legge a Bologna, Ugo decide di farsi seguace di San Silvestro Gozzolini, contro le attese del padre e sul modello del fratello maggiore Giuseppe, primo generale dell'ordine dei Silvestrini. Soggiorna quindi per un periodo a Sassoferrato, ma in seguito è chiamato ad una vita di predicazione. Beato Ugo compie in vita diversi miracoli, rappresentati in parte nelle lunette della sacrestia: trasforma l'acqua in vino a Venatura,



presso Sassoferrato; fa sgorgare acqua da una roccia per dissetare dei legnaioli a Serragualdo; supera il fiume Tronto, dividendone le acque, mentre si reca in pellegrinaggio a Bari; attraversa il fiume Leta con i compagni, utilizzando il mantello come una barca; dona la vista ad un cieco e ammansisce un lupo che aveva aggredito un bambino a Montegranaro.

In una lunetta, su cui qui si vuole richiamare l'attenzione, al centro c'è la salma del Beato Ugo; intorno numerosi fedeli e malati o invalidi che gli rendono omaggio. Si possono segnalare lo storpio con le stampelle, il paralitico con la carriola, il gobbo deforme inginocchiato, e altri ancora. L'iconografia è quella dei miracoli di guarigione, che ha una lunga tradizione. Questa e le altre pitture della sacrestia possono essere ammirate nei loro colori chiari e luminosi dopo i restauri successivi al terremoto del 1997.

#### Bibliografia

- 1) Caldari C., Serra San Quirico (Ancona). Chiesa Abbaziale di Santa Lucia. In Rimarcando, 1997-2007: a 10 anni dal sisma. Bollettino, Edizione Speciale, Regione Marche, 2007, pp. 88-89.
- 2) Cambio S. (don), San Bartolo e Santa Lucia in Serrasanquiro. Cenni storici. Castelplanio, Premiata Tip. Editrice L. Romagnoli, 1903.
- 3) Costanzi C., La Chiesa di Santa Lucia. In La Chiesa di Santa Lucia e la Cartoteca Storica delle Marche, a cura di G. Mangano. Ancona, Il Lavoro Editoriale, 1996, pp. 7-13
- 4) Francesconi D., Serrasanquiro: le opere e i giorni. Macerata, Pro Serrasanquiro, 1969, pp. 23-24
- 5) Gaspari D., Memorie storiche di Serrasanquiro. Roma, Tipografia Editrice C. Corradetti, 1883 [Fano, Comune di Serrasanquiro, 1989].
- 6) Giorgi M., Peretti P., Pinchi A., Il restauro dell'organo (Giuseppe Maria Testa 1676) della chiesa di Santa Lucia in Serra San Quirico. Spello, Dimensione Grafica, 2006.
- 7) Nocchi L., Pasqualino De' Rossi nelle Marche: il ciclo di Santa Lucia a Serra San Quirico. In Guardate con i vostri occhi. Saggi di storia dell'arte nelle Marche, a cura di A. Montironi, con introduzione di P. De Vecchi. Ascoli Piceno, Lamusa, 2002.
- 8) Polichetti M.L. (intr.), I beni culturali danneggiati dal sisma del '97. Guida della Provincia di Ancona. Ancona, Il Lavoro Editoriale, 1998.
- 9) Radicioni F. (don), Panoramica sui dodici monasteri fondati da S. Silvestro Abate. "Inter Frates" 14 (1974), pp. 78-95.



Laura CIPOLLETTA, Alessandro RAPPELLI  
Medicina Interna  
Università Politecnica delle Marche

## Varianti del promotore ed espressione genica dell'angiotensinogeno nei tessuti renale e adiposo umano

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante problema di sanità pubblica nei Paesi industrializzati; Viene definita da tempo "killer silenzioso" sia per la sua caratteristica asintomaticità che per la mortalità e morbosità cardiovascolare che aumentano in maniera proporzionale all'entità dell'elevazione pressoria.

L'ipertensione essenziale è una patologia poligenica, che non segue una semplice modalità di trasmissione mendeliana e, probabilmente, consegue ad un'interazione fra diversi geni e l'ambiente<sup>2</sup>. Attraverso analisi di segregazione e studi sui gemelli, si è stimato che circa un 45% delle differenze inter-individuali nella pressione arteriosa possono essere attribuite a differenze genetiche<sup>3</sup>. Il sistema RAA gioca un importante ruolo nella regolazione della pressione arteriosa<sup>4</sup>.

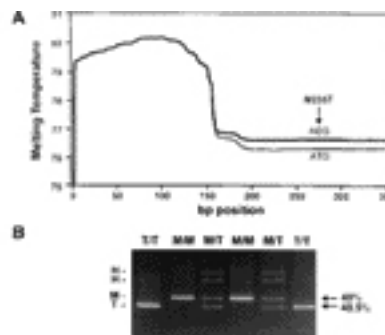
### Polimorfismi del gene AGT

AGT è stato studiato come gene candidato nello sviluppo della patologia ipertensiva. Diversi ricercatori hanno riportato una associazione positiva fra polimorfismi del gene AGT e ipertensione<sup>9,7</sup>, ma altri no<sup>1,12</sup>.

Differenze nella scelta della popolazione in studio, la mancanza di una chiara definizione fenotipica, così come l'eterogeneità genetica e causale dell'ipertensione possono spiegare tali discrepanze.

Jeunemaitre et al.<sup>1</sup> sono stati i primi a mostrare il ruolo diretto di AGT nell'ipertensione essenziale mediante analisi di linkage su gemelli. Nei loro studi iniziali hanno dimostrato che il polimorfismo di un singolo nucleotide (SNP) che converte metionina in treonina all'aminoacido 235 (M235T) è associato con ipertensione essenziale e alti livelli di AGT plasmatici in pazienti ipertesi caucasici e giapponesi. Tali risultati sono stati confermati più tardi da Caulfield et al.<sup>14</sup>. Ma l'aminoacido 235 è localizzato lontano dal sito di clivaggio della renina, quindi, questo polimorfismo non spiega il meccanismo molecolare coinvolto negli aumentati livelli di AGT nel plasma.

Tesi di laurea presentata e discussa in Facoltà dalla Dott.ssa Laura Cipolletta il 24 luglio 2008, Relatore il Prof. Alessandro Rappelli.



**Hypertension**  
Copyright ©1996 American Heart Association



Fig. 1 - Frammento di PCR di 360 bp contenente il polimorfismo M235T.

Due regioni del gene AGT sono implicate nella regolazione dell'espressione di AGT: il promotore ed elementi localizzati circa 1.2 kb a monte dell'esone 1 e un enhancer dopo il secondo sito di poliadenilazione nella regione fiancheggiante 3'.

Polimorfismi nella regione del promotore possono influenzare la sua attività e di conseguenza i livelli di AGT e angiotensina II<sup>5</sup>.

In seguito Inoue ha mostrato che il gene AGT ha un polimorfismo A/G in posizione -6 e che le varianti molecolari 235T e A-6 sono in completa associazione. Questo suggerisce che alti livelli plasmatici di AGT in pazienti ipertesi con il polimorfismo M235T possono essere dovuti a un incremento dell'attività trascrizionale del gene AGT umano causata dal nucleoside A -6. Tale variante non è associata a ipertensione nella popolazione nera americana<sup>5</sup>.

Come -6, altri polimorfismi sono stati identificati nella regione del promotore e due di essi localizzati a -20 e -217 mostravano un diverso legame con i fattori di trascrizione e alteravano l'attività trascrizionale di AGT in vitro.

I fattori che legano la regione intorno a -20 includono upstream stimulatory factor (USF), il recettore degli estrogeni (ERα) e proteina 1 regolatrice della apolipoproteina A1, mentre il recettore dei glucocorticoidi e CCAAT box/enhancer binding protein (C/EBP) legano la regione a -217<sup>7,8</sup>.

I polimorfismi individuali non si considerano solo singolarmente; infatti una serie di polimorfismi nella regione fiancheggiante 5' si possono legare a formare apotipi. La diversa attività trascrizionale del promotore deriva dall'influenza di ciascun polimorfismo e dalle loro interazioni.



Dickson et al. hanno valutato l'attività trascrizionale del promotore AGT in 8 aplotipi fisiologici contenenti siti polimorfici a: -6, -20, -217 e in altre 11 posizioni fra -1219 e + 125 bp<sup>19</sup>.

La maggioranza degli studi precedenti che esaminavano la regolazione del promotore AGT o gli effetti dei suoi polimorfismi sono stati condotti su linee cellulari derivate dal fegato<sup>8</sup>.

AGT è anche espresso nel rene, nel tessuto adiposo e nel cervello.

L'importanza della sintesi di AGT in questi tessuti, riguardo il controllo della pressione arteriosa, è stato documentato in modelli transgenici che sovraesprimevano i geni del sistema renina-angiotensina o che ne erano privi<sup>3,10</sup>.

Gli stessi autori hanno valutato le conseguenze sull'attività trascrizionale delle variazioni fisiologiche nel promotore di AGT in 4 linee cellulari esprimenti AGT derivate dal fegato (HepG2), dal tubulo prossimale renale (HK-2), da cellule gliali nel SNC (CCF) e da tessuto adiposo differenziato (3T3-L1), con l'intento di dimostrare che i polimorfismi nel promotore AGT possono avere influenze cellulo-specifiche sull'attività trascrizionale<sup>10</sup>, cioè varia il livello di mRNA di AGT nei diversi tessuti, importanti per la regolazione della pressione arteriosa. La frequenza di -217A è elevata nei pazienti neri ipertesi e l'allele A incrementa il legame del fattore di trascrizione C/EBP e del recettore dei glucocorticoidi. C/EBP è coinvolto nelle risposte di fase acuta, nello sviluppo del fegato e tessuto adiposo bianco e omeostasi glucidica<sup>11</sup>. Ciò suggerisce che C/EBP può modulare l'espressione durante la risposta infiammatoria e l'interazione fra fattori di trascrizione, responsabili degli alti livelli di espressione di AGT quando sono presenti nel promotore le varianti -20C e -217A<sup>13</sup>.

```
CTGTGGCCTCTTGGGGGTACATCTCCCGGGCTGGGTCAGAAGGCCTGGGTGGTTGG  
CCTCAGGCTGTACACACCTAGGGAGATGCTCCCGTTTCTGGGAACCTGGCCCCG  
ACTCCTGCAAACTTCGGTAAATGTGTAAGTCTGACCCCTGCACCCGGCTCCTCTGTTCAG  
CAGTGAAACTCTGCATCGATCACTAAGACTTCTTGGAAAGAGTCCACGCGTGAGTG  
TCGCTTCTGGCATCTGTCTTCTGGCCAGGCTGTGGTCTGGCCAAGTGATGTAACCT  
CCCTCCAGCCCTGTGCACAGGCAGCCCTGGGAACAGCTCCATCCCCACCCCTCAGTAT  
AAATAGGGCATCTGTGACCCGGCCAGGGGAAGAAGCTGCCGTTGTCTGGGTA  
CAGCAGAAGGTAAGCCGGGGG
```

Fig. 2 - Sequenza del promotore di AGT e siti di legame dei fattori di trascrizione.

Una recente metanalisi (2008) di Tiago Veiga Pereira et al.<sup>28</sup> ha raccolto i dati di 46 studi su 26818 pazienti per studiare le varianti di AGT:

T174M nell'esone A-6G nel promotore A-20CG-217A entrambe nel promotore.

È stata identificata un'associazione statisticamente

significativa con l'ipertensione per l'allele T174M.

La variante del promotore G-217A mostrava maggiore suscettibilità all'ipertensione quando era presente l'allele A. La frequenza di -217A è elevata nei pazienti neri ipertesi. L'allele -20C è stato associato con ridotto rischio di ipertensione in pazienti di etnia caucasica, ma aumentato negli asiatici.

Non è stata trovata, invece nessuna associazione fra variante A-6G e ipertensione. Questo risultato indica una complessità maggiore che deriva dall'interazione fra geni e ambiente. Infatti Hunt et al.<sup>27</sup>, in uno studio prospettico su 1509 pazienti europei, hanno suggerito che la variante A-6 può essere un fattore di rischio solo in pazienti con una dieta standard, mentre può essere un fattore protettivo in pazienti sottoposti a dieta iposodica, indicando l'importanza dell'associazione fra geni e ambiente.

I fattori genetici giocano un ruolo più importante nell'ipertensione giovanile, soprattutto con storia familiare di ipertensione, mentre i fattori ambientali hanno un maggior contributo sulla pressione arteriosa nei pazienti anziani.

#### Scopo dello studio

Le patologie cardiovascolari hanno subito un notevole incremento della loro incidenza negli ultimi cinquant'anni quindi si vogliono studiare i possibili fattori eziologici di patologie estremamente comuni, quali l'obesità e l'ipertensione. È noto che nello sviluppo di tali patologie la componente genetica svolge un ruolo importante, stimato attorno al 40%<sup>3</sup> e proprio per questo motivo la ricerca è sempre più orientata alla conoscenza dei diversi meccanismi molecolari che possano individuare soggetti con una maggiore predisposizione per lo sviluppo di determinate patologie. AGT è stato studiato come gene candidato allo sviluppo dell'ipertensione essenziale. Diversi ricercatori hanno ottenuto un'associazione positiva fra i polimorfismi del promotore di AGT e variazione dei livelli di espressione di AGT tissutale; quindi si può dedurre che le varianti geniche del promotore di AGT determinano alterazioni della trascrizione e incremento dei suoi livelli plasmatici che in ultima analisi predispongono allo sviluppo di ipertensione arteriosa. Si è inoltre ipotizzato<sup>15</sup> che tali polimorfismi del promotore di AGT potessero agire regolando il livello di trascrizione di AGT in modo diverso nei tessuti produttori di angiotensina II. Lo scopo di questo studio è valutare se i polimorfismi: G-6A, A-20C, G-217A del promotore di AGT sono in associazione con una variazione dei livelli di espressione





genica di AGT in un gruppo di pazienti sia normotesi che ipertesi, obesi e non obesi, non diabetici sottoposti a nefrectomia per carcinoma renale intracapsulare, dai quali sono stati prelevati corticale, midollare e tessuto adiposo perirenale. Il percorso è stato così strutturato:

- valutazione dei livelli di espressione di AGT in ciascun paziente
- caratterizzazione delle varianti geniche nel promotore
- associazione fra i livelli di espressione genica e siti polimorfici

#### Materiali e metodi

##### Caratteristiche dei pazienti

Si tratta di un protocollo sperimentale osservazionale non farmacologico, che non interferisce con il normale processo diagnostico-terapeutico dei pazienti reclutati. La popolazione dello studio è costituita da pazienti di età <80 anni, che si sottopongono a nefrectomia parziale o totale, presso la Clinica di Urologia.

Prima dell'intervento, i pazienti verranno visitati da medici della Clinica di Medicina Interna. Verrà compilata una scheda clinica appositamente predisposta per la raccolta di informazioni anamnestiche rilevanti (es. storia di ipertensione arteriosa e terapia in atto, diabete mellito e terapia in atto, malattie cardiovascolari, etc.) e parametri antropometrici e clinici (peso, altezza, circonferenza vita, pressione arteriosa).

Per la valutazione del danno d'organo diabetico/ipertensivo sono stati eseguiti: azotemia, creatinina e clearance della creatinina, colesterolo totale, HDL e trigliceridi (con calcolo del colesterolo LDL e non-HDL); attività reninica ed aldosterone plasmatici in ortostatismo; ANP e BNP plasmatici; un campione di sangue per estrazione di DNA e per plasma (da conservare congelato).

Nei pazienti in sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) o obesi (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) sono stati prelevati anche glicemia ed insulinemia a digiuno, con calcolo dell'HOMA index (indice di insulino-resistenza), ed emoglobina glicata.

Il campione di DNA prelevato è conservato nei laboratori della Clinica di Medicina Interna, IV piano della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche, per 15 anni, dopo di che verrà distrutto.

##### Prelievi tissutali

Immediatamente dopo l'esecuzione della nefrectomia parziale o totale (in genere per carcinoma renale o altre lesioni renali), un campione di tessuto adiposo perirenale ed uno di tessuto adiposo sottocutaneo, prelevato in

prossimità della ferita chirurgica, vengono posti ciascuno all'interno di una falcon da 50 ml contenente 30 ml di soluzione Hanks balanced salt solution (HBSS) e 3% di albumina sierica bovina (BSA) e mantenuti a 4°C fino all'arrivo in laboratorio che dovrà avvenire nel più breve tempo possibile. Il pezzo operatorio ed il tessuto adiposo circostante verranno invece subito trasportati a freddo (4°C) all'anatomo patologo che, contemporaneamente all'analisi macroscopica a fini diagnostici, provvederà a prelevare:

- a) un campione di tessuto renale corticale in area distante dalla lesione neoplastica;
- b) un campione di tessuto renale midollare sano;
- c) se possibile, un altro campione di tessuto midollare papillare sano;
- d) un campione di tessuto adiposo perirenale.

I campioni posti all'interno delle Falcon saranno destinati alla coltura cellulare da tessuto, mentre il resto sarà rapidamente congelato in azoto liquido per successiva estrazione dell'RNA.

##### Caratteristiche cliniche dei pazienti

Seguendo il protocollo precedentemente illustrato, è stato reclutato un gruppo di 35 pazienti di età compresa tra i 28 e i 79 anni (età media 65,5 ± 15,2), di cui di nove di sesso femminile e ventisei di sesso maschile. Dalla valutazione dei parametri antropometrici rilevati durante la visita pre-operatoria, il peso corporeo di questi pazienti è risultato compreso tra 43Kg e 80 Kg (peso medio 67,2±12,41) e dal calcolo del BMI (BMI = peso espresso in Kg/[altezza espressa in m]<sup>2</sup>), il cui valore medio è stato di 65,5 ± 15,2. Il valore del BMI è risultato compreso tra 16,79 e 38,06 (valore medio 26,5 ± 3,9). La misurazione della pressione arteriosa ha rilevato 2 soggetti ipotesi (PA < 120/80 mmHg), 8 normotesi (PA compresa tra 120/80 mmHg e 139/89 mmHg) 25 ipertesi (PA ≥ 140/90 mmHg), di cui 6 con ipertensione sistolica isolata.

Dal punto di vista degli esami ematochimici non sono da segnalare anomalie del bilancio elettrolitico; la glicemia a digiuno è risultata nel range di normalità in tutti i pazienti, essendo questa compresa tra 63 mg/dl e 100 mg/dl (valore medio 84,7 ± 12,26) mentre per quanto riguarda il colesterolo totale, compreso tra 96 e 262 mg/dl (valore medio 181,3±61,31) sono stati registrati 15 casi di ipercolesterolemia (colesterolo tot.>200mg/dl).

Il colesterolo HDL, compreso in questi pazienti tra 25 e 66 mg/dl (valore medio 41,3 ± 11,74) è risultato inferiore alla norma in 12 casi. Infine, il valore dei trigliceridi, compreso tra 61 e 158 mg/dl (valore medio 98 ± 40,25)







è risultato superiore al desiderabile (<150 mg/dl) in 6 pazienti.

#### Estrazione dell'RNA dai tessuti e sintesi del cDNA

Dalla porzione di tessuto congelato in azoto liquido e conservato a  $-80^{\circ}\text{C}$  viene prelevato 1gr di materiale da cui estrarre l'RNA secondo il protocollo classico con Guanidinio e Cesio Cloruro<sup>[132]</sup> modificato<sup>[133-134]</sup>.

La procedura richiede prima una fase di omogeneizzazione e poi una fase di estrazione dell'acido nucleico; permette di ottenere buone quantità di RNA che possono essere ulteriormente purificate attraverso l'applicazione del protocollo di Clean-Up fornito dal Kit commerciale RNeasy Mini kit (Qiagen). L'RNA ottenuto sarà nuovamente quantificato allo spettrofotometro.

La qualità dell'RNA viene verificata attraverso corsa elettroforetica in gel denaturante.

I campioni vengono incubati a  $68^{\circ}\text{C}$  per 5' e mantenuti per qualche minuto a  $4^{\circ}\text{C}$  in ghiaccio prima di essere caricati sul gel. Le condizioni della corsa elettroforetica consistono in una migrazione a 90V per circa 1h in tamponi di corsa MOPS buffer 1X. Al termine della corsa il gel viene osservato al transilluminatore permettendo l'analisi qualitativa e quantitativa dell'RNA, che si presenta non degradato con RNA ribosomiale 28S con banda di intensità circa doppia rispetto a quella del 18S.

Dopo aver verificato la qualità dell'acido nucleico estratto, si procede con la sintesi di una copia di DNA complementare al filamento di RNA, per poter effettuare le amplificazioni in PCR, sfruttando l'enzima Retrotrascrittasi inversa.

Il cDNA così ottenuto sarà quindi utilizzato come substrato per l'analisi di espressione genica effettuata in real time PCR.

La verifica del cDNA prodotto in termini di qualità avviene tramite verifica con l'amplificazione del tratto codificante per il gene, -actina. Ottenere una banda di amplificazione significa confermare la riuscita della sintesi del cDNA rappresentante l'intero pool di mRNA presenti nell'RNA estratto sia da cellule sia da tessuti. La procedura di amplificazione si basa sull'impiego di primer specifici e di stages di amplificazione a temperature diverse.

#### Estrazione del DNA da sangue intero

Ad ogni paziente è stato fatto un prelievo di sangue periferico da utilizzare per l'estrazione del DNA genomico impiegando il Kit NUCLEO SPIN BLOOD<sup>®</sup> della Macherey-Nagel.

Si fa vortexare per 20 secondi il campione e lo si lascia ad incubare per 10 minuti a  $70^{\circ}\text{C}$ ; quindi si vortexa il

campione per 5 secondi e si mette ad incubare a  $70^{\circ}\text{C}$  per altri 10 minuti.

Si aggiungono 210  $\mu\text{l}$  di Etanolo 100% e si fa di nuovo vortexare energicamente la provetta.

Il campione viene quindi caricato nell'apposita colonnina NUCLEO SPIN BLOOD<sup>®</sup> fornita con il Kit e montata su un tubo di raccolta e la si fa centrifugare per 1 minuto a 11000 giri/min. Si cambia il tubo e si versano 500  $\mu\text{l}$  di Buffer BW.

Si centrifuga per un minuto a 11000 giri/min, poi si cambia ancora tubo di raccolta.

Si aggiungono 600  $\mu\text{l}$  di Buffer B5 e di nuovo si centrifuga per 1 minuto ad 11000 giri/min. Cambiato poi un altro tubo, si centrifuga per un minuto ad 11000 giri/min per rimuovere i residui di etanolo.

Si pone quindi la colonnina Nucleo spin blood<sup>®</sup> in una Eppendorf<sup>®</sup> da 1.5 ml e si aggiungono 100  $\mu\text{l}$  di buffer di eluizione BE, precedentemente riscaldato a  $70^{\circ}\text{C}$ . Dopo una breve incubazione a temperatura ambiente (1 minuto), si centrifuga per un minuto ad 11000 giri/min per ottenere 100  $\mu\text{l}$  di DNA eluito.

#### Reazione a catena della polimerasi (PCR)

Il DNA genomico viene amplificato mediante reazione a catena della polimerasi, o anche meglio conosciuta come PCR.

Tale tecnica si basa sull'amplificazione enzimatica di un frammento di DNA appaiato a due nucleotidi innesco detti primers, che ibridano su sequenze poste all'estremo 3' di ciascuno dei due filamenti del DNA

Nella reazione di replicazione catalizzata dalla DNA polimerasi, le due catene polinucleotidiche della molecola da duplicare si dissociano<sup>91</sup>.

Ciascuna catena viene utilizzata come stampo per la sintesi di una coppia complementare, assemblata mediante appaiamento sequenziale delle basi.

L'enzima DNA-polimerasi è in grado di aggiungere nucleotidi soltanto all'estremità di una catena pre-esistente: per questo motivo, affinché la replicazione del frammento possa avere inizio, è necessaria la presenza dei primers, costituiti da circa 20-30 nucleotidi che si appaiano in corrispondenza del punto in cui la replicazione deve iniziare.

Il tratto di DNA definito dall'estremità 5' dei due primers viene amplificato attraverso ripetuti cicli di denaturazione a caldo, di appaiamento degli inneschi e di estensione di quest'ultimi per polimerizzazione<sup>92</sup>.

A tal fine viene utilizzata la Taq polimerasi, un enzima termostabile con attività DNA polimerasica, isolata dal



batterio *Thermus aquaticus* (una specie che vive nelle sorgenti calde). Tale enzima non viene inattivato tra un ciclo e l'altro, né durante la fase di denaturazione dell'acido nucleico.

Per il nostro scopo i due primers utilizzati per AGT sono stati:

Primer senso: 5'-GTCACACACCTAGGGAGATGCT-3'.

Primer antisenso: 5'-CCTTCTGCTGTAGTACCCAGAAC-3'.

Per la reazione abbiamo usato provette da 0.5 ml contenenti ognuna PuReTaq™ DNA-polimerasi (2.5 unità); Tris-Hcl (10 mM, pH 9.0 a temperatura ambiente); Kcl (50 mM); MgCl<sub>2</sub> (1.5 mM); i deossinucleotidi dATP, dCTP, dGTP, dTTP (200 μM); stabilizzanti, incluso BSA (PuReTaq™ Ready-To-Go PCR Beads; Amersham Biosciences)<sup>94</sup>.

In ogni provetta abbiamo aggiunto:

- DNA (3 μl);
  - primers (1 μl per ogni primer);
  - acqua distillata e autoclavata (18,5 μl);
- per un volume totale di 25 μl di soluzione.

Per attuare i cicli di denaturazione, appaiamento ed estensione del DNA abbiamo usato un termociclatore Pelther Thermal Cycler PTC-200, con possibilità di riscaldare il coperchio prima dell'inizio dei cicli di PCR.

Per lo studio di AGT abbiamo programmato il termociclatore come segue:

- denaturazione a 94°C per 5 minuti;
- 34 cicli costituiti da 94°C per un minuto, 59.6°C per un minuto, 72°C per un minuto.
- ulteriore elongazione a 72°C per 10 minuti, dopo l'ultimo ciclo di replicazione.

#### Elettroforesi dell'acido nucleico

Il DNA da separare viene messo nei pozzetti, ricavati nel gel, con l'aggiunta di un colorante 6X, che permette di seguire l'acido nucleico durante la sua corsa elettroforetica, viene applicata alle due estremità della camera una corrente di circa 120 V. La corsa elettroforetica dura circa trenta minuti ed una volta terminata il gel viene irradiato dai raggi UV del transilluminatore e fotografato per uno studio del risultato. Questa fase di lavoro è stata eseguita successivamente alla reazione di polimerizzazione (PCR), e ci ha permesso di valutare la correttezza della banda ottenuta, confrontando con dei pesi molecolari da 100 pb la lunghezza del frammento amplificato.

#### Estrazione del DNA da gel

Una volta amplificato, il frammento di DNA di interesse viene purificato utilizzando il protocollo di estrazione

del QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN). Avvenuta la corsa elettroforetica, si osserva il gel alla lampada ultravioletta e, con una lama sterile, si tagliano le bande

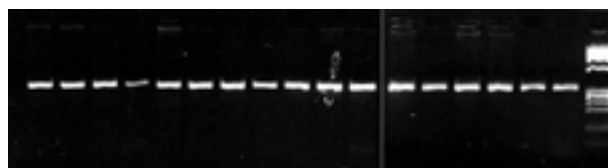


Fig. 3 - Elettroforesi dell'acido nucleico.

del DNA da purificare. Le bande tagliate vengono subito poste in una provetta Eppendorf da 1.5 ml.

Per ogni 100 mg di Gel di Agarosio si aggiungono 300 μl di Buffer QG fornito dal Kit e si mette la provetta ad incubare a 50° C per circa 10 minuti, vortexando il campione ogni 2-3 minuti fino al completo dissolvimento del Gel. Successivamente vengono immessi 100 μl di isopropanolo per ogni 100 mg di Gel di Agarosio.

Si pipetta poi il contenuto nelle apposite colonnine e si centrifuga per 1min a 12000 giri/min. Si getta l'eluato e si aggiungono ancora 500 μl del buffer QG, per sciogliere eventuali residui di Gel; quindi si centrifuga per un minuto a 12000 giri/min. Si aggiungono poi 750 μl di un altro buffer denominato PE, che prima di essere utilizzato va diluito con etanolo; si pongono le colonnine a temperatura ambiente per 5 minuti onde facilitare l'evaporazione dei residui di Etanolo.

#### Reazione di sequenza

Le sequenze sono ottenute grazie ad un sequenziatore automatico (ABI PRISM 310 Applied Biosystem)

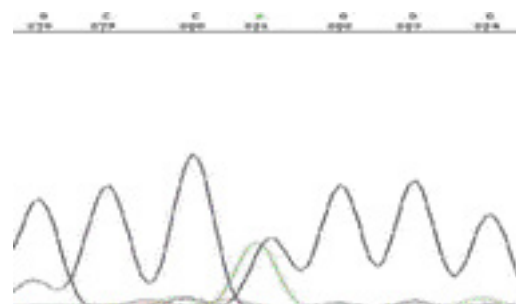


Fig. 4 - Reazione di sequenza.

#### Analisi statistica

L'equilibrio di Hardy-Weimberg (HWE) è stato analizzato mediante il test del  $\chi^2$ . Le analisi di confronto fra i valori di espressione nei differenti tessuti, sono state eseguite applicando l'analisi ANOVA e il test post-hoc Bonferroni-Holm.

L'analisi della varianza, corretta per covarianti (età, sesso, BMI, farmaci anti-ipertensivi), è stata impiegata per paragonare l'espressione genica di AGT fra i diversi genotipi.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante l'uso del programma SPSS 11.0 (SPSS inc, Chicago, IL) ed è stato considerato significativo un livello di  $p < 0,05$ . La frequenza degli aplotipi e il coefficiente di linkage disequilibrium sono stati valutati usando il programma haploview. Abbiamo paragonato le frequenze degli aplotipi fra pazienti ipertesi e normotesi mediante il test del  $\chi^2$ .

### Risultati

L'equilibrio di Hardy-Weinberg è stato rispettato per tutte le varianti di AGT (-217,  $p=0,40$ ; -20,  $p=0,90$ ; -6,  $p=0,76$ ). Non si sono riscontrate differenze nella distribuzione allelica e genotipica tra pazienti ipertesi e normotesi, solo la variante -20 sembra avere una maggiore frequenza nei soggetti ipertesi ( $p=0,071$ ). I livelli di espressione comparativa del gene AGT nella corticale e nella midollare renale e nel tessuto adiposo viscerale (VAT) indicano che il VAT è un importante produttore di AGT. Il livello di espressione di AGT era significativamente più alto nel VAT che nella corticale e midollare renale. (rispettivamente:  $p=0,006$  e  $p=0,003$ ), le quali esprimono un livello di AGT simile.

La terapia con ACE inibitori e antagonisti del recettore AT1 non ha influenzato i livelli di espressione di AGT.

Nei pazienti portatori della variante -20C, che è stata associata in molti studi all'ipertensione essenziale, abbiamo riscontrato un'espressione di AGT circa 3,8 volte più alta nella midollare renale ( $p=0,038$ ), quando paragonata ai pazienti omozigoti per -20A.

Gli altri SNPs noti (-6A/G; -217G/A) non sono stati associati in modo statisticamente significativo a livelli di espressione di AGT diversi.

### Discussione

I livelli plasmatici di AGT sono controllati da diversi ormoni (glucocorticoidi, estrogeni, ormoni tiroidei e angiotensina II), i quali, come è noto, inducono l'espressione di AGT<sup>19</sup>.

Accanto al controllo ormonale dell'espressione di AGT, è stata riscontrata un'influenza genetica sui livelli plasmatici di AGT, da quando si è dimostrato che le varianti geniche di AGT sono associate a diverse concentrazioni di AGT plasmatiche e tissutali.

È stato riportato in letteratura che le varianti del promotore -6, -20 e -217 influenzano il legame di fattori di trascrizione e di conseguenza il livello di espressione di AGT.

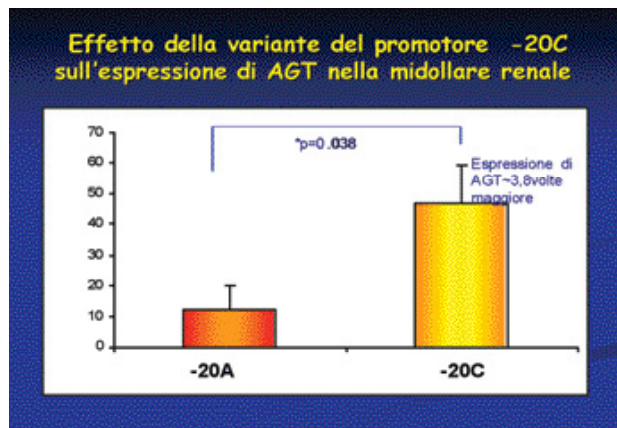


Fig. 5 - Effetto della variante del promotore -20C sull'espressione di AGT nella midollare renale.

Il sito polimorfico -20, per esempio, è localizzato fra la TATA BOX e il sito di inizio di trascrizione e rappresenta un sito di legame per i recettori degli estrogeni e la proteina regolatrice dell'apolipoproteina A1. L'aumento della concentrazione di AGT plasmatica può influenzare la quantità di sodio riassorbita dai tubuli renali, le resistenze vascolari e la pressione arteriosa in una maniera dose dipendente, portando all'ipertensione.

Questo studio esamina l'associazione fra le varianti del promotore di AGT e l'espressione di AGT nei tessuti umani. Abbiamo analizzato i livelli di espressione genica nel tessuto adiposo e renale umano, che sono di fondamentale importanza in quanto produttori di AGT e bersaglio degli effetti dell'angiotensina II.

Si pensa che gli elevati livelli di AGT prodotti dal tessuto adiposo specialmente viscerale, siano la causa dell'alterata regolazione del sistema renina-angiotensina nei pazienti obesi e ipertesi<sup>14</sup>.

L'AGT e l'angiotensina II sono aumentati nell'obesità viscerale, mentre una riduzione dei livelli di AGT è significativamente correlato a una riduzione della circonferenza addominale, indipendentemente dalla riduzione del peso corporeo e BMI.

I nostri risultati avvalorano l'ipotesi che le varianti del promotore di AGT influenzino l'attività trascrizionale in vivo, probabilmente attraverso un alterato legame dei fattori di trascrizione. Inoltre, l'effetto di questi SNPs sembra essere tessuto-specifico, confermando un effetto trascrizionale cellulo-specifico delle diverse varianti del promotore nell'uomo.

Infatti, la variante -20C, ma non le altre (-6A/G, -217G/A), è associata ad un'espressione di AGT circa





3 volte più alta nella midollare renale ma non nella corticale o nel tessuto adiposo viscerale.

Questo risultato concorda con gli studi precedenti che hanno mostrato un'aumentata attività del promotore quando l'allele -20C era presente nel costrutto usato per verificare l'effetto dei polimorfismi del promotore in linee cellulari di rene umano<sup>[10]</sup>.

L'aumentata espressione di AGT nella midollare renale umana può indurre una più alta concentrazione locale di AGT e angiotensina II, che incrementa il riassorbimento di sodio e la pressione arteriosa, agendo direttamente sul tubulo distale.

Quindi l'angiotensina II prodotta localmente nel rene esercita un'importante influenza regolatrice sull'emodinamica renale e sul riassorbimento di sodio<sup>[22, 23]</sup>.

In recenti studi, il riscontro di concentrazioni maggiori di angiotensina II in specifiche regioni del rene indica una regolazione locale, selettiva dei livelli intrarenali di angiotensina II, indipendente dalle concentrazioni di angiotensina II circolanti<sup>[24, 26]</sup>.

I nostri risultati confermano il ruolo della variante di AGT -20C nella patogenesi dell'ipertensione essenziale, in accordo con gli studi precedenti, perché porta ad un'aumentata espressione di AGT in un sito regolatore nel rene che comprende il dotto collettore.

Nel nostro studio non abbiamo trovato un'associazione fra le altre varianti del promotore con diversi livelli di mRNA di AGT in vivo, nel tessuto renale ed adiposo umano. Anche se alcuni studi hanno dimostrato che, in vitro, gli SNPs a -20 e a-217 hanno una cospicua influenza sulla trascrizione di AGT<sup>[10]</sup>.

La mancanza di associazione fra la variante G-6A con l'ipertensione arteriosa e con un fenotipo a rischio cardiovascolare, che abbiamo già studiato, è confermato anche da una recente meta-analisi comprendente 28818 pazienti<sup>[28]</sup>.

In conclusione i nostri risultati avvalorano fortemente l'ipotesi che alcune varianti del promotore di AGT umano possano predisporre all'ipertensione arteriosa o proteggere dalla stessa attraverso una regolazione tessuto-specifica dei livelli di espressione di AGT nel rene e nel tessuto adiposo viscerale umano.

#### Bibliografia

1. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charu A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71:169-80
2. Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular Genetics of human hypertension: role of AGT. *Endocr Rev* 1997; 18:662-77

3. Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension* 2006; 48:14-20

4. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, Emelianov D, Vlietinck R, Fagard R. M235T angiotensinogen polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens* 1999; 17:9-17

5. M Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997; 99:1786-97

6. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Mazzara D, Catalini R, Cola G, Bersigotti G, et al. Cardiovascular phenotype of young adults and angiotensinogen alleles. *J Hypertens* 2001; 19:2171-8

7. Jain S, Li Y, Patil S, Kumar A. A single-nucleotide polymorphism in human angiotensinogen gene is associated with essential hypertension and affects glucocorticoid induced promoter activity. *J Mol Med* 2005; 83:121-31

8. Narayanan CS, Cui Y, Zhao YY, Zhou J, Kumar A. Orphan receptor Arp-1 binds to the nucleotide sequence located between TATA box and transcriptional initiation site of the human angiotensinogen gene and reduces estrogen induced promoter activity. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 148:79-86

9. Zhao YY, Zhou J, Narayanan CS, Cui Y, Kumar A. Role of C/A polymorphism at -20 on the expression of human angiotensinogen gene. *Hypertension*. 1999; 33:108-15

10. Dickson ME, Zimmerman MB, Rahmouni K, Sigmund CD. The -20 and -217 promoter variants dominate differential angiotensinogen haplotype regulation in angiotensinogen-expressing cells. *Hypertension* 2007; 49:631-9

11. Paul M, Wagner J, Dzau VJ. Gene expression of the renin-angiotensin system in human tissues: quantitative analysis by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1993; 91:2058-2064

12. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, Ward R, Forrester T. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11:107

13. van Harmelen V, Elizalde M, Ariapart P, Bergstedt-Lindqvist S, Reynisdottir S, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P. The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:673-8

14. Rahmouni K, Mark AL, Haynes WG, Sigmund CD. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:E891-5

15. Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, Hagaman JR, Hodgins JB, Best CF, Jennette JC, Coffman TM, Maeda N, Smithies O. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:2735-9

16. Ingelfinger JR, Schunkert H, Ellison KE, Pivor M, Zuo WM, Pratt R, and Dzau VJ. Intrarenal angiotensinogen: localization and regulation. *Pediatr Nephrol*, 1990; 4:424-428

17. Peti-Peterdi J, Warnock DG, and Bell PD. Angiotensin II directly stimulates ENaC activity in the cortical collecting duct via AT1 receptors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1131-1135

18. Sarzani R, Fallo F, Dessi-Fulgheri P, Pistorello M, Lanari A, Paci VM, et al. Local renin-angiotensin system in human adrenals and aldosteronomas. *Hypertension* 1992; 19: 702-7





## Partire bene è meglio.....

### Introduzione

Se da un lato l'incidenza di parto pretermine rimane immutata da almeno 50 anni ed è in forte aumento negli Stati Uniti d'America<sup>[1]</sup> a causa dei miglioramenti culturali e tecnologici della neonatologia e della crescente collaborazione tra Neonatologi ed Ostetrici, la sopravvivenza dei neonati fortemente pretermine è drammaticamente migliorata<sup>[2] [3] [4]</sup>. Questa aumentata sopravvivenza ci impone di affrontare il problema della elevata suscettibilità degli organi del pretermine al danno infiammatorio, nutrizionale o farmacologico che si traducono spesso in arresto o rallentamento della crescita e della funzione di vari organi ed apparati<sup>[5] [6] [7] [8] [9]</sup>. Sebbene quasi tutti gli organi ne risultino colpiti particolarmente sensibili risultano essere il cervello<sup>[10]</sup> ed il polmone<sup>[11]</sup>. Per le problematiche sopra descritte e per i costi molto elevati della terapia intensiva continua ad esserci un forte dibattito su costo beneficio della terapia intensiva neonatale, soprattutto per i neonati pretermine con età gestazionali molto basse<sup>[12]</sup>. Ciononostante i clinici devono confrontarsi con un numero sempre maggiore di pretermine che sopravvivono e necessitano conoscenze delle problematiche di questi pazienti e del loro impatto sulle famiglie e sulla società. Commenteremo in breve una serie di outcomes problematici nelle aree del neurosviluppo, scolarità, comportamento, problemi psico-sociali, di crescita e di salute nel senso più generale del termine.

I neonati pretermine tra le 32 e le 36 settimane di gestazione sono circa 5 volte più numerosi dei quelli nati prima della 32 settimana di gravidanza tuttavia poco si conosce sul loro stato di salute in quanto ritenuti a basso rischio<sup>[13]</sup>. Se si confrontano i dati di mortalità e di morbilità di questa categoria tuttavia questi risultano essere molto più elevati di quelli del neonato a termine<sup>[14-16]</sup>. Uno studio britannico riporta che pretermine dalle 32 alle 35 settimane gestazionali, quando valutati dai loro insegnanti a 7 anni, avevano più difficoltà motorie, di linguaggio, di scrittura, di matematica, di comportamento e di educazione fisica<sup>[17]</sup>. Da questi dati deriva la posizione dei Neonatologi-Pediatri secondo i quali non appare in nessun modo giustificato anticipare, in assenza di una forte motivazione clinica, il termine della gravidanza prima della 39 settimana di gestazione.

Letture tenute nell'Aula Magna d'Ateneo nella Settimana introduttiva alla Facoltà il 30 settembre 2008.

Nei neonati con prematurità grave al di sotto delle 32 settimane di gestazione, con (i) la scoperta che la terapia corticosteroidica somministrata alla gestante induce una forte accelerazione della maturazione fetale<sup>[18]</sup>, con (ii) l'avvento della ventilazione meccanica e della terapia sostitutiva con surfactant<sup>[19]</sup> e con (iii) un accesso più sistematico alle cure intensive neonatali<sup>[20]</sup>, la sopravvivenza dei pretermine e particolarmente di quelli con età gestazionale sotto le 28 settimane è andata drammaticamente migliorando specie negli anni 90<sup>[21]</sup>. Esistono differenze tra nazioni e tra regioni in termini di sopravvivenza e di complicanze nella cura dei pretermine. Queste differenze sono in parte spiegate dalla qualità delle cure offerte (si prenatali che postnatali) ed in parte dalla scelta in alcune nazioni o realtà di limitare le cure intensive neonatali. Uno studio svedese riporta che l'approccio interventistico ha portato ad una aumentata sopravvivenza senza un aumento di morbilità<sup>[22]</sup> anche se l'esperienza olandese sembra essere diversa<sup>[23]</sup>. Molti studi hanno dimostrato vantaggi in termini di mortalità, morbilità e outcome della regionalizzazione delle cure del pretermine<sup>[24] [25]</sup> e del trasferimento della gestante piuttosto del trasferimento dopo la nascita<sup>[26]</sup>. Mortalità e morbilità dei pretermine con età gestazionale molto bassa risultano inferiori nel caso di nascita in un centro di III livello rispetto al nascere in strutture di livello inferiore<sup>[27] [28] [29]</sup> e migliori risultati si ottengono nei centri di grosse dimensioni che consentono sufficiente casistica per il mantenimento delle competenze del personale sanitario<sup>[30]</sup>. Purtroppo persistono differenze su mortalità, morbilità ad anche di outcome in relazione alla razza anche all'interno della stessa nazione<sup>[31, 32]</sup>.

### Sequele neurointellettive

La condizione più nota di problema neurointellettivo del neonato è la paralisi cerebrale, tuttavia molto importanti sono anche il ritardo mentale e le alterazioni neurosensoriali come i deficit visivi e auditivi. Ci possono essere anche ritardi di sviluppo che non sono in genere classificati come alterazioni vere e proprie. Purtroppo a tutt'oggi non esistono delle classificazioni delle disabilità infantili che siano ben codificate e ciò rende il confronto delle casistiche particolarmente difficile<sup>[33] [34]</sup>. Si stima tuttavia che una morbilità "significativa" sia presente dal 10 al 25% dei neonati fortemente pretermine con le percentuali più alte alle età gestazionali più basse. A questo riguardo si deve tener presente che sequele neurointellettive sono pre-





senti purtroppo a tutte le età gestazionali e che il 4% dei soggetti arruolati da Dyle et Al. come gruppo di controllo per lo studio dello stato neurointellettivo dei pretermine di bassissima età gestazionale avevano pure importanti disabilità a 2 anni<sup>[35]</sup>. La paralisi cerebrale è generalmente usata come un indicatore di qualità delle cure, tuttavia va tenuto presente che questa è influenzata dalle caratteristiche di popolazione, dalla aggressività della cura e dall'utilizzo dei farmaci steroidei. Sebbene la percentuale dei neonati con paralisi cerebrale sia inversamente correlata con l'età gestazionale con punte del 14% per i neonati di 23 e 24 settimane<sup>[36]</sup> i casi di paralisi cerebrale nei neonati a termine o modicamente pretermine sono numericamente più frequenti dei casi dei neonati con prematurità grave. Gli studi sulla prevalenza della paralisi cerebrale sono controversi, talora sono riportati aumenti, talora non variazioni significative altre volte diminuzioni di prevalenza. I dati ottenuti in 16 centri europei dal 1980 al 1996 sono incoraggianti<sup>[37]</sup> con una prevalenza riportata dal 60,6 per 1000 nascite nel 1980 e ridottasi al 39,5 per 1000 nascite 1996. Questa diminuzione è stata riscontrata anche nei neonati fortemente pretermine. Oltre alla paralisi cerebrale i neonati pretermine hanno anche una incidenza elevata di alterazioni motorie minori e problemi di scarsa coordinazione<sup>[38]</sup> <sup>[39]</sup>. Si è anche evidenziato in anni recenti che neonati pretermine con intelligenza normale e senza paralisi cerebrale possono presentare delle difficoltà motorie sia marcate che fini<sup>[40]</sup>. Difficoltà cognitive e prestazioni scolastiche ridotte sono state evidenziate in tutte le casistiche<sup>[41]</sup> Saigal et Al. hanno dimostrato che tra i pretermine con un peso neonatale inferiore a 750 grammi ben il 72% aveva difficoltà scolastiche, la percentuale si riduceva al 53% per i pretermine con peso neonatale tra 750 e 1000 grammi ed era del 13% per i neonati di peso normale nati al termine della gravidanza<sup>[42]</sup>. Queste difficoltà si rincontravano anche in coloro che non avevano patologia neurosensoriale ed avevano intelligenza normale ed erano più frequenti nei maschi. Una maggiore vulnerabilità dei maschi è riportata in vari lavori<sup>[43]</sup>.

#### Sequele comportamentali

Nei pretermine si riscontrano alterazioni in varie aree cognitive come l'attenzione, l'elaborazione visiva, la prestazione scolastica e le cosiddette "executive functions". Le executive functions sono la capacità di mettere in pratica quanto pensato e voluto e sono

importanti per il comportamento, il controllo emozionale e la socializzazione. Anderson et Al. hanno riportato<sup>[44]</sup> <sup>[45]</sup> che i neonati pretermine di peso estremamente basso quando valutati all'età di 8 anni e confrontati con i neonati a termine avevano punteggi più bassi di quoziente intellettivo e di tutti gli indicatori delle executive functions. Questo deficit appare particolarmente specifico per i pretermine da persistere anche dopo la correzione (normalizzazione statistica) per il quoziente intellettivo<sup>[46]</sup>. Dai pochi lavori esistenti sulla valutazione dei pretermine che raggiungono l'età adulta sembra che gli svantaggi ben documentati in età pediatrica persistano anche successivamente<sup>[42]</sup> <sup>[47]</sup> <sup>[48]</sup>. Due considerazioni a questo punto devono essere fatte: queste alterazioni sono sicuramente e profondamente influenzate/moderate da fattori genetici ed ambientali come lo stato socioeconomico, il livello di scolarità dei genitori, il vivere in una famiglia con due genitori accanto e anche a fattori sociali e razziali<sup>[49]</sup>. Alcuni lavori mettono poi in relazione la crescita prima e la nutrizione prima e dopo la nascita con lo sviluppo neurointellettivo<sup>[50]</sup> <sup>[51]</sup>. È interessante che il quoziente intellettivo a 7 anni ed il livello di scolarità raggiunto nell'età adulta correlino con il peso neonatale anche nel caso dei neonati a termine con peso neonatale normale<sup>[52]</sup> <sup>[53]</sup>. Il rischio di problemi comportamentali come il deficit di attenzione con iperattività è aumentato nella prematurità grave di 2-4 volte<sup>[54]</sup> e sembra essere un dato presente in quasi tutte le casistiche in associazione o meno con un deficit di sviluppo neurointellettivo. I pretermine sembrano presentare eccesso di timidezza, ansia e mancanza di socievolezza. I genitori riportano problemi di iperattività con deficit di attenzione valutando i loro figli pretermine quando adolescenti, ma gli stessi soggetti non percepiscono se stessi come differenti dai coetanei<sup>[55]</sup>. In molti studi i pretermine raggiungono un livello di scolarità solo lievemente inferiore ai controlli nati a termine e nati con peso normale<sup>[56]</sup> <sup>[57]</sup>. Nonostante la frequenza più alta di disabilità durante l'età pediatrica, la grande maggioranza dei pretermine in età adulta, mostra un recupero sorprendentemente buono nell'adattarsi alle funzioni dell'età adulta con risultati superiori alle aspettative.

#### L'apparato respiratorio

La patologia più frequente che colpisce l'apparato respiratorio del pretermine di bassa età gestazionale è la displasia broncopolmonare o BPD della letteratura anglosassone (Bronchopulmonary Dysplasia). Questa







condizione che è caratterizzata da una insufficienza respiratoria cronica<sup>[11]</sup> può colpire fino al 40-50% dei pretermine nati a 24-25 settimane di gestazione<sup>[2]</sup>, riducendosi al 2-5% per i neonati tra 28 e 32 settimane gestazionali<sup>[58]</sup>. Da un punto di vista fisiopatologico la displasia broncopolmonare è caratterizzata da arresto dello sviluppo polmonare e del processo di alveolarizzazione<sup>[5]</sup> a cui si associa un grado variabile di fibrosi polmonare. Sia l'arresto di alveolarizzazione che la fibrosi sono state messe in relazione allo stato infiammatorio che può essere ad insorgenza prenatale (corioamnionite) e/o postnatale (danno da ventilazione meccanica, tossicità da ossigeno, infezioni da patogeni). Clinicamente questa condizione può necessitare di ossigenoterapia di lunga durata (spesso per settimane o mesi dopo la dimissione ospedaliera) e comporta ospedalizzazioni ripetute per infezioni respiratorie ricorrenti<sup>[59]</sup> <sup>[60]</sup>. In età pediatrica la funzione polmonare nei pretermine con BPD rimane alterata<sup>[61, 62]</sup> tuttavia raggiunta l'età scolare non vi sono più differenze marcate rispetto ai neonati nati a termine. In uno studio, raggiunta l'età di 19 anni, le prove di funzionalità respiratoria sono risultate nettamente migliorate<sup>[63]</sup>. I pazienti con BPD potrebbero avere un rapido declino della funzione polmonare con il progredire dell'età<sup>[64]</sup> e questa situazione dovrà essere attentamente valutata ed i fattori di rischio eliminati fin dall'infanzia.

#### Crescita staturale-ponderale

La crescita risulta ridotta nei pretermine almeno fino all'età puberale<sup>[65]</sup> <sup>[66-68]</sup> <sup>[69]</sup> quando la disparità con i neonati di normale peso alla nascita e nati al termine della gravidanza si riduce, anche se permane<sup>[70]</sup> <sup>[71]</sup> <sup>[72]</sup> <sup>[73, 74]</sup>. Questa condizione è causa di grande ansietà per i genitori e talora di stimolazioni farmacologiche improprie per ridurre il deficit staturale. I pretermine da adulti hanno una dimensione corporea (espressa in unità di deviazioni standard) uguale o lievemente inferiore a quello dei loro genitori<sup>[75]</sup> <sup>[76]</sup>. Il fatto che si verifichi un deficit di crescita nell'infanzia e vi sia successivamente un recupero durante l'adolescenza pone il pretermine a rischio di malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2<sup>[77]</sup> <sup>[78]</sup>.

#### Pressione arteriosa e crescita del sistema vascolare

Sempre più studi riportano un aumento di pressione arteriosa nei pretermine durante età pediatrica<sup>[79]</sup> <sup>[80, 81]</sup> <sup>[82]</sup>. Se da un lato è del tutto plausibile che alla

scarsa crescita somatica si associ una crescita ridotta del sistema vascolare<sup>[83]</sup> non è chiara la fisiopatologia di questa condizione. Ci sono indicazioni altresì di una funzione endoteliale ridotta e di un ridotto numero di nefroni che potrebbe contribuire all'ipertensione.

#### Patologia oculare

La retinopatia della prematurità continua ad essere una delle patologie più importanti nei pretermine nati sotto la 26 settimana di gestazione. Dagli anni 90 si è verificata una marcata e progressiva riduzione della incidenza di cecità per questa condizione che è scesa da circa l'8-10% prima dell'avvento della crioterapia a meno del 3%<sup>[84]</sup> <sup>[85]</sup> <sup>[86]</sup> <sup>[87]</sup>. L'età gestazionale alla nascita è molto importante con un'incidenza del 1-2% a 26-27 settimane di gestazione e del 4-8% a 23-25 settimane<sup>[88]</sup> <sup>[34]</sup> <sup>[89]</sup>. Con lo stretto controllo della ossigenoterapia la condizione si sta facendo sempre più rara. La miopia e l'ipermetropia si riscontrano in almeno il 25% dei neonati nati prima delle 28 settimane<sup>[90, 91]</sup>. Una percentuale intorno al 25% dei neonati nati sotto le 26 settimane porta gli occhiali contro circa il 4% dei neonati nati al termine di gravidanza<sup>[34]</sup>. I problemi visivi e la necessità di occhiali permangono durante l'adolescenza<sup>[70]</sup> e nell'età adulta<sup>[92]</sup>. Sono riportate anche alte percentuali di distacchi retinici (4-5%) nell'adolescenza<sup>[92]</sup>.

#### Patologia dell'udito

Le alterazioni dell'udito hanno una frequenza abbastanza costante nelle varie statistiche, intorno al 3-5%<sup>[84]</sup> <sup>[86]</sup> <sup>[93]</sup>. La frequenza appare dipendere essenzialmente dalla definizione e dalla età in cui il deficit è indagato. Per i neonati nati prima della 26 settimana l'ipoacusia grave (che necessita di ausili) è del 6% e l'ipoacusia lieve o media del 4% essendo del 1% nei controlli nati a termine<sup>[34]</sup>. Da adulti solo l'1.3% dei neonati pretermine di peso estremamente basso alla nascita porta protesi acustiche in confronto al 1% dei controlli<sup>[92]</sup>. Il problema più spesso è però quello di un disturbo a livello del sistema nervoso centrale nella discriminazione e della elaborazione del segnale acustico<sup>[94]</sup> <sup>[95]</sup>. Ciò comporta uno svantaggio da un punto di vista linguistico e del profitto scolastico<sup>[46]</sup>.

#### La prognosi da un punto di vista funzionale

Negli ultimi anni c'è la tendenza ad esprimere la funzionalità e la prognosi dei neonati non tanto da un punto





di vista descrittivo (anatomico o fisiologico) quanto nel riferire la capacità o meno di portare a termine le funzioni essenziali nella vita quotidiana, come camminare vedere, sentire etc. I dati, seppure quando espressi con questa prospettiva, appaiono più favorevoli e ribadiscono limiti importanti di funzionalità sia nell'infanzia che nell'adolescenza<sup>[88] [70, 96] [97]</sup>. Vi è anche una aumentata incidenza di affezioni croniche<sup>[88] [70] [96]</sup> che persistono nell'età adulta<sup>[92] [98]</sup>.

### Effetto sulla famiglia

Gli effetti della prematurità e delle sue conseguenze hanno dei risvolti emozionali importantissimi sulla famiglia<sup>[99] [100] [101]</sup>. Questi sono massimi nei primi mesi ed importanti nei primi due anni di vita. Dopo i due anni lo stress dei genitori si riduce e diventa simile a quello dei genitori dei neonati a termine<sup>[99] [101] [102]</sup>.

### Conclusioni

La sopravvivenza dei neonati e soprattutto di quelli pretermine è aumentata in maniera considerevole negli ultimi decenni e nuove sfide si aprono all'orizzonte in quanto necessitano informazioni mediche su come gestire questi pazienti non solo nella fase acuta della loro degenza ospedaliera ma anche successivamente alla dimissione ospedaliera, durante l'infanzia, l'adolescenza e fino all'età adulta. Mancano a tutt'oggi informazioni sullo stato di salute degli adulti pretermine dopo l'età di 30-40 anni. Se da un lato ci sono dati non rassicuranti per i nati di 1 o 2 decenni fa è altrettanto vero che i continui miglioramenti assistenziali rendono le casistiche anche di un solo decennio fa obsolete. Questa area della Pediatria-Neonatologia ha bisogno di competenze specifiche che sono a tutt'oggi mancanti. Si dovranno integrare la cura dei vari specialisti tra cui, il neonatologo, l'ostetrico, il pediatra, il neurologo, il neuroradiologo, il pneumologo, il cardiologo, l'oculista, l'audiologo, l'ortopedico, il fisiatra, fisioterapista e lo psicologo. Servirà la ricerca per capire quanta parte delle alterazioni di cui soffrono i neonati pretermine derivino da condizioni non favorevoli in utero che quindi precedono il parto o quanto avvenga dopo il parto. I fenomeni infiammatori pre e postnatali potrebbero risultare molto importanti nel condizionare le potenzialità di crescita e sviluppo dei pretermine. Su un fronte più clinico serviranno competenze specifiche per neurologia, diabete ipertensione obesità, auxologia, nutrizione, medicina della sport non-

ché di epidemiologia. Nella Regione Marche sono circa 250 i nuovi pazienti che ogni anno dovranno ricevere questo tipo di valutazioni ed eventuali interventi. Deve aumentare la consapevolezza di queste problematiche che coinvolgono centinaia di nuovi nati ogni anno per le quali si dovranno affinare le competenze cliniche e garantire l'insegnamento.

### Bibliografia

1. Goldenberg, R.L., et al., Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008. 371(9606): p. 75-84.
2. Fanaroff, A.A., et al., Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 196(2): p. 147 e1-8.
3. Field, D.J., et al., Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *Brit Med J*, 2008. 336(7655): p. 1221-3.
4. Buglia, R., et al., Survival rates in very preterm babies in the Marche region. *Brit Med J*, 2008 Jun 13; 336(7655/1221, 2008. (letter).
5. Jobe, A.J., The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatr Res*, 1999. 46(6): p. 641-643.
6. Inder, T.E., et al., Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*, 2005. 115(2): p. 286-94.
7. Huppi, P.S., Nutrition for the brain: commentary on the article by Isaacs et al. on page 308. *Pediatr Res*, 2008. 63(3): p. 229-31.
8. Huppi, P., S. Sizonenko, and M. Amato, Lung disease and brain development. *Biol Neonate*, 2006. 89(4): p. 284-97.
9. Murphy, B.P., et al., Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*, 2001. 107(2): p. 217-21.
10. Rees, S. and T. Inder, Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev*, 2005. 81(9): p. 753-61.
11. Jobe, A.H. and E. Bancalari, Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med*, 2001. 163(7): p. 1723-9.
12. Bartels, D.B. and C.F. Poets, The search for objective criteria at the limit of viability. *Neonatology*, 2008. 93(3): p. 193-6.
13. Kramer, M.S., et al., The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *Jama*, 2000. 284(7): p. 843-9.
14. Wang, M.L., et al., Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*, 2004. 114(2): p. 372-6.
15. Kinney, H.C., The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol*, 2006. 30(2): p. 81-8.
16. Escobar, G.J., et al., Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006. 91(4): p. F238-44.
17. Huddy, C.L., A. Johnson, and P.L. Hope, Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001. 85(1): p. F23-8.
18. Roberts, D. and S. Dalziel, Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. 3: p. CD004454.
19. Soll, R.F., Surfactant treatment of the very preterm infant. *Biol Neonate*, 1998. 74 Suppl 1: p. 35-42.
20. Gultom, E., et al., Changes over time in attitudes to treatment and survival rates for extremely preterm infants (23-27 weeks' gestational age). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1997. 37(1): p. 56-8.
21. Doyle, L.W., et al., Why do preterm infants die in the 1990s? *Med*





- J Aust, 1999. 170(11): p. 528-32.
22. Hakansson, S., et al., Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics*, 2004. 114(1): p. 58-64.
23. den Ouden, A. and S. Anthony, Death rates in very premature babies. [overlevingskans van zeer immature pasgeborenen in Nederland]. *Tijdschr Kindergeneeskd*, 2000. 68: p. 241-46.
24. Saigal, S., et al., Decreased disability rate among 3-year-old survivors weighing 501 to 1000 grams at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared with 1977 to 1980. *J Ped*, 1989. 114: p. 839-846.
25. McCormick, M.C., S. Shapiro, and B.H. Starfield, The regionalization of perinatal services. Summary of the evaluation of a national demonstration program. *Jama*, 1985. 253(6): p. 799-804.
26. Doyle, L.W., Changing availability of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades. *Med J Aust*, 2004. 181(3): p. 136-9.
27. Cifuentes, J., et al., Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics*, 2002. 109(5): p. 745-51.
28. Finnstrom, O., et al., The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW9 infants, Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr*, 1997. 86: p. 503-11.
29. Tommiska, V., et al., A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics*, 2001. 107(1): p. E2.
30. Phibbs, C.S., et al., Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 2007. 356(21): p. 2165-75.
31. Allen, M.C., et al., Racial differences in temporal changes in newborn viability and survival by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2000. 14(2): p. 152-8.
32. Alexander, G.R., M.D. Kogan, and J.H. Himes, 1994-1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender. *Matern Child Health J*, 1999. 3(4): p. 225-31.
33. Wood, N.S., et al., Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(6): p. 378-84.
34. Marlow, N., et al., Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 2005. 352(1): p. 9-19.
35. Doyle, L.W., Neonatal intensive care at borderline viability—is it worth it? *Early Hum Dev*, 2004. 80(2): p. 103-13.
36. Hagberg, B., et al., Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr*, 2001. 90(3): p. 271-7.
37. Platt, M.J., et al., Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet*, 2007. 369(9555): p. 43-50.
38. Goyen, T.A., K. Lui, and R. Woods, Visual-motor, visual-perceptual, and fine motor outcomes in very-low-birthweight children at 5 years. *Dev Med Child Neurol*, 1998. 40(2): p. 76-81.
39. Hadders-Algra, M., Two distinct forms of minor neurological dysfunction: perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. *Dev Med Child Neurol*, 2002. 44(8): p. 561-71.
40. Davis, N.M., et al., Developmental coordination disorder at 8 years of age in a regional cohort of extremely-low-birthweight or very preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, 2007. 49(5): p. 325-30.
41. Saigal, S., et al., School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics*, 2003. 112(4): p. 943-50.
42. Saigal, S., et al., School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics*, 2000. 105(2): p. 325-31.
43. Wood, N.S., et al., The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005. 90(2): p. F134-40.
44. Anderson, P.J. and L.W. Doyle, Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics*, 2004. 114(1): p. 50-7.
45. Anderson, P. and L.W. Doyle, Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Jama*, 2003. 289(24): p. 3264-72.
46. Taylor, H.G., et al., Longitudinal outcomes of very low birth weight: neuropsychological findings. *J Int Neuropsychol Soc*, 2004. 10(2): p. 149-63.
47. Hack, M., et al., Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 2002. 346(3): p. 149-57.
48. Lefebvre, F., E. Mazurier, and R. Tessier, Cognitive and educational outcomes in early adulthood for infants weighing 1000 grams or less at birth. *Acta Paediatr*, 2005. 94(6): p. 733-40.
49. Aylward, G.P., Prediction of function from infancy to early childhood: implications for pediatric psychology. *J Pediatr Psychol*, 2004. 29(7): p. 555-64.
50. Lucas, A., et al., Early diet in preterm babies and development status in infancy. *Arch Dis Child*, 1989. 64: p. 1570-1578.
51. Ehrenkranz, R.A., et al., Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2006. 117(4): p. 1253-61.
52. Matte, T.D., et al., Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. *Brit Med J*, 2001. 323(7308): p. 310-4.
53. Richards, M., et al., Birth weight and cognitive function in the British 1946 birth cohort: longitudinal population based study. *Brit Med J*, 2001. 322(7280): p. 199-203.
54. Delobel-Ayoub, M., et al., Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics*, 2006. 117(6): p. 1996-2005.
55. Saigal, S., et al., Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics*, 2003. 111(5 Pt 1): p. 969-75.
56. Cooke, R.W., Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Arch Dis Child*, 2004. 89(3): p. 201-6.
57. Ericson, A. and B. Kallen, Very low birthweight boys at the age of 19. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998. 78(3): p. F171-4.
58. Darlow, B.A., A.E. Cust, and D.A. Donoghue, Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. 88(1): p. F23-8.
59. Doyle, L.W., G. Ford, and N. Davis, Health and hospitalizations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol*, 2003. 8(2): p. 137-45.
60. Escobar, G.J., et al., Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 1999. 104(1): p. e2.
61. Kirkby, J., et al., The EPICure study: comparison of pediatric spirometry in community and laboratory settings. *Pediatr Pulmonol*, 2008. 43(12): p. 1233-41.
62. Broughton, S., et al., Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch Dis Child*, 2007. 92(9):







- p. 776-80.
63. Doyle, L.W., et al., Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*, 2006. 118(1): p. 108-13.
64. Baraldi, E. and M. Filippone, Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*, 2007. 357(19): p. 1946-55.
65. Finnstrom, O., et al., Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr*, 1998. 87(10): p. 1055-60.
66. Kitchen, W.H., et al., Very low birth weight and growth to age 8 years. II: Head dimensions and intelligence. *Am J Dis Child*, 1992. 146(1): p. 46-50.
67. Kitchen, W.H., et al., Very low birth weight and growth to age 8 years. I: Weight and height. *Am J Dis Child*, 1992. 146(1): p. 40-5.
68. Hack, M., B. Weissman, and E. Borawski-Clark, Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996. 150(11): p. 1122-9.
69. Wood, N.I. and A.J. Morton, Chronic lithium chloride treatment has variable effects on motor behaviour and survival of mice transgenic for the Huntington's disease mutation. *Brain Res Bull*, 2003. 61(4): p. 375-83.
70. Saigal, S., et al., Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*, 2001. 108(2): p. 407-15.
71. Saigal, S. and L.W. Doyle, An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*, 2008. 371(9608): p. 261-9.
72. Farooqi, A., et al., Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*, 2006. 118(5): p. e1452-65.
73. Powls, A., et al., Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1996. 75(3): p. F152-7.
74. Ford, G.W., et al., Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000. 154(8): p. 778-84.
75. Doyle, L.W., et al., Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child*, 2004. 89(4): p. 347-50.
76. Saigal, S., et al., Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res*, 2006. 60(6): p. 751-8.
77. Barker, D.J., The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*, 1995. 25(7): p. 457-63.
78. Finken, M.J., et al., Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res*, 2006. 59(4 Pt 1): p. 604-9.
79. Doyle, L.W., et al., Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics*, 2003. 111(2): p. 252-7.
80. Keijzer-Veen, M.G., et al., Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics*, 2005. 116(3): p. 725-31.
81. Bracewell, M.A., et al., The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008. 93(2): p. F108-14.
82. Hack, M., et al., Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatr Res*, 2005. 58(4): p. 677-84.
83. Norman, M., Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr*, 2008. 97(9): p. 1165-72.
84. Hintz, S.R., et al., Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics*, 2005. 115(6): p. 1645-51.
85. Wilson-Costello, D., et al., Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*, 2005. 115(4): p. 997-1003.
86. Doyle, L.W. and P.J. Anderson, Improved neurosensory outcome at 8 years of age of extremely low birthweight children born in Victoria over three distinct eras. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005. 90(6): p. F484-8.
87. Chow, L.C., K.W. Wright, and A. Sola, Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*, 2003. 111(2): p. 339-45.
88. Farooqi, A., et al., Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*, 2006. 118(5): p. e1466-77.
89. Vohr, B.R., et al., Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*, 2005. 116(3): p. 635-43.
90. O'Connor, A.R., et al., Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol*, 2002. 120(6): p. 767-73.
91. O'Connor, A.R., et al., Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2002. 109(1): p. 12-8.
92. Saigal, S., et al., Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics*, 2007. 119(3): p. e562-73.
93. Vohr, B.R., et al., Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*, 2005. 116: p. 635-643.
94. Davis, N.M., et al., Auditory function at 14 years of age of very-low-birthweight. *Dev Med Child Neurol*, 2001. 43(3): p. 191-6.
95. Therien, J.M., et al., Altered pathways for auditory discrimination and recognition memory in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, 2004. 46(12): p. 816-24.
96. Hack, M., et al., Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s. *Jama*, 2005. 294(3): p. 318-25.
97. Hack, M., et al., Functional limitations and special health care needs of 10- to 14-year-old children weighing less than 750 grams at birth. *Pediatrics*, 2000. 106(3): p. 554-60.
98. Hack, M., et al., Self-perceived health, functioning and well-being of very low birth weight infants at age 20 years. *J Pediatr*, 2007. 151(6): p. 635-41, 641 e1-2.
99. Singer, L.T., et al., Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *Jama*, 1999. 281(9): p. 799-805.
100. Cronin, C.M., et al., The impact of very low-birth-weight infants on the family is long lasting. A matched control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995. 149(2): p. 151-8.
101. Taylor, H.G., et al., Long-term family outcomes for children with very low birth weights. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001. 155(2): p. 155-61.
102. Taylor GO, A.J., Warnick GR, Adolphson JL, McFarlane H, Sullivan DR, West CE, Sri\_Hari V, Edwards R., Studies of Lipoproteins and fatty acids and cord blood of two racial groups in Trinidad. *Lipids* 22: 173-177, 1987, 1987.
103. Drotar, D., et al., The impact of extremely low birth weight on the families of school-aged children. *Pediatrics*, 2006. 117(6): p. 2006-13.







sede di legittimità", in quanto le norme deontologiche non sono leggi<sup>3</sup>.

Deontologia è un termine di derivazione greca dal significato di "studio dei doveri" (deon-deontos significa letteralmente "dovere" e logos, "studio, scienza").

Ai fini pratici e didattici, la deontologia altro non è che l'ordinata raccolta di principi etici (talora trasfusi anche nelle norme aventi valore legale) che il professionista sanitario deve tenere presenti nel rapporto con il malato, con i familiari di questo, con i propri colleghi, con gli Enti che erogano prestazioni sanitarie ed assistenziali, con lo Stato; essi inoltre forniscono una guida per affrontare i risvolti etici di problemi particolarmente delicati quali, ad esempio, la sperimentazione di farmaci, le cure palliative, l'interruzione di gravidanza.

La deontologia vive in armonia con l'etica e ne costituisce una sorta di specializzazione, giacché prescrive al professionista sanitario regole che riflettono valori etico-morali della professione.

Esistono tuttavia delle differenze: la norma deontologica impone il rispetto di quei comportamenti riportati in forma scritta nel relativo codice; quella etica non è codificata, né impone determinate condotte ma deriva dalla stessa riflessione sui valori morali cui deve ispirarsi il comportamento pratico. Se la norma deontologica viene violata, il sanitario andrà incontro ad una sanzione disciplinare; la norma etica invece non impone né costringe taluno a comportarsi in un certo modo. L'etica come scienza non è altro che ricerca speculativa (e quindi filosofica) della soluzione "buona" di un dato problema; essa è costituita dall'insieme di quelle norme e quei principi morali che concernono non solo un gruppo sociale o professionale, come nel caso appunto del Codice Deontologico per i professionisti sanitari, ma che si estendono, in quanto principi che hanno un valore generale o universale, a tutta la società o all'intera umanità.

Le norme etiche (da etos, costume) sono perciò anche in rapporto con la tradizione, la cultura, il costume e la storia della società che le esprime, oltre che con la religione e le acquisizioni scientifiche. L'etica costituisce un punto d'incontro tra discipline e operatori diversi: medici, educatori professionali, sociologi, psicologi, biologi, antropologi, filosofi, giuristi. La deontologia medica e delle professioni sanitarie non mediche altro non è che una derivazione dell'etica applicata ai problemi della medicina ed in particolare della professione del medico e del professionista della salute.

<sup>3</sup> Cass. Civ., sezione III, 20/02/2001, n. 2469.

La divaricazione, possibile, fra condotta giuridicamente o deontologicamente lecita e quella eticamente o moralmente corretta appare in molti casi evidente: ad esempio in materia di aborto, di procreazione assistita, di eutanasia e di accanimento terapeutico, di trattamenti su minori, di segreto professionale, di sperimentazione medica.

Il Codice Deontologico si pone in questi casi come principale mediatore fra le esigenze del diritto e quelle della stessa coscienza del professionista della salute. D'altra parte specie su questioni di estrema attualità (si pensi ad esempio agli esperimenti in materia di genetica umana, la clonazione, la sperimentazione ed impiego di cellule staminali, i trattamenti di fine vita, il testamento biologico) sia le norme deontologiche sia quelle giuridiche non appaiono spesso in linea con il progresso scientifico e tecnologico.

In tali casi, ai fini di una condotta moralmente corretta nei casi concreti, non possono che giungere in soccorso i valori etici. Un buon professionista della salute, d'altra parte, non è mai un semplice contenitore ed esecutore dei principi tecnici dell'arte. In particolare nel rapporto con il paziente, ogni professionista sanitario deve commisurare la propria condotta al superiore rispetto del valore e della dignità dell'altro in quanto "persona", delle sue esigenze anche di ordine spirituale e dei suoi fondamentali diritti.

I Codici Deontologici delle professioni sanitarie non mediche trovano un richiamo diretto in due leggi dello Stato: la legge 42/1999<sup>4</sup> e la legge 251/2000<sup>5</sup>.

In particolare la legge 26 febbraio 1999, n. 42, che tra le altre innovazioni apportate ha abolito il mansionario, all'art. 1 precisa che "il campo proprio di attività e di responsabilità sanitarie (...) è rappresentato dai contenuti degli specifici codici deontologici". Questo contribuisce a rendere il Codice Deontologico sempre più uno strumento reale e un riferimento concreto per la professione.

Un Codice Deontologico, come corpo di regole che i professionisti della salute si autoimpongono rispetto ai doveri professionali, rappresenta:

<sup>4</sup> Legge 26 febbraio 1999, n. 42: "Disposizioni in materia di professioni sanitarie". Pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 50 del 2 marzo 1999.

<sup>5</sup> Legge 10 agosto 2000, n. 251: "Disciplina delle professioni sanitarie infermieristiche, tecniche, della riabilitazione, della prevenzione, nonché della professione ostetrica". Pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 208 del 6 settembre 2000.







- una guida per affrontare situazioni cliniche problematiche, pur non essendo un ricettario, o un mansionario. Esistono infatti, nella pratica quotidiana, fattori che rendono non standardizzata l'assistenza e che sono inoltre motivo di complessità: le caratteristiche individuali dei pazienti e delle loro patologie, la crescente complessità degli atti sanitari, la molteplicità dei ruoli professionali, le caratteristiche delle strutture, le politiche sanitarie;

- uno strumento di crescita professionale e di stimolo al confronto, alla riflessione e allo sviluppo della produzione di documenti all'interno di aree assistenziali specifiche;

- un collante per i professionisti di cui contribuisce a chiarirne l'identità di gruppo.

Vi sono alcuni principi guida che sono presenti e sostengono ogni codice deontologico:

- l'autonomia: ovvero il rispetto per l'autodeterminazione del paziente ed il suo coinvolgimento nelle decisioni che lo riguardano;

- la beneficiabilità: orientamento al bene del paziente secondo i suoi valori e il suo interesse;

- la non maleficità: evitamento di quanto è in grado di nuocere o danneggiare il paziente;

- la giustizia/equità: opposizione a discriminazioni e ingiustizie e promozione di un'equa distribuzione delle risorse.

Tutte le professioni sanitarie, anche quelle non riunite in Ordini/Collegi (come i Dietisti, i Logopedisti, gli Oftalmologi-Ortottisti, i Tecnici di Neurofisiopatologia) sono dotate di un preciso codice deontologico che le disciplina, ad eccezione del Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva, del Tecnico di Riabilitazione Psichiatrica, del Tecnico della Fisiopatologia Cardiocircolatoria e Perfusionazione Cardiovascolare, del Tecnico della Prevenzione nell'Ambiente e nei Luoghi di Lavoro, del Massaggiatore Capo Bagnino stabilimenti idroterapici e dell'Odontotecnico; l'Igienista Dentale ha sostituito il codice deontologico con un "decalogo".

Vi sono molti contenuti condivisi nei codici di tutte queste professioni sanitarie. Esistono tuttavia anche alcune differenze. Tutti i codici richiamano, ad esempio, il concetto dell'osservanza vincolante alle norme del codice deontologico, precetto fondamentale per la "qualifica" di professionista. Il codice dell'Infermiere è quello che prevede ed evidenzia "cosa il cittadino può attendersi dal professionista Infermiere".

In altri due codici (Ostetrico e Tecnici di Neurofisiopatologia) si enuncia un principio che riporta a criteri legali più generali: l'ignoranza delle regole sta-

bilite dal codice non esime dal comportamento prescritto e non evita al Professionista le sanzioni previste.

In tutti i codici delle Professioni sanitarie, con vari distinguo, è possibile riscontrare la trattazione dei seguenti temi: identificazione del professionista e descrizione delle specifiche competenze; sanzioni per inosservanza delle norme; principi etici della professione; tutela del cittadino - utente-paziente; ruolo delle conoscenze scientifiche nella pratica professionale; necessità formazione permanente; riservatezza e segreto; correttezza onorario; rispetto della privacy; esercizio abusivo della professione; rapporti con i colleghi; rapporti con gli altri professionisti della salute; autonomia professionale (non prevista dai Dietisti); contrasti con l'istituzione (non previsti dai Dietisti e dai Tecnici Sanitari di Radiologia Medica); condotta di fronte a carenze o disservizi (non prevista da Dietisti, Ortottisti, Logopedisti, Fisioterapisti).

Per particolari caratteristiche dell'impegno professionale, il Codice Deontologico dell'Infermiere è l'unico tra i codici sopra menzionati, che affronta alcuni temi etici quali: l'uso del placebo; la donazione di organi; la contenzione del paziente; l'assistenza di fine vita (rapporti con l'eutanasia inclusi).

E' esperienza comune che ogni professionista della salute si trovi sempre più spesso a svolgere la propria attività prendendo decisioni per le quali è necessario che abbia chiari i valori etici di riferimento e la criteriologia cui ispirarsi quando tali valori entrino tra loro in conflitto. Il professionista può oggi essere chiamato a operare scelte di grande di grande complessità, non solo in relazione ad ambiti particolarissimi, proposti dal continuo progresso scientifico (si pensi ai neonati altamente immaturi, alla fecondazione assistita, agli interventi sul genoma umano, ai pazienti terminali, alla diagnosi di morte per lesioni cerebrali primitive in soggetti a cuore battente), ma anche in relazione a varie situazioni cliniche legate alla persona assistita e alla interazione di questa con il professionista. Le seguenti indicazioni, per quanto tratteggino solo alcune evenienze e solo in modo molto sintetico, paiono sufficientemente esemplificative: il fatto che alla persona va garantito il diritto all'autodeterminazione fa sì che il professionista debba attivarsi per rendere sostanziale tale diritto; il fatto che, in nome della propria autonomia, la persona possa rifiutare il trattamento, anche quando indispensabile per evitare la morte, può contrastare con l'impegno del professionista orientato verso l'incondizionata difesa della vita





altrui; il fatto che il minorenne debba essere reso partecipe delle proprie condizioni di salute e coinvolto nelle decisioni che lo riguardano in funzione del suo grado di maturità lascia perplesso il professionista abituato a pensare che esista una potestà genitoriale assoluta in materia di salute del minorenne; il fatto che la persona affetta da neoplasia chieda di non informare i congiunti delle proprie condizioni non è accolta con favore dal professionista, che ritiene che ciò impedisca di attivare le risorse della famiglia, quale utile sostegno per la cura della persona; il fatto che molte persone siano incapaci (per demenza o perché in coma) di prendere decisioni sulle proprie condizioni di salute pone il problema della responsabile presa in carico del paziente da parte del professionista e della valutazione del ruolo della famiglia; il fatto che taluni pazienti pongano limiti ben precisi alla tradizionale trasmissione del segreto professionale fra professionisti pone nuovi problemi organizzativi.

Le decisioni del professionista devono avere uno sviluppo logico, orientato in base a valori e principi che ogni professionista (e ogni essere umano) deve avere chiari dentro di sé, ponderati e non legati all'improvvisazione del momento. Tali principi e valori, delineati precisamente da ogni Codice Deontologico, sono da considerare quali criteri-guida per affrontare ogni singolo caso, e non certo come insidiosi preconcetti che portano a effettuare scelte sempre uguali in situazioni-tipo, operando per schemi, senza tener conto della peculiarità di ogni singola persona e di ogni singola vicenda, le quali, invece, vanno massimamente valorizzate.

I moderni Codici Deontologici delle Professioni Sanitarie indicano nella responsabilità uno dei criteri fondamentali cui ispirarsi nell'esercizio professionale. Per esempio, il Codice Deontologico dell'infermiere testimonia il cambiamento profondo intervenuto nella concezione stessa della Deontologia che, ormai ancorata solo etimologicamente al significato di discorso dei doveri, è diventata ora il discorso della responsabilità, laddove, ovviamente, "responsabilità" significa impegno professionale nell'interesse di salute della persona. L'infermiere aderisce infatti ai precetti del Codice Deontologico non per imposizione, ma per scelta, in quanto guidato dal suo senso di responsabilità.

Facilitare la comprensione della deontologia come responsabilità significa educare alla percezione dei bisogni dell'altro, all'impegno ed alla scelta professionale condivisa ed offrire un riferimento normativo su cui riflettere (non a cui adeguarsi supinamente ed acriticamente) prima di procedere alle decisioni più complesse.

Tra i temi bioetici più attuali le tematiche delle direttive anticipate e del rifiuto/rinuncia informati alle terapie sanitarie nell'ambito del rapporto paziente-medico vanno annoverate fra le più controverse del dibattito attuale nel nostro Paese, come dimostrano i recenti casi drammatici e di forte impatto sull'opinione pubblica, sulla politica e sul diritto.

Le dichiarazioni anticipate di trattamento, sono un tema la cui rilevanza è progressivamente aumentata. Nella letteratura bioetica internazionale (nella Fig. 1 il cancerologo Van Rensselaer Potter che coniò il termine di bioetica nel 1970) sono per lo più indicate con l'espressione "living will", variamente tradotta con differenti espressioni quali: testamento biologico, testamento di vita, direttive anticipate, volontà previe di trattamento. Le varie e diverse denominazioni fanno riferimento a un documento con il quale una persona, in possesso di una piena capacità, esprime la sua volontà circa i trattamenti ai quali desidererebbe o non desidererebbe essere sottoposta nel caso in cui, nel decorso di una malattia o a causa di traumi improvvisi, non fosse più in grado di esprimere il proprio consenso o il proprio dissenso informato. Il tema ha trovato riscontro nel nuovo Codice di deontologia medica del dicembre 2006 nel quale è sottolineata la prevedibilità delle stesse ai fini delle decisioni sanitarie ma anche nelle disposizioni della Convenzione sui diritti umani e la biomedicina (Convenzione di Oviedo) già recepita integralmente con Legge del nostro paese.

La validità di dichiarazioni anticipate di trattamento, in attesa di possibili decisioni normative, deve fondarsi su alcuni elementi costitutivi in grado di affermarne la efficacia ed il rispetto delle garanzie individuali e sociali. Si tratta di un documento che dovendo acquisire rilievo pubblico, bioetico (e forse legale) dovrebbe essere innanzitutto redatto per iscritto, fornito di data, da soggetti maggiorenni, capaci di intendere e di volere, compiutamente informati, autonomi e non sottoposti ad alcuna pressione familiare, sociale, ambientale.

Le dichiarazioni non possono contenere disposizioni aventi finalità eutanasiche, che contraddicano il diritto positivo, le regole di pratica medica, la deontologia. Comunque il medico non può essere costretto a fare nulla che vada contro la sua scienza e la sua coscienza.

E' quanto meno auspicabile che la loro redazione, in conformità a quanto sopra, sia condotta con l'assistenza di un medico e che questi possa controfirmarle.





Le dichiarazioni anticipate debbono essere tali da garantire la massima personalizzazione della volontà del futuro paziente, non potendo consistere nella semplice sottoscrizione di moduli o di stampati. Per questo stesso motivo non possono essere redatte in maniera generica o in modo tale da lasciare equivoci sul loro contenuto. In particolare debbono essere chiare, quanto più possibile, le condizioni cliniche in relazione alle quali esse debbano poi essere prese in considerazione.

E' inoltre universalmente auspicato che il legislatore intervenga esplicitamente in materia, anche per attuare le disposizioni della Convenzione sui diritti umani e la biomedicina e nella prospettiva di una futura normativa biogiuridica di carattere generale relativa alle professioni sanitarie.

La legge dovrebbe prevedere l'obbligo, per il medico, a prendere in considerazione le dichiarazioni anticipate, escludendone espressamente il carattere vincolante, ma imponendogli, sia che le attui sia che non le attui, di esplicitare formalmente e adeguatamente in cartella clinica le ragioni della sua decisione. Le stesse dichiarazioni potranno eventualmente indicare i nominativi di uno o più soggetti fiduciari, da coinvolgere obbligatoriamente, da parte dei medici, nei processi decisionali a carico dei pazienti divenuti incapaci di intendere e di volere. Ove le dichiarazioni anticipate contenessero informazioni "sensibili" sul piano della privacy, come è ben possibile che avvenga, la legge dovrebbe imporre idonee procedure per la loro conservazione e consultazione.

Per quanto riguarda in maniera più particolare il "rifiuto (richiesta di non inizio) e la rinuncia (richiesta di sospensione) consapevoli al trattamento sanitario salva-vita da parte del paziente" queste situazioni possono riferirsi a soggetti coscienti e capaci di intendere e di volere, adeguatamente informati sulle terapie, in grado di manifestare in modo attuale la propria volontà. Resta da affrontare quelle situazioni (drammatiche ed attuali) che possono riguardare pazienti incapaci di esprimere una scelta consapevole e giuridicamente rilevante quali i minori, i malati di mente, i pazienti in stato vegetativo persistente. Nell'ambito della medesima situazione è inoltre opportuno differenziare, la posizione del paziente autonomo in grado di sottrarsi alla terapia indesiderata senza coinvolgere terzi, da quella del paziente che si trova in condizioni di dipendenza tali da rendere necessario l'intervento del medico. Su queste questioni esistono pareri divergenti ad ogni livello che coinvolgono anche i massimi

esperti in ambito bioetico e biogiuridico.

La riflessione sviluppatasi tra i massimi esperti bioetici nazionali ha mostrato quanto sia complesso valutare sul piano etico la questione della rinuncia alle cure. Tutti sono concordi nel ribadire che il "consenso all'atto medico è alla base della stessa 'giustificazione' dell'esercizio della medicina e fondamento, da secoli, del rapporto fra medico e malato". Al di fuori di tale premessa, alcuni ritengono che la vita umana costituisce un bene indisponibile, da tutelare e preservare sempre, garantendo adeguate cure mediche. A questi si contrappongono altri che considerano il bene vita come un bene senza dubbio primario e meritevole della massima tutela, ma non per questo assoggettato ad un regime di assoluta indisponibilità, dovendosi tenere in considerazione il valore che il singolo vi attribuisce, alla luce dei principi e delle scelte morali che riflettono il senso che ognuno conferisce alla propria esistenza.

Malgrado questa divergenza, vi sono alcune riflessioni condivise, che possono essere sintetizzate come di seguito riassunto.

A) Il medico è destinatario di un fondamentale dovere di garanzia nei confronti del paziente, e deve sempre agire previo consenso di quest'ultimo rispetto al trattamento attivato. Fra i doveri etici, giuridici e professionali del medico rientra anche la necessità che la acquisizione del consenso non si risolva in uno sbrigativo adempimento burocratico, ma sia preceduta da un'adeguata fase di comunicazione e interazione fra il soggetto in grado di fornire le informazioni necessarie (il medico) ed il soggetto chiamato a compiere la scelta (il paziente).

B) Il rifiuto consapevole del paziente al trattamento medico non iniziato, così come la rinuncia ad un trattamento già avviato, non possono mai essere acriticamente acquisiti, o passivamente "registrati", da parte del medico. Considerata la gravità – e spesso l'irreversibilità – delle conseguenze di un rifiuto o di una rinuncia alle cure, è necessaria un'attenta analisi circa l'effettiva competenza del paziente e circa la presenza, caso per caso ed in concreto, di tutti quei requisiti e quegli indicatori che consentano di considerare la sua manifestazione di volontà come certa, consapevole e attendibile.

C) Il medico deve sempre elaborare a livello sia epistemologico che bioetico una duplice consapevolezza: da una parte, quella per cui ogni forma di accanimento clinico si configura come illecita; dall'altra, quella per cui





l'affermata "parità" fra medico e paziente può peccare di un eccesso di astrazione, ponendo in ombra le difficoltà, le incertezze, le fragilità di chi vive in prima persona l'esperienza della malattia. Ciò non significa tornare ad una posizione che enfatizza l'asimmetria di potere/sapere fra medico e paziente e relega nell'insignificanza la parola del paziente: al contrario, il dovere del medico di non assumere atteggiamenti paternalistici o lato sensu autoritari nei confronti dell'assistito va coniugato con una particolare attenzione per le esigenze del caring, affinché il rifiuto o la rinuncia del paziente a cure necessarie alla sua sopravvivenza rimanga un'ipotesi estrema.

D) Non di rado, risulta particolarmente difficile accertare in concreto l'effettiva sussistenza di un accanimento clinico-diagnostico: in tali casi, anche un'eventuale e competente richiesta di sospensione dei trattamenti da parte del paziente – supportato da un'opportuna consulenza - potrà utilmente contribuire al formarsi nel medico di una adeguata valutazione del caso.

E) Quando, nel caso di paziente competente in condizione di dipendenza, la rinuncia alle cure richieda, per

essere soddisfatta, un comportamento attivo da parte del medico, va riconosciuto a quest'ultimo il diritto di astensione da comportamenti ritenuti contrari alle proprie concezioni etiche e professionali. La maggioranza dei bioetici ritiene che il paziente abbia in ogni caso il diritto ad ottenere altrimenti la realizzazione della propria richiesta di interruzione della cura, anche in considerazione dell'eventuale e possibile astensione del medico o dell'équipe medica.

F) L'esigenza di una piena valorizzazione dell'alleanza terapeutica conduce a stigmatizzare ogni prassi di abbandono terapeutico, il cui rischio pare essere particolarmente diffuso - sebbene non sempre accompagnato da una piena consapevolezza da parte degli operatori - proprio nelle società con sistemi sanitari altamente complessi e tecnologicamente avanzati.

G) È ribadita la grande importanza della diffusione dei trattamenti palliativi: attraverso tali presidi la medicina tenta di offrire al paziente il supporto necessario ad affrontare la fase terminale dell'esistenza nel rispetto dei valori della persona e della solidarietà umana.



Fig. 1 - Van Rensselaer Potter, cancerologo statunitense, coniatore del termine Bioetica.

## Oversight di Cristiana Palandri Ri-mediazione di una performance

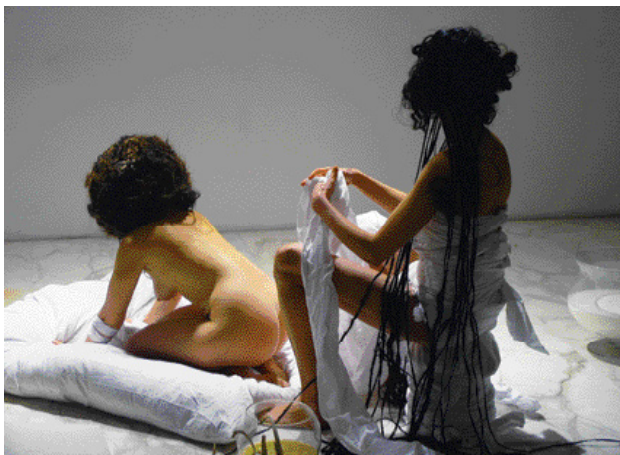
In questo numero le riflessioni antropologiche sono dedicate ad un evento artistico. Il contributo, sintetico e suggestivo, di Annalisa Di Domenico si articola in due parti: la prima riferita propriamente alla performance, la seconda al progetto curatoriale della stessa autrice dell'articolo. Il tutto sembra esprimere con evidenza quanto affermava McLuhan: *the medium is the message (and the massage)*, forse anche nell'accezione secondo cui "il messaggio è il corpo"\* , soggetto e oggetto di messaggi (e di massaggi), mediati o, come in questo caso, ri-mediati dalle nuove protesi tecnologiche. M.G.

\* A.Abruzzese, *La comunicazione*, in M.I. Maciotti (a cura di), *Introduzione alla sociologia*, McGraw-Hill, Milano 1995

Cristiana Palandri è un'artista che indaga il corpo nelle sue innumerevoli mutazioni, nei suoi costringimenti e nelle sue possibili, inaspettate, ricostruzioni. Il corpo legato, imbrigliato, immobilizzato e, poi, trasformato dai capelli umani intrecciati in architetture tentacolari. "Acconciature" unite ad ossa animali che, insieme, assumono nuovo significato e diventano scultura.

In *Oversight*, performance presentata il 18 marzo 2008 al MLAC - Museo Laboratorio di Arte Contemporanea - di Roma, i capelli occludono i volti e divorano l'artista stessa e la performer Odette Furiani. In un'estasi collettiva la Palandri, attraverso una complessa vestizione, esprime il bisogno endogeno di trasformare, modificare, ri-creare l'Essere, imitazione catartica tra Creatore e Creato, palesando il desiderio inespresso dello spettatore/fruitori.

Altre produzioni organiche entrano con prepotenza nella scena, come il tuorlo delle uova e il latte. Produzioni organi-



che legate al mondo femminile, che servono da collante tra una fascia e l'altra e tra le fasce e i corpi. Agire senza vedere. Celare lo sguardo e lasciare al caso l'interpretazione definitiva dell'opera.

Azione di forte impatto visivo, capace di incuriosire per la complessità, affascinare per la sacralità e, allo stesso tempo, di spaventare per la crudezza.

Il progetto curatoriale vuole indagare la possibilità di offrire un'esperienza estesa della performance. Partendo dall'idea espressa in "Remediation" da J. D. Bolter, l'azione artistica è stata ri-mediata attraverso il web, e resa vedibile e vivibile sulla home page del MLAC - [www.luxflux.net](http://www.luxflux.net) - e, attraverso una linea diretta e in tempo reale, da un plasma posizionato nel piazzale antistante l'ingresso.

Il tutto a voler dimostrare che nell'uomo contemporaneo la differenza percettiva tra l'esperienza reale e quella mediata sta via via scomparendo. Il medium, per l'uomo contemporaneo, è diventato "trasparente" e la ri-mediazione sembra fornire un'esperienza autentica, almeno per la nostra cultura.

Se fino a qualche anno fa un computer era considerato un elemento di disturbo che vanificava l'autenticità dell'esperienza reale, oggi, con l'uso quotidiano delle nuove tecnologie fin dall'infanzia, tale condizionamento è venuto meno. Lo schermo rimane, ma la percezione che







abbiamo di esso è mutata.

Ai video-fruitori si è data la possibilità di vivere un momento rimodellato dal medium tecnologico, ma non per questo l'esperienza proposta deve considerarsi meno reale. Per sottolineare la vicinanza dell'azione ri-mediata con la realtà si è scelto di posizionare la web-cam all'altezza degli occhi di un potenziale spettatore, e di far vedere la performance soltanto attraverso lo streaming, vale a dire senza dare la possibilità al video-fruitori di scaricarla e rivederla a suo piacimento, per rispecchiare la non riproducibilità dell'esperienza reale.



Immagine da Oversight MLAC 2008, di Cristiana Palandri, a cura di Annalisa Di Domenico.



## Fluire

Incidono eventi,  
inaspettati,  
il pensiero  
impietosi scuotono  
e la corporeità.  
Dell'acqua fluire,  
del pianto in angusto rovo,  
mi desta e traballo  
all'ora del mattino.  
Dell'aria fluire,  
del viso in meraviglia  
e va, va, per la via,

abbandonata l'umana scia  
che prima mi culla  
e poi mi urta ignara.  
Esistere è fluire,  
sono, ero o sarò?  
Eterno dilemma permane  
e non gli importa  
che nel frattempo muoio,  
che tutta la vita si è  
per non morire soli,  
che argini accarezza ma erode  
perpetuo di nulla fluire.



All'interno:  
particolare di un graffito  
preistorico dove l'immagine  
della mano compare non più come  
impronta ma come disegno vero  
e proprio, definendo  
una nuova fase della scrittura  
e quindi della comunicazione

(da I. Schwarz-Winklhofer,  
H. Biedermann  
"Le livre de signes et des symboles."  
Parigi, 1992)

LETTERE DALLA FACOLTÀ  
Bollettino della Facoltà  
di Medicina e Chirurgia  
dell'Università Politecnica  
delle Marche  
Anno XII - n° 3  
Marzo 2009  
Registrazione del Tribunale  
di Ancona n.17/1998  
Poste Italiane SpA - Spedizione in  
Abbonamento Postale 70% DCB  
Ancona

Progetto Grafico Lirici Greci  
Stampa Errebi Grafiche Ripesi

Direttore Editoriale  
Tullio Manzoni

Comitato Editoriale  
Francesco Alò, Fiorenzo Conti, Giuseppe  
Farinelli, Stefania Fortuna, Loreta Gambini,  
Giovanni Muzzonigro, Ugo Salvolini

Redazione  
Antonella Ciarmatori, Francesca Gavetti,  
Maria Laura Fiorini, Giovanna Rossolini  
Segretaria di redazione: Daniela Pianosi  
Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona  
Telefono 0712206046 - Fax 0712206049

Direttore Responsabile  
Giovanni Danieli