

VERONA MEDICA

Trimestrale di informazione medica

In questo numero:

**La pandemia da COVID-19
e il plasma iperimmune pag. 14**

**Complessità della sensazione dolorosa
e sue basi (Epi)genetiche pag. 16**

**Microteam Covid-19:
La risposta dei MMG di Verona pag. 38**

Le False Verità della Medicina pag. 49

VERONA MEDICA

Trimestrale di informazione medica
Bollettino Ufficiale dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Verona

Anno LV n. 2 GIUGNO 2020

Registrazione del Tribunale di Verona
n. 153 del 20/3/1962

ORDINE DEI MEDICI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI VERONA



VERONA - Palazzo Vitruvio Cerdone - Via Locatelli, 1 - 37122 Verona
tel. 045 8006112 / 045 596745 - fax 045 594904
web: www.omceovr.it

Direttore Responsabile
Roberto Mora

Comitato di Redazione
Francesco Bovolin, Roberto Mora, Carlo Matteo Peruzzini,
Franco Del Zotti, Marco Caminati, Giulio Rigon.

Consiglio Direttivo
Presidente: Carlo Rugiu
Vice-Presidente: Lucio Cordioli
Segretario: Fabio Marchioreto
Tesoriere: Caterina Pastori

Consiglieri
Giorgio Accordini, Elena Boscagin, Francesco Bovolin,
Giorgio Carrara, Pasquale Cirillo, Amedeo Elio, Fabio Facincani,
Alfredo Guglielmi, Franca Mirandola, Anna Maria Musso, Francesco Orcalli,
Carlo Matteo Peruzzini, Claudio Salvatore

Revisori dei Conti
Franco Bertaso, Vania Teresa Braga, Anna Tomezzoli

Revisore dei Conti Supplente
Andrea Bonetti

Commissione Odontoiatri
Elena Boscagin, Francesco Bovolin, Umberto Luciano,
Roberto Pace, Franco Zattoni

Fotocomposizione e Videoimpaginazione
Girardi Print Factory
Via Maestri del Lavoro, 2 - 37045 Z.I. Legnago (Vr)
tel. 0442 600401 - info@girardiprintfactory.it

Foto di Copertina
Roberto Mora
Argine d'Adige

INSERZIONI PUBBLICITARIE SU VERONA MEDICA

SPAZIO	1 USCITA	2 USCITE	4 USCITE
1/4 pagina interna	€ 70,00	€ 50,00 (per uscita)	€ 40,00 (per uscita)
1/2 pagina interna	€ 150,00	€ 100,00 (per uscita)	€ 70,00 (per uscita)
1 pagina interna	€ 250,00	€ 200,00 (per uscita)	€ 150,00 (per uscita)
2ª e 3ª pagina di copertina	€ 400,00	€ 300,00 (per uscita)	€ 250,00 (per uscita)
4ª pagina di copertina	€ 600,00	€ 400,00 (per uscita)	€ 300,00 (per uscita)

EDITORIALE

4 *Pandemia: la nuova sfida per la Medicina Generale*

NOTIZIE DALL'ORDINE

5 *Verbali del Consiglio e delle Commissioni*

9 *Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri Verona
Misure anti COVID-19*

ALBO ODONTOIATRI

11 *Verbali della Commissione Odontoiatri*

AGGIORNAMENTO

14 *La pandemia da COVID-19 e il plasma iperimmune*

16 *Complessità della sensazione dolorosa
e sue basi (Epi)genetiche*

38 *Microteam Covid-19:
La risposta dei MMG di Verona*

BIOETICA E MEDICAL HUMANITIES

40 *Emergenza sanitaria da Covid 19: alcune
riflessioni sull'etica dell'organizzazione*

PROFESSIONE E LEGGE

42 *STOP all'Esame di Stato. Parte la laurea abilitante*

43 *Certificazione di malattia da parte
degli odontoiatri liberi professionisti*

43 *"Responsabilità Professionale". Proposta unitaria
delle professioni sanitarie e socio-sanitarie*

45 *Coronavirus. Inail: "Il contagio è inquadrato
come infortunio sul lavoro"*

46 *Dematerializzazione di ricette e piani terapeutici*

ATTUALITÀ

47 *Covid: uno stimolo all'Audit
e alla conseguente mobilitazione*

48 *Il Modello Veneto*

STORIA DELLA MEDICINA

49 *Le False Verità della Medicina*

ENPAM

54 *Approvato bilancio 2019. Risultato storico*

55 *Prada eletto vicepresidente.
Falcinelli nominato vicario. Scotti entra in CDA*

56 *Pensionati, il compenso si aggiunge all'assegno*

57 *Ampliato il bonus da 1.000 euro*

57 *Proclamati gli eletti all'Assemblea nazionale*

ORDINE DEI MEDICI E ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI VR
NUOVO ORARIO DI APERTURA
DELLA SEGRETERIA DELL'ORDINE
(dal 7 MARZO 2018)

Lunedì	dalle ore	9,00	alle ore	13,00
Martedì	dalle ore	13,00	alle ore	17,00
Mercoledì	CONTINUATO dalle ore	9,00	alle ore	17,00
Giovedì	dalle ore	13,00	alle ore	17,00
Venerdì	dalle ore	9,00	alle ore	13,00
	Sabato chiuso			

Rammentiamo che le pratiche ENPAM,
si svolgeranno nei giorni di Lunedì e Mercoledì dalle ore 9,00 alle ore 13,00
su appuntamento.

Pandemia: la nuova sfida per la Medicina Generale



Ricordo il mio vecchio nonno che mi raccontava della spaventosa “Spagnola” del 1920. Mi sembrava così surreale quasi un film, eppure dopo 100 anni siamo stati noi stessi protagonisti dello stesso film. Dapprima sorpresa per quanto accaduto in Cina, paese lontano da noi, poi stupore per i primi casi a Roma, poi ancora preoccupazione per il diffondersi dei casi in Italia ed infine ci siamo ritrovati nell’occhio del ciclone. Tutto il mondo sanitario si è trovato spiazzato di fronte a questa pandemia: in particolare la Medicina Generale ha dovuto affrontare fin da subito, in prima linea e a mani nude, un nemico sconosciuto, invisibile e letale. Molti i sentimenti che si sono susseguiti: un breve periodo di inconsapevolezza, la sensazione di impotenza di fronte ad un simile nemico, la paura di contagiarsi e di mettere in pericolo i propri cari, la consapevolezza di non poter più interagire come prima con i propri assistiti. I primi casi dei nostri pazienti ci hanno messo di fronte a questa tremenda realtà. Le peculiarità della medicina generale sono il rapporto fiduciario con i pazienti e le loro famiglie, che in molti casi dura da decenni, e la prossimità, cioè l’entrare nelle loro case e il conoscere ogni cosa di loro. La prima ma fugace sensazione è stata quella di doverli abbandonare, non potendoli più vedere e visitare come facevamo prima: ma abbiamo continuato lo stesso ad andare nei nostri ambulatori passando lunghe ed estenuanti giornate al telefono per rispondere ai loro dubbi, calmare tutte le loro paure e cercare di risolvere i loro problemi.

Abbiamo passato molte ore a compilare moduli, denunce di malattie infettive e a contattare il SISP. Nel pieno della pandemia la nostra attività si è ridotta solo del 20% rispetto allo stesso periodo dell’anno scorso; siamo riusciti a fare da filtro per non intasare il pronto soccorso e l’ospedale in un clima di panico generale, abbiamo curato quelli che si sono infettati, a volte da lontano monitorandoli ed inviandoli in ospedale ma solo al precipitare delle loro condizioni, a volte anche da vicino con il massimo delle precauzioni nonostante i pochi ed inadatti DPI in nostro possesso; abbiamo seguito quelli che, superata la fase critica, rientravano al loro domicilio giocando con loro e i loro cari alla notizia del secondo tampone negativo; abbiamo pianto per la scomparsa di quelli che ci sono stati portati via dal virus ed abbiamo consolato le loro famiglie. Molti di noi si sono contagiati: quanto sconforto alla notizia che l’amico e collega era stato ricoverato e dopo pochi giorni intubato e quanta gioia nel sapere che poi le sue condizioni lentamente miglioravano, che era tornato a casa e poi al lavoro.

Per ridurre al minimo i rischi di contagio tra di noi, siamo riusciti ad organizzarci in Microteam autogestiti per eseguire le visite domiciliari più rischiose; ma non ci siamo assolutamente dimenticati di tutti gli altri pazienti, compresi quelli con altre patologie acute e quelli con malattie croniche che popolano il grande “ospedale territoriale”.

In questa battaglia siamo stati aiutati e sostenuti da molte figure, in primis dai nostri stessi pazienti che ci sono stati vicini esprimendoci la loro solidarietà e chiamandoci anche solo per sapere come stavamo. Fondamentale è stato anche il sostegno reciproco tra di noi sia dal punto di vista umano che professionale, ricevendo una parola di conforto o un consiglio per un caso difficile.

Il nostro personale di studio è stato determinante per aiutarci a superare la fase critica, sempre al nostro fianco dando il meglio di sé per servire la comunità e purtroppo contraendo in qualche caso il virus. Di molto aiuto è stata anche la collaborazione con le amministrazioni comunali con le quali abbiamo lavorato ognuno con le proprie competenze e i propri mezzi per aiutare le nostre comunità.

Ma ora forse senza rendercene conto, perché siamo ancora sconvolti da quanto successo, stiamo affrontando una fase epocale nella riorganizzazione della medicina territoriale: le cose non torneranno mai più come prima sia nella nostra vita personale che nella nostra professione. Questa però è anche un’opportunità per riorganizzare il nostro lavoro e per utilizzare al meglio i mezzi tecnologici che abbiamo a disposizione; certamente nulla potrà sostituire il fatto di guardare in faccia il paziente e di visitarlo e dobbiamo considerare questi strumenti come un aiuto e non come una alternativa a noi stessi.

Gli ambulatori non potranno tornare ad essere affollati come prima e dovremo tentare di istruire gli assistiti per ottimizzare gli accessi evitando quelli impropri. Forse sarà meno difficile per i colleghi e i pazienti più giovani che per chi è medico di medicina generale da 40 anni e per i pazienti anziani per i quali sarà un cambiamento piuttosto difficile da accettare.

Come sempre non ci perdiamo d’animo, ci rimbocchiamo le maniche e ripartiamo: d’altronde non abbiamo mai smesso e non smetteremo mai di regalare un sorriso a chi soffre, anche da dietro la mascherina, e di essere Medici di Famiglia..

CATERINA PASTORI

Verbali del Consiglio e delle Commissioni

VERBALE DELLA RIUNIONE DI CONSIGLIO DEL 14 GENNAIO 2020

Consiglieri presenti: Ruggiu, Cordioli, Pastori, Marchioretto, Guglielmi, Orcalli, Salvatore, Peruzzini, Musso, Accordini, Facincani, Carrara, Mirandola, Elio, Cirillo, Bovolin, Boscagin.

Revisori dei Conti:

Bertaso, Bonetti, Braga.

Assenti giustificati: Tomezzoli.

Partecipano alla riunione del Consiglio: la funzionaria amministrativa Maffioli, l'avvocato Gobbi.

1) LETTURA ED APPROVAZIONE VERBALI PRECEDENTI:

Il Presidente pone ai voti l'approvazione dei verbali precedenti che vengono approvati.

2) COMUNICAZIONI DEL PRESIDENTE:

Il dott. Ruggiu comunica che sono in programma alcuni congressi ed eventi di interesse ordinistico: il 25 gennaio a Lonigo convegno organizzato dall'OMCEO di Vicenza e di Verona sul tema dei PFAS. Congresso ICT a Cortina dal 13 al 16 febbraio organizzato dall'OMCEO di Rovigo-Belluno e Trieste; il 7 marzo in collaborazione con l'Assessorato alle pari opportunità, congresso dal titolo "Nascere a Verona"

Il Presidente segnala un articolo apparso sul Corriere di Verona sul tema

delle Disposizioni anticipate di trattamento DAT e ricorda come il nostro Ordine Professionale sia impegnato con varie iniziative su questo importante argomento.

Il Presidente esprime l'istanza, sentita e condivisa, di individuare una persona all'interno del Consiglio che abbia capacità e competenze per partecipare alla gestione del nostro portale WEB implementando i contenuti, controllando la trasparenza e l'attualità delle informazioni pubblicate anche interfacciandosi con l'addetta stampa Dott.ssa Perina e con i tecnici dell'azienda Asten; la dottoressa Annamaria Musso, già coinvolta nella gestione della pagina Facebook, viene indicata come possibile candidata insieme a chiunque altro fosse disponibile a tale incarico; in tale contesto gli odontoiatri hanno già identificato il dott. Umberto Luciano per tale ruolo in riferimento ai contenuti di interesse odontoiatrico.

Il Presidente comunica che la prof. ssa Ruggeri ha proposto - considerando che è venuto a mancare il dott. Nosè - di poterlo sostituire con il prof. Lorenzo Burti nella commissione per gli psicoterapeuti: il Consiglio approva.

Interviene il dott. Bovolin, il quale comunica, come responsabile RPCT, di aver bisogno della collaborazione di tutti all'interno dell'OMCEO. Egli propone la soglia minima 5000 euro per acquisti e forniture senza affidamento: il consiglio approva, Bovolin continua dicendo che l'amministrazione Trasparente ha bisogno di un controllo ed invita quindi il consiglio a monitorare la sezione del sito "amministrazione trasparente" e dare suggerimenti e consigli; Bovolin ha consegnato a tutti i componenti del consiglio un documento sul "codice di comportamento" e chiede che al prossimo consiglio venga restituito firmato, chiede inoltre che l'assicurazione per rischi derivanti dall'incarico RPCT venga trasferita a suo nome: Il consiglio approva.

Il presidente comunica che con il pensionamento di Paolo Cerioni si è aperta una posizione vacante all'interno della segreteria e che, prima di guardare all'esterno per coprire que-

sta posizione, ha parlato con Rosanna Maffioli invitandola a considerare la possibilità di voler ricoprire questo incarico chiedendole di comunicare al rientro dalle festività Natalizie se fosse disposta ad accettare la proposta. Preso atto della risposta positiva della signora Maffioli, egli aggiunge che la Sig.ra Maffioli avrà bisogno di aiuto e collaborazione e a tale riguardo informa che di aver incaricato il Segretario ad occuparsi della riorganizzazione della segreteria. Il Consiglio approva.

3) VARIE ED EVENTUALI

Il Presidente passa la parola all'addetta stampa, dott.ssa Laura Perina, la quale presenta una sintesi della sua attività nel corso dell'anno 2019, facendo una carrellata dei vari comunicati stampa, articoli pubblicati, interviste al Presidente etc Ricorda che la pagina facebook è attiva e visitata da molti iscritti. Il Presidente e tutto il Consiglio plaudono all'impegno e ai conseguenti risultati derivati dal lavoro della dott.ssa Perina

7) ISCRIZIONI E CANCELLAZIONI

MEDICI - CHIRURGI

Iscrizioni Neo-Abilitati:

Dott. ANDONI Genti
Dott.ssa TABACARI Lucia

Iscrizioni per trasferimento da altro Ordine:

Dott. DI GERONIMO Michele da Omceo Trento
Dott.ssa MARIOTTO Alice da Omceo Brescia
Dott.ssa MOTTA Ilaria da Omceo Ferrara
Dott.ssa NEAMTU Alina da Omceo Pisa
Dott.ssa STEFANI Lisa da Omceo Venezia

Cancellazioni per trasferimento ad altro Ordine:

Dott. ATZEI Andrea Vs Omceo Treviso
Dott. MOLLO Francesco Vs Omceo Brescia
Dott. MORANA Giovanni va Omceo Treviso
Dott.ssa TODESCO Tiziana vs Omceo Trento

Cancellazioni per decesso:

Dott. NOSE' Flavio
Prof. SZIJARTO Antonino

Cancellazioni su richiesta:

Dott.ssa BENEDETTI Silvia

ODONTOIATRI

Iscrizioni Neo-Abilitati:

Dott.ssa BELLE' Camilla
Dott.ssa BRUN Valentina
Dott. CATALANO Fabio
Dott.ssa DE GRAAFF Natasja
Dott. MODENA Nicolo'
Dott. ssa POPA Andra Isabela
Dott.ssa PRADAL Giulia
Dott.ssa RIGON Chiara

Iscrizioni per trasferimento da altro Ordine:

Dott. DI GERONIMO Michele
da Omceo Trento

Iscrizioni per trasferimento ad altro Ordine:

Dott. MOLLO Francesco
Vs Omceo Brescia
Dott. TIAN Carlo Vs Omceo Brescia

Cancellazioni su richiesta:

Dott. SEGATTINI Claudio

5) RELAZIONI ISTRUTTORIE

Il presidente prima di procedere alla lettura delle relazioni istruttorie, invita ad uscire i Revisori dei Conti, il dott. Bovolín, la dott.ssa Boscagin.

n. 2 il consiglio prende la decisione di non dar luogo a procedere.

VERBALE DELLA RIUNIONE DI CONSIGLIO DEL 18 FEBBRAIO 2020

Consiglieri presenti: Rugini, Cordioli, Pastori, Marchioretto, Orcalli, Salvatore,, Musso, Accordini, Facincani, Carrara, Mirandola, Elio, Cirillo, Bovolín, Boscagin.

Revisori dei Conti: Bertaso, Bonetti, Braga.

Assenti giustificati: Tomezzoli, Guglielmi, Peruzzini.

Partecipano alla riunione del Consiglio: la funzionaria amministrativa Maffioli, l'avvocato Gobbi.

1) LETTURA E APPROVAZIONE VERBALI PRECEDENTI:

Il Presidente pone ai voti l'approvazione del verbale precedente: approvato all'unanimità.

2) DELIBERE AMMINISTRATIVE:

vengono illustrate dalla d.ssa Pastori, la quale procede ad elencare le spese più importanti che vengono approvate all'unanimità.

Il dott. Carrara chiede se "Up tu Date" venga usato o meno dagli iscritti.

Il Presidente comunica che fino a fine gennaio sono state effettuate circa 150 registrazioni; inoltre informa di avere incontrato il vicepresidente dell'azienda arrivato da Londra, per chiarimenti in merito al costo dell'abbonamento; abbiamo deciso che per quest'anno continuiamo così, poi faremo un aggiornamento trimestrale a fine giugno per vedere quanti contatti ci saranno.

Il Consiglio approva le delibere.

3) COMUNICAZIONI DEL PRESIDENTE

Il Presidente suddivide la sua presentazione in diversi punti:

uno che riguarda gli aspetti organizzativi/amministrativi e l'altro che riguarda l'attività di collaborazione scientifica e le attività svolte dalle varie commissioni.

Nella prima parte il Presidente riferisce sull'attività di riorganizzazione della Segreteria: questo incarico viene affidato al dott. Marchioretto che opera in stretta collaborazione e condivisione di obiettivi e strategie con la signora Maffioli per ottimizzare il lavoro e le dinamiche interne; la Sig.ra Rosanna Maffioli che viene proposta come referente chiede che nell'ambito della revisione organizzativa, vengano anche rivalutati i rispettivi carichi di lavoro assegnati alle funzionarie della segreteria e di procedere con l'inserimento nell'organico di una nuova figura professionale da attingere

dalla graduatoria del bando di concorso recentemente espletato dal nostro Ordine. Le prime due in graduatoria sono state assunte, ora per assumere una terza funzionaria, bisogna proporre l'incarico alla successiva persona in graduatoria ed avere l'approvazione da parte del Consiglio dell'Ordine per poter procedere all'assunzione previa autorizzazione da parte della FNOMCeO sulla richiesta di fabbisogno triennale.

Il Consiglio approva all'unanimità.

Un altro punto riguarda l'avv. Gobbi. Il presidente ha dato mandato al Segretario di sentire la disponibilità dell'avvocato ad implementare il suo servizio venendo in sede per una mezza giornata alla settimana sia per fornire consulenza legale ricevendo su appuntamento gli iscritti che ne facessero richiesta, sia per fornire supporto legale alla Segreteria per questioni disciplinari o altre necessità ordinarie di sua pertinenza. Il dott. Marchioretto provvederà in merito e riferirà al prossimo consiglio.

Collaborazioni esterne:

lo scorso anno è stato stipulato un contratto con l'addetta stampa Dott. ssa Perina per collaborazione occasionale con decorrenza dal 1° marzo che prevedeva un compenso di € 500.00 mensili; si ripropone la necessità di rinnovare la collaborazione con un contratto di collaborazione coordinata e continuativa. Il presidente sottolinea di avere molto apprezzato l'operato della Dott.ssa Perina, e per questo motivo propone un migliore riconoscimento economico, portando il compenso a € 600.00 mensili; nel rispetto delle Linee Guida dell'Anac, si dispone l'affidamento diretto.

Il consiglio approva;

La dott.ssa Pastori riferisce che per quanto riguarda la cancellazione della ipoteca ESA Real Estate / Stelvio: manca ancora un documento per cui l'argomento viene aggiornato al prossimo consiglio.

Il Presidente chiede di sentire il parere del Consiglio sulla possibilità che un medico che si sia cancellato dall'OMCEO, possa far parte delle commissioni ordinarie.

Su tale delicato argomento si apre la discussione: a parere di alcuni consiglieri, coloro chi si cancellano dall'OMCeO non possono far parte delle commissioni ordinistiche.

Durante la seduta viene anche discusso del numero dei partecipanti, iscritti all'ordine, in seno alla commissione di bioetica e del relativo numero di consulenti/esperti non medici

Su questi argomenti, verrà istituito un gruppo di lavoro composto da 4 persone e coordinato dal dott. Orcalli, che preparerà un documento di sintesi da sottoporre all'attenzione del consiglio.

È stato istituito alla fine di gennaio un tavolo permanente di confronto tra gli Ordini dei Medici e la Regione che si riunirà nuovamente il giorno 24 febbraio presso l'Azienda Zero e a cui farà seguito la riunione della Federazione Regionale.

Era stato organizzato insieme all'OMCEO di Vicenza un convegno a Lonigo sui PFAS, ma è stato annullato. Per quanto riguarda le DAT, il dott. Orcalli e il comitato di bioetica stanno cercando un punto di sintesi per stilare un documento da portare all'ULSS e alla Federazione Regionale; tale documento dovrebbe poi essere sottoscritto da coloro che si recano in comune a firmare la DAT.

Il Presidente informa sul congresso ICT che si è tenuto a Cortina nei giorni di 14-15 gennaio.

Il congresso ha avuto luogo nelle giornate di giovedì venerdì e sabato, una sessione era di carattere scientifico, con due tavole rotonde, una mezza mattina è stata dedicata all'ENPAM e un'altra mezza all'argomento ICT.

Al meeting hanno partecipato il comitato direttivo della FNOMCEO e il comitato direttivo dell'ENPAM.

La nostra riunione di Consiglio programmata per il 14 febbraio, è stata rinviata al giorno 18 febbraio per discutere il documento inviato dal dott. Noce, il quale richiede con sollecitudine il contributo dalla FROMCEO per

il convegno di Cortina, proporzionato al numero degli iscritti per ciascun Ordine Provinciale. Il Consiglio, per il momento, decide di soprassedere sull'erogazione di tale contributo.

In tema di privacy siamo stati invitati dalla ULSS9 Scaligera alla stesura di un codice di condotta in materia di utilizzo dei dati personali per fini didattici; tutto questo nasce a seguito delle slide non anonimizzate proiettate in occasione di un congresso medico. Argomento Coronavirus: il 28 gennaio è stato istituito in Valverde ULSS 9 Scaligera un tavolo tecnico, al quale hanno partecipato vari specialisti, infettivologi, Medici di pronto soccorso, malattie infettive e anche con rappresentanti dell'Ordine dei Medici.

Il Presidente prosegue parlando del progetto "liceo a curvatura biomedica", progetto che nasce dalla FNOMCEO originariamente con il contributo dell'OMCeO di Reggio Calabria, Catanzaro e Palermo, vidimato dall'OMCeO di Siena; l'anno precedente la nostra adesione non è andata a buon fine; il Presidente ha segnalato la difficoltà di reperire medici per l'insegnamento, in autunno i presidi dell'Educandato agli Angeli e del Maffei hanno rifatto la richiesta.

A questo proposito il presidente ha incaricato il dott. Valsecchi di seguire questo progetto; quest'ultimo ha preso contatti con l'OMCeO di Treviso, Vicenza e Brescia, ricavandone un'impressione negativa; il dott. Valsecchi ha espresso diverse perplessità sul dare l'investitura a questo programma, che viene fornito da FNOMCEO, incaricando gli Ordini Provinciali di trovare medici che vadano a tenere 40 ore di lezione presso vari licei; il Presidente propone di non appoggiare questa iniziativa, il Consiglio approva.

Il Presidente prosegue con un momento di cordoglio, ricordando che è recentemente mancato il prof. Vettore; egli ritiene doveroso ricordarlo adeguatamente con un convegno alla memoria e per onorare il suo grande valore non solo come personalità di alta statura medico-scientifica.

Il Presidente chiede se il consiglio è concorde di apporre una targa all'in-

terno dell'OMCeO in memoria del prof. Vettore: la proposta viene approvata all'unanimità.

Prosegue dicendo di aver ricevuto una richiesta da parte dell'OMCeO di Firenze che chiede il nominativo di una referente per questioni inerenti alla medicina di genere: viene nominata la d.ssa Braga Vania.

Il Presidente riferisce inoltre di una proposta giunta al nostro come agli altri Ordini di istituire una borsa di studio intitolata alla moglie del presidente Anelli recentemente scomparsa, per la quale viene chiesto un contributo; il consiglio approva all'unanimità di aderire con un versamento di € 500 (cinquecento).

Il Presidente passa quindi la parola al Segretario dott. Marchioretto, il quale riferisce circa l'attività di consulenza svolta dalla d.ssa Manicardi, commercialista, che fornisce supporto ed indicazioni professionali agli iscritti ogni mercoledì mattina presso la Sede dell'Ordine, il suo incarico è scaduto al 31/12/2019: si propone al consiglio di mettere ai voti la possibilità di rinnovare il suo contratto fino a fine anno dopo aver riferito circa il grado di soddisfazione dei giovani medici che hanno fruito di questa sua consulenza; il dott. Bovolin pone alcune obiezioni, il rinnovo viene messo ai voti: tutti favorevoli contrari Bovolin astenuta Boscagin.

4) ISCRIZIONI E CANCELLAZIONI

Il dott. Facincani elenca i nominativi dei medici portati a consiglio per essere cancellati per morosità e ir-reperibilità: alcuni colleghi sono molto anziani, il Presidente propone di non cancellarli dal momento che da quest'anno non sono comunque più tenuti al pagamento della quota ordinistica, gran parte del consiglio non è d'accordo e dopo ampia discussione il Presidente chiede che la questione venga messa ai voti

Voti favorevoli alla cancellazione 10
Contrari 5
Astenuiti 3

Vengono poi poste al consiglio nuove iscrizioni e cancellazioni.

ISCRIZIONI E CANCELLAZIONI MEDICI - CHIRURGI

Iscrizioni per trasferimento da altro Ordine:

- Dott.ssa ANDALORO LAURA
da Omceo Messina
- Dott.ssa MORETTI Federica
da Omceo Terni
- Dott.ssa RANCATI Beatrice
da Omceo Mantova
- Dott. RUFFINELLA Davide
da Omceo Trento
- Dott. SAVIANU Emanuel
da Omceo Arezzo

Cancellazioni per trasferimento ad altro Ordine:

Dott.ssa BRAGANTINI
Emma Vs Omceo Trento

Cancellazioni per decesso:

Dott. FRANCESCHINI Lorenzo
Dott. OTTAVIANO Gianfranco
Dott. SCHINELLA Michele
Prof. VETTORE Luciano

Cancellazioni su richiesta:

Dott.ssa BURATO Giulia
Dott. GULINO Salvatore
Dott. PAOLETTI Giampaolo

**Cancellazione Società
tra Professionisti:**
CALYPSOMED STP SRL

ODONTOIATRI

Iscrizioni Neo-Abilitati:

Dott.ssa MERLINI Sofia
Il consiglio approva.

5) RELAZIONI ISTRUTTORIE

N.10 - decisione all'unanimità di non
dal luogo a procedere.

ECM: C'È TEMPO FINO A FINE 2020

La Commissione Nazionale ECM ha deliberato ieri di prorogare la conclusione del triennio 2017 - 2019.

Sarà possibile, pertanto, mettersi in regola con i crediti del triennio in oggetto **fino al 31/12/2020**.

Per il triennio successivo, 2020 - 2022, si conferma l'obbligo di conseguire 150 crediti.

Esempio: se mancano 30 crediti per completare il triennio 2016 - 2019, il professionista dovrà ottenere
30 crediti entro il 31/12/2020 che si aggiungono ai 150 previsti per il triennio 2020 - 2022.

COMUNICATO AGLI ISCRITTI

Abbiamo attivato il **nuovo servizio di segreteria telefonica**

Quando telefonerete all'Ordine sentirete la voce del RISPONDITORE AUTOMATICO,
che provvederà a smistare la chiamata secondo le esigenze di chi chiama.

LE OPZIONI SARANNO:

- **PREMERE 1** PER PRATICHE ENPAM (SOLO IL LUNEDÌ E MERCOLEDÌ)
- **PREMERE 2** PER COMMISSIONE ODONTOIATRI E PROCEDIMENTI DISCIPLINARI
- **PREMERE 3** PER SEGRETERIA DELLA PRESIDENZA
- **PREMERE 4** PER PAGAMENTI, ISCRIZIONI E CANCELLAZIONI
- **PREMERE 5** PER ECM

Senza nessun input digitato e rimanendo in linea
la chiamata sarà dirottata al primo operatore disponibile.

Confidiamo di poterVi dare un servizio migliore

La segreteria dell'Ordine

Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri Verona Misure anti COVID-19

Dal 4 Maggio 2020 la segreteria dell'Ordine tornerà ai normali orari di apertura al pubblico:

Lun - Ven 9.00-13.00

Mar - Gio 13.00-17.00

Mer 9.00-13.00 e 15:30-17:00

*Rimane affisso sulla porta di Ingresso dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Verona e sul banco del Front-Office un cartello informativo sull'obbligo di rimanere al proprio domicilio e comunque di non poter entrare all'Ordine in presenza di febbre > 37,5, tosse, difficoltà respiratoria o altri sintomi di tipo influenzale e di chiamare il proprio medico di famiglia o l'autorità sanitaria al **Numero Verde Regionale 800 462 340**.*

L'Obbligo è esteso a soggetti asintomatici ma che abbiano avuto un tampone positivo o comunque si trovino in stato di quarantena.

Si accede sempre previo appuntamento in modo da evitare assembramenti. In caso di contemporanea presenza di 2 utenti si avrà cura di mantenere la prescritta distanza interpersonale accomodandosi sui 2 divanetti adeguatamente distanziati.

Ricevimento degli iscritti solo se dotati di Mascherina (chirurgica o di grado superiore). Dopo aver rilevato la Temperatura con termometro ad infrarossi da parte di una Segretaria addetta a tale funzione, l'utente dovrà disinfettare le mani con apposita soluzione alcolica o a base di ipoclorito di sodio resa disponibile sul lato dx della parete in plexiglass (parafiato).

Al termine del colloquio con l'iscritto la segretaria procede ad una rapida

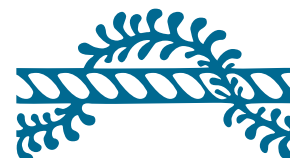
disinfezione della zona del banco di front-office in cui ha stazionato l'utente (basta veloce passata con soluzione alcolica) e all'eventuale igienizzazione di penne se utilizzate (gli utenti non devono toccare altri materiali di cancelleria dell'Ordine).

RIMANGONO INVARIATE LE MISURE GIÀ PRECEDENTEMENTE INTRAPRESE:

- **Eventuali attività delle Commissioni in Teleconferenza.**
- **Sedute del Consiglio in Teleconferenza.**
- **L'utilizzo della sala Fazzini è sospeso fino a data da definire.**
- **Il comitato Direttivo del Martedì si effettua in videoconferenza (piattaforma Zoom).**
- Il personale di Segreteria si impegna a mantenere le distanze di sicurezza, lavare spesso e correttamente le mani e tenere in generale comportamenti corretti sul piano dell'igiene (uso di fazzoletti in caso di tosse o starnuto etc); si impegna altresì ad informare tempestivamente il Segretario della presenza di qualsiasi sintomo influenzale che dovesse insorgere durante il turno di lavoro.
- Gli utenti non possono usare i servizi igienici del personale per cui si raccomanda di individuare un servizio igienico ad uso esclusivo del personale ed uno eventualmente dedicato a soggetti esterni -ben identificati da apposito avviso affisso sulla porta.
- Sia per i bagni che per l'intera Sede continua la pulizia giornaliera dei locali - che deve essere particolar-

mente accurata anche per tastiere, mouse, postazioni- e la ventilazione periodica per via naturale (apertura delle finestre). In caso di avvenuto contatto con soggetto COVID-19 positivo di cui si venga a conoscenza, si deve procedere alla pulizia e alla sanificazione secondo le disposizioni della circolare 5443 del 22-02-2020 del Ministero della salute.

- La fornitura di materiali (cancelleria, toner, acqua etc) va limitata alle sole necessità improcrastinabili.
- L'accesso all'area ristoro -zona caffè, frigo- deve essere contingentata: massimo 2 persone per volta con l'attenzione di mantenere la distanza interpersonale di almeno 2 metri. Anche l'entrata/uscita, uso dell'ascensore etc deve essere contingentata per evitare il più possibile i contatti interpersonali: solo 1 persona per volta.
- **Sono temporaneamente sospese tutte le riunioni, incontri, meeting.**
- Nel caso in cui una delle segretarie sviluppasse sintomi di febbre, tosse, o sintomi influenzali durante il suo turno deve lasciare il posto di lavoro, tornare a casa, fare riferimento al proprio MMG e informare il Segretario dell'avvenuto. Il Segretario provvederà ad avvertire le autorità sanitarie attraverso i numeri di emergenza COVID Per la regione Veneto N. **800 462 340**.



English from the doctor to the patient



CORSI DI INGLESE TARGETTIZZATI

Shenker offre da sempre, In Italia, soluzioni tagliate su misura per le aziende, i professionisti, i ragazzi e i bambini. Shenker è molto più di una scuola d'inglese; è una scuola che ragiona IN inglese, con un metodo testato da 60 anni, rapido ed efficiente, che ha trasformato generazioni di italiani in persone internazionali, di successo, capaci di lavorare nel mondo senza problemi di lingua.

SHENKER VERONA

Corso Porta Nuova, 20 - T. 045 8004421

www.shenker.com



shenker
SINCE 1956

DESIGN YOUR
INTERNATIONAL SELF

Verbali della Commissione Odontoiatri

VERBALE COMMISSIONE ALBO ODONTOIATRI DEL 19 FEBBRAIO 2020

Presenti: Boscagin, Bovolin, Luciano, Pace, Zattoni.

Lettura ed approvazione verbale precedente: il verbale della seduta precedente viene approvato all'unanimità.

COMUNICAZIONI DEL PRESIDENTE

1. Il Presidente informa i presenti di essere stata contattata da una referente di "Bianca Rosa onlus" (onlus non a noi nota), che si occupa di contrastare il fenomeno della violenza domestica, al fine di sensibilizzare l'Ordine su quanto questa associazione sta facendo. Il Presidente informerà di questa iniziativa il Direttivo dell'Ordine.
2. Caso Dott. QQ per denominazione "clinica" - il Presidente ripercorre il caso, informa che sarà chiesta una visura camerale della Società riferita al Dott. Q. Nel frattempo perviene a questa CAO la lettera di Fnomceo al quesito posto sulla dizione clinica: è parere della federazione che il termine clinica può essere riferito a strutture che erogano prestazioni sanitarie in regime di ricovero ospedaliero a ciclo continuativo o diurni per acuti e che rientrano nel termine clinica anche e soltanto gli istituti di ricerca che non prevedono ricoveri ospedalieri. Non appena verrà acquisita la visura camerale della società, come suggeritoci da FNOMCeO verrà consultato il legale dell'Ordine per un suo parere di merito.
3. Giornata Ispine: il Presidente riferisce di aver partecipato, su espresso invito del Dott. Iandolo,

al convegno tenutosi ad Avellino lo scorso 24 e 25 gennaio.

4. Il Presidente presenta un documento pubblicato da Odontoiatria 33 sulla ormai nota problematica legata all'odontoiatria gestita da gruppi economici che agiscono in totale spregio dei doveri sanitari, dei diritti del cittadino e spesso esitanti in vere e proprie truffe economiche. In esso si fa sesso menzione dell'overtreatment, oculatamente usato per trarre vantaggi economici sfruttando la buona fede dell'ingenuità dei cittadini. Verrà contattata la Dott.ssa Laura Perina, addetta stampa dell'Ordine, per un possibile articolo e/o comunicato stampa che divulghi tali pericoli.
5. Progetto CAO - CIC su raccomandazioni cliniche. Nella lettera di presentazione La Federazione chiede la disponibilità ad ospitare l'evento presso l'Ordine. Viene dato mandato a 2 membri CAO per individuare delle date possibili e poi dare eventuale concretizzazione al progetto.
6. Il Presidente informa di un Avviso INAIL per il conferimento di incarichi di collaborazione esterna odontoiatri. L'avviso verrà pubblicato sul sito dell'Ordine.
7. Il Presidente riferisce di aver ricevuto una segnalazione da parte del Dott. WW che segnala una pubblicità scorretta su Facebook riferita alla struttura "&&&". La Dott.ssa YY, Direttore Sanitario, ha già ricevuto un invito a colloquio per il prossimo 4 marzo per analoghi precedenti. In quella sede verrà discusso anche questa nuova segnalazione.
8. Il Presidente riferisce di aver ricevuto una segnalazione da parte di un cittadino relativa ad una pubblicità apparsa su Facebook riferita alla struttura del Dott. WW.

Viene deliberato di invitarlo a colloquio.

9. Il Presidente riferisce di aver ricevuto una comunicazione da parte del Dott. HH che, a seguito di nostra comunicazione sull'utilizzo della dizione "clinica", ha provveduto a modificare il nominativo del proprio studio omettendo l'inesatta dizione. La Cao esprime plauso per la collaborazione e buona volontà dimostrata dal Collega.

Vengono poi discusse 4 relazioni istruttorie.

Delle tre documentazioni relative a procedimenti disciplinari in esame, due portano alla decisione di apertura di procedimenti disciplinari mentre uno, a seguito di chiusura degli atti giuridici relativi al caso, viene sospeso.

VERBALE COMMISSIONE ALBO ODONTOIATRI DELL'8 APRILE 2020

Il Verbale si tiene alla presenza del Presidente Dott.ssa Elena Boscagin, del Dott. Bovolin e della segretaria Sig.ra Vrina Giampieri. Gli altri membri, Dott. Luciano, Dott. Pace, Dott. Zattoni sono collegati via in teleconferenza.

L'intera seduta verrà registrata.

Lettura ed approvazione verbale precedente: il verbale della seduta precedente viene approvato all'unanimità.

COMUNICAZIONI DEL PRESIDENTE

Il Presidente informa i presenti che la prossima riunione CAO si terrà il giorno 13 maggio alle ore 18 con le dovute precauzioni.

Elezioni ENPAM:

Il Presidente relaziona i presenti sulle prossime Elezioni ENPAM per quanto di interesse a componente odontoiatrica, riferendo e suggerendo la candidatura del Presidente CAO di Venezia, del quale si apprezza la posizione di equilibrio, sensibilità e onestà.

Prende la parola il Dott. Bovolin che riferisce ai presenti a proposito di documento pubblicato su Odontoiatria 33 a firma del prof. Burioni, ponendo l'accento sugli ultimi capoversi, di interesse per gli aspetti di lavoro in ambito sanitario.

Il Dott. Bovolin informa i presenti che ieri mattina si è recato all'ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda

per avere consigli di comportamento, come medicina sul territorio, da parte dell'unità di crisi dell'Ospedale.

I punti suggeriti sono i seguenti: percorsi di accesso puliti da non contaminare e mantenere disinfettati; disinfezione delle superfici sia strettamente operative ma anche di transito; misurazione della temperatura dei pazienti; uso delle mascherine modello FFP2/WN956; uso dei sovracamici monouso e possibilmente idrorepellenti; uso delle visiere. Viene aperto ampio dibattito sui tipi di mascherine e i loro usi.

Da un punto di vista sanitario sia per gli odontoiatri che per le assistenti, appare doveroso assicurare i pazienti che non vi siano positività

anche all'interno dello studio ove viene svolta l'attività odontoiatrica. Esistono due modalità: il tampone o il prelievo per esame sierologico, che al momento sembra essere il sistema più corretto. Si cercherà poi di integrarlo con tampone a risposta rapida.

Il Dott. Bovolin fa il nome di un'azienda disponibile a fare tali prelievi direttamente in località concordata; un altro sistema è fare una convenzione con l'ULSS, ma al momento non vi sono canali aperti in questo senso. Si apre ampio dibattito.

Alle ore 16.30 la seduta, per la limitazione degli argomenti posti all'Od.G. in considerazione della pandemia in atto, viene dichiarata conclusa.

SERVIZI DELL'ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E ODONTOIATRI DI VERONA

OFFERTI AGLI ISCRITTI

L'Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Verona (OMCeO VR) mette **gratuitamente** a disposizione dei suoi Iscritti, per problematiche relative all'attività professionale, le seguenti consulenze:

CONSULENZA LEGALE (Avv. Donatella GOBBI)

La consulenza va richiesta al n. tel. 045 594377 nelle giornate di lunedì e mercoledì dalle 15,30 alle 17,00

CONSULENZA MEDICO LEGALE (Dott.ssa Federica BORTOLOTTI)

La consulenza va richiesta all'indirizzo di posta elettronica: federica.bortolotti@univr.it

CONSULENZA ASSICURATIVA (Avv. Giuseppina MARITATO)

La consulenza va concordata con la Consulente al n. tel. 340 6850550

CONSULENTE FISCALE (Dott.ssa Graziella MANICARDI)

La consulenza si espleta presso la sede dell'OMCeO VR, previo appuntamento telefonico richiesto al n. tel. 045 8006112, nella giornata di martedì dalle 09,30 alle 12,00.

Consulenza telefonica si può ottenere al n. 0376 363904 il lunedì dalle 15,00 alle 16,00

CONSULENZA E.N.P.A.M. (Segreteria OMCeO VR - Sig.ra Rosanna MAFFIOLI)

La consulenza si espleta presso la sede dell'OMCeO VR, previo appuntamento telefonico richiesto al n. tel. 045 8006112, nelle giornate di martedì e giovedì.

L'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della provincia di Verona ha stipulato una convenzione con "Aruba", riservata agli Iscritti, per l'attivazione gratuita della **Posta Elettronica Certificata (PEC)**, mediante registrazione nell'area riservata del sito dell'Ordine: **www.omceovr.it**

Le sig.re Virna Giampieri e Rosanna Maffioli sono a disposizione dei Medici ai numeri telefonici 045 8006112 e 045 596745 per le indicazioni operative che si rendessero necessarie.

NOI NON CI OCCUPIAMO DI
MEDICINA:

ASSICURIAMO I MEDICI!

- RC Professionale e Colpa Grave per tutte le specialità
- Tutela Giudiziaria con libera scelta del legale
- Polizze infortuni anche per i rischi epatite e HIV

**SIAMO AL VOSTRO FIANCO DA
OLTRE 20 ANNI**

CONTATTI

telefono **045 84 03 520**

whatsapp **335 155 23 79**

mail **infomedici@aemme-servizi.it**

sito **www.nonsoloassicurazioni.it**



LE MIGLIORI SOLUZIONI
ASSICURATIVE PER LA TUA

FAMIGLIA

CASA

SALUTE

PENSIONE

E NON SOLO!!

Aemme Servizi Assicurativi e
Finanziari Società Cooperativa
C.F e P.IVA 04551810239

Via Fiumicello 5 - 37131 - Verona
Iscrizione RUI Ivass B000604006
del 15/06/2018

La pandemia da COVID-19 e il plasma iperimmune

Massimo Franchini

DIRETTORE DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA
E MEDICINA TRASFUSIONALE - ASST MANTOVA.
CONSULENTE CENTRO NAZIONALE SANGUE.
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Introduzione

A fine dicembre 2019, a Wuhan in Cina è stato diagnosticato il primo caso di COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), causato da un virus denominato SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) appartenente alla famiglia dei Coronaviridae con un particolare tropismo per le vie respiratorie e responsabile di gravi quadri polmonari (1). L'infezione virale si è rapidamente diffusa nel resto della Cina, dove ha causato più di 4500 morti, e successivamente agli altri paesi Asiatici. Tuttavia, in un mondo globalizzato, è apparso subito evidente che il virus SARS-CoV-2 non poteva rimanere confinato all'Asia e difatti si è diffuso rapidamente in tutto il mondo. L'11 marzo 2020,

la WHO (World Health Organization) ha dichiarato l'infezione da nuovo coronavirus 2019 una pandemia (2). Da allora, il virus si è diffuso in 215 paesi nel mondo, infettando più di 4.000.000 persone e causando più di 280.000 morti (dati aggiornati all'11 maggio 2020) (2). L'Italia è stata colpita pesantemente dall'infezione (in particolare la Lombardia) subito dopo la Cina e a tutt'oggi il SARS-CoV-2 ha infettato più di 220.000 persone provocando oltre 30.000 morti, causando un'emergenza sanitaria e sociale senza precedenti.

Il mondo sanitario è stato colto di sorpresa da questo virus, sia per la sua particolare virulenza e letalità sia per i meccanismi patogenetici assolutamente peculiari, capaci di causare una marcata risposta infiammatoria (la cosiddetta "tempesta citochinica") ed una attivazione del sistema emostatico di difficile controllo. Ed ecco che in questa situazione emergenziale si sono tentate le più svariate

soluzioni terapeutiche, dettate oltre che da un razionale specifico anche dal background culturale dello specialista che le proponeva. Quindi gli internisti/reumatologi hanno proposto farmaci anti-infiammatori, steroidi ed anti-reumatici, gli infettivologi farmaci anti-malarici ed antiretrovirali, gli ematologi e chirurghi vascolari farmaci anticoagulanti, gli urologi farmaci anti-tumore della prostata, etc. Nell'ambito delle terapie sperimentali testate contro il COVID-19, si sta utilizzando anche il plasma convalescente iperimmune, di cui parlerò brevemente nei due capitoli successivi.

Cos'è il plasma convalescente e come viene prodotto

Con il termine plasma convalescente iperimmune si intende quell'emo-componente derivato dai pazienti guariti (da almeno 14 giorni) dal nuovo coronavirus 2019 e prelevato attraverso separatori cellulari. È chiamato anche iperimmune perché questo plasma è ricco di anticorpi neutralizzanti (che vengono dosati) diretti contro il SARS-CoV-2 e che quindi possono avere valore terapeutico se trasfusi a pazienti ancora ammalati di COVID-19. Si parla anche di immunoterapia passiva, intendendo il trasferimento mediante trasfusione da un donatore ad un ricevente di anticorpi a scopo terapeutico.

La terapia con plasma iperimmune in realtà non è una terapia innovativa dal momento che viene utilizzata da più di un secolo per il trattamento acuto delle gravi infezioni virali per le quali non vi è una valida terapia. È stata utilizzata con successo ad esempio nella pandemia influenzale del 1918 (la cosiddetta "Spagnola") e, molto più recentemente, nelle epidemie di Ebola nel 2014, nell'influenza aviaria del 2003 e nelle due precedenti



Figura 1. 1918: la pandemia influenzale (Spagnola).

epidemie da coronavirus (la SARS del 2003 e la MERS del 2012). C'è comunque plasma e plasma. Il plasma che si utilizza oggi in medicina trasfusionale non ha nulla a che vedere con il plasma di 30 anni fa: è un emocomponente super-selezionato che deriva dalla donazione periodica di soggetti sani, volontari e non-retribuiti. In aggiunta, viene sottoposto a rigorosi test in modo da escludere qualsiasi contaminazione virale (epatite B, epatite C e HIV) e vengono ricercati sia gli anticorpi diretti contro questi virus che la presenza del virus stesso attraverso tecniche di biologia molecolare.

Per poter utilizzare il plasma iperimmune, inoltre, deve risultare negativa anche la ricerca diretta dei virus dell'epatite A, epatite E e parvovirus B19 e deve essere eseguito anche un trattamento particolare di virus inattivazione (o meglio di "pathogen reduction"). Come si può facilmente capire, la sicurezza dell'emocomponente è praticamente assoluta. Del resto i dati ISTISAN pubblicati recentemente, riguardanti il decennio 2009-2018, parlano chiaro: la probabilità (o rischio residuo) di trasmettere l'epatite B, l'epatite C e l'HIV con una trasfusione è inferiore a 1 unità su 2 milioni di donazioni, rischio che si riduce fino ad 1 unità ogni 15 milioni per quanto riguarda l'epatite C (3). Ritornando al COVID-19, sono ben pochi gli studi che hanno analizzato il ruolo del plasma convalescente: si tratta di studi condotti in Cina e con pochissimi casi inclusi (case reports) (4-7). Tuttavia, in questi casi si evidenziava in maniera netta il beneficio clinico del plasma convalescente (riduzione della carica virale e miglioramento della sintomatologia respiratoria), soprattutto quando veniva somministrato precocemente nei pazienti COVID-19.

La situazione della ricerca in Italia e nel mondo.

I primi due centri in Italia ad iniziare la raccolta e l'infusione di plasma convalescente sono stati i Servizi Trasfusionali del Policlinico di Pavia e dell'ASST di Mantova, che hanno avviato ad inizio aprile una sperimentazione (registrata su ClinicalTrials.



Figura 2. Pandemia da nuovo coronavirus 2019: il plasma iperimmune.

gov con il numero NCT04321421) (8), oramai conclusa, che consisteva nella raccolta di plasma convalescente da pazienti guariti e l'infusione a pazienti critici COVID-19. Da ogni donatore venivano raccolti attraverso un separatore cellulare 600 mL di plasma convalescente, da cui si ricavano 2 dosi terapeutiche da 300 mL ciascuna. Successivamente all'esperienza di Pavia e Mantova sono iniziate sperimentazioni in molte regioni d'Italia (Veneto, Toscana, Campania, Lazio) ed inoltre sta per essere avviato uno studio nazionale sul plasma convalescente coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Parallelamente alla diffusione del virus nel resto del mondo, sono partiti numerosi studi anche in Europa e negli USA. A tutt'oggi i trial sul plasma convalescente registrati sul sito www.clinicaltrials.gov (il sito dove vengono registrati i più importanti studi a livello mondiale) sono ben 60, fatto che testimonia lo straordinario interesse verso questo approccio terapeutico.

Conclusioni

Vi è un grande e crescente interesse verso il plasma convalescente in tutto il mondo. Se i numerosi studi in corso, i cui risultati saranno disponibili a breve, confermeranno i risultati preliminari positivi, il plasma iperimmune potrebbe occupare un ruolo di primo piano nel trattamento del COVID-19. Tuttavia il plasma convalescente non è una risorsa infinita, ma limitata la cui disponibilità dipende dalla presenza di pazienti guariti con livelli sufficienti di anticorpi anti-nuovo coronavirus 2019. Il futuro immediato è quello di raccogliere il maggior numero di unità possibili di plasma presso i Servizi Trasfusionali italiani in modo da avere

adeguate scorte in caso di nuovi picchi epidemici. Il plasma conservato, inoltre, può essere avviato alla lavorazione industriale per la produzione di plasma iperimmune di grado farmaceutico o immunoglobuline iperimmuni anti-SARS-CoV-2. La messa a punto di questo processo, tuttavia richiederà alcuni mesi. Il tutto in attesa del vaccino, che sarà sicuramente fondamentale nel debellare definitivamente questa terribile malattia virale.

Bibliografia

- 1 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 2020;382:727-733
- 2 WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (consultato il 11/5/2020).
- 3 Rapporti ISTISAN 19/26. Studio di monitoraggio del rischio residuo di trasmissione trasfusionale delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana e virus dell'epatite B e C (Italia, 2009-2018). Istituto Superiore di Sanità.
- 4 Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020 (Epub ahead of print).
- 5 Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020 Apr 6 (Epub ahead of print).
- 6 Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020 Mar 31. (Epub ahead of print).
- 7 Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. *J Infect Dis* 2020 Apr 29. (Epub ahead of print).
- 8 Perotti C, Del Fante C, Baldanti F, et al. Plasma from donors recovered from new Corona virus 2019 as therapy for critical patients with COVID-19 (COVID-19 Plasma study). A multicentre study protocol. *Intern Emerg Med* 2020 (Epub ahead of print).

Complessità della sensazione dolorosa e sue basi (Epi)genetiche

Dott. Roberto Dall'Ara

RESPONSABILE TERAPIA ANTALGICA OSPEDALE "MATER SALUTIS" LEGNAGO - VERONA

È doveroso chiarire subito che in questo capitolo mi limiterò a descrivere solo quanto sia complessa, come intreccio di vari fattori fisici, psicologici ed ambientali, la **sensazione cosciente del dolore** e non verrà descritta la fisiopatologia del dolore alla quale saranno dedicati appositi capitoli.

La sensazione dolorosa, sebbene sia nota a tutti e sia una esperienza comune ad ogni singolo individuo, non è semplice da spiegare e se ognuno di noi dovesse palesare la sua esperienza ne darebbe una descrizione personale diversa da quella di altre persone. Quindi il dolore come patrimonio di tutte le creature, ma patrimonio soprattutto dell'uomo che sa colorarlo, più degli altri esseri viventi, di emozioni e modificazioni psicologiche ... Tanto che Eschilo faceva dire ad un Araldo nella tragedia Agamennone "... Chi mai, tranne agli dei, scorre la vita eternamente senza mai dolore?" Ma cos'è il dolore? "Una emozione opposta al piacere" ??? Come affermava Aristotele nell'Etica Nicomachea (Libro II) Nella tradizione aristotelica il dolore era proprio concepito come una forma particolare di emozione, una specie di misura dell'uomo toccato nella sua intimità.

Il dolore è un fenomeno complesso, di non facile semplificazione. In estrema sintesi, fisiologicamente i recettori del dolore (nocicettori) trasmettono ai centri nervosi superiori la sensazione dolorosa, attraverso il midollo spinale, ma non solo, il dolore è una sensazione soggettiva, perché la sofferenza di ciascuno è influenzata e modificata da numerosi fattori individuali con forti influenze ed elaborazioni emotive che tengono conto di sesso, cultura,

religione, ricordi, motivazioni, educazione ed esperienze personali. Tutta questa serie di condizioni viene ad influenzare ed elaborare la sensazione fisica di dolore generando quel **dolore cosciente**, assolutamente unico, e diversamente personale, in ciascuno di noi.

Parlare di dolore e sofferenza non è facile. È un argomento delicato, complesso, strettamente personale ed intimo che coinvolge, personalmente e profondamente, la vita di ogni essere umano attraverso la sua angoscia personale, la sua disperazione, a volte, sino all'annientamento.

Immaginare la trasmissione della sensazione dolorosa come ad un circuito elettrico acceso o spento, a seconda dell'input nocicettivo, sarebbe del tutto semplicistico e completamente fuorviante; cioè la teoria del tutto o nulla, in sostanza ciò che propugnava Descartes nel diciassettesimo secolo. In verità la genesi, il trasporto, la modulazione e la percezione finale della sensazione dolorosa è estremamente complessa, soggetta a moltissime variabili in tutto il suo percorso, tanto da condizionare variamente ed individualmente la percezione finale.

Il dolore è stato escogitato "dall'evoluzione" o "dall'ingegnere che ci ha progettato" come un sofisticato e raffinato meccanismo di difesa a garanzia dell'integrità del nostro organismo e che prevede meccanismi di difesa dall'eccesso di dolore che probabilmente si svilupparono già ai tempi dei primi Sauri soppiantati, poi, da esseri (mammiferi, ma non ancora primati) più intelligenti e con un Sistema Nervoso maggiormente evoluto.

Il *cervello rettiliano*, così chiamato perché il suo aspetto è simile a quello del cervello di un rettile, rappresenta la parte più antica del cervello, essendosi evoluta più di 500 milioni di anni fa, ed è legato all'aggressività, alla violenza, a pulsioni distruttive²¹²,

ma anche fonte importante dei nostri stati d'animo ed emozioni, della nostra preoccupazione e cura per i giovani²³⁴. Si pensa che il cervello rettiliano rappresenti il centro fondamentale del sistema nervoso, essendo costituito dalla parte superiore del midollo spinale, da parti del mesencefalo, dal diencefalo e dai gangli della base e da strutture definite come appartenenti al corpo striato (nucleo caudato, putamen, globus pallidus e sostanza grigia associata)²¹² e che controlli le attività automatiche fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi corporea e delle funzioni vitali.

Il trait d'union evolutivo tra Sauri e Mammiferi è la comparsa nel cervello di questi ultimi del *giro cingolato*, ossia la corteccia limbica (*cervello limbico*) che avvolge, sovrapponendosi, il piccolo cervello di cui disponevano i Sauri (in pratica il loro cervello era formato solamente da ciò che oggi chiamiamo *tronco*

dell'encefalo). Infatti i rettili non hanno una elevata definizione spaziale dello stimolo nocicettivo⁹⁸.

L'acquisizione del *cervello limbico* (dal latino *limbus*, cioè bordo, contorno) si ipotizza che avvenne all'incirca nel Giurassico (200 - 150 milioni di anni fa), cosa che ha modificato grandemente il comportamento degli animali di quel periodo che hanno cominciato ad accudire la prole, hanno sperimentato il gioco e la comunicazione vocale (canto, urlo modulato)¹⁹¹. In sintesi, è alla base dei comportamenti di cura e relazioni sociali con i propri simili.

L'anello di congiunzione tra cervello rettiliano e cervello limbico, la *corteccia limbica*, lo si ritrova negli uccelli, anche se in forma rudimentale. Tale sistema è conservato nella filogenesi, ma non nella funzione essendo infatti implicato nell'integrazione dell'olfatto, della memoria a breve termine ed in funzioni che si fanno più complesse man mano che si sale nell'albero filo-

genetico come le emozioni, l'umore e il senso di autocoscienza che determinano il comportamento dell'individuo. Il passo evolutivo successivo è stato la sovrapposizione della *neocorteccia*, stratificata sopra e strettamente connessa al cervello limbico ed al tronco dell'encefalo (cervello rettiliano). Parte filogeneticamente più recente (presente solo nei mammiferi!) e nell'uomo rappresenta circa il 80% della superficie cerebrale⁴¹. La neocorteccia regala all'essere vivente che la possiede enormi possibilità, quali: capacità di pensieri complessi, apprendimento e conseguente elaborazione logica; capacità di argomentare, ragionare e riflettere; capacità di memorizzare sia emozioni (memoria emotiva) che esperienze di vita (memoria dichiarativa); capacità di esprimersi verbalmente (linguaggio), di ascoltare parole e di pensare parole e, cosa davvero importante, il legame madre-figlio⁴¹, 133, 136, 137, 191, 137.

In sostanza un "cervello trinitario" (triune brain), nel senso che consta di tre formazioni sovrapposte: il cervello rettiliano, il cervello limbico ed il neocervello²¹⁰. Secondo MacLean "il cervello di tipo rettiliano che si trova nei mammiferi è fondamentale per le forme di comportamento stabilite geneticamente, quali scegliere il luogo dove abitare, prendere possesso del territorio, impegnarsi in vari tipi di comportamenti dimostrativi, cacciare, ritornare alla propria dimora, accoppiarsi e procreare, subire l'imprinting (forma di apprendimento per emulazione), formare gerarchie sociali e scegliere i capi". È, in sostanza, una interpretazione di funzionamento del sistema nervoso centrale che mette in correlazione aree anatomofunzionali del cervello con i comportamenti e con la filogenesi; cioè il cervello umano è il risultato dell'interconnessione di aree cerebrali comparse in differenti tempi della scala evolutiva, ereditate filogeneticamente dai rettili, dai mammiferi e dai primati.

Panksepp¹²⁵ evidenzia che tra i tre livelli evolutivi del cervello esiste una precisa gerarchia che permette il governo dell'intero sistema in modo armonico e funzionale ed usa il termine di "**gerarchie annidate**" per indicare come queste funzioni di regolazione siano appunto annidate l'una dentro l'altra.

MacLean evidenziò che mentre negli animali i tre cervelli agiscono in profondo coordinamento e sinergia, nell'essere umano i tre cervelli sono spesso in conflitto tra loro in quanto possono sostenere necessità e bisogni non sempre conciliabili. Ad esempio, se represso un comportamento col mio cervello razionale, l'emozione continua ad esistere a livello del cervello limbico e si estrinseca nel corpo. In certi casi i comportamenti emotivi-istintivi prendono il sopravvento sfuggendo completamente al controllo razionale (es. attacchi di panico). Questo può accadere anche nel soma estrinsecando così sintomatologie dolorose di vario tipo (gastro-intestinali, respiratorie, cardiocircolatorie, cefalea tensiva, ecc.). Il dolore, come il piacere, hanno qui le prime elaborazioni e sono legati ai comportamenti basali (rettili): attacco-fuga, alimentazione, accoppiamento.

Ritornando al sistema limbico, da un punto di vista anatomico e funzionale, esso si presenta come un circuito costituito da un insieme di centri corticali e subcorticali fra loro interconnessi da proiezioni di fasci di fibre che trasportano specifici neurotrasmettitori¹⁶.

Il sistema limbico svolge anche funzioni elementari come l'integrazione tra il sistema nervoso vegetativo e neuroendocrino; inoltre riveste un ruolo centrale nella regolazione degli affetti, tanto che stimolazione sperimentale di determinati gruppi di cellule in questo sistema può suscitare rabbia, ansia, gioia ed eccitazione sessuale²¹¹.

Le strutture limbiche sono specifici punti nodali di collegamento per quasi tutti i sistemi che liberano neurotrasmettitori. Questi messaggeri chimici, che trasmettono segnali da un neurone al successivo, sono in rapporto con determinati affetti. Così il **sistema della noradrenalina** svolge un ruolo decisivo nella regolazione delle *risposte comportamentali* (capacità di pensiero, tono d'umore) ed *umoral* (secrezione di ormoni) verso stimoli ambientali potenzialmente pericolosi; quello della **serotonina** regola il *tono dell'umore* (stati d'animo e depressione), alcune *funzioni cognitive*, il *comportamento motorio*, il *comportamento alimentare*, alcune *funzioni neuroendocrine* e la *temperatura corporea*; quello della **dopamina** control-

la i *comportamenti motivati* e la *modulazione degli stati affettivi* negli stati di ansia e quello delle **endorfine** negli *stati emotivi* di gioia e di piacere^{11,70,160}.

In conclusione tutti e tre i cervelli sopradescritti: rettiliano, limbico ed il neocorticale partecipano attivamente al meccanismo omeostatico dolore-analgesia con un intricato intreccio a livello sotto-corticale e corticale che ancora una volta rende ragione dell'estrema complicatezza e variabilità della sensazione dolorosa. Tutto questo per affermare l'importanza del sistema limbico, confermate da recenti indagini morfofunzionali, nella modulazione del dolore acuto e nella previsione e nell'amplificazione del dolore cronico⁷⁶. Recenti studi di imaging sull'uomo, confermano che modificazioni nelle regioni cerebrali coinvolte nel comportamento emotivo (il circuito cortico-limbico) sono particolarmente importanti nella transizione dal dolore acuto a quello cronico.

Alterazioni nei circuiti cortico-limbici possono influenzare il dolore cronico in due modi. In primo luogo, può esacerbare direttamente la percezione del dolore, sia attraverso l'amplificazione di circuiti corticali ed emotivi o interferendo con il controllo del dolore endogeno¹⁹⁶. In secondo luogo, i cambiamenti nella funzione cortico-limbica possono avere un impatto sulla capacità analgesica o sulla dipendenza da farmaci, come gli oppioidi, la cui funzione è mediata da circuiti cerebrali sovrapposti¹⁹⁶.

Quest'ultimo punto è supportato da osservazioni che l'uso ripetuto di oppioidi o psicostimolanti produce alcune modificazioni comportamentali e cellulari condivise con gli stati di dolore cronico.

Anatomicamente, la **cronicizzazione limbica** consiste nella *crescita di nuovi dendriti*. Stessi meccanismi possono espletarsi nella corteccia emotiva (archi e paleo cortex). La plasticità dei dendriti: dove passano parecchi segnali in continuazione crescono dei dendriti nuovi e il sentiero man mano diventa una superstrada ed il soggetto diventa fisiologicamente ipersensibile ai segnali dolorifici e iposensibile a tutti gli altri, ma vedremo tutto questo in dettaglio nel capitolo sulla fisiopatologia del dolore. Qui basti sapere che sempre di più il soggetto percepisce

tutti segnali in arrivo (di diverso tipo) e prevalentemente quelli dolorifici. La cronicizzazione limbica rappresenta una delle acquisizioni più recenti nel contesto della fisiopatologia del dolore. L'introduzione della RM funzionale, infatti, ha permesso di evidenziare un'aumentata attività neuronale in tal sede ed una modificazione delle interazioni tra il sistema limbico e le afferenze nocicettive nei pazienti con dolore cronico⁷⁶.

In conclusione il cervello cortico-limbico svolge un ruolo centrale nella regolazione cognitiva ed affettiva del dolore²⁷.

L'esperienza dolore anche quando legata ad una malattia ben conosciuta, non è mai solamente un mero sintomo fisico, ma diventa inevitabilmente un'esperienza che coinvolge la persona nella sua interezza, con profonde implicazioni esistenziali, psicologiche ed emotive.

Il dolore, è la sensazione che noi percepiamo quando veniamo stimolati da un evento potenzialmente dannoso proveniente dal mondo esterno o da una lesione interna. Il dolore è, di per sé, un *sintomo poco specifico* e, quando non è conseguente ad una lesione ben precisa, può essere difficile risalire alla causa che l'ha generato.

Ogni individuo conosce e riempie di un *personale significato* la parola dolore attraverso il proprio vissuto, quindi una esperienza complessa, multidimensionale e soggettiva che non è correlata linearmente, se non nell'acuto, all'input nocicettivo; quindi, solo in parte, correlato all'intensità dello stimolo che lo provoca, e che dipende anche dall'elaborazione dei centri cerebrali superiori, quelli deputati alla componente affettiva delle esperienze umane. Cicerone soleva dire: "Chiunque ha patito dolore, poi, lo ricorda". Ciò che emerge dalla sperimentazione umana è che la elaborazione delle informazioni nocicettive e la conseguente percezione del dolore è soggetta a significative modulazioni pro-e anti-nocicettive. Queste modulazioni possono essere avviate in via riflessa da manipolazioni del dolore dovute a fattori cognitivi ed emotivi.

La cosiddetta rete di modulazione discendente del dolore che coinvolge prevalentemente aree corticali mediali

e frontali, in combinazione con specifici nuclei del tronco e subcorticali del cervello sembra essere un sistema chiave per la modulazione endogena del dolore²⁶².

Più che un'unica sensazione, il dolore rappresenta un insieme di multiple e differenti sensazioni che condividono una caratteristica comune: la *spiaccevolezza*. Ecco, quindi, che la definizione di dolore che ne dà la **IASP** sottolinea questo aspetto: *Una esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a danno tissutale reale o potenziale, o descritta in termini di tale danno*.

Al di là di questa impeccabile definizione accademica del dolore ritengo che per il clinico al letto del malato sia importante tener presente ciò che affermava Sternbeck, già nel lontano 1974: "Il dolore è ciò che il paziente dice che esso sia, ed esiste ogni qual volta egli ne affermi l'esistenza". Quindi credere sempre al paziente, ma poi tocca al clinico stabilire che tipo di dolore si trova di fronte: nocicettivo, neuropatico, nociptico, psicogeno.

Ma non solo... Il dolore è uno stato di sofferenza che coinvolge totalmente l'individuo, dal punto di vista fisico, emotivo e psicologico. Dobbiamo tener presente che la nostra mente, per una molteplicità di fattori psichici ed emotivi, può funzionare come una lente, in grado di ingigantire o rimpicciolire la percezione del dolore.

Ciascun individuo attribuisce questo termine in base alle esperienze di sofferenza provate nei primi anni di vita. Di conseguenza, il livello di dolore che ognuno di noi prova è personale e non valutabile da nessun altro. È il paziente che deve dare un "voto" al suo dolore e questo giudizio non deve essere messo in discussione.

Il dolore, quindi, non come mero stimolo sensoriale ma sintomo soggetto ad infinite variabili, le principali delle quali sintetizzate nella figura accanto.

Per aspettativa si intende la previsione, più o meno realistica, che un individuo ha riguardo ad un determinato evento. Pur non essendone pienamente consapevoli, sviluppiamo aspettative più o

meno su tutto ciò che ci circonda, da eventi fisici ad eventi psicologici. L'aspettativa di essere in cura è in grado cambiare il cervello del paziente e, di conseguenza l'esito di un trattamento medico stesso. In seguito alle importanti implicazioni cliniche, quindi, lo studio dell'aspettativa ha oramai assunto un ruolo fondamentale per le attuali neuroscienze l'aspettativa cioè che tale esperienza possa ripetersi nel tempo^{186,198}.

È la parte relativa all'**elaborazione delle emozioni** che sarebbe infatti coinvolta nel processamento degli stimoli dolorosi e nel sovra-determinarsi, in molti casi di dolore cronico, di **sintomatologie di tipo depressivo**.

Il dolore ripetuto infatti viene avvertito sempre più precocemente e violentemente andando a determinarsi una sorta di sensibilizzazione che determina una risposta del sistema nervoso anche a stimoli minimi o non più presenti.

La conseguenza è l'aggravarsi progressivo della **sintomatologia dolorosa** (la percezione del dolore aumenta) e delle **componenti psicologiche** ad essa associate (pericolo, senso di impotenza/inabilità, vissuti depressivi, rabbia ecc). Pertanto, lo **stress emotivo** e le altre componenti psicologiche devono essere trattate parallelamente alla componente somatica del dolore^{129,168}.

Il nostro cervello elabora diverse ipotesi anche sui contesti relazionali come quello terapeutico. La ricerca scientifica, infatti, si sta focalizzando su quelle che sono le aspettative che si hanno in ambito psicologico; in particolare si sta cercando di studiare il ruolo dell'aspettativa nell'ambito della complessa interazione medico-paziente, e quindi, nel complesso sistema della cura.



Se infatti la relazione medico-paziente e l'esito terapeutico di un trattamento dipendono in qualche maniera dall'aspettativa che ha il paziente riguardo alla terapia, il prestare attenzione alle aspettative del paziente deve essere considerato di primaria importanza per il medico, al pari del processo di progettazione del trattamento medico da utilizzare. Senza entrare nei meccanismi Placebo e Nocebo, cui sarà dedicato un apposito capitolo, possiamo affermare che diversi fattori influenzano le aspettative che il paziente sviluppa, come le interazioni verbali con altri pazienti o sanitari, le emozioni provate durante il trattamento, le aspettative terapeutiche e, soprattutto, similari precedenti esperienze.

La memoria del dolore, la paura di provar dolore, la paura associata alla percezione del pericolo, la paura dell'incognito (spessissimo il paziente non ha mai sperimentato quella procedura medica) e **memorie episodiche autobiografiche**, cioè le situazioni da cui avremo imparato ad attenderci di poter sperimentare uno stimolo doloroso (es. paura del dentista) possono distorcere la reale sensazione fisica. Un potenziale stimolo nocicettivo può essere ad esempio vissuto con più o meno ansia e questo può concretamente **incidere sulla soglia del dolore**, e quindi, sull'intensità della stimolazione sperimentata.

Le emozioni sono strettamente collegate al corpo ma hanno origini nella mente biologica. Le teorie che hanno cercato di inquadrare il fenomeno sono molte e tuttora non definitive. Diciamo che le varie ipotesi interpretative che si sono succedute nel tempo convergono nel riconoscere la dimensione psico-somatica dell'esperienza emotiva. Viene tuttora accettato il ruolo adattivo delle emozioni proposto nell'ottocento dagli *evoluzionisti* per cui nel corso della filogenesi, gli stati emotivi sono serviti agli animali ed all'essere umano per adattarsi all'ambiente e per potervi sopravvivere.

Essendo direttamente collegate al sistema percettivo e quindi ai sensi, le emozioni sono servite (e per molti versi tuttora servono) a conoscere l'ambiente, a riconoscere i pericoli o le situazioni minacciose, a "sentire" se, in determinati contesti o situazioni, ci si può avvicinare o è opportuno allon-

tanarsi. Le emozioni sono dei sensori conoscitivi "viscerali", dei "marcatori somatici" come sostiene Damasio⁶³, degli strumenti di conoscenza che integrando il sentire con il pensare, ci aiutano a costruire la nostra idea di mondo per cui il corpo diventa il luogo in cui si manifestano gli stati emotivi. Percependo questi cambiamenti fisiologici, che sono sinonimo di attivazione nervosa secondo la **teoria cognitiva**^{171,234,244} la nostra mente comincia a pensare ed a valutare, cercando una causa che ci spieghi il motivo di queste modificazioni corporee. Le emozioni sono pertanto delle risposte di tipo psicofisiologico che l'organismo nel suo complesso mette in atto di fronte a certi stimoli. Secondo la psicologia le emozioni sono delle risposte psicofisiologiche direttamente correlate ad uno stato di squilibrio o meglio di disequilibrio.

Quanto sopra, per aiutarci a valutare correttamente tutte le *variabili mentali* che in un singolo individuo possono influenzare la percezione cosciente del dolore, mala sensazione dolorosa stessa può essere anche correlata all'intensità dello stimolo che la provoca.

BASI GENETICHE DEL DOLORE

Gli stimoli sensoriali, come abbiamo appena visto, oltre che venir modulati dalla memoria, dall'aspettativa, dalle emozioni, dall'educazione del soggetto, eccetera devono attraversare una solida ed insuperabile variabilità individuale nel singolare **corredo genetico** che, ognuno di noi possiede, il quale in molti casi può contribuire all'ampia variabilità nella percezione del dolore e nella risposta alla terapia stessa per cui la sensibilità agli inputs dolorosi e la tollerabilità allo stesso dolore sono significativamente influenzate dalla combinazione dei nostri geni.

L'uomo nella sua infinita arroganza e superbia demolisce ciò che non conosce e definì **DNA spazzatura** (junk DNA, termine coniato nel 1972 dallo scienziato giapponese Susumu Ohno) quella porzione di DNA che non codifica per qualche proteina⁶⁵. Recentemente la lista dei geni umani è stata aggiornata a 43.162 di cui 21.306 codificanti e 21.856 non codificanti¹⁸². L'intero genoma (codificante e non) di una cipolla conta circa 16 miliardi di paia di basi, più di 5 volte la misura

del genoma umano (3 miliardi di paia di basi). La domanda, non è come mai noi abbiamo così poco DNA rispetto alla cipolla, ma è perché la cipolla ha tutto quel DNA?

Al di là di questo quesito, che immagino rimarrà ancora per molto tempo irrisolto, è stato calcolato che circa 2.000 geni possono essere correlati a qualche processo attinente al dolore, ed ognuno di questi presenta polimorfismo, per cui ci possiamo trovare di fronte a profonde differenze individuali nella percezione del dolore su base genetica.

L'assetto genetico è strettamente individuale e viene ereditato dai propri genitori, ma è anche soggetto a mutazioni che possono aversi nel susseguirsi delle varie generazioni, dette **polimorfismo genetico**. La variazione, anche di un singolo nucleotide, può portare a pesanti variazioni nella sensibilità al dolore, a resistenze alla terapia con oppiacei o, al contrario, ad estrema sensibilità agli stessi.

Un **polimorfismo a singolo nucleotide** (*Single Nucleotide Polymorphism o SNP*) è un polimorfismo, cioè una variazione, del materiale genico a carico di un unico nucleotide, tale però che l'allele polimorfico abbia una incidenza nella popolazione in una proporzione superiore all'1%. Al di sotto di tale soglia si è soliti parlare solo di **mutazione**. In sostanza si hanno diversi fenotipi per lo stesso tipo di carattere che di conseguenza presenta diversi alleli. Un esempio per tutti, il diverso colore dei capelli non è dovuto a mutazioni spontanee ed occasionali nell'ambito del gene che determina il colore dei capelli ma alla reale presenza di diversi alleli (ovvero diversi geni, la combinazione dei quali produce tutte le possibili variazioni nel colore dei capelli osservabili negli individui).

La capacità di sentire il dolore (nocicezione) è variabile nelle diverse popolazioni umane, come la sua ereditarietà, le correlazioni genetiche e la gravità del dolore è controllata da diverse varianti genetiche che influenzano l'espressione o la funzione dei componenti sensoriali del sistema nocicettivo^{140,230}.

La sensibilità agli stimoli dolorosi e la tollerabilità al dolore sono, in modo significativo determinate dai nostri geni^{43,256}. È improbabile che esista un

unico gene per il dolore, invece sembra che più geni siano associati allo sviluppo, all'elaborazione ed alla percezione del dolore cronico e la lista dei geni proposti è in continua espansione^{122,162}.

Risposte anomale al danno tissutale sono comuni in 1 su 6 adulti affetti da una condizione di dolore cronico. Parecchie varianti genetiche hanno dimostrato di modulare la generazione, la trasmissione e la elaborazione delle informazioni nocicettive o la disponibilità locale di analgesici attivi e dei loro effetti farmacodinamici²¹⁶. Diversi geni sono stati implicati nell'aumentata sensibilità al dolore nell'uomo, ma, sicuramente, il gene più studiato è la **catecol-O-metiltransferasi (COMT)**, un enzima che degrada i neurotrasmettitori compresa la dopamina. I polimorfismi e gli aplotipi di COMT sono stati associati sia alla sensibilità per il dolore sperimentale sia ai fenotipi del dolore clinico.

Parecchi altri geni hanno anche mostrato associazioni con la sensibilità al dolore sperimentale in più studi, tra cui **GIR** (Glucocorticoid induced receptor)¹⁸⁵, **GCH1** (GTP cyclohydrolase 1 = Guanosin TriFosfato cicloidrolasi 1)^{9,10,66}, **MC1R** (melanocortin-1 receptor)^{3,148}, **SCN9A** (sodium voltage-gated channel alpha subunit 9)^{144,274}, geni del trasportatore della dopamina (**SLC6A3** e **SLC6A4**)¹²², **MPZ** (Myelin protein zero)¹³¹, **TNF A** (tumour necrosis factor alpha)¹⁴, **HLA gene** (HLA-A*33, HLA-B*44, HLA-DRB1*1302)¹⁴ ed altri diversi geni sono stati associati alla gravità del dolore clinico.

Per quanto riguarda il complesso genico HLA è una regione altamente polimorfica situata sul braccio corto del cromosoma 6 e comprende più di 200 geni. I geni HLA sono altamente polimorfici, il che significa che hanno molti alleli diversi, e ciò pare un sistema adattativo permettendo loro di mettere a punto il sistema immunitario da attacchi esterni.

Collegati al dolore (soprattutto neuropatico) sono stati trovate diverse varianti nel **gene codificante citochine pro-infiammatorie**: IL6, IL10, IL1R2¹⁴.

I geni possono presumibilmente agire su diversi livelli per influenzare la loro espressione: comportamento e risposte emotive.

Il polimorfismo è quindi la coesistenza di differenti variazioni di un carattere in una popolazione, dovute a differenze nelle sequenze del DNA, ma la variazione genetica, ricordo fermamente, deve avere una frequenza maggiore dell'1% nell'intera popolazione umana per essere considerato polimorfismo. Studi su modelli animali²⁰⁰ e studi su gemelli⁵⁶ dimostrano che un'elevata proporzione (30-60%) di variazioni nella sensibilità al dolore cronico sono da ascrivere a fattori genetici ereditari¹⁰. L'ereditarietà per la sensibilità nocicettiva ed analgesica nei modelli animali, invece, viene ipotizzata dal 28% al 76%^{147,159}, secondo i vari studi, ma appare ancora difficile traslare esattamente questi dati all'uomo, anche se il contributo genetico alla sensibilità al dolore in studi gemelli^{159,256} è stato stimato verosimilmente nella "forchetta" 2255%.

Un interessante e recentissimo studio sui gemelli ha constatato che la ereditabilità di LBP è 25-36%²⁹, sostanzialmente in linea con i precedenti risultati.

Stano emergendo evidenze che fattori genetici possano parzialmente influenzare anche la suscettibilità al dolore neuropatico e la sua ereditabilità, stimata nei gemelli al 36%¹⁴.

Variazioni del gene **MC1R** determinano un effetto modulatore sul recettore oppioide di tipo K, ma sembrerebbe solo su individui di sesso femminile¹⁴⁹. Gli individui con varianti del gene umano MC1R, associato nelle nostre specie con i capelli rossi e la pelle chiara, potrebbero anche presentare alterata analgesia k-oppioide¹⁴⁹.

Le donne con due varianti degli alleli MC1R hanno mostrato analgesia dopo somministrazione dell'agonista oppioide k pentazocina significativamente maggiore rispetto a tutti gli altri gruppi¹⁴⁹. Non è chiaro se questo gene gestisce la sensibilità al dolore basale o l'efficacia degli analgesici che agiscono a livello del recettore oppioide μ , più clinicamente rilevante¹⁴⁸. Nei soggetti con **MC1R non funzionante** vi è una minore sensibilità al dolore e ciò suggerisce che *l'attivazione endogena di MC1R tenda a contrastare il sistema endogeno di inibizione del dolore; ha un effetto anti-analgesico*^{113,148}.

Il gene **GCH1**, codifica l'enzima GTP-cicloidrolasi, uno degli enzimi necessari a produrre una sostanza fondamentale nella produzione di alcuni neurotrasmettitori, la **tetraidrobiopterina (BH4)**. Il gene GCH1, che limita il tasso di sintesi della BH4, è un **modulatore chiave del dolore di natura neuropatica o infiammatoria**. Allo stato attuale delle conoscenze si pensa che una *biosintesi ridotta di BH4* si traduca in una minore liberazione di NO, che a sua volta determina una diminuita sensibilizzazione del sistema nocicettivo durante le condizioni di dolore infiammatorio e neuropatico¹⁰.

Una **particolare variante del gene GCH1** protegge sia dalla sensibilità al dolore cronico post-chirurgico, sia dal dolore acuto ed è presente nel **20%-25% della popolazione**^{53,112}. Numerosi studi preclinici hanno dimostrato che l'inibizione degli enzimi coinvolti nella via biosintetica di BH4 produce *marcati effetti analgesici* in modelli animali¹⁰.

Esempi di mutazioni de novo nei canali del sodio, **Nav1.7**, **SCN9A** e **Nav1.9**, **SCN11A**, sono stati descritti nella percezione del dolore post-trauma, nell'insensibilità congenita al dolore e nell'eritromelalgia primaria^{50,73}. Più di 100 polimorfismi genetici sono stati identificati nel **gene OPRM1** (codifica per la sintesi dei recettori μ) che potrebbero spiegare la *grande variabilità clinica nella risposta alla morfina*.

I portatori della variante N40D dei recettori MOR hanno dimostrato di esibire una diminuita efficacia del signaling del recettore in regioni cerebrali di elaborazione della informazione sensoriale del dolore^{34,100}, quindi minor efficacia dei farmaci oppiacei.

Alcune varianti genetiche per i recettori OPRM-1: gli omozigoti per una variante genetica di un solo aminoacido (118 A) determina un allele G i cui portatori hanno bisogno di *dosaggi doppi di morfina* rispetto ai portatori dell'allele A.

Lo stesso vale per i **polimorfismi della COMT** i cui portatori omozigoti richiedono *dosaggi di morfina nettamente più elevati* rispetto agli eterozigoti.

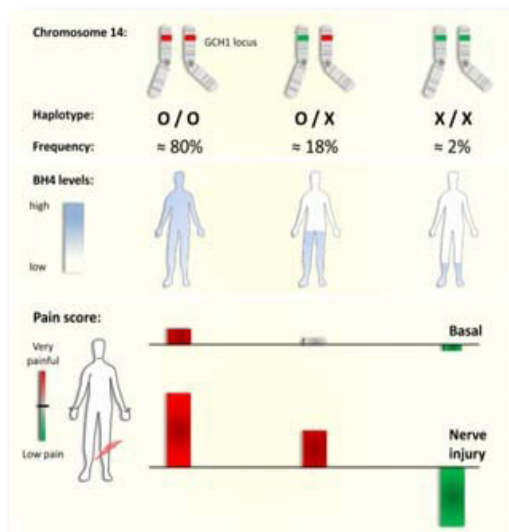
La **combinazione di polimorfismi tra OPRM1 e COMT** richiede, in alcuni casi, basse dosi di morfina ed in altri casi alte dosi di morfina rispetto ai controlli per avere pain relief^{46,47}.

La figura accanto¹⁷³ mostra che l'aplotipo "antidolorifico" del GCH1 mostra un'ereditarietà additiva (gli individui eterozigoti hanno un fenotipo intermedio), inoltre l'effetto dell'aplotipo è molto più pronunciato quando la lesione al sistema nervoso ha aumentato il danno⁶.

Recenti evidenze sperimentali suggeriscono che i fattori genetici possono contribuire in maniera determinante alle differenze individuali nella sensibilità al dolore, rischiando lo sviluppo di condizioni maggiormente dolorose con minor efficacia dei trattamenti terapeutici¹⁷⁸ e con la possibilità di avere **effetti collaterali pesanti della morfina** nella popolazione, in **10.4%** dei casi, anche per bassi dosaggi di oppiaceo^{146,261}.

L'esperienza dolore è caratterizzata, quindi, da invalicabili differenze interindividuali^{199,228}. E questo nella pratica clinica quotidiana rappresenta un concreto problema terapeutico in quanto gli effetti collaterali limitano il grado di analgesia efficace che può essere raggiunto. In questi soggetti un'alternativa efficace può essere oppioidi switching, ma ne parleremo diffusamente nel capitolo riguardante la terapia farmacologica. Tornando al gene COMT, esso media l'inattivazione dei **neurotrasmettitori catecolaminici**, tra cui dopamina, adrenalina e noradrenalina, e una riduzione dell'attività enzimatica COMT sembra dare luogo ad **aumentata sensibilità al dolore** ed alla **sommazione temporale del dolore**¹⁶⁴. L'esatto meccanismo con cui ciò avviene è ancora da definire, anche se Zubieta et al. propongono un esaurimento delle encefaline a causa di elevati livelli di dopamina, causando un up-regulation dei recettori μ degli oppioidi e maggiore sensibilità alla stimolazione nocicettiva^{20,142}.

Per la COMT il polimorfismo Val158Met nel gene COMT (rs4680) è stato associato ad un aumento del dolore artrosico dell'anca¹³⁰ mentre, uno studio successivo, non ha osservato associazione di questo polimorfismo col dolore da artrosi del ginocchio. Inoltre, SNP rs900414 nel gene **PCK6** era associato ad un minor dolore artrosico in presenza di OA dimostrata radiograficamente²². La maggioranza degli individui che mostrano radiograficamente osteoartrosi,



comunque, non ha dolore; quindi la gravità radiografica dell'osteoartrosi sintomatica non sono forti predittori di gravità di dolore e di disabilità²²⁸.

Studi condotti su popolazione umana^{165,181} hanno trovato associazioni tra il recettore adrenergico $\beta 2$ (un obiettivo di epinefrina nel percorso di segnalazione neuroendocrino) e un singolo polimorfismo nucleotidico sul cromosoma 5 con dolore cronico diffuso, ma non con il gene COMT¹⁸¹.

Il polimorfismo nell'attività della COMT è stato trovato avere un effetto significativo sulla percezione del dolore, con aplotipi designati ad alta, bassa o intermedia sensibilità al dolore (con frequenze nella popolazione di 10,7%, 36,5% e 48,7%, rispettivamente)¹⁶³. Inoltre, una riduzione del rischio di un comune condizione dolorosa muscolo-scheletrica, disturbo all'articolazione temporo-mandibolare, è stata osservata in presenza anche di un singolo aplotipo a bassa sensibilità¹⁴². Variazioni del gene **COL11A2** (collagen type XI alpha 2 chain) sono associate ad una minor tolleranza al dolore ed al calore¹⁵⁹ con una frequenza allelica maggiore nella popolazione afroamericana (7%) rispetto ai bianchi non ispanici (1.4%). Si sa che il gene COL11A2 codifica per una proteina collagene Type XI Alpha 2, la cui funzione, però, non è ancora chiara²⁸.

Questo gene pare associato anche allo sviluppo di artrosi²⁵² ed allo sviluppo di acondroplasia¹⁹², ma, non solo, pare possa influenzare lo sviluppo dell'osteoartrosi ed anche lo sviluppo di una diffusa sensazione dolorosa¹⁵⁹ e

l'alta frequenza di questo polimorfismo negli afroamericani può render ragione della loro minor tolleranza al dolore¹⁵⁹.

Il gene **CACNG2** (Voltage-dependent calcium channel gamma-2 subunit) studiato sia su modelli animali che nell'uomo sembra correlato alla tendenza a sviluppare dolore neuropatico nelle femmine dopo mastectomia. Si è visto che un certo aplotipo, dovuto ad un triplice SNP, fornisce un *forte potere predittivo per lo sviluppo*

di dolore cronico dopo mastectomia. Questo particolare aplotipo può essere svelato prima dell'intervento con un semplice esame del sangue che potrebbe essere utilizzato di routine per avvertire il chirurgo affinché abbia una speciale cura nel minimizzare le lesioni nervose^{123,124}.

Interessante e curiosa la mutazione nel gene per il **nerve growth factor beta (NGFB)** che causa la scomparsa della percezione del dolore e degli stimoli termici, lasciando, contemporaneamente, intatte le altre funzioni neurologiche compresa la sudorazione⁶⁹. Una mutazione frameshift (dovuta ad inserzione o delezione di una o poche coppie di basi), che compromette gravemente la funzione della proteina codificata, è stata scoperta nel gene del canale del potassio del midollo spinale (**TRESK K2P channel**) correlato a TWIK (tandem P-domain weak inward rectifying K+, codificato dal gene KCNK18), sebbene ancora le conoscenze attuali di questo canale del potassio siano inadeguate possiamo affermare che esso rappresenta un obiettivo importante per molti anestetici volatili ed agenti neuroprotettivi implicati in numerose vie del dolore. Inoltre è sicuramente collegato al dolore acuto e cronico mediante l'attivazione della *calcineurina* (fosfatasi implicata nell'attivazione dei linfociti, nell'attività neuronale, nello sviluppo muscolare, nella crescita dei neuriti e nella morfogenesi delle valvole cardiache¹⁷) ed è responsabile dell'emigrania familiare con aura, mediante la loro capacità di modulare l'eccitabilità cellulare²³².

Il nostro patrimonio genetico influenza la nostra percezione del dolore ed il modo con cui l'organismo risponde ai farmaci antidolorifici; quindi nella variabilità alla sensazione dolorosa dovuta al polimorfismo genetico dovremmo includere pure la variabilissima sensibilità ai farmaci oppiacei secondo il diverso profilo genetico individuale¹²⁶. Quindi anche la **responsività ai farmaci** dipende da fattori genetici¹²⁶.

Il **26%** dei pazienti trattati con morfina non risponde e non ha sollievo dal dolore: in pratica, **1 paziente su 4** non ha analgesia da morfina. A questo proposito sono stati identificati *almeno 8 geni collegati ad una minore sensibilità all'azione della morfina* ma questo argomento sarà esaustivamente trattato nel capitolo riguardante la terapia con oppiacei.

Credo sia utile tener sempre presente che i **2/3 della variabilità individuale in risposta alla morfina** è dovuta a variazioni genetiche, ma il **rimanente terzo** è dovuto al tipo di dolore (dolore neuropatico) non responsivo o a patologie concomitanti (es. insufficienza renale). La *scarsa responsività alla morfina o effetti collaterali pesanti* sono presenti nel **10-30 %** dei pazienti¹²⁷.

Negli ultimi anni, abbiamo sviluppato una migliore comprensione dei meccanismi cellulari che collegano l'infiammazione, la sensibilizzazione periferica ed il dolore²¹. Inoltre, abbiamo appreso di più sul codice genetico umano⁹⁶ e sulle mutazioni (in particolare i polimorfismi a singolo nucleotide e le variazioni del numero di copie) associate a specifiche sindromi da dolore cronico^{227,142}.

Concludendo, si può affermare che dalla ricerca sull'uomo vengono confermati i risultati ottenuti dagli studi sugli animali, dimostranti che una parte sostanziale delle variabilità individuale nella sensibilità al dolore è geneticamente mediata⁴³.

Negli ultimi decenni, è stato scritto molto sull'associazione tra polimorfismi genetici e sviluppo del dolore cronico^{103,79} tanto che si era prospettata l'ipotesi che, mediante la conoscenza delle variazioni geniche, si potesse individualizzare la terapia mediante la sequenza genetica¹⁰⁴, ma finora la nostra capacità di usare il codice genetico per prevenire o migliorare il do-

lore cronico è andata in qualche modo delusa⁸ in quanto le influenze dell'ambiente (epigenetica) appaiono il fattore limitante questi studi su interventi genetici¹⁰³.

BASI EPIGENETICHE DEL DOLORE

Il codice genetico ha sicuramente una influenza pesante nel predisporre un individuo a certe malattie ed al dolore cronico o persistente^{95,105}, ma, attualmente l'accumulo di prove dimostra che la sua rilevanza è minore di quanto si ritenesse sino a solo dieci anni fa; tanto che i progressi fisiologici e genetici non sono riusciti a spiegare pienamente perché un paziente sviluppa dolore cronico a seguito di una lesione, un intervento chirurgico o malattia ed un altro paziente non lo fa. **Fattori ambientali** come dieta, eventi stressanti ed attività fisica sono in grado di *cambiare il modo in cui un gene codifica per molecole funzionali*, essenzialmente proteine^{118,220}.

I meccanismi sopracitati vengono modernamente raggruppati sotto il termine *epigenetica*; termine che può esser fatto risalire ai primi anni '40 del secolo scorso e si riferisce ad eventi molecolari che si verificano prima o al di sopra ("epi" in greco) della sequenza del DNA. Conrad Waddington⁴⁹ descrisse *epigenetic landscape* (paesaggio epigenetico) per descrivere le interazioni ambiente-genoma che portano a variazioni, anche consistenti, nel fenotipo, cioè quei fattori coinvolti nella determinazione del destino cellulare in una varietà di tipi cellulari (ad es. cellula muscolare vs neurone) durante lo sviluppo; inoltre i meccanismi epigenetici consentono ad una cellula (neurone o muscolare che sia) di leggere quelle porzioni di DNA utili a svolgere le specifiche funzioni cui quella cellula è preposta.

La programmazione epigenetica dell'espressione genica è molto sensibile all'ambiente sin dalle prime fasi dello sviluppo; inoltre il micro ed il macro-ambiente sono in grado di influenzare il modo con cui il genoma viene programmato dall'epigenoma. L'epigenoma è un sistema che cambia continuamente nel corso della vita di un individuo e che reagisce rapidamente all'influenza dell'ambiente (esempio: il bruco e la farfalla che

hanno lo stesso genoma ma diverso epigenoma). Studi, sia su modelli animali che su modelli umani, inducono ad ipotizzare concretamente che gli eventi delle prime fasi della vita possano lasciare evidenti e sensibili tracce sul nostro epigenoma che, a sua volta, può influenzare, nella vita adulta, la reattività allo stress, il fenotipo, lo stato di salute, sia fisica che mentale, e la sensibilità alle malattie. Oggi sappiamo con concreta certezza che lo stesso individuo adulto risponde epigeneticamente ai segnali ambientali, che influenzano la fisiologia, i comportamenti ed il rischio di malattia⁸¹.

L'epigenoma, ed in particolare la metilazione del DNA, è particolarmente sensibile alle perturbazioni ambientali nelle prime fasi della gestazione quando vengono istituiti modelli epigenetici che possono essere ereditati attraverso le successive divisioni cellulari. I domini dei geni metilati dimostrano non solo stabilità, ma anche ereditabilità². L'influenza epigenetica attraverso le generazioni è dimostrata in studi sui roditori in cui la spermatogenesi è soppressa e gli schemi di metilazione vengono alterati per diverse generazioni dopo l'uso di un composto antiandrogenico durante lo sviluppo embrionale¹⁹⁷. Ormai centinaia di studi su coorti umane e modelli animali hanno mostrato associazioni tra l'ambiente gestazionale e il cambiamento epigenetico nella prole³⁷.

Famoso rimane, a questo proposito, l'episodio legato alla carestia olandese dell'inverno 1944. Verso la fine della seconda guerra mondiale, l'esercito tedesco bloccò i rifornimenti alimentari all'Olanda del nord rimasta sotto il dominio nazista; di conseguenza, le popolazioni ivi residenti caddero in una terribile carestia. Le donne incinte si ritrovarono a dover sopravvivere, loro e la creatura che portavano in grembo, con 580 kcal al giorno ed i nati presentarono problemi di natura cardiovascolare, malattie bronco-ostruttive, diabete, alterazioni del profilo lipidico, salute cagionevole, oltre una mortalità fetale intrauterina piuttosto alta: fino al 15.2%²⁵⁹. Mentre le performances cognitive²⁶⁰ nei nuovi nati non furono trovate alterate, fu notata una maggior incidenza di schizofrenia¹¹¹. Quelle condizioni micro e macro-ambientali hanno modificato lo stato di salute

anche delle generazioni successive (figli e nipoti) di quelle madri affamate e delle quali presentavano le medesime patologie. A dimostrazione che stress ambientali (del micro o macroambiente) nella vita di un individuo, in questo caso delle madri, si possono ripercuotere sulle generazioni successive²⁵⁹.

Similmente a quanto esposto sopra, esistono prove di un aumento di psicopatologie nella progenie dei sopravvissuti all'olocausto^{224,225} e, recentemente, i cambiamenti nella metilazione del DNA nel codice genetico per la proteina **5 legante FK506 (FKBP5)** sono stati identificati come una possibile firma epigenetica dei sintomi psichiatrici²²⁶. Inoltre la progenie di veterani della guerra serbo-bosniaca con sindrome posttraumatica da stress presenta ritardi nello sviluppo neurologico e qualche sorta di deficit emotivo¹⁷⁶ mentre figlie di donne finlandesi evacuate durante la seconda guerra mondiale hanno presentato un aumentato rischio di ricovero psichiatrico²⁵⁷. Le stesse considerazioni valgono per i discendenti dei passati genocidi in Cambogia²⁰³ ed in Ruanda¹⁰⁶.

L'alimentazione è così importante nelle modificazioni dei meccanismi epigenetici tanto che possono influenzare differenze comportamentali che a loro volta si riflettono in differenti pattern epigenetici di acetilazione istonica di alcuni geni di cellule neuronali. Famoso a questo proposito il paper del 2016 in cui ricercatori, agendo sui pattern di acetilazione di certe regioni del DNA, sono riusciti a far acquisire alle formiche soldato comportamenti alimentari da formiche operaie⁶⁴.

La cosa, a mio avviso sorprendente, è che pure lo stress dei padri può epigeneticamente modificare lo stato di salute dei discendenti²⁰¹. A topi di sesso maschile veniva somministrata una modesta scarica elettrica contemporaneamente ogni qualvolta venivano esposti ad una sostanza con odore di mandorla (acetofenone). I figli e i nipoti di questi topi (anche quelli nati con fecondazione artificiale) nascevano con un'istintiva risposta d'ansia se esposti al medesimo odore, nonostante che a loro non fosse mai stata somministrata alcuna scarica elettrica. Il fenotipo acquisito dal padre, probabilmente, faceva sì che i figli nascessero con

più recettori per quell'odore²⁶⁴. Un ulteriore studio piuttosto recente ha esaminato lo sperma di uomini con esperienze avverse nell'infanzia ed ha mostrato alterazioni in alcuni miRNA simili a quelli osservati nei topi esposti allo stress ed alla loro prole⁶¹. Questi risultati forniscono prove incoraggianti che, come negli animali da esperimento, la linea germinale potrebbe essere implicata nell'eredità epigenetica anche nell'uomo.

La scoperta di questi effetti epigenetici transgenerazionali è relativamente nuova nei mammiferi⁹³, mentre fenomeni transgenerazionali sono abbastanza conosciuti nel regno vegetale¹²¹; ma questo, nei mammiferi, non significa che saranno facilmente trasmessi ad altre generazioni⁷². Un problema chiave con i cambiamenti epigenetici è che, nonostante la loro possibile natura duratura e persistente, possono essere in un secondo momento ulteriormente modificati o invertiti. In questo modo, l'esposizione permanente di un organismo a fattori ambientali presenta una fonte inesauribile di stimoli esterni, ognuno dei quali potrebbe influenzare gli stati di attività dei geni in corrispondenti organi, tessuti e cellule.

Nel processo di riproduzione cellulare, che avviene di continuo nel nostro corpo, alcune di queste modificazioni epigenetiche vengono mantenute e gli *epigeni* contenuti nella cellula madre vengono trasmessi alla cellula figlia. È così che da una cellula muscolare nasce un'altra cellula muscolare e non una cellula adiposa o una cellula indifferenziata. Tale meccanismo viene chiamato **memoria cellulare** ed è cruciale per la sopravvivenza di un organismo: se questo procedimento non avviene correttamente la cellula figlia adotterà un comportamento aberrante che può portare anche a malattia, sino anche a neoplasie.

In tutti i casi, comunque, sia animali che vegetali, l'elemento che li accomuna sembra essere lo stress ambientale; in sostanza anche i meccanismi epigenetici sembrano confermarsi come contromisure adattative trasmesse alle generazioni successive. Possiamo quindi affermare che l'adattamento all'ambiente esterno passa anche attraverso la **plasticità fenotipica**, cioè la capacità adattativa di un

organismo all'ambiente che lo circonda, senza modificazioni del proprio corredo genetico, ma solo modificando l'espressione genica, cioè il proprio epigenoma.

Da quanto sopra, definiamo l'epigenetica come "studio delle modifiche chimiche, a carico del DNA o delle regioni che lo circondano, che non coinvolgono cambiamenti nella sequenza dei nucleotidi." Tali modifiche regolano l'accesso dei fattori di trascrizione ai loro siti di legame sul DNA e regolano in modo diretto lo stato di attivazione funzionale dei geni. Poiché l'esperienza ambientale modula i livelli e la natura dei segnali epigenetici, essi sono considerati fondamentali nel mediare la capacità dell'ambiente di regolare il genoma. L'epigenetica svolge un ruolo fondamentale in tutti i processi di riorganizzazione o ristrutturazione neurale, compresi quelli che presiedono alla plasticità cerebrale.

Quindi l'epigenetica concerne lo studio delle modifiche fenotipiche ereditabili nell'espressione del gene, dal livello cellulare (fenotipo cellulare) agli effetti sull'intero organismo (fenotipo, in senso stretto), causato da meccanismi diversi dai cambiamenti nel proprio corredo cromosomico. Quindi lo studio dei *meccanismi molecolari mediante i quali l'ambiente agisce sul grado di attività dei geni senza tuttavia modificare la sequenze di DNA*⁹⁰.

Queste mutazioni, dette epimutazioni (epimutazione termine usato per la prima volta a proposito di cambiamenti epigenetici che non hanno effetto sulla sequenza del DNA, viene definita come una anormale repressione trascrizionale in geni attivi e/o una anormale attivazione che solitamente reprime geni, causata da errori nella repressione epigenetica di un gene), durano per il resto della vita della cellula e possono trasmettersi a generazioni successive delle cellule attraverso le divisioni cellulari, senza tuttavia che le corrispondenti sequenze di DNA siano mutate²; sono quindi fattori non-genetici che provocano una diversa espressione dei geni dell'organismo²⁰⁹.

Già nel 1996, Arthur Riggs ne aveva dato una corretta interpretazione "*lo studio dei cambiamenti mitotici e meiotici ereditabili che non possono essere spiegati tramite modifiche della sequenza di DNA*"¹⁸.

L'epigenetica, in buona sostanza, è una recente branca della genetica che si occupa dei cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo, cioè quelle **differenze fenotipiche tra individui che sono indipendenti dal loro codice genetico**¹⁸; per esempio, gemelli identici che mostrano diversa personalità o diversa vulnerabilità alle malattie.

Il processo di differenziazione cellulare, che avviene durante lo sviluppo embrionale, avviene sotto continua guida epigenetica: cellule con lo stesso genotipo si trasformano in cellule con profili di espressione genica differenti e quindi con funzioni cellulari diverse, trasmissibili per via mitotica. Molti dei meccanismi epigenetici che operano durante lo sviluppo rimangono attivi nei neuroni differenziati. È ormai ampiamente riconosciuto che questi meccanismi possono essere coinvolti dall'esperienza ambientale, come lo stress precoce della vita, l'apprendimento o la dipendenza^{68,117}, che indica che le esperienze connesse con queste attività possono essere impresso sulla sequenza fissa del DNA^{36,132}. Tra i meccanismi epigenetici di fondamentale importanza per il normale sviluppo embrionale e la crescita⁷⁴ è stato individuato nel processo di metilazione e questi schemi di metilazione si propagano durante la divisione cellulare. In aggiunta il grado di metilazione della citosina tende a rispecchiare il grado di specializzazione dei tessuti. Ad esempio, il DNA nel tessuto neurologico è altamente metilato, mentre il DNA dello sperma è relativamente non metilato¹⁷⁴. Sebbene la metilazione del sito promotore possa mettere a tacere l'espressione genica durante lo sviluppo, i geni possono ancora essere riattivati anche nei tessuti neurologici specializzati^{45,52}. Questa plasticità potenzialmente modificabile della metilazione del tessuto neurale può essere promettente per invertire il rimodellamento molecolare neurologico che si verifica durante la transizione dal dolore acuto a quello cronico. I meccanismi epigenetici sono coinvolti nella sensibilizzazione del sistema nocicettivo e nella transizione dal dolore acuto a quello cronico attraverso la modulazione diretta dei geni del dolore e la risposta nocicettiva⁷⁵.

I ricercatori spiegano cosa avviene nei geni grazie agli studi fatti su gemelli monozigoti: nascono con lo stesso patrimonio genetico, ma crescendo si possono differenziare a causa dell'ambiente, dello stile di vita, delle emozioni e delle sofferenze provate, che possono cambiare l'espressione di alcuni geni, attivandoli o disattivandoli. I cambiamenti epigenetici si conservano anche quando le cellule si dividono durante la vita di un organismo. I neuroni all'interno del SNC subiscono modificazioni epigenetiche in risposta all'esperienza di un organismo con l'ambiente esterno¹⁶¹.

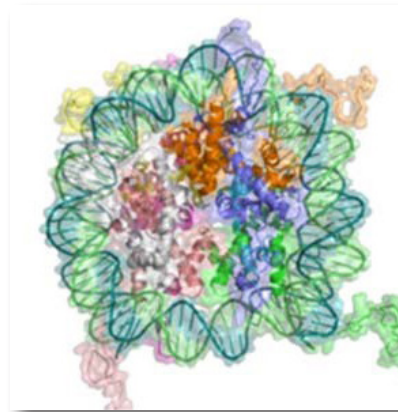
L'ambiente esterno, alla sequenza nucleotidica del DNA, induce modifiche alla sua struttura spaziale (la cromatina) che hanno l'effetto di *cambiare il profilo della espressione genica di quella sequenza nucleotidica*; tale effetto è trasmissibile alle cellule figlie. Semplificando, più la cromatina è condensata meno accesso hanno i fattori di trascrizione; più la cromatina è in uno stato rilassato ("cromatina permissiva")¹⁵⁵ più facilmente avviene la trascrizione, cioè maggiore è l'attività trascrizionale con maggior produzione di proteine.

Per ambiente esterno si intende il micro-ambiente nucleare e citoplasmatico che però è influenzato dal macroambiente determinato dallo stile di vita, dalla nutrizione, dall'inquinamento, dalle esposizioni lavorative, eccetera²⁵. L'ambiente intrauterino (anche stimolato dallo stile di vita materno) funge da ulteriore *trigger* indirizzando l'ontogenesi embrionale in una fase in cui il materiale genetico è particolarmente duttile. Alla medesima maniera avvengono le fasi di accrescimento, di mantenimento e di invecchiamento, dove però le modificazioni epigenetiche diventano in gran parte tessuto specifiche, consentendo una fisiologica espressione genica che è anche funzione dell'età biologica dell'individuo²⁵. Il nostro organismo riceve le sollecitazioni esterne e risponde per lo più in maniera adeguata, mantenendo l'omeostasi. Quando il controllo sfugge, vuoi perché la sollecitazione esterna è troppo importante, o per usura organica, o, semplicemente, per effetto del caso, lo scenario cambia e si può innescare il percorso patologico. Per-

corso patologico che, dobbiamo tener presente, può però essere anche reversibile.

Importante tenere sempre presente che le **modificazioni epigenetiche** fanno parte del normale processo di funzionamento delle cellule. Il processo di differenziazione cellulare, che avviene durante lo sviluppo embrionale e si conclude poco prima della nascita, è guidato da continue modificazioni epigenetiche: cellule con lo stesso genotipo si trasformano in cellule con profili di espressione genica differenti e quindi con funzioni cellulari diverse, trasmissibili per via mitotica²⁵. Così, come gli individui si sviluppano, la morfogenesi attiva o silenzia i geni in modo ereditato epigeneticamente, dando alle cellule una sorta di memoria per cui si ritiene che l'epigenetica svolga un ruolo importante nell'adattamento a breve termine delle specie, consentendo una variabilità fenotipica reversibile per rispondere a fattori stressanti indotti dall'ambiente. L'epigenoma è un sistema che cambia continuamente nel corso della vita di un individuo e che reagisce rapidamente all'influenza dell'ambiente, in sostanza si tratta di contromisure adattative agli ambienti esterni, spesso sfavorevoli.

Di conseguenza, il campo emergente della **neuroepigenetica o epigenetica comportamentale** si riferisce a meccanismi e processi epigenetici che consentono la regolazione dinamica dell'esperienza dell'epigenoma in cellule non divisorie^{132,133} ed ha importanti implicazioni per la funzione neurale post-mitotica nel sistema nervoso centrale. I meccanismi epigenetici possono quindi essere considerati come un ponte tra i geni e l'ambiente che *raffina le reti neurali in base all'e-*



sperienza e consente all'ambiente di suscitare cambiamenti biologici che durano tutta la vita sia nell'espressione genica che nel comportamento e la cromatina fornisce un'interfaccia cruciale tra genetica e ambiente, e la metilazione del DNA epigenetico e le modifiche post-trascrizionali delle code istoniche nella cromatina possono regolare la trascrizione genica¹⁶⁹. Le modifiche

epigenetiche alla cromatina formano uno strato aggiuntivo di regolazione genica che può essere alterata senza alterare il codice del DNA stesso³².

A differenza delle informazioni codificate nella sequenza del DNA, i programmi epigenetici sono dinamici e reversibili anche nell'età adulta e quindi potrebbero diventare seri obiettivi ideali per un intervento terapeutico²⁵⁰. L'epigenetica è stata definita da qualcuno come quei meccanismi cellulari che consentono l'adattamento strutturale delle regioni cromosomiche in modo da registrare, segnalare o perpetuare stati di attività alterati, per quanto riguarda l'espressione genica modulata⁷⁵. Inoltre, questo stato di attività alterata è sostenuto, anche quando lo stimolo originale è sbiadito e, di conseguenza, gli adattamenti possono durare a lungo e si pensa che abbiano un ruolo in processi come la formazione della memoria^{13,139}. Di conseguenza, gli adattamenti epigenetici regolano probabilmente la sensibilizzazione al dolore, che potrebbe causare risposte nocicettive cronicamente aumentate alla stimolazione nociva (cioè iperalgesia) o reazioni nocicettive a stimoli non nocivi (cioè allodinia)^{233,221} e senza un adeguato trattamento, tale dolore fisiopatologico può diventare cronico o svilupparsi in un dolore indipendente dallo stimolo.

Si tratta, quindi, di fenomeni ereditari in cui il fenotipo è determinato non tanto dal genotipo ereditato in sé, quanto dalla sovrapposizione al genotipo stesso di una "impronta" che ne influenza il comportamento funzionale. Un segnale epigenetico è un cambiamento ereditabile che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma la sua attività.

Ma come avvengono questi cambiamenti epigenetici che modificano il fenotipo???

Le basi molecolari dell'epigenetica sono complesse. I meccanismi cellulari sottostanti l'epigenetica implicano l'azione concertata di fattori di trascrizione, enzimi che modificano la cromatina e complessi di rimodellamento della cromatina, nonché di RNA non codificanti^{258,229}. Questi meccanismi epigenetici sono dinamici, reversibili, interconnessi e possono avere una durata a breve o lungo termine⁷⁵.

Si tratta di modifiche sull'attivazione di certi geni, ma non sulla struttura di base del DNA. Anche modifiche a carico delle proteine della cromatina possono influire sull'espressione di questi geni. Questo spiega perché le cellule differenziate in un organismo pluricellulare esprimono solo i geni necessari alla loro attività. Se una mutazione del DNA avviene in uno spermatozoo o in un ovulo che viene fecondato, i cambiamenti epigenetici possono essere ereditati dalla generazione successiva²⁶⁶. A livello molecolare, i meccanismi epigenetici sono responsabili di una serie di modifiche che regolano la struttura della cromatina, la combinazione di DNA, istoni e altre proteine che costituiscono i cromosomi.

Queste modifiche portano al rimodellamento spaziale dinamico della cromatina ed all'espressione differenziale dei geni senza alterare la sequenza del DNA stesso. Numerose sono le combinazioni nelle modificazioni epigenetiche, consentendo flessibilità degli esiti cromatinici e trascrizionali a seconda delle esigenze della cellula³².

Una questione che è stata sollevata, ed è ancora aperta, è se i cambiamenti epigenetici in un organismo possano alla fine alterare la struttura di base del suo DNA, ma ancora non abbiamo una risposta.

L'epigenetica include tutti quei meccanismi di regolazione dell'espressione genica che consentono ad una cellula di leggere le porzioni di DNA utili a svolgere le specifiche funzioni cui essa è preposta. Immaginiamo il nostro corredo cromosomico come un manuale di istruzioni che, per costruire diversi tipi di cellule e per avviare determinate funzioni, viene letto in modi e tempi diversi, leggendone alcuni parti e tralasciandone altre.

Sui fenomeni epigenetici si basa la maggior parte dei processi di differenziazione cellulare, e sono svariati.

La metilazione ad esempio comporta l'aggiunta di un gruppo metile al DNA; ma esiste anche la fosforilazione, l'acetilazione e ancora la sumoilazione, la citrullinazione, la biotinilazione, la ubiquitinazione, l'inattivazione del cromosoma X, il silenziamento genico e molte altre ancora. Ciascuna può servire a leggere (esprimere) o cancellare (silenziare) determinati geni. Inoltre questi meccanismi non agiscono soltanto sul DNA: possono agire anche sulle proteine, gli istoni, che servono ad "impacchettare" il DNA nel nucleo della cellula. L'acetilazione ad esempio può agire su quelle parti sporgenti degli istoni (code istoniche) ottenendo l'effetto di rilassare la struttura compatta del DNA (cromatina) e favorendone la trascrizione. Questo processo prende il nome di modificazione istonica.

Le modificazioni della cromatina e la metilazione del DNA sembrano essere i principali meccanismi epigenetici; la metilazione del DNA nei mammiferi si verifica a livello dei residui di citosina, prevalentemente nel contesto di dinucleotidi CpG (acronimo di " --C-phosphate--G-- ", cioè regioni del DNA dove citosina e guanina sono separate solo da un gruppo fosfato; normalmente la metilazione delle citosine all'interno di un gene porta al suo silenziamento). La metilazione del DNA è rilevante per la regolazione dell'espressione genica, per l'imprinting genomico, per lo sviluppo, la stabilità genomica, l'inattivazione del cromosoma X, la soppressione di elementi ripetitivi e la carcinogenesi¹⁴⁵.

L'attivazione o la repressione trascrizionale è un processo dinamico che si basa sull'accessibilità del DNA a vari fattori di trascrizione, coattivatori / corepressori ed il reclutamento di complessi proteici che alterano la struttura della cromatina tramite modificazioni enzimatiche della coda dell'istone e rimodellamento del nucleosoma (unità fondamentale della cromatina, scoperto nel 1974, formato essenzialmente da istoni)¹⁵⁴. A questo punto mi sembra interessante, e doverosa, una breve digressione sull'**inattivazione del cromosoma X**, detto anche **effetto Lyon** o **lyonizzazione**, normale processo biologico interessante tutti i mammiferi di **sesso femminile**, che consiste nella disattivazione (e conseguente perdita di funzione) di uno

dei due cromosomi X presenti nelle loro cellule. Uno dei due cromosomi X viene inattivato (silenziato), cioè reso inerte dal punto di vista trascrizionale, mediante una sorta di impacchettamento in un'unità densa di eterocromatina a formare una struttura inerte definita corpo di Barr.

Il risultato finale è una espressione attenuata, in tutte le cellule, dei geni portati nei cromosomi X, e dei fenotipi da essi manifestati (i cosiddetti caratteri legati al sesso). Se così non fosse la trascrizione dei geni presenti in entrambi i cromosomi X porterebbe ad una pericolosa sovra-espressione dei loro prodotti, che viene così evitata inattivandone uno dei due; infatti, se la femmina esprimesse nello stesso modo i geni presenti su entrambe le copie del cromosoma X, le sue cellule avrebbero il doppio di questi prodotti proteici rispetto al maschio.

Al fine di evitare questo pericolo di sovra-trascrizione, si è sviluppato questo meccanismo di regolazione, che inattivando dal punto di vista trascrizionale uno dei due cromosomi X presenti nelle cellule somatiche femminili, permette di rendere uguali nei due sessi i livelli di espressione dei geni legati a questo cromosoma. L'inattivazione del cromosoma X è fondamentale per l'omeostasi tanto che le mutazioni coinvolgenti questo meccanismo di compensazione genico non sono compatibili con la vita. Nella quasi totalità dei mammiferi, il cromosoma da disattivare viene scelto a caso fra i due disponibili, e cellule diverse di uno stesso organismo possono avere un *differente X attivo* (e, conseguentemente, l'espressione di alleli diversi per geni presenti in eterozigosi sui due cromosomi)^{235,278,92}.

Tutti questi processi alterano l'accessibilità alle regioni del genoma, sulle quali si legano proteine e enzimi deputati all'espressione genica e quindi alterano l'espressione del gene. I tratti epigenetici svolgono un ruolo nell'adattamento a breve termine delle specie, consentendo una variabilità fenotipica reversibile per rispondere a fattori stressanti indotti dall'ambiente. La modifica delle caratteristiche epigenetiche associate a una regione del DNA consente agli organismi, in una scala temporale di più generazioni, di passare da fenotipi che esprimono

quel particolare gene a fenotipi che non lo esprimono e viceversa²⁰⁴.

Quando la sequenza del DNA della regione non è mutata, questa modifica è reversibile. È stato anche ipotizzato che gli organismi possano usufruire di tassi di mutazione differenziale associati alle caratteristiche epigenetiche per controllare la velocità di mutazione di geni particolari²⁰⁴.

Diversi studi hanno suggerito che alcune citosine deaminasi APOBEC/AID sono in grado di mediare contemporaneamente le eredità genetiche ed epigenetiche utilizzando analoghi meccanismi molecolari²¹⁷. Da qualche anno ci si è resi conto che in **condizioni di dolore cronico** si verificano delle alterazioni o nell'attività degli enzimi che regolano queste modificazioni o, comunque, delle attività che regolano la metilazione del DNA. Quindi bisogna pensare al *dolore cronico anche come ad un evento di plasticità sinaptica neuronale* supportata da un'alterata trascrizione genica nei neuroni del midollo spinale che provoca ipersensibilità di lunga durata²³, e che sottende tutte quelle modificazioni che fanno parte del processo portante o no alla produzione di una certa proteina. Le modificazioni epigenetiche possono contribuire in maniera sostanziale alla transizione da dolore acuto a cronico (processo complesso che coinvolge l'infiammazione locale e l'attivazione dei nocicettori) sostenendo cambiamenti molecolari disadattativi²⁵⁰. Per quanto riguarda la transizione dal dolore acuto a quello cronico, si ritiene che i meccanismi epigenetici possano contribuire alla **memoria nocicettiva di lunga durata** che si sviluppa in seguito a un danno²⁵⁰. In effetti, le lesioni in età precoce determinano alterazioni nell'elaborazione sensoriale più avanti nella vita, ma queste alterazioni persistenti nella sensibilità al dolore variano a seconda del tipo e della gravità della lesione e dell'età in cui si verifica sia negli animali che nell'uomo^{239,114}.

Si ritiene che una ragione per cui i meccanismi di innesco epigenetici possano differire attraverso le età sia perché le modificazioni epigenetiche potrebbero essere differenzialmente coinvolte nel giovane e nel sistema nervoso maturo da stimoli nocivi. In effetti, l'epigenoma tende a cambiare quando invecchiamo; i cambiamenti

nelle modifiche dell'istone e nella metilazione del DNA, in particolare l'ipermetilazione e

l'ipometilazione gene-specifica e globale, sono stati riportati con l'invecchiamento^{207,19}.

Alcuni attori epigenetici sono anche espressi in modo diverso nei giovani rispetto agli adulti; ad esempio, l'espressione di DNMT1 e 3a (DNA-metil-transferasi) diminuisce considerevolmente tra gli esseri umani neonati e di mezza età (23-50 anni)^{26,280}. Le prove più convincenti derivano da studi sul **gene FKBP51** nell'uomo. La demetilazione sito-specifica del gene FKBP51 (proteina legante FKBP51 che funziona come sorvegliante per androgeni, glucocorticoidi, mineralcorticoidi e progesterone) indotta da trauma è stata riscontrata solo se il trauma è avvenuto durante l'infanzia ma non nella vita adulta. Questa demetilazione, che persiste nell'età adulta, può notevolmente aumentare l'espressione di FKBP51 dopo un trauma in soggetti con un allele specifico FKBP51 ed aumentare il rischio di sviluppare disturbi dolorosi posttraumatici²⁵⁵.

Di conseguenza, sono fermamente convinto che esplorare il contributo dei meccanismi epigenetici alla memoria nocicettiva indotta da lesioni, nelle fasi precoci della vita, potrebbe essere un target assoluto della ricerca attuale sul dolore.

Recentemente, è emerso il concetto in cui i regolatori epigenetici potrebbero essere importanti nel **dolore patologico**, ma manca ancora una chiara comprensione dei veri attori molecolari coinvolti nel processo. *Nel dolore ci sono proteine ipo-espresse e proteine iper-esprese ed entrambe le modalità possono sottendere ad incremento del dolore o ad una sua riduzione*. Nel sistema nervoso, molti adattamenti strutturali e funzionali di lunga durata indotti dall'attività neuronale sono sostenuti attraverso la modulazione delle risposte trascrizionali. In particolare, il signalling del calcio nel nucleo cellulare è un regolatore chiave della trascrizione genica nell'ippocampo e nei neuroni del midollo spinale¹⁰¹. I geni attivati o repressi dal calcio nucleare regolano numerosi adattamenti neuronali tra cui neuro-protezione acquisita, consolidamento della memoria,

rimodellamento strutturale e sviluppo di dolore infiammatorio cronico^{187,248,60}. La segnalazione del calcio nucleare controlla l'espressione genica modulando i fattori di trascrizione ed attraverso la regolazione dei processi epigenetici. In effetti, l'attività sinaptica ed il calcio nucleare influenzano la spola nucleocitoplasmatica dell'istone deacetilasi di classe IIa⁸⁸ e i livelli di espressione del DNA metiltransferasi (DNMT), Dnmt3a²⁴.

Le recenti evidenze che indicano il coinvolgimento di **meccanismi epigenetici** sia per lo sviluppo che per il mantenimento degli stati di dolore provengono da studi su gemelli omozigoti che condividono il 100 % dei geni e, comunque, presentanti soglie di dolore diverse che potenzialmente possono essere modificate dallo stile di vita o dall'assunzione di farmaci.

Se poi pensiamo al dolore cronico come ad una situazione di mal adattamento, richiedente l'immediata sintesi di nuove proteine, l'espressione o la soppressione di determinati geni, comprendiamo l'essenza biologica dell'epigenetica che modifica l'espressione dei geni (dovuto a fattori ambientali) con meccanismi di lunga durata (acetilazione, metilazione, ecc). I ricercatori del **Department of Twin Research and Genetics Epidemiology** del King college di Londra hanno effettuato uno studio su gemelli identici che condividono il 100% dei loro geni per individuare i geni coinvolti nella sensibilità al dolore analizzando dettagliatamente tutto il loro genoma, valutando lo stato di metilazione del DNA e identificando i cambiamenti di metilazione del DNA, anche se modesti ma costanti e significativamente associati alla diversa sensibilità al dolore. Le differenze tra questi gemelli identici possono esser dovute all'ambiente o a quelle modificazioni che riguardano il funzionamento dei loro geni ed in particolar modo i ricercatori hanno concentrato la loro attenzione sulle differenze nella metilazione di alcune regioni del DNA¹⁵⁰. Col sequenziamento del DNA, i ricercatori hanno esaminato l'intero codice genetico dei gemelli e li hanno confrontati con 50 individui non imparentati tra loro. I risultati hanno mostrato *cambiamenti di metilazione all'interno di nove regioni genomiche coinvolti nella sensibili-*

tà al dolore che erano differenti in un gemello, ma non nel gemello. Questi cambiamenti erano più significativi nel promotor del gene del canale ionico TRPA1, noto sensore termico nei mammiferi e che può essere regolato dall'interazione con il termosensore TRPV1. I ricercatori hanno quindi mostrato la presenza di una regione metilata di DNA che funziona da regolatore localizzata in una sequenza CpG del promotor TRPA1; tutto ciò può avere un impatto sulla espressione genica del TRPA1 e sulla sensibilità dolorifica termica¹⁵⁰. Similmente, sono state trovate altre regioni ed altri geni regolati epigeneticamente che possono influire sulla differente sensibilità al dolore come ad esempio il **gene ST6GAL-NAC3** ed il **gene MICAL2**. I cambiamenti chimici, come la metilazione, agiscono come un "termostato" per impostare la sensibilità al dolore di un individuo¹⁵⁰.

Nonostante i recenti miglioramenti nelle tecniche di gestione del dolore acuto, vi sono ancora interventi chirurgici che presentano un rischio maggiore di sviluppare dolore cronico rispetto ad altri; il 30-50% dei pazienti sviluppa ancora dolore cronico a seguito di interventi quali amputazione, toracotomia, riparazione di ernie, bypass delle arterie coronarie, mastectomia ed il motivo per cui pazienti sviluppano dolore cronico ed altri no, dopo un intervento chirurgico, è da ricercarsi proprio nella variabilità individuale dei meccanismi epigenetici^{102,77,99}. Il profilo di espressione genica di un paziente cambia rapidamente nel periodo postlesione²⁷⁶, con oltre 1.000 geni attivati nel solo ganglio della radice dorsale dopo lesione del nervo²⁰⁸.

Nel dolore neuropatico cronico indotto da una lesione del nervo periferico i cambiamenti nella metilazione nella corteccia prefrontale e nel ganglio della radice dorsale¹⁷⁵, in modello animale, sono correlati con la gravità del dolore neuropatico e questi cambiamenti epigenetici sono presenti anche nelle cellule T circolanti²²². Questi dati suggeriscono che la metilazione alterata si verifica sia nei modelli di dolore cronico che nei pazienti, e questi cambiamenti, sia riportati nel SNC e/o nei leucociti del sangue periferico sembrano essere correlati al processo patologico.

Queste alterazioni dell'eccitabilità corticon neurale sono notoriamente correlate con l'intensità dei sintomi⁷ e, importante per noi medici, sono parzialmente corrette mediante un efficace trattamento analgesico²⁴³.

Esistono prove significative del controllo epigenetico su questa attivazione genica nella transizione da dolore acuto a cronico. In primo luogo, la risposta immunologica e l'espressione di citochine infiammatorie sono sotto controllo epigenetico^{153,231}. In secondo luogo, la funzione del recettore glucocorticoidi (GR), che influenza la sensibilità al dolore, l'infiammazione e lo sviluppo di malattie autoimmuni, è modulata sia attraverso i meccanismi post-traduzionali che la metilazione del DNA²²³. In terzo luogo, i geni come l'acido glutammico decarbossilasi 65 codificano per gli enzimi regolatori del dolore nel SNC si sa che sono ipoacetilati e sottoregolati negli stati dolorosi di lesioni infiammatorie e nervose²⁸¹.

È anche degno di nota il fatto che i gemelli monozigoti possono esibire in modo significativo diversi fenotipi per il dolore infiammatorio e cronico^{35,39} indicando che la base eziologica di questi disturbi non è dovuta semplicemente alle differenze nella sequenza genetica¹³⁴. Infine, le modificazioni epigenetiche sono coinvolte nella regolazione e nella funzione dei recettori degli oppioidi, con implicazioni per i sistemi di modulazione del dolore endogeno e la gravità del dolore^{172,62}.

Ora possiamo affermare che la risposta al danno è determinata da complesse interazioni tra genoma e ambiente e queste alterazioni potrebbero concretamente essere di natura epigenetica, cioè modificazioni ereditabili che non sono intrinseche al codice genetico, ma che influenzano l'espressione genica in un modo specifico del tessuto, risultando in un fenotipo osservabile¹⁶⁹.

Queste modificazioni epigenetiche possono verificarsi in neuroni afferenti primari, corno dorsale o spinotalamici ed in una qualsiasi delle diverse regioni cerebrali della matrice del dolore. Ad esempio, i meccanismi epigenetici potrebbero alterare i livelli di espressione dei recettori alle sinapsi neuronali nel corno dorsale superficiale²⁴⁰ e questo effetto può aumentare l'attivazione afferente pri-

maria dei sistemi spinali, facilitando lo sviluppo di iperalgesia. Allo stesso modo, i cambiamenti epigenetici nelle regioni cerebrali top-down regolatorie (come la corteccia cingolata anteriore, la corteccia prefrontale, sostanza grigia periacqueduttale e midollo rostrale ventromediale)⁸⁵ potrebbero portare a facilitare l'attivazione indotta da stimoli, forse aprendo la strada allo sviluppo di allodinia o di altri deficit sensoriali. Cambiamenti epigenetici possono anche verificarsi negli interneuroni spinali²⁸², causando la disinibizione dei percorsi nocicettivi critici che possono potenziare l'allodinia o persino promuovere l'iperalgisia.

Anche le cellule gliali, ovvero gli astrociti nel midollo spinale²⁴² e nel cervello¹⁵ possono subire cambiamenti indotti da lesioni nell'espressione genica mediata da meccanismi epigenetici e potenzialmente contribuire alle sindromi dolorose.

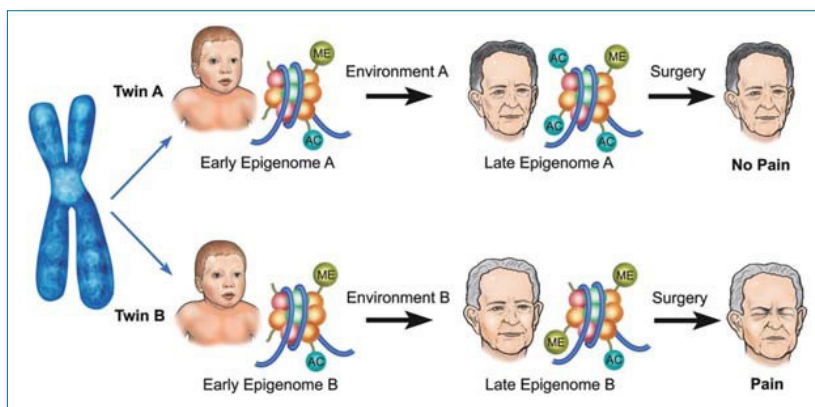
È stato pure dimostrato che in condizioni di dolore persistente le cellule elaborano segnali dolorifici, nocicettori nel sistema nervoso periferico ed i neuroni e la glia nel sistema nervoso centrale, si sensibilizzano in risposta a vari stimoli. Questa maggiore sensibilità è accompagnata da cambiamenti funzionali e strutturali (plasticità neurale)^{30,51, 218}.

È stata identificata una varietà di fattori che conferiscono, negli esseri umani, vulnerabilità o resistenza verso segnali dolorosi. Questi fattori includono la predisposizione genetica, i processi epigenetici, gli effetti di innesco sulle cellule e le alterazioni nelle reti cerebrali interessate con il sistema modulante del dolore discendente⁸⁴. I cambiamenti nel sistema modulante discendente sembrano essere strettamente associati alla persistenza del dolore cronico e una predisposizione a tali cambiamenti potrebbe svilupparsi nella prima infanzia, come descritto per altre condizioni neurologiche come il disturbo dello spettro autistico e la schizofrenia^{54,71}.

Pertanto, i meccanismi epigenetici presentano processi dinamici per controllare i cambiamenti nell'attività neuronale ed il comportamento che può essere responsabile della persistente manifestazione di uno stato doloroso cronico. L'infiammazione periferica e le lesioni nervose producono cam-

bamenti trascrizionali e traslazionali nell'espressione di recettori, enzimi, canali ionici, neurotrasmettitori, neuromodulatori e proteine strutturali nei neuroni sensoriali primari del ganglio della radice dorsale, del midollo spinale e in altre regioni correlate al dolore nel cervello^{5,268}. Questi cambiamenti contribuiscono all'induzione ed al mantenimento del dolore cronico; tuttavia, come questi cambiamenti sono regolati da stimoli nocivi periferici non è ancora completamente compreso¹⁶⁶.

La figura a lato, da **Buchheit T et al. 2012**²⁵³, mostra epigenetica e dolore cronico.



Gemello A e Gemello B mostrano simili "epigenomi" alla nascita con poche, se ci sono, differenze nella metilazione ed acetilazione. Fattori ambientali durante lo sviluppo e/o durante la vita stessa possono influenzare i modelli di acetilazione dell'istone e schemi di metilazione, con conseguente differenze fenotipiche in età adulta. Con la chirurgia o la lesione dei nervi, queste differenze epigenetiche possono comportare rischio di dolore cronico. Le sensibilizzazioni del midollo spinale, viste nelle condizioni dolorose, condividono meccanismi comuni con la plasticità neurale nella formazione della memoria²³³, ed è probabile che meccanismi epigenetici simili regolino entrambi questi processi neurali. È stato enfatizzato a lungo l'importanza dell'ambiente psicosociale sull'incidenza e sulla gravità del dolore cronico^{120,167} ma ora si accumulano evidenze crescenti che i meccanismi epigenetici forniscono il collegamento tra espressione della malattia e ambiente^{48,12}.

L'attivazione precoce dei fattori di trascrizione è uno dei meccanismi epigenetici che contribuiscono maggiormente all'induzione ed al mantenimento degli stati di dolore cronico³¹. L'induzione e la persistenza degli stati di dolore cronico comportano la *regolazione epigenetica di numerosi geni correlati alla nocicezione espressi nei neuroni del corno dorsale del midollo spinale e dei gangli sensoriali periferici*^{251,241,249,157}.

Il coordinamento dell'espressione genica può essere ottenuto attraverso la metilazione del DNA che induce il rimodellamento della cromatina e la modulazione dell'attività genica at-

traverso complessi trascrizionali con determinate proteine³¹. La metilazione del DNA è principalmente associata alla repressione della trascrizione genica; l'attuale evidenza ci indica che i meccanismi epigenetici giocano un ruolo nel determinare la risposta molecolare e comportamentale alla stimolazione nociva²⁵⁰.

Una lesione può agire direttamente per regolare la metilazione del DNA e le modifiche dell'istone, e ciò proviene da indagini sull'espressione del meccanismo epigenetico. Alcuni studi, ancora pochi per la verità, hanno infatti dimostrato che un certo numero di regolatori epigenetici sono soggetti a variazioni di espressione indotte da lesioni nel corno dorsale e nei gangli delle radici posteriori^{157,273,271,272,91,109}.

Anche **patologie dolorose croniche di tipo viscerale**^{58,170,110} riconoscono meccanismi epigenetici coinvolgenti neuroni del corno dorsale. Altre patologie dolorose in cui sembrano preminenti meccanismi epigenetici

comprendono **sindromi dolorose miofasciali**^{183,265}, **dolori articolari temporo-mandibolari**^{39,65,275}.

In seguito ad una lesione, l'espressione dei fattori di trascrizione come il **fattore-kappa nucleare B (NF-kB)**, (un fattore di trascrizione che è uno dei principali regolatori dell'espressione genica nell'infiammazione¹, cui dipende un gene che codifica per una citochina proinfiammatoria²⁷⁰), aumenta²⁶⁷, i canali del sodio negli assoni appaiono sovra-regolati¹³⁸, i recettori oppioidi μ nel ganglio della radice dorsale sono sottoregolati^{277,86}, l'espressione della sostanza P viene alterata¹⁹³ ed il corno dorsale del midollo spinale viene riorganizzato strutturalmente mediante sprouting assonale¹⁸⁰. Al contrario, l'inibizione di NF-kB riduce il dolore dopo lesione di un nervo periferico⁸⁰. Finora sono stati segnalati cambiamenti nel nervo sciatico, nella radice del ganglio dorsale, nel corno dorsale e nel cervello, in particolare nel Nucleo Raphe Magnus e nella corteccia frontale e complessivamente si sono concentrati principalmente sull'acetilazione degli istoni, sia a livello globale che in aree di promotori gene specifici²⁵⁰. Infine, è noto che nel dolore cronico le reti nocicettive del midollo spinale rimangono sensibilizzate con cambiamenti duraturi nell'espressione genica e nella forza sinaptica²²¹.

Appare intuitivo che le alterazioni sopra indicate espongono l'organismo ad una *maggior sensazione dolorosa*, in particolare NF-kB che presiede al mantenimento di quel delicato equilibrio tra efficace difesa dell'organismo e risposte infiammatorie, che mai devono essere deleterie, e che richiede un controllo preciso della segnalazione di NF-B⁸⁹.

Date le ampie anomalie strutturali e funzionali nella corteccia prefrontale associata a dolore persistente e cronico la programmazione genomica cambia e può contribuire sia al dolore cronico che alle comorbilità associate, come si evidenzia dall'immagine qui a lato tratta da **Alvarado et Al. 2015**²³⁸. Ad esempio, in un modello di dolore facciale acuto, i geni correlati alla funzione immunitaria e all'attivazione dei neutrofilii sono sovra espressi nella corteccia prefrontale¹⁵⁸. Nel dolore neuropatico cronico, è stata osservata un'espressione diversa di RNA in

1.147geni. Alcuni di questi geni sono associati a percorsi funzionali coinvolti nello sviluppo neuronale, nella differenziazione cellulare e compaiono nella corteccia prefrontale 6 mesi dopo una lesione di un nervo periferico²³⁷. Data la portata dei cambiamenti anatomici a lungo termine ed il gran numero di trascrizioni espresse in modo differenziato, è probabile che il meccanismo trascrizionale stesso venga disregolato man mano che il dolore cronico progredisce²³⁷. Ad esempio, la metilazione del DNA nella corteccia prefrontale a seguito di una lesione nervosa è diminuita del 12%¹⁹⁰.

L'importante legame tra regolazione epigenetica e dolore è supportato anche da studi che coinvolgono la degenerazione del disco intervertebrale e **lombalgia cronica**. Tajerian et al. ha scoperto che la metilazione del DNA di una proteina secreta della matrice extracellulare, acida, ricca di cisteina, è legata alla degenerazione accelerata del disco sia nell'uomo che nei modelli animali di questa malattia¹⁸⁹.

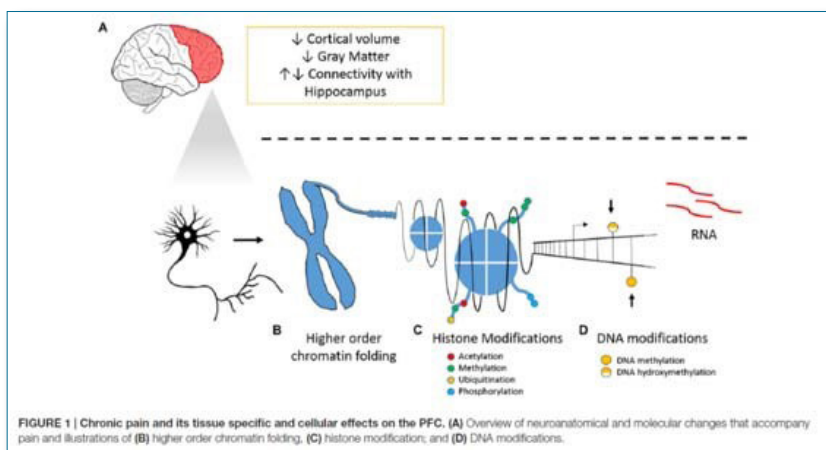
Ciò è importante poiché i cambiamenti strutturali e funzionali legati al dolore possono coinvolgere anche molti dei percorsi rilevanti per la crescita cellulare, la differenziazione e la funzione cellulare nei cambiamenti degenerativi / rigenerativi nella corteccia dovuti ad alterazioni dell'architettura neuronale / dendritica²⁴⁷, perdita di glia o modifiche all'ambiente extracellulare¹⁸⁸. Basti pensare che la regolazione epigenetica avviene nello sviluppo ed in cellule mature non divisorie nel sistema nervoso¹³² e contribuisce allo sviluppo ed alla differenziazione neuronale, alla plasticità sinaptica ed ai

processi di apprendimento e memoria attraverso la modulazione di un numero di 4/6 geni^{13,219}.

La correlazione tra dolore ed epigenetica è inoltre appare chiara in uno studio sulla metilazione del DNA nella malattia neoplastica dell'uomo, in cui il recettore dell'endotelina di tipo B (EDNRB) è fortemente metilato e downregolato nelle lesioni dolorose del carcinoma orale a cellule squamose⁵⁷. Alcuni ricercatori sono riusciti in modello murino di carcinoma orale a ridurre l'allodinia meccanica quando la trascrizione di EDNRB è stata aumentata in modo notevole⁵⁷.

Uno studio pubblicato su Pain ha trovato che i pazienti con Fibromialgia presentano un DNA ipometilato rispetto a volontari sani, riportando cambiamenti dei livelli di metilazione in regioni legate alla repressione trascrizionale⁵⁹. Di conseguenza, nella corteccia prefrontale e nel sangue periferico di un modello murino di dolore cronico correlato al danno nervoso è stato riportato un pattern di ipometilazione delle regioni promotore, che è stato ridotto dopo arricchimento ambientale che ha ridotto il dolore in questi animali¹⁹⁰. Questi studi sull'uomo e sugli animali sostengono fortemente un ruolo nella metilazione del gene nella regolazione l'esperienza del dolore e questo concetto può in parte spiegare come interagiamo con il nostro ambiente al livello epigenomico, ed è potenzialmente di grande importanza nella comprensione della relazione tra espressione genica e malattie complesse come il dolore cronico.

Le lesioni e le malattie autoimmuni sono caratterizzate da un'eccessiva produzione di citochine ed il legame



tra espressione di citochine e dolore è supportato dalla dimostrazione di infiltrazione di cellule T e rilascio di interleuchina (IL) infiammatoria in modelli animali di dolore neuropatico⁴². Il legame tra produzione di citochine indotta da fattori epigenetici e l'intensità del dolore è stata notata in diversi modelli di malattia come l'emicrania²¹³, il diabete¹⁴³ e l'osteoartrosi¹⁵³. Nell'osteoartrosi, in particolare, la demetilazione del DNA in specifici siti CpG nei cromosomi umani produce una espressione aberrante di citochine infiammatorie (IL1b) e metalloproteinasi¹⁵³. Pertanto, il danno articolare doloroso indotto da citochine sembra essere modulato epigeneticamente.

Anche la produzione e gli effetti dei glicocorticoidi sottostanno a controllo epigenetico e ciò ci rende ragione del fatto che non tutti i pazienti rispondono in modo uguale ai loro effetti clinici²⁴⁶ tanto da poter ritenere che la resistenza ai glucocorticoidi sia un probabile meccanismo nello sviluppo di malattie autoimmuni e dolore cronico²⁰⁶. Alcuni studi hanno dimostrato che l'espressione epigenetica dei recettori per i glicocorticoidi risulta modificata dallo stile di cure materne, dalla cura della persona, dalla dieta¹⁵⁶ e dallo stress precoce^{194,135}, ma anche da abusi sessuali o fisici in età pediatrica²¹⁵. Lo stile della cura materna sembra incidere in modo specifico sui modelli di metilazione dei recettori per i glicocorticoidi, che collega la funzione del recettore epigeneticamente e l'esperienza della prima infanzia¹⁹.

In particolare, nell'artrosi, la demetilazione del DNA in specifici siti dei cromosomi umani produce una espressione aberrante di citochine infiammatorie (IL-1b) e metalloproteinasi¹⁵³ che rendono ragione del dolore e del danno articolare indotto da citochine, modulato epigeneticamente. Inoltre, studi recenti hanno trovato molteplici modificazioni epigenetiche nelle regioni spinali e cerebrali in corrispondenza delle condizioni di dolore cronico. Da **Imai, S. et al. (2013)**²⁴². Anomalie epigenetiche nel midollo spinale durante il dolore neuropatico. Gli aumenti a lungo termine nell'espressione delle chemochine possono causare alterazioni epigenetiche nel midollo spinale e, pertanto, possono avere un ruolo cruciale nei meccani-

smi del dolore cronico. La lesione del nervo attiva i nocicettori afferenti primari, che trasmettono informazioni al corno dorsale del midollo spinale. L'attivazione di neuroni secondari nei percorsi spinali mediante espressione di chemochine a lungo termine può indurre modificazioni epigenetiche che possono produrre sensibilizzazione centrale che porta a uno stato neuropatico doloroso. Queste modificazioni epigenetiche possono verificarsi in neuroni afferenti primari, corno dorsale o spinotalamici e in una qualsiasi delle diverse regioni cerebrali della matrice del dolore²⁴².

Infine, dobbiamo ricordare che cambiamenti nell'espressione (ma non nella struttura) di specifici geni, dovuti ad anomalie della metilazione, non solo partecipano alla diversa espressione del dolore^{94,166} ma anche contribuiscono alla patogenesi di altre diverse patologie: disturbi neurologici⁸⁷ come il morbo di Alzheimer⁴⁰ ed altre patologie neurodegenerative^{195,115}, malattie psichiatriche^{254,236}, malattie odontoiatriche come la paradontite cronica⁹⁷, dipendenza da alcool ed oppiacei^{62,128,108}, malattie neoplastiche^{33,263,245,141,44,177} da modelli di metilazione alterati che sottoregolano i geni oncosoppressori²⁴⁵.

Inoltre modelli di malattia gemellare in sindromi neurodegenerative¹⁹⁵, malattie odontoiatriche⁹⁷ ed in malattie autoimmuni^{67,279,152} dimostrano che *l'espressione della malattia si presenta variabile a seconda del tipo di metilazione del DNA*³⁵.

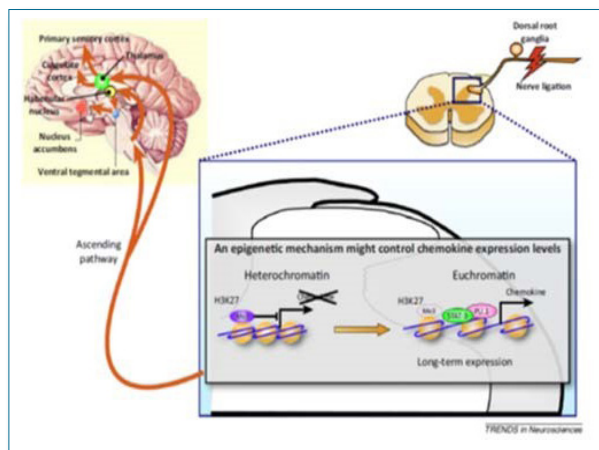
Condizioni di dolore cronico, come fibromialgia, osteoartrosi o neuropatie periferiche, sono state associate ad alterazioni dell'espressione epigenetica in diversi geni⁸³.

In particolare, quei geni controllano importanti funzioni fisiologiche come l'apprendimento, l'infiammazione e la plasticità neurale¹⁸⁴. Un esempio di plasticità neurale disadattativa è la sensibilizzazione centrale, uno stato di ipereccitabilità del sistema nervoso che determina

l'amplificazione degli stimoli. La sensibilizzazione centrale è stata proposta come un meccanismo di base pertinente in molte condizioni di dolore cronico¹⁷⁹.

Questi processi svolgono anche un ruolo importante nella formazione della memoria, poiché sono state trovate correlazioni tra attività dell'ippocampo, metilazione del DNA e fosforilazione dell'istone nel cervello^{151,269,4}. Importante ricordare che i cambiamenti epigenetici sono correlati all'attività ippocampale²⁰⁵, che a sua volta svolge un ruolo cardine nella plasticità sinaptica durante la formazione della memoria¹¹⁶. Inoltre, i processi epigenetici sono responsabili della differenziazione cellulare durante l'embriogenesi e rimangono fondamentali per lo sviluppo normale dell'organismo²¹⁴. Dato che la sensibilizzazione periferica e centrale, in condizioni di dolore cronico, condividono meccanismi comuni con la plasticità neuronale di formazione della memoria, è molto probabile che meccanismi epigenetici simili si verifichino in entrambe le condizioni. Bisogna anche ricordare che modifiche epigenetiche possono attivarsi senza correlazione evidente (o attualmente non rilevabile) ad ambiente, alimentazione e stress^{82,38} ma che possono avere un ruolo nell'insorgenza del dolore cronico dopo una lesione^{202,107}.

La nostra comprensione dei processi epigenetici è aumentata drasticamente negli ultimi dieci anni. Attualmente sono in corso tentativi, attraverso gruppi come il International Human Epigenome Consortium, per sequenziare e creare mappe di metilazione specifica del DNA cellulare e di modifiche dell'istone⁷⁸.



Rimane da ricordare che i temi epigenetici su trattati sono attualmente in costante evoluzione ed aggiornamento, quasi quotidianamente, per cui si corre il rischio che al momento della pubblicazione vi siano altre e più recenti revisioni, ma i concetti di base su esposti sono accertati quindi difficilmente sovverchiabili anche dalla ricerca futura.

Dalla disamina della letteratura corrente il quadro che emerge è chiaramente di uno scenario molto complesso, con schemi epigenetici specifici e dinamici che dipenderebbero dalle passate esperienze di ciascun individuo. Le osservazioni cliniche indicano infatti che malattie o lesioni di gravità simile possono causare una vasta gamma di esperienze di dolore attraverso le persone. È noto che lesioni di gravità simile possono causare una vasta gamma di esperienze dolorose tra individui, evidenziando la complessità dell'elaborazione del dolore. In particolare, a seguito di lesioni simili, alcuni individui guariscono molto rapidamente mentre altri continueranno a soffrire una volta che lesione/malattia si è risolta e non c'è attualmente alcun modo per predire se qualcuno svilupperà dolore cronico a seguito di una malattia o lesione.

Concludendo si può affermare che, non solo le nostre esperienze ambientali di vita incidono sui meccanismi epigenetici, ma anche quelle dei nostri progenitori possono determinare patologie varie e diverse sindromi dolorose a noi stessi ed alla nostra progenie. Inoltre le nostre, personali esperienze ambientali di vita possono essere trasmesse fenotipicamente alla nostra progenie mediante alterazioni epigenetiche.

Bibliografia

- 1 Adelaja A, and Hoffmann A, 'Signaling Crosstalk Mechanisms That May Fine-Tune Pathogen-Responsive Nf-b', *Front Immunol*, 10 (2019 Jul 2), 433.
- 2 Bird A, 'Perceptions of Epigenetics', *Nature*, 447 (2007), 396-98
- 3 Delaney A, Keighren M, Fleetwood-Walker SM, and Jackson IJ, 'Involvement of the Melanocortin-1 Receptor in Acute Pain and Pain of Inflammatory but Not Neuropathic Origin', *PLoS One*, 5 (2010 Sep 13), e12498.
- 4 Jawaid A, and Mansuy IM, 'Inter- and Transgenerational Inheritance of Behavioral Phenotypes', *Current Opinion in*

- Behavioral Sciences*, 25 (2019 Feb), 96-101.
- 5 Latremoliere A, and Woolf CJ, 'Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity', *J Pain*, 10 (2009), 895-926
- 6 Latremoliere A, and Costigan M, 'Combining Human and Rodent Genetics to Identify New Analgesics', *Neurosci Bull*, 34 (2018 Feb), 143-55.
- 7 Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, and Bouhassira D, 'Alteration of Cortical Excitability in Patients with Fibromyalgia', *PAIN*, 149 (2010), 495-500.
- 8 Muralidharan A, and Smith MT, 'Pain, Analgesia and Genetics', *J Pharm Pharmacol* 63 (2011), 1387- 400.
- 9 Nasser A, Møller AT, Hellmund V, Thorborg SS, Jespersgaard C, Bjerrum OJ, Dupont E, Nachman G, Lykkesfeldt J, Jensen TS, and Møller LB, 'Heterozygous Mutations in Gtp-Cyclohydro-lase-1 Reduce B4 Biosynthesis but Not Pain Sensitivity', *Pain*, 159 (2018 Jun), 1012-24.
- 10 Nasser A, and Møller LB, 'Gch1 Variants, Tetrahydrobiopterin and Their Effects on Pain Sensitivity', *Scand J Pain*, 5 (2014 Apr 1), 121-28.
- 11 Oliverio A, and Castellano C, 'La Modulazione Della Memoria', *Le Scienze*, 56 (1996), 62-70.
- 12 Petronis A, 'Epigenetics as a Unifying Principle in the Aetiology of Complex Traits and Diseases', *Nature*, 465 (2010), 721-7.
- 13 Rudenko A, and Tsai LH, 'Epigenetic Modifications in the Nervous System and Their Impact Upon Cognitive Impairments', *Neuropharmacology* 80 (2014), 70-82.
- 14 Veluchamy A, Hébert HL, Meng W, Palmer CNA, and Smith BH, 'Systematic Review and Meta-Analysis of Genetic Risk Factors for Neuropathic Pain', *Pain*, 159 (2018 May), 825-48.
- 15 Yamashita A, and et al, 'Astrocytic Activation in the Anterior Cingulate Cortex Is Critical for Sleep Disorder under Neuropathic Pain', *Synapse*, 68 (2014), 235-47
- 16 Butler AB, and Hodos W, *Limbic Telen-cephalon*, in "Comparative Vertebrate Neuroanatomy. Evolution and Adaptation". (New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore,; Wiley-Liss, 1996).
- 17 Abul K. Abbas, Andrew H., Lichtman, and Shiv Pillai, Elsevier, 2010., *Immunologia Cellulare E Molecolare*, 6ª Edizione (Elsevier, 2010).
- 18 Riggs AD, Russo VEA, and Martienssen RA, *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation* (Plainview, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996).
- 19 Teschendorff AE, Menon U, Gentry-Maharaj A, and et al, 'Age-Dependent DNA Methylation of Genes That Are Suppressed in Stem Cells Is a Hallmark of Cancer', *Genome Res*, 20 (2010), 440-46.
- 20 Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, and et al, 'Catechol- O-

- Methyltransferase Inhibition Increases Pain Sensitivity through Activation of Both Beta2- and Beta3-Adrenergic Receptors', *Pain* 128 (2007), 199-208.
- 21 Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, and Julius D, 'Cellular and Molecular Mechanisms of Pain', *Cell*, 139 (2009), 267-84.
- 22 Malfait AM, Seymour AB, Gao F, and et al, 'A Role for Pace4 in Osteoarthritis Pain: Evidence from Human Genetic Association and Null Mutant Phenotype', *Ann Rheum Dis*, 71 (2012), 1042-48.
- 23 Oliveira AM, Litke C, Paldy E, Hagenston AM, Lu J, Kuner R, Bading H, and Mauerer D, 'Epigenetic Control of Hypersensitivity in Chronic Inflammatory Pain by the De Novo DNA Methyltransferase Dnmt3a2', *Mol Pain*, 15 (2019 Jan-Dec), 1744806919827469.
- 24 Oliveira AM, Hemstedt TJ, and Bading H, 'Rescue of Aging-Associated Decline in Dnmt3a2 Expression Restores Cognitive Abilities', *Nat Neurosci* 15 (2012), 1111-13.
- 25 Stazi AM, Nisticò L, and Serino L, 'Al Di Là Della Genetica', *Epidemiol Prev*, 36 (2012), 62-64.
- 26 Oliveira AM, Hemstedt TJ, and Bading H, 'Rescue of Aging-Associated Decline in Dnmt3a2 Expression Restores Cognitive Abilities', *Nat Neurosci*, 15 (2012), 1111-13.
- 27 Taylor AMW, 'Corticolimbic Circuitry in the Modulation of Chronic Pain and Substance Abuse.', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 20 (2018 Dec), 263-68.
- 28 Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, and et al, 'Annotation of Functional Variation in Personal Genomes Using Regulomedb', *Genome Res*, 22 (2012), 1790-97.
- 29 Carvalho-E-Silva APMC, Harmer AR, Pinheiro MB, Madrid-Valero JJ, Ferreira M, Ordoñana JR, and Ferreira PH, 'Does the Heritability of Chronic Low Back Pain Depend on How the Condition Is Assessed?', *Eur J Pain*, [Epub ahead of print] (2019 Jun 27).
- 30 Apkarian AV, Baliki MN, and Geha PY, 'Towards a Theory of Chronic Pain', *Prog Neurobiol*, 87 (2009).
- 31 Xie AX, Pan XQ, Meacham RB, and Malykhina AP, 'The Expression of Transcription Factors Mecp2 and Creb Is Modulated in Inflammatory Pelvic Pain', *Front Syst Neurosci*, 11 (2019 Jan), 69.
- 32 Strahl BD, and Allis CD, 'The Language of Covalent Histone Modifications', *Nature*, 403 (2000), 41- 45.
- 33 Li BE, and Ernst P, 'Two Decades of Leukemia Oncoprotein Epistasis: The Mll1 Paradigm for Epigenetic Deregulation in Leukemia', *Exp Hematol*, 42 (2014 Dec), 995-1012.
- 34 Oertel BG, Kettner M, Scholich K, Renne C, Roskam B, Geisslinger G, and et al, 'A Common Human Micro-Opioid Receptor Genetic Variant Diminishes the Receptor Signaling Efficacy in Brain Regions Processing the Sensory In-

- formation of Pain', *J Biol Chem*, 284 (2009), 6530-5.
- 35 Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, and et al, 'Changes in the Pattern of DNA Methylation Associate with Twin Discordance in Systemic Lupus Erythematosus', *Genome Res* 20 (2010), 170-9.
- 36 Lester BM, Tronick E, Nestler E, and et al, 'Behavioral Epigenetics: Behavioral Epigenetics', *Ann N Y Acad Sci*, 1226 (2011), 14-33.
- 37 Perera BPU, Faulk C, Svoboda LK, Godrich JM, and Dolinoy DC, 'The Role of Environmental Exposures and the Epigenome in Health and Disease', *Environ Mol Mutagen*, 8 (2019 Jun [Epub ahead of print]).
- 38 McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, and Miller MM, 'Stress and Anxiety: Structural Plasticity and Epigenetic Regulation as a Consequence of Stress', *Neuropharmacology*, 62 (2012), 3-12.
- 39 Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Hodges JS, and Bouchard TJ Jr, 'No Heritability of Temporomandibular Joint Signs and Symptoms', *J Dent Res*, 79 (2000), 1573-8.
- 40 Wang BY, Zhong Y, Zhao Z, and Miao Y, 'Epigenetic Suppression of Hippocampal Bdnf Mediates the Memory Deficiency Induced by Amyloid Fibrils', *Pharmacol Biochem Behav*, 126 (2014 Nov), 83-9.
- 41 Alfano C, and Studer M, 'Neocortical Arealization: Evolution, Mechanisms, and Open Questions', *Developmental neurobiology*, 73 (2013), 411-47.
- 42 Kleinschnitz C, Hofstetter HH, Meuth SG, and et al, 'T Cell Infiltration after Chronic Constriction Injury of Mouse Sciatic Nerve Is Associated with Interleukin-17 Expression', *Exp Neurol* 200 (2006), 480-5.
- 43 Nielsen C, Stubhaug A, Price D, Vassend O, Czajkowski N, and Harris J, 'Individual Differences in Pain Sensitivity: Genetic and Environmental Contributions', *Pain*, 136 (2008), 21-9.
- 44 Oliveira C, Pinto M, Duval A, Brennetot C, Domingo E, Espín E, Armengol M, Yamamoto H, Hamelin R, Seruca R, and et al, 'Braf Mutations Characterize Colon but Not Gastric Cancer with Mismatch Repair Deficiency', *Oncogene*, 22 (2003), 9192-96.
- 45 Miller CA, and Sweatt JD, 'Covalent Modification of DNA Regulates Memory Formation', *Neuron*, 53 (2007), 857-69.
- 46 Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, and et al, 'Exploring Joint Effects of Genes and the Clinical Efficacy of Morphine for Cancer Pain: Oprm1 and Comt Gene', *Pain*, 130 (2007), 25-30.
- 47 Reyes-Gibby CC, Wu X, Spitz M, Kurzrock R, Fisch M, Bruera E, and et al, 'Molecular Epidemiology, Cancer-Related Symptoms, and Cytokines Pathway', *Lancet Oncol* 9(2008), 777-85.
- 48 Bell CG, and Beck S, 'The Epigenomic Interface between Genome and Environment in Common Complex Diseases', *Brief Funct Genomics*, 9 (2010), 477-85.
- 49 Waddington CH, 'Canalization of Development and the Inheritance of Acquired Characters', *Nature*, 150 (1942), 563-65.
- 50 Klein CJ, Wu Y, Kilfoyle DH, Sandroni P, Davis MD, Gavrilova RH, Low PA, and Dyck PJ, 'Infrequent Scn9a Mutations in Congenital Insensitivity to Pain and Erythromelalgia', *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2012), 1-6.
- 51 Woolf CJ, and Salter MW, 'Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain', *Science*, 288 (2000), 1765-8.
- 52 Hsieh CL, 'Dependence of Transcriptional Repression on CpG Methylation Density', *Mol Cell Biol* 14 (1994), 5487-94.
- 53 Campbell CM, and et al, 'Polymorphisms in the Gtp Cyclohydrolase Gene (Gch1) Are Associated with Ratings of Capsaicin Pain', *Pain*, 141 (2009 Jan), 114-8.
- 54 Connor CM, and et al, 'Maternal Immune Activation Alters Behavior in Adult Offspring, with Subtle Changes in the Cortical Transcriptome and Epigenome', *Schizophr Res*, 140 (2012), 175-84.
- 55 International Human Genome Sequencing Consortium, 'Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome', *Nature*, 431 (2004 Oct 21), 931-45.
- 56 Nielsen CS, Knudsen GP, and Steingrimsdóttir ÓA, 'Twin Studies of Pain', *Clin Genet*, 82 (2012), 331-40.
- 57 Viet CT, Ye Y, Dang D, and et al, 'Re-Expression of the Methylated Ednrb Gene in Oral Squamous Cell Carcinoma Attenuates Cancer-Induced Pain', *Pain*, 152 (2011), 2323-32.
- 58 Altman D, Lundholm C, Milsom I, and et al, 'The Genetic and Environmental Contribution to the Occurrence of Bladder Pain Syndrome: An Empirical Approach in a Nationwide Population Sample', *Eur Urol*, 59 (2011), 280-5.
- 59 Ciampi de Andrade D, Maschietto M, Galhardoni R Gouveia G, Chile T, Victorino Krepischi AC, Dale CS, Brunoni AR, Parravano DC, Cueva Moscoso AS, Raicher I, Kaziyama HHS, Teixeira MJ, and Brentani HP, 'Epigenetics Insights into Chronic Pain: DNA Hypomethylation in Fibromyalgia-a Controlled Pilot-Study', *Pain*, 158 (2017 Aug), 1473-80.
- 60 Mauceri D, Hagenston AM, Schramm K, Weiss U, and Bading H, 'Nuclear Calcium Buffering Capacity Shapes Neuronal Architecture', *J Biol Chem*, 290 (2015), 23039-49.
- 61 Dickson DA, Paulus JK, Mensah V, and et al, 'Reduced Levels of Mirnas 449 and 34 in Sperm of Mice and Men Exposed to Early Life Stress', *Transl Psychiatry*, 8 (2018), 101.
- 62 Nielsen DA, Yufarov V, Hamon S, and et al, 'Increased Oprm1 DNA Methylation in Lymphocytes of Methadone-Maintained Former Heroin Addicts', *Neuropsychopharmacology*, 34 (2009), 867-73.
- 63 Antonio Damasio, *Emozione E Coscienza*, *Biblioteca Scientifica*, 30 (Milano: Adelphi, 2000 6ª ediz), p. 468.
- 64 Simola DF, Graham RJ, Brady CM, Enzmann BL, Desplan C, Ray A, Zwiebel LJ, Bonasio R, Reinberg D, Liebig J, and Berger SL, 'Epigenetic (Re)Programming of Caste-Specific Behavior in the Ant *Camponotus Floridanus*', *Science*, 351 (2016 Jan 1), aac6633.
- 65 Munzenmaier DH, Wilentz J, and Cowley AW Jr, 'Genetic, Epigenetic, and Mechanistic Studies of Temporomandibular Disorders and Overlapping Pain Conditions', *Mol Pain*, 10 (2014 Dec), 72.
- 66 Hoofwijk DMN, van Reijl RRI, Rutten BPF, Kenis G, Theunissen M, Joosten EA, Buhre WF, and van den Hoogen NJ, 'Genetic Polymorphisms and Prediction of Chronic Post-Surgical Pain after Hysterectomy-a Subgroup Analysis of a Multicenter Cohort Study', *Acta Anaesthesiol Scand*, 17 (2019 Jun [Epub ahead of print]).
- 67 Ballestar E, 'Epigenetics Lessons from Twins: Prospects for Autoimmune Disease', *Clin Rev Allergy Immunol*, 39 (2010), 30-41.
- 68 Borrelli E, Nestler EJ, Allis CD, and Sassone-Corsi P, 'Decoding the Epigenetic Language of Neuronal Plasticity', *Neuron*, 60 (2008), 961-74.
- 69 Einarsdóttir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, Holmgren G, Holmberg D, and Holmberg M, 'A Mutation in the Nerve Growth Factor Beta Gene (Ngfb) Causes Loss of Pain Perception', *Hum Mol Genet*, 13 (2004 Apr 15), 799-805.
- 70 Esposito E, and Liguori P, 'Le Basi Neurobiologiche Della Depressione', *Le Scienze*, 56 (1996), 40-49.
- 71 Hannon E, and et al, 'Methylation Qtls in the Developing Brain and Their Enrichment in Schizophrenia Risk Loci', *Nat Neurosci*, 19 (2016), 48-54.
- 72 Heard E, and Martienssen RA, 'Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms', *Cell* 157 (2014), 95-109.
- 73 Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giehlmann S, Baets J, Ebbinghaus M, Goral RO, Stöckberg T, Hennings JC, and et al, 'A De Novo Gain-of-Function Mutation in Scn11a Causes Loss of Pain Perception', *Nat Genet* 45 (2013), 1399-404.
- 74 Li E, Bestor TH, and Jaenisch R, 'Targeted Mutation of the DNA Methyltransferase Gene Results in Embryonic Lethality', *Cell*, 69 (1992), 915-26.
- 75 Niederberger E, Resch E, Parnham MJ, and Geisslinger G, 'Drugging the Pain Epigenome', *Nat Rev Neurol*, 13 (2017 Jul), 434-47.
- 76 Vachon-Preseau E, Centeno MV, Ren W, Berger SE, Tétreault P, Ghantous M, Baria A, Farmer M, Baijki MN, Schnitzer TJ, and Apkarian AV, 'The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain', *J Dent Res*, 95 (2016 Jun), 605-12.

- 77 Ypsilantis E, and Tang TY, 'Pre-Emptive Analgesia for Chronic Limb Pain after Amputation for Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review', *Ann Vasc Surg*, 24 (2010), 1139-46.
- 78 Editorial, 'Time for the Epigenome', *Nature*, 463 (2010), 587.
- 79 Young EE, Lariviere WR, and Belfer I, 'Genetic Basis of Pain Variability: Recent Advances', *J Med Genet* 49 (2011), 1-9
- 80 Fu ES, Zhang YP, Sagen J, and et al, 'Transgenic Inhibition of Glial Nf-Kappa B Reduces Pain Behavior and Inflammation after Peripheral Nerve Injury', *Pain*, 148 (2010), 509-18.
- 81 Bottaccioli F, and Bottaccioli GA, 'La Rivoluzione Epigenetica', *Sistema Salute*, 56 (2012), 319-35.
- 82 Coppede F, 'The Complex Relationship between Folate/Homocysteine Metabolism and Risk of Down Syndrome', *Mutat Res* 682 (2009), 54-70.
- 83 Denk F, and McMahon SB, 'Chronic Pain: Emerging Evidence for the Involvement of Epigenetics', *Neuron*, 73 (2012 Feb 9), 435-44.
- 84 Denk F, McMahon SB, and Tracey I, 'Pain Vulnerability: A Neurobiological Perspective', *Nat. Neurosci*, 17 (2014), 192-200.
- 85 Porreca F, and et al, 'Chronic Pain and Medullary Descending Facilitation', *Trends Neurosci*, 25 (2002), 319-25
- 86 Porreca F, Tang QB, Bian D, and et al, 'Spinal Opioid Mu Receptor Expression in Lumbar Spinal Cord of Rats Following Nerve Injury', *Brain Res*, 795 (1998), 197- 203
- 87 Sananbenesi F, and Fischer A, 'The Epigenetic Bottleneck of Neurodegenerative and Psychiatric Diseases', *Biol Chem*, 390 (2009), 1145-53.
- 88 Schlumm F, Mauceri D, Freitag HE, and Bading H, 'Nuclear Calcium Signaling Regulates Nuclear Export of a Subset of Class Iia Histone Deacetylases Following Synaptic Activity', *J Biol Chem*, 288 (2013), 8074-84.
- 89 Herrington FD, Carmody RJ, and Goodyear CS, 'Modulation of Nf-kb Signaling as a Therapeutic Target in Autoimmunity', *J Biomol Screen*, 21 (2016), 223-42.
- 90 Richard C. Francis, *L'ultimo Mistero Dell'ereditarietà* (Le Scienze, 2011).
- 91 Bai G, Wei D, Zou S, Ren K, and Dubner R, 'Inhibition of Class Ii Histone Deacetylases in the Spinal Cord Attenuates Inflammatory Hyperalgesia', *Mol Pain*, 6 (2010).
- 92 Bonora G, and Distechi CM, 'Structural Aspects of the Inactive X Chromosome', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 5 (2017 Nov), 1733.
- 93 Cavalli G, and Heard E, 'Advances in Epigenetics Link Genetics to the Environment and Disease', *Nature*, 571 (2019 Jul), 489-99.
- 94 Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, Nessler EJ, Zachariou V, and Narita M, 'Epigenetic Mechanisms of Chronic Pain', *Trends Neurosci*, 38 (2015 Apr), 237-46.
- 95 Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, and Ledermann JA, 'Ovarian Cancer', *Lancet*, 384 (2014 Oct 11), 1376-88.
- 96 Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA, and et al, 'A Gene Map of the Human Genome', *Science*, 274 (1996), 540-6.
- 97 Torres de Heens GL, Loos BG, and van der Velden U, 'Monozygotic Twins Are Discordant for Chronic Periodontitis: Clinical and Bacteriological Findings', *J Clin Periodontol*, 37 (2010), 120-8.
- 98 Shepherd GM, 'Intracortical Cartography in an Agranular Area', *Front Neurosci*, 15 (2009 Dec), 337-43.
- 99 Joshi GP, Bonnet F, Shah R, and et al, 'A Systematic Review of Randomized Trials Evaluating Regional Techniques for Postthoracotomy Analgesia', *Anesth Analg* 107 (2008), 1026-40.
- 100 Pasternak GW, 'Molecular Insights into Mu Opioid Pharmacology: From the Clinic to the Bench', *Clin J Pain*, 26 Suppl 10 (2010), S3-S9
- 101 Bading H, 'Nuclear Calcium Signaling in the Regulation of Brain Function', *Nat Rev Neurosci*, 14 (2013), 593-608.
- 102 Kehlet H, Jensen TS, and Woolf CJ, 'Persistent Postsurgical Pain: Risk Factors and Prevention', *Lancet*, 367 (2006), 1618-25.
- 103 Kim H, Clark D, and Dionne RA, 'Genetic Contributions to Clinical Pain and Analgesia: Avoiding Pitfalls in Genetic Research', *J Pain*, 10 (2009), 663-93.
- 104 Kim H, and Dionne RA, 'Individualized Pain Medicine', *Drug Discov Today Ther Strateg*, 6 (2009), 83-7
- 105 Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, Zhou W, Liu X, and Wang S, 'Reproductive Factors and Breast Cancer Risk among Brca1 or Brca2 Mutation Carriers: Results from Ten Studies', *Cancer Epidemiol*, 38 (2014 Feb), 1-8.
- 106 Rieder H, and Elbert T, 'The Relationship between Organized Violence, Family Violence and Mental Health: Findings from a CommunityBased Survey in Muhanga, Southern Rwanda', *Eur J Psychotraumatol* 24 (2013), 21329.
- 107 Uchida H, Sasaki K, Ma L, and Ueda H, 'Neuronrestrictive Silencer Factor Causes Epigenetic Silencing of Kv4.3 Gene after Peripheral Nerve Injury', *Neuroscience* 166 (2010), 1-4.
- 108 Zhang H, Herman AI, Kranzler HR, Anton RF, Simen AA, and Gelernter J, 'Hypermethylation of Oprm1 Promoter Region in European Americans with Alcohol Dependence', *J Hum Genet*, 57 (2012 Oct), 670-5.
- 109 Zhang HH, Hu J, Zhou YL, and et al, 'Promoted Interaction of Nuclear Factor-kb with Demethylated Cystathionine-B-Synthetase Gene Contributes to Gastric Hypersensitivity in Diabetic Rats', *J Neurosci*, 33 (2013), 9028-38.
- 110 Hong S, Zheng G, and Wiley JW., 'Epigenetic Regulation of Genes That Modulate Chronic Stress-Induced Visceral Pain in the Peripheral Nervous System', *Gastroenterology*, 148 (2015 Jan), 148-57 e7.
- 111 Hoek HW, Susser EZ, Buck K, Lumey LH, Lin SP, and Gorman JM, 'Schizoid Personality Disorder after Prenatal Exposure to Famine', *American Journal of Psychiatry*, 153 (1996), 1637-9.
- 112 Tegeder I, and et al, 'Gtp Cyclohydrolase and Tetrahydrobiopterin Regulate Pain Sensitivity and Persistence', *Nat Med*, 12 (2006 Nov), 1269-77.
- 113 Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, Woolf CJ, Geisslinger G, and Lötsch J, 'Reduced Hyper- Algesia in Homozygous Carriers of a Gtp Cyclohydrolase 1 Haplotype', *Eur J Pain*, 12 (2008), 1069-77.
- 114 Wollgarten-Hadamek I, Hohmeister J, Demirakça S, Zohsel K, Flor H, and Hermann C, 'Do Burn Injuries During Infancy Affect Pain and Sensory Sensitivity in Later Childhood? ', *Pain*, 141 (2009), 165-72.
- 115 Qureshi IA, and Mehler MF, 'Impact of Nuclear Organization and Dynamics on Epigenetic Regulation in the Central Nervous System: Implications for Neurological Disease States', *Ann N Y Acad Sci*, 1204 (2010).
- 116 Zovkic IB, Guzman-Karlsson MC, and Sweatt JD, 'Epigenetic Regulation of Memory Formation and Maintenance', *Learn Mem*, 20 (2013), 61-74.
- 117 Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, and et al, 'Epigenetic Programming by Maternal Behavior', *Nat Neurosci*, 7 (2004), 847-54.
- 118 Bakusic J, Schaufeli W, Claes S, and Godderis L, 'Stress, Burnout and Depression: A Systematic Review on DNA Methylation Mechanisms', *J Psychosom Res*, 92 (2017 Jan), 34-44.
- 119 Diorio J, and Meaney MJ, 'Maternal Programming of Defensive Responses through Sustained Effects on Gene Expression', *J Psychiatry Neurosci* 32 (2007), 275-84.
- 120 Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, and et al, 'Risk Factors for Acute Pain and Its Persistence Following Breast Cancer Surgery', *Pain* 119 (2005), 16-25.
- 121 Lämke J, and Bäurle I, 'Epigenetic and Chromatin-Based Mechanisms in Environmental Stress Adaptation and Stress Memory in Plants', *Genome Biol*, 18 (2017 Jun 27), 124.
- 122 Mogil J, 'Pain Genetics: Past, Present and Future', *Trends Genet* 28 (2012), 258-66.
- 123 Nissenbaum J, 'From Mouse to Humans: Discovery of the Cacng2 Pain Susceptibility Gene', *Clin Genet*, 82 (2012 Oct), 311-20.
- 124 Nissenbaum J, Devor M, Seltzer Z, Gebauer M, Michaelis M, Tai M, Dorfman R, Abitbul-Yarkoni M, Lu Y, Elahipanah T, delCanho S, Minert A, Fried K, Persson AK, Shpigler H, Shabo E, Yakir B, Pisanté A, and Darvasi A, 'Susceptibility to Chronic Pain Following Nerve Injury Is Genetically Affected by Cacng2', *Genome Res*, 20 (2010 Sep), 1180-90.
- 125 Panksepp J, 'The Basic Emotional Circuits of Mammalian Brains: Do Animals Have Affective Lives?', *Neurosci Biobehav Rev*, 35 (2011 Oct), 1791-804.

- 126 Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, and Welsh K, 'No Pain Relief from Morphine? Individual Variation in Sensitivity to Morphine and the Need to Switch to an Alternative Opioid in Cancer Patients', *Support Care Cancer*, 14 (2006 Jan), 56-64.
- 127 Riley J, Ross JR, Rutter D, Shah S, Gwilliam B, Wells AU, and et al, 'A Retrospective Study of the Association between Haematological and Biochemical Parameters and Morphine Intolerance in Patients with Cancer Pain', *Palliat Med*, 18 (2004), 19-24.
- 128 Xu J, Wang T, Su Z, Zhou X, Xiang Y, He L, Li C, Yang Z, and Zhao X, 'Opioid Exposure Is Associated with Aberrant DNA Methylation of Oprm1 Promoter Region in a Chinese Han Population', *Biochem Genet*, 56 (2018 Oct), 451-58.
- 129 Sturgeon JA, 'Psychological Therapies for the Management of Chronic Pain', *Psychol Res Behav Manag*, 10 (2014 Apr), 115-24.
- 130 van Meurs JB, Uitterlinden AG, Stolk L, and et al, 'A Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene Is Associated with Osteoarthritis-Related Pain', *Arthritis Rheum* 60 (2009), 628-29
- 131 Ramirez JD, Barnes PRJ, Mills KR, and Bennett DLH, 'Intermediate Charcot-Marie-Tooth Disease Due to a Novel Trp101stop Myelin Protein Zero Mutation Associated with Debilitating Neuropathic Pain', *Pain*, 153 (2012), 1763-68.
- 132 Sweatt JD, 'The Emerging Field of Neuroepigenetics', *Neuron*, 80 (2013 Oct), 624-32.
- 133 Sweatt JD, and Day JJ, 'Epigenetic Mechanisms in Cognition', *Neuron*, 70 (2011), 813-29.
- 134 Turner JD, Pelascini LP, Macedo JA, and Muller CP, 'Highly Individual Methylation Patterns of Alternative Glucocorticoid Receptor Promoters Suggest Individualized Epigenetic Regulatory Mechanisms', *Nucleic Acids Res* 36 (2008), 7207-18.
- 135 Uys JD, Muller CJ, Marais L, and et al. 2006;137(2). 'Early Life Trauma Decreases Glucocorticoid Receptors in Rat Dentate Gyrus Upon Adult Re-Stress: Reversal by Escitalopram', *Neuroscience* 137 (2006), 619-25.
- 136 Le Doux JE, 'Emozioni, Memoria E Cervello', *Le Scienze*, 53 (1994), 32-40.
- 137 LeDoux JE, *Il Cervello Emotivo* (Baldini & Castoldi, 1998).
- 138 Jin X, and Gereau RWt, 'Acute P38-Mediated Modulation of Tetrodotoxin-Resistant Sodium Channels in Mouse Sensory Neurons by Tumor Necrosis Factor-Alpha', *J Neurosci*, 26 (2006), 246-55.
- 139 Day JJ, and Sweatt JD, 'DNA Methylation and Memory Formation.', *Nat. Neurosci*, 13 (2010), 1319-23.
- 140 Pells JJ, Shelby RA, Keefe FJ, and et al, 'Arthritis Self-Efficacy and Self-Efficacy for Resisting Eating: Relationships to Pain, Disability, and Eating Behavior in Overweight and Obese Individuals with Osteoarthritic Knee Pain', *Pain*, 136 (2008), 340-47.
- 141 Wong JLL, Hawkins NJ, and Ward RL, 'Colorectal Cancer: A Model for Epigenetic Tumorigenesis', *Gut*, 56 (2007), 140-48.
- 142 Zubieta JK, and et al, 'Comt Val158met Genotype Affects Mu-Opioid Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor', *Science*, 299 (2003), 1240-43.
- 143 Yun JM, Jialal I, and Devaraj S, 'Epigenetic Regulation of High Glucose-Induced Proinflammatory Cytokine Production in Monocytes by Curcumin', *J Nutr Biochem*, 22 (2011), 450-8.
- 144 Drenth JP, and Waxman SG, 'Mutations in Sodium-Channel Gene Scn9a Cause a Spectrum of Human Genetic Pain Disorders', *J Clin Invest*, 117 (2007 Dec), 3603-9.
- 145 Ross JP, Rand KN, and Molloy PL, 'Hypomethylation of Repeated DNA Sequences in Cancer', *Epigenomics*, 2 (2010 Apr), 245-69.
- 146 Ross JR, Riley J, Taegtmeyer AB, Sato H, Grettton S, du Bois RM, and Welsh KI, 'Genetic Variation and Response to Morphine in Cancer Patients: Catechol-O-Methyltransferase and Multidrug Resistance-1 Gene Polymorphisms Are Associated with Central Side Effects', *Cancer*, 112 (2008 Mar 15), 1390-403.
- 147 Mogil JS, 'The Genetic Mediation of Individual Differences in Sensitivity to Pain and Its Inhibition', *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 (1999), 7744-51.
- 148 Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strassburg K, Kaplan L, Wallace MR, Romberg RR, Bijl H, Sarton EY, Fillingim RB, and Dahan A, 'Melanocortin-1 Receptor Gene Variants Affect Pain and Mu-Opioid Analgesia in Mice and Humans', *J Med Genet*, 42 (2005 Jul), 583-7.
- 149 Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, Groce MK, Wallace MR, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Stankova M, Mayorov A, Hrubby VJ, Grisel JE, and Fillingim RB, 'The Melanocortin-1 Receptor Gene Mediates Female-Specific Mechanisms of Analgesia in Mice and Humans', *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 (2003 Apr 15), 4867-72.
- 150 Bell JT, Loomis AK, Butcher LM, Gao F, Zhang B, Hyde CL, Sun J, Wu H, Ward K, Harris J, Scollen S, Davies MN, Schalkwyk LC, Mill J, and et al, 'Differential Methylation of the Trpa1 Promoter in Pain Sensitivity', *Nat Commun*, 5 (2014), 2978.
- 151 Guo JU, Ma DK, Mo H, and et al, 'Neuronal Activity Modifies the DNA Methylation Landscape in the Adult Brain', *Nat Neurosci*, 14 (2011), 1345-51.
- 152 Gervin K, Vigeland MD, Mattingsdal M, Hammer M, Nygård H, Olsen AO, Brandt I, Harris JR, Undlien DE, and Lyle R, 'DNA Methylation and Gene Expression Changes in Monozygotic Twins Discordant for Psoriasis: Identification of Epigenetically Dysregulated Genes', *PLoS Genet*, 8 (2012 Jan), e1002454.
- 153 Hashimoto K, Oreffo RO, Gibson MB, Goldring MB, and Roach HI, 'DNA Demethylation at Specific CpG Sites in the Il1b Promoter in Response to Inflammatory Cytokines in Human Articular Chondrocytes', *Arthritis Rheum*, 60 (2009), 3303-13.
- 154 Luger K, Mader AW, Richmond RK, Sargent DF, and Richmond TJ, 'Crystal Structure of the Nucleosome Core Particle at 2.8 Å Resolution', *Nature*, 389 (1997), 251-60.
- 155 Struhl K, 'Histone Acetylation and Transcriptional Regulatory Mechanisms', *Genes Dev* 12 (1998), 599-606.
- 156 Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, and et al, 'Induction of Altered Epigenetic Regulation of the Hepatic Glucocorticoid Receptor in the Offspring of Rats Fed a Protein-Restricted Diet During Pregnancy Suggests That Reduced DNA Methyltransferase-1 Expression Is Involved in Impaired DNA Methylation and Changes in Histone Modifications', *Br J Nutr* 97 (2007), 1064-73.
- 157 Tochiki KK, Cunningham J, Hunt SP, and Geranton SM, 'The Expression of Spinal Methyl-CpG-Binding Protein 2, DNA Methyltransferases and Histone Deacetylases Is Modulated in Persistent Pain States', *Mol. Pain*, 8 (2012).
- 158 Poh KW, Yeo JF, Stohler CS, and Ong WY, 'Comprehensive Gene Expression Profiling in the Prefrontal Cortex Links Immune Activation and Neutrophil Infiltration to Antinociception', *J Neurosci*, 32 (2012), 35-45.
- 159 Ho KWD, Wallace MR, Sibille KT, Bartley EJ, Cruz-Almeida Y, Glover TL, King CD, Goodin BR, Addison A, Edberg JC, Staud R, Bradley LA, and Fillingim RB, 'Single Nucleotide Polymorphism in the Col11a2 Gene Associated with Heat Pain Sensitivity in Knee Osteoarthritis', *Mol Pain*, 13 (2017 Aug 16), 1-11.
- 160 Ciompi L, 'Cost and Benefits in Social Psychiatry: Should One Economize or Develop?', *Rev Med Suisse Romande*, 113 (1993 Oct), 805-13. 161 Crepaldi L, and A Riccio, 'Chromatin Learns to Behave', *Epigenetics*, 4 (2009), 23-26.
- 162 Diatchenko L, Nackley A, Tchivileva I, Shabalina S, and Maixner W, 'Genetic Architecture of Human Pain Perception', *Trends Genet* 23 (2006), 605.13.
- 163 Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, and et al, 'Genetic Basis for Individual Variations in Pain Perception and the Development of a Chronic Pain Condition', *Hum Mol Genet*, 14 (2005), 135-43.
- 164 Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W, Zubieta JK, and et al, 'Comt Val158met Genotype Affects Mu-Opioid Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor', *Science*, 299 (2003), 1240-43.

- 165 Hocking L, Smith B, Jones G, Reid D, Strachan D, and Macfarlane G, 'Genetic Variation in the Beta2-Adrenergic Receptor but Not Catecholamine-O-Methyltransferase Predisposes to Chronic Pain: Results from the 1958 British Birth Cohort Study', *Pain*, 149 (2010), 143-51.
- 166 Liang L, Lutz BM, Bekker A, and Tao YX, 'Epigenetic Regulation of Chronic Pain', *Epigenomics*, 7 (2015), 235-45.
- 167 Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, and Jensen TS, 'The Influence of Preamputation Pain on Postamputation Stump and Phantom Pain', *Pain*, 72 (1997), 393-405.
- 168 Simons LE, Elman I, and Borsook D, 'Psychological Processing in Chronic Pain: A Neural Systems Approach', *Neurosci Biobehav Rev*, 39 (2014 Feb), 61-78.
- 169 Villeneuve LM, and Natarajan R, 'Epigenetic Mechanisms', *Contrib Nephrol* 170 (2011), 57-65.
- 170 Louwies T, Ligon CO, Johnson AC, and Greenwood-Van Meerveld B, 'Targeting Epigenetic Mechanisms for Chronic Visceral Pain: A Valid Approach for the Development of Novel Therapeutics', *Neurogastroenterol Motil*, 31 (2019 Mar), e13500.
- 171 Arnold M, *Emotion and Personality* (New York: Columbia University Press, 1960).
- 172 Comb M, and Goodman HM, 'Cpg Methylation Inhibits Proenkephalin Gene Expression and Binding of the Transcription Factor Ap-2', *Nucleic Acids Res*, 18 (1990), 3975-82.
- 173 Costigan M, Latremoliere A, and Woolf CJ, 'Analgesia by Inhibiting Tetrahydrobiopterin Synthesis', *Curr Opin Pharmacol*, 12 (2012 Feb), 92-9.
- 174 Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH, and et al, 'Amount and Distribution of 5-Methylcytosine in Human DNA from Different Types of Tissues of Cells', *Nucleic Acids Res*, 10 (1982), 2709-21.
- 175 Golzenleuchter M, Kanwar R, Zaibak M, Al Saiigh F, Hartung T, Klukas J, Smalley RL, Cunningham JM, Figueroa ME, Schroth GP, Therneau TM, Banck MS, and Beutler AS, 'Plasticity of DNA Methylation in a Nerve Injury Model of Pain', *Epigenetics* 10 (2015), 200-12.
- 176 Klaric M, Franciskovic T, Klaric B, and et al, 'Psychological Problems in Children of War Veterans with Posttraumatic Stress Disorder in Bosnia and Herzegovina: Cross-Sectional Study', *Croat Med J*, 49 (2008), 491-98.
- 177 Lubbert M, Oster W, Ludwig WD, and et al, 'A Switch toward Demethylation Is Associated with the Expression of Myeloperoxidase in Acute Myeloblastic and Promyelocytic Leukemias', *Blood* 80 (1992), 2066-73.
- 178 Martínez-Jauand M, Sitges C, Rodríguez V, Picornell A, Ramon M, Buskila D, and Montoya P, 'Pain Sensitivity in Fibromyalgia Is Associated with Catechol-O-Methyltransferase (Comt) Gene', *Eur J Pain*, 17 (2013 Jan), 16-27.
- 179 Meeus M, and Nijs J, 'Central Sensitization: A Biopsychosocial Explanation for Chronic Widespread Pain in Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome', *Clin Rheumatol*, 26 (2007 Apr), 465-73.
- 180 Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, and et al, 'Functional Reorganization of Sensory Pathways in the Rat Spinal Dorsal Horn Following Peripheral Nerve Injury', *J Physiol* 532 (2001), 241-50.
- 181 Peters M, Broer L, Willemen H, and et al, 'Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Chronic Widespread Pain: Evidence for Involvement of the 5p15.2 Region', *Ann Rheum Dis*, 72 (2013), 427-36.
- 182 Petrea M, Shumate A, Petrea G, Vrabayo A, Chang YC, Madugundu AK, Pandey A, and Salzberg SL, 'Thousands of Large-Scale Rna Sequencing Experiments Yield a Comprehensive New Human Gene List and Reveal Extensive Transcriptional Noise.', bioRxiv (2018) [Accessed 30 June 2019 On line 28 May 2018].
- 183 Schmitter M, Keller L, Giannakopoulos N, and Rammelsberg P, 'Chronic Stress in Myofascial Pain Patients', *Clin Oral Investig*, 14 (2010), 593-7.
- 184 Schouten M, Aschrafi A, Bielefeld P, Doxakis E, and Fitzsimons CP, 'MicroRNAs and the Regulation of Neuronal Plasticity under Stress Conditions', *Neuroscience*, 241 (2013 Jun 25), 188-205.
- 185 Shaqura M, Li X, Al-Khrasani M, Shakibaei M, Tafelski S, Fürst S, Beyer A, Kawata M, Schäfer M, and Mousa SA, 'Membrane-Bound Glucocorticoid Receptors on Distinct Nociceptive Neurons as Potential Targets for Pain Control through Rapid Non-Genomic Effects', *Neuropharmacology*, 111 (2016 Dec), 1-13.
- 186 Silvestrini M, and Caputi CA, 'Storia Delle Teorie Del Dolore', *Pathos on line*, 20 (2013).
- 187 Simonetti M, Hagenston AM, Vardeh D, Freitag HE, Mauceri D, Lu J, Satagopam VP, Schneider R, Costigan M, Bading H, and Kuner R, 'Nuclear Calcium Signaling in Spinal Neurons Drives a Genomic Program Required for Persistent Inflammatory Pain', *Neuron* 77 (2013), 43-57.
- 188 Tajerian M, and Clark JD, 'The Role of the Extracellular Matrix in Chronic Pain Following Injury', *Pain*, 156 (2015 Mar), 366-70.
- 189 Tajerian M, Alvarado S, Millecamps M, and et al, 'DNA Methylation of Sparc and Chronic Low Back Pain', *Mol Pain*, 7 (2011).
- 190 Tajerian M, Alvarado S, Millecamps M, Vachon P, Crosby C, Bushnell MC, Szyf M, and Stone LS, 'Peripheral Nerve Injury Is Associated with Chronic, Reversible Changes in Global DNA Methylation in the Mouse Prefrontal Cortex', *PLoS One*, 8 (2013), e55259.
- 191 Tiengo M, and Zoppi M, *Guarire Dal Dolore* (Milano: R.C.S. Libri & Grandi Opere, 1995).
- 192 Vikkula M, Mariman EC, Lui VC, and et al, 'Autosomal Dominant and Recessive Osteochondrodysplasias Associated with the Col11a2 Locus', *Cell* 80 (1995), 431-37.
- 193 Bisby MA, and Ma W, 'Partial and Complete Sciatic Nerve Injuries Induce Similar Increases of Neuropeptide Y and Vasoactive Intestinal Peptide Immunoreactivities in Primary Sensory Neurons and Their Central Projections', *Neuroscience* 86 (1998), 1217-34.
- 194 Rivarola MA, and Suarez MM, 'Early Maternal Separation and Chronic Variable Stress in Adulthood Changes the Neural Activity and the Expression of Glucocorticoid Receptor in Limbic Structures', *Int J Dev Neurosci*, 27 (2009), 567-74.
- 195 Rieley MB, Stevenson DA, Viskochil DH, and et al, 'Variable Expression of Neurofibromatosis 1 in Monozygotic Twins', *Am J Med Genet A*, 155 A (2011), 478-85.
- 196 Bushnell MC, Ceko M, and Low LA, 'Cognitive and Emotional Control of Pain and Its Disruption in Chronic Pain', *Nat rev Neurosci*, 14 (2013), 502-11.
- 197 Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, and Skinner MK, 'Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility', *Science*, 308 (2005), 1466-9.
- 198 H Merskey, and N Bogduk, *Classification of Chronic Pain. 2nd Edition*, IASP Press Seattle (Seattle IASP Task Force on Taxonomy, 1994).
- 199 Lacroix-Fralish ML, and Mogil JS, 'Progress in Genetic Studies of Pain and Analgesia', *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49 (2009), 97-121.
- 200 LaCroix-Fralish ML, Rutkowski MD, Weinstein JN, Mogil JS, and Deleo JA, 'The Magnitude of Mechanical Allodynia in a Rodent Model of Lumbar Radiculopathy Is Dependent on Strain and Sex', *Spine (Phila Pa 1976)*, 30 (2005), 1821-7.
- 201 Bachmann N, and Bergmann C, 'Epigenetics and Imprinting', *Arch Pediatr*, 19 (2012 Nov), 1145-7.
- 202 Kiguchi N, Kobayashi Y, Maeda T, and et al, 'Epigenetic Augmentation of the Mip-2/Cxcr2 Axis through Histone H3 Acetylation in Injured Peripheral Nerves Elicits Neuropathic Pain', *J Pharmacol Exp Ther*, 340 (2011), 577-87.
- 203 Field NP, Muong S, and Sochanvimean V, 'Parental Styles in the Intergenerational Transmission of Trauma Stemming from the Khmer Rouge Regime in Cambodia', *Am J Orthopsychiatry* 83 (2013), 483-94.
- 204 Rando OJ, and Verstrepen KJ, 'Timescales of Genetic and Epigenetic Inheritance', *Cell*, 128 (2007), 655-68.
- 205 Bali P, Im HI, and Kenny PJ, 'Methylation, Memory and Addiction', *Epigenetics*, 6 (2011), 671-74.
- 206 Chen P, Jiang T, Ouyang J, Cui Y, and Chen Y, 'Epigenetic Programming of Diverse Glucocorticoid Response and Inflammatory/ImmuneMediated Disease', *Med Hypotheses*, 73 (2009), 657-8.

- 207 D'Aquila P, Rose G, Bellizzi D, and Passarino G, 'Epigenetics and Aging', *Maturitas*, 74 (2013), 130-36.
- 208 Hammer P, Banck MS, Amberg R, and et al, 'Mrna-Seq with Agnostic Splice Site Discovery for Nervous System Transcriptomics Tested in Chronic Pain', *Genome Res*, 20 (2010), 847-60.
- 209 Hunter P, 'Special Report: "What Genes Remember"', *Prospect Magazine*, May (2008).
- 210 MacLean P, *The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions* (Plenum Pub Corp., 1990).
- 211 Mc Lean P, 'Some Psychiatric Implications of Physiological Studies on Frontotemporal Portion of Limbic System (Visceral Brain)', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 4 (1952), 407-18.
- 212 McLean P, *Evoluzione Del Cervello E Comportamento Umano* (Milano: Einaudi, 1984), pp. 220-21.
- 213 Montagna P, 'The Primary Headaches: Genetics, Epigenetics and a Behavioural Genetic Model', *J Headache Pain*, 9 (2008), 57-69.
- 214 Sassone-Corsi P, 'Unique Chromatin Remodeling and Transcriptional Regulation in Spermatogenesis', *Science*, 296 (2002), 2176-8.
- 215 McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, and et al, 'Epigenetic Regulation of the Glucocorticoid Receptor in Human Brain Associates with Childhood Abuse', *Nat Neurosci*, 12 (2009), 342-8.
- 216 Mantyselka PT, Turunen JH, Ahonen RS, and Kumpusalo EA, 'Chronic Pain and Poor Self-Rated Health', *JAMA* 290 (2003), 2435-42.
- 217 Chahwan R, Wontakal SN, and Roa S, 'Crosstalk between Genetic and Epigenetic Information through Cytosine Deamination', *Trends in Genetics*, 26 (2010), 443-48.
- 218 Dubner R, 'The Neurobiology of Persistent Pain and Its Clinical Implications', *Suppl Clin Neurophysiol*, 57 (2004), 3-7.
- 219 Halder R, and et al, 'DNA Methylation Changes in Plasticity Genes Accompany the Formation and Maintenance of Memory', *Nat Neurosci*, 19 (2016), 102-10.
- 220 Jaenisch R, and Bird A, 'Epigenetic Regulation of Gene Expression: How the Genome Integrates Intrinsic and Environmental Signals', *Nat Genet*, 33 (2003 Mar), 245-54.
- 221 Kuner R, 'Central Mechanisms of Pathological Pain', *Nat Med*, 16 (2010), 1258-66.
- 222 Massart R, Dymov S, Millecamps M, Suderman M, Gregoire S, Koenigs K, Alvarado S, Tajerian M, Stone LS, and Szyf M, 'Overlapping Signatures of Chronic Pain in the DNA Methylation Landscape of Prefrontal Cortex and Peripheral T Cells', *Sci Rep*, 6 (2016).
- 223 Schlaghecke R, Kornely E, Wollenhaupt J, and Specker C, 'Glucocorticoid Receptors in Rheumatoid Arthritis', *Arthritis Rheum*, 35 (1992), 740-4.
- 224 Yehuda R, Schmeidler J, Giller EL, Siever LJ, and Binder-Brynes K, 'Relationship between Posttraumatic Stress Disorder Characteristics of Holocaust Survivors and Their Adult Offspring', *Am J Psychiatry*, 155 (1998), 841-43.
- 225 Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J, and et al, 'Low Cortisol and Risk for PTSD in Adult Offspring of Holocaust Survivors', *Am J Psychiatry* 157 (2000), 1252-59.
- 226 Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, and et al, 'Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on Fkbp5 Methylation', *Biol Psychiatry*, 80 (2016), 372-80.
- 227 Yuan R, Zhang X, Deng Q, and et al, 'Two Novel Scn9a Gene Heterozygous Mutations May Cause Partial Deletion of Pain Perception', *Pain Med* 12 (2011), 1510-4.
- 228 Fillingim RB, Wallace MR, Herbstman DM, Ribeiro-Dasilva M, and Staud R, 'Genetic Contributions to Pain: A Review of Findings in Humans', *Oral Dis*, 14 (2008 Nov), 673-82.
- 229 Friedman RC, Farh KK, Burge CB, and Bartel DP, 'Most Mammalian mRNAs Are Conserved Targets of MicroRNAs', *Genome Res*, 19 (2009), 92-105.
- 230 Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, and et al, 'Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States. Part II', *Arthritis Rheum*, 58 (2008), 26-35.
- 231 Su RC, Becker AB, Kozyrskiy AL, and Hayglass KT, 'Epigenetic Regulation of Established Human Type 1 Versus Type 2 Cytokine Responses', *J Allergy Clin Immunol*, 121 (2008), 57-63.
- 232 Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dube MP, and et al, 'A Dominant-Negative Mutation in the Trex1 Potassium Channel Is Linked to Familial Migraine with Aura', *Nat Med*, 16 (2010), 1157-60.
- 233 Ji RR, Kohno T, Moore KA, and Woolf CJ, 'Central Sensitization and LTP: Do Pain and Memory Share Similar Mechanisms?', *Trends Neurosci*, 26 (2003), 696-705.
- 234 Lazarus RS, and Folkman S, *Coping and Adaptation*, (Oxford: Oxford University Press, 1984).
- 235 Finestra RT, and Gribnau J, 'X Chromosome Inactivation: Silencing, Topology and Reactivation', *Curr Opin Cell Biol*, 46 (2017 Jun), 54-61.
- 236 Akbarian S, 'The Molecular Pathology of Schizophrenia-Focus on Histone and DNA Modifications', *Brain Res Bull*, 83 (2010), 103-07.
- 237 Alvarado S, Tajerian M, Millecamps M, Suderman M, Stone LS, and M Szyf, 'Peripheral Nerve Injury Is Accompanied by Chronic Transcriptome-Wide Changes in the Mouse Prefrontal Cortex', *Mol Pain*, 9 (2013 Apr 18).
- 238 Alvarado S, Tajerian M, Suderman M, Machnes Z, Pierfelice S, Millecamps M, Stone LS, and Szyf M, 'An Epigenetic Hypothesis for the Genomic Memory of Pain', *Front Cell Neurosci*, 9 (2015 Mar 24).
- 239 Beggs S, Currie G, Salter MW, Fitzgerald M, and Walker SM. 2012;135(1), 'Priming of Adult Pain Responses by Neonatal Pain Experience: Maintenance by Central Neuroimmune Activity', *Brain J Neurol*, 135 (2012), 404-17.
- 240 Chiechio S, and et al, 'Transcriptional Regulation of Type-2 Metabotropic Glutamate Receptors: An Epigenetic Path to Novel Treatments for Chronic Pain', *Trends Pharmacol Sci*, 31 (2010), 153-60.
- 241 Díaz de León-Guerrero S, Pedraza-Alva G, and Pérez-Martínez L, 'In Sickness and in Health: The Role of Methyl-Cpg Binding Protein 2 in the Central Nervous System', *Eur J Neurosci*, 33 (2011), 1563-74.
- 242 Imai S, and et al, 'Epigenetic Transcriptional Activation of Monocyte Chemoattractant Protein 3 Contributes to Long-Lasting Neuropathic Pain', *Brain*, 136 (2013), 828-43.
- 243 Perrot S, Vicaut E, Servant D, and Ravaud P, 'Prevalence of Fibromyalgia in France: A Multi-Step Study Research Combining National Screening and Clinical Confirmation: The Defi Study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia)', *BMC Musculoskelet Disord* 12 (2011), 224.
- 244 Schachter S, and Singer J, 'Cognitive, Social, and Physiological Determinants of Emotional State', *Psychological Review*, 69 (1962), 379-99.
- 245 Sharma S, Kelly TK, and Jones PA, 'Epigenetics in Cancer', *Carcinogenesis* 31 (2010), 27-36.
- 246 Hearing SD, Norman M, Smyth C, Foy C, and Dayan CM, 'Wide Variation in Lymphocyte Steroid Sensitivity among Healthy Human Volunteers', *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (1999), 4149-54.
- 247 Freeman SH, Kandel R, Cruz L, Rozkalne A, Newell K, Frosch MP, Hedley-Whyte ET, Locascio JJ, Lipsitz LA, and Hyman BT, 'Preservation of Neuronal Number Despite Age-Related Cortical Brain Atrophy in Elderly Subjects without Alzheimer Disease', *J Neuropathol Exp Neurol*, 67 (2008 Dec), 1205-12.
- 248 Zhang SJ, Zou M, Lu L, Lau D, Ditzel DA, Delucinge-Vivier C, Aso Y, Descombes P, and Bading H, 'Nuclear Calcium Signaling Controls Expression of a Large Gene Pool: Identification of a Gene Program for Acquired Neuroprotection Induced by Synaptic Activity', *PLoS Genet*, 5 (2009), e1000604-e08.
- 249 Geranton SM, 'Targeting Epigenetic Mechanisms for Pain Relief', *Curr Opin Pharmacol*, 12 (2012), 35-41.
- 250 Geranton SM, and Tochiki KK, 'Regulation of Gene Expression and Pain States by Epigenetic Mechanisms', *Prog Mol Biol Transl Sci*, 131 (2015), 147-83.
- 251 Geranton SM, Fratto V, Tochiki KK, and Hunt SP, 'Descending Serotonergic Controls Regulate Inflammation-Induced Mechanical Sensitivity and Methyl-

- Cpg-Binding Protein 2 Phosphorylation in the Rat Superficial Dorsal Horn', *Mol. Pain* 4(2008), 35.
- 252 Avcin T, Makitie O, Susic M, and et al, 'Early-Onset Osteoarthritis Due to Osteochondylomegalepiphyseal Dysplasia in a Family with a Novel Splicing Mutation of the Col11a2 Gene', *J Rheumatol*, 35 (2008), 920-26.
- 253 Buchheit T, Van de Ven T, and Shaw A, 'Epigenetics and the Transition from Acute to Chronic Pain', *Pain Med*, 13 (2012 Nov), 1474-90.
- 254 Ikegame T, Bundo M, Murata Y, Kasai K, Kato T, and Iwamoto K, 'DNA Methylation of the Bdnf Gene and Its Relevance to Psychiatric Disorders', *J Hum Genet*, 58 (2013 Jul), 434-8.
- 255 Klengel T, Mehta D, Anacker C, and et al, 'Allele-Specific Fkbp5 DNA Demethylation Mediates Gene-Childhood Trauma Interactions', *Nat Neurosci*, 16 (2013), 33-41.
- 256 Norbury T, MacGregor A, Urwin J, Spector T, and McMahon S, 'Heritability of Responses to Painful Stimuli in Women: A Classical Twin Study', *Brain*, 130 (2007), 3041-9.
- 257 Santavirta T, Santavirta N, and Gilman SE, 'Association of the World War II Finnish Evacuation of Children with Psychiatric Hospitalization in the Next Generation', *JAMA Psychiatry*, 75 (2018), 21.
- 258 Voss TC, and Hager GL, 'Dynamic Regulation of Transcriptional States by Chromatin and Transcription Factors', *Nat Rev Genet*, 15 (2014), 69-81.
- 259 Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, and Bleker OP, 'Effects of Prenatal Exposure to the Dutch Famine on Adult Disease in Later Life: An Overview', *Mol Cell Endocrinol*, 20 (2001 Dec), 93-8.
- 260 Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF, Veenendaal MV, and de Rooij SR, 'Hungry in the Womb: What Are the Consequences? Lessons from the Dutch Famine', *Maturitas*, 70 (2011 Oct), 141-5.
- 261 Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, Krokan HE, and Skorpen F, 'The Val158met Polymorphism of the Human Catechol-O-Methyltransferase (Comt) Gene May Influence Morphine Requirements in Cancer Pain Patients', *Pain* (2005), 116:73-8.
- 262 Bingel U, and Tracey I, 'Imaging Cns Modulation of Pain in Humans', *Physiology (Bethesda)*, 23 (2008 Dec), 371-80.
- 263 Bollati V, Baccarelli A, Hou L, and et al, 'Changes in DNA Methylation Patterns in Subjects Exposed to Lowdose Benzene', *Cancer Res*, 67 (2007), 876-80.
- 264 Hughes V, 'Epigenetics: The Sins of the Father', *Nature*, 507 (2014 Mar 6), 22-4.
- 265 Vedolin GM, Lobato VV, Conti PC, and Lauris JR., 'The Impact of Stress and Anxiety on the Pressure Pain Threshold of Myofascial Pain Patients', *J Oral Rehabil*, 36 (2009 May), 313-21.
- 266 Chandler VL, *Paramutation: From Maize to Mice*. n° 4 vols. Vol. vol. 128, *Cell* (2007).
- 267 Ma W, and Bisby MA, 'Increased Activation of Nuclear Factor Kappa B in Rat Lumbar Dorsal Root Ganglion Neurons Following Partial Sciatic Nerve Injuries', *Brain Res*, 79 (1998), 243-54.
- 268 Wang W, Gu J, Li YQ, and Tao YX, 'Are Voltage-Gated Sodium Channels on the Dorsal Root Ganglion Involved in the Development of Neuropathic Pain?', *Mol. Pain*, 7 (2011).
- 269 Chwang WB, Arthur JS, Schumacher A, and Sweatt JD, 'The Nuclear Kinase Mitogen- and Stress-Activated Protein Kinase 1 Regulates Hippocampal Chromatin Remodeling in Memory Formation', *J Neurosci* 27 (2007), 12732-42.
- 270 Guillot X, Tordi N, Laheurte C, Pazart L, Prati C, Saas P, and Wendling D, 'Local Ice Cryotherapy Decreases Synovial Interleukin 6, Interleukin 1 β , Vascular Endothelial Growth Factor, Prostaglandin-E2, and Nuclear Factor Kappa B P65 in Human Knee Arthritis: A Controlled Study', *Arthritis Res Ther*, 21 (2019 Jul 30), 180.
- 271 Zhu X, Li Q, Chang R, and et al, 'Curcumin Alleviates Neuropathic Pain by Inhibiting P300/Cbp Histone Acetyltransferase Activity-Regulated Expression of Bdnf and Cox-2 in a Rat Model', *PloS One*, 9 (2014), e91303.
- 272 Zhu XY, Huang CS, Li Q, and et al, 'P300 Exerts an Epigenetic Role in Chronic Neuropathic Pain through Its Acetyltransferase Activity in Rats Following Chronic Constriction Injury (Cci)', *Mol Pain*, 8 (2012), 84.
- 273 Wang Y, Liu C, Guo QL, and et al, 'Intrathecal 5-Azacytidine Inhibits Global DNA Methylation and Methyl-Cpg-Binding Protein 2 Expression and Alleviates Neuropathic Pain in Rats Following Chronic Constriction Injury', *Brain Res*, 1418 (2011), 64-69.
- 274 Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, Fan J, Bu D, Liu B, Fan Z, and et al, 'Mutations in Scn9a, Encoding a Sodium Channel Alpha Subunit, in Patients with Primary Erythralgia', *J Med Genet*, 4 (2004), 171-74.
- 275 Zhou Y, Chen M, O'Keefe RJ, Shen J, Li Z, Zhou J, Zhou X, and Mao JJ, 'Epigenetic and Therapeutic Implications of Dnmt3b in Temporomandibular Joint Osteoarthritis', *Am J Transl Res*, 11 (2019 Mar 15), 1736-47.
- 276 Lee YS, Kim H, Wu TX, Wang XM, and Dionne RA, 'Genetically Mediated Interindividual Variation in Analgesic Responses to Cyclooxygenase Inhibitory Drugs', *Clin Pharmacol Ther*, 79 (2006), 407-18.
- 277 Li Z, Proud D, Zhang C, Wiehler S, and McDougall JJ, 'Chronic Arthritis Down-Regulates Peripheral Mu-Opioid Receptor Expression with Concomitant Loss of Endomorphin 1 Antinociception', *Arthritis Rheum* 52 (2005), 3210-9.
- 278 Lu Z, Carter AC, and Chang HY, 'Mechanistic Insights in X-Chromosome Inactivation', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 5 (2017 Nov), 1733.
- 279 Xiang Z, Yang Y, Chang C, and Lu Q, 'The Epigenetic Mechanism for Discordance of Autoimmunity in Monozygotic Twins', *J Autoimmun*, 83 (2017 Sep), 43-50.
- 280 Zhang Z, Deng C, Lu Q, and Richardson B, 'Age-Dependent DNA Methylation Changes in the Itgal (Cd11a) Promoter', *Mech Ageing Dev*, 123 (2002), 1257-68.
- 281 Zhang Z, Cai YQ, Zou F, Bie B, and Pan ZZ, 'Epigenetic Suppression of Gad65 Expression Mediates Persistent Pain', *Nat Med*, 17 (2011), 1448-55.
- 282 Z Zhang, and et al, 'Epigenetic Suppression of Gad65 Expression Mediates Persistent Pain', *Nat Med*, 17 (2011), 1448-55.

PENSIONATI E CREDITI ECM

I medici in pensione che, seppur iscritti all'Albo professionale, non svolgono più l'attività non sono tenuti ad assolvere gli obblighi ECM. Laddove il medico, ancorché in pensione, svolga attività libero professionale, l'obbligo di aggiornarsi rimane sia dal punto di vista deontologico, sia sotto il profilo di legge.

Microteam Covid-19: La risposta dei MMG di Verona

Guglielmo Frapporti, Octavio Jiménez Vega, Gabriele Di Cesare, Alberto Vaona* e Federica Tessari**

*MEDICI DI MEDICINA GENERALE

E CONTINUITÀ ASSISTENZIALE A VERONA

**INFERMIERE PROFESSIONALE TERRITORIALE

L'esperienza dei microteam è nata dal bisogno dei medici di famiglia di garantire le cure domiciliari durante la rapida diffusione dell'epidemia. In poche settimane, a fine marzo, Verona è diventata la provincia Veneta più contagiata con il 3,6/1.000 dei positivi rispetto alla media Veneta del 2,8/1.000. Durante il picco epidemico l'82% dei positivi erano a domicilio.

I dati di triage raccolti da un gruppo di 74 medici nei primi giorni di marzo suggerivano che a fronte dei mille positivi ufficiali c'erano almeno 10.000 persone a domicilio senza tampone, o con sintomi critici da valutare. L'Ulss non era in grado di fornire dispositivi adeguati e molti di noi sono andati a domicilio a mani nude per non abbandonare i propri pazienti. Il Risultato? 25 colleghi sono risultati positivi, 8 ricoverati in ospedale e 3 in rianimazione.

Una situazione insostenibile che ha portato la Medicina Generale ad uscire allo scoperto e a denunciare quanto accadeva. Andare a domicilio senza protezioni era diventato (ed è ancora) un pericolo. FIMMG Verona ha condotto un'indagine da cui è risultato che il 60% dei Medici di Medicina Generale veronesi ha dichiarato condizioni di salute o familiari che gli impediscono di recarsi a domicilio dei propri pazienti. Per questo motivo si è pensato ad una forma di auto aiuto tra medici, ma anche ad una nuova modalità organizzativa per la domiciliarità: medico e infermiera che vanno a domicilio facendo riferimento a un bacino di 8-10.000 assistiti.

La sorveglianza attiva dei pazienti paucisintomatici con sospetta positività al COVID-19 che restano a casa è un problema estremamente rilevante per il controllo della pandemia tant'è che Governo e Regioni hanno proposto dei veri e propri corpi speciali: le Unità Speciali di Continuità Assistenziale, le quali sono state sviluppate molto tardi e non su tutto il territorio veronese. Queste Unità Speciali sono indispensabili là dove i medici di famiglia lavorano da soli e non in forme associative evolute ma in Veneto da tempo è stato intrapreso un confronto con la Regione per avviare i team di assistenza primaria comprendenti la domiciliarità.

La struttura organizzativa

Attivare i microteam COVID-19 ha avuto comunque dei costi, per far fronte a questi Fimmg Verona ha attivato una raccolta fondi. In effetti tutti i costi sono sostenuti dalla raccolta fondi che abbiamo avviato come Fimmg Verona, attraverso la Cooperativa Salute e Territorio, lanciando un fundraising utilizzando la piattaforma GoFundMe. C'è stata una risposta incoraggiante da aziende, sindaci e pazienti che ci ha consentito di comprare i Dpi ad alta protezione, avere macchine a noleggio sanificate ogni giorno, dotarle di tutto il necessario per le visite domiciliari (borse attrezzate con tutte le dotazioni, saturimetri da lasciare a domicilio, termometri a infrarossi ed ecografi portatili). Abbiamo ottenuto la disponibilità di 11 medici e sei infermieri che hanno partecipato a dei corsi di formazione per le delicate e rigorose procedure di vestizione, svestizione e sanificazione dei dispositivi dopo ogni visita domiciliare".

Il momento formativo con la collaborazione delle strutture ospedaliere (nel particolare la Medicina Interna del Prof. Pietro Minuz) dei microteam

COVID-19 è stato un passaggio importante proprio per garantire un'assistenza specializzata e continua sul territorio. Nel caso molto probabile di un'ulteriore criticità nella prevenzione e cura dell'attuale pandemia, avere un team adeguatamente formato a cui fare ricorso è altamente strategico per una risposta appropriata e precoce.

Sono stati costituiti 6 microteam formati da medico e infermiere che agiscono in un bacino complessivo di circa 120.000 abitanti, che già lavorano nelle forme associative di quella zona. Abbiamo iniziato il 6 aprile. In più di due settimane sono stati eseguiti 55 accessi domiciliari, con i primi giorni di maggio gli accessi sono stati superati i 100 accessi. Il microteam è attivato dal medico di famiglia dell'assistito che, passa le consegne prima e le riceve dopo la visita domiciliare, venendo informato dal collega sui riscontri e rimane il titolare della cura all'assistito e alla sua famiglia".

A domicilio sono state riscontrate le situazioni più varie: intere famiglie malate, anche con bambini, anziani soli senza tampone, spesso rimasti vedovi da pochi giorni, persone con febbri elevate, ma anche senza febbre, talora con tosse, a volte solo con vomito o diarrea, o quadri di scompenso cardiaco senza la tipica dispnea e senza tosse, con i valori più diversi di saturazione, con $SO_2 < 80\%$ o valori normali a riposo che desaturavano gravemente dopo test del cammino.

L'arrivo di nuovi strumenti diagnostici nel territorio

Particolarmente utile nella diagnostica dei pazienti con sospetto polmonite interstiziale da Covid-19, si è rivelata l'ecografia polmonare, i cui risultati correlano bene con quelli della TAC polmonare (*L'imaging integrato nel percorso del paziente con*

COVID-19: dalla diagnosi, al monitoraggio clinico, alla prognosi - G Ital Cardiol 2020;21(5): .

La disponibilità, a costi contenuti, di validate sonde ecografiche collegabili a tablet/smartphone ha permesso di effettuare, dopo un breve training teorico-pratico, diagnostica polmonare per immagini al domicilio del paziente, individuando casi di polmonite interstiziale negativi all'auscultazione, monitorando nel tempo l'andamento clinico dei pazienti non ancora guariti ed evitando ogni qualvolta possibile il ricorso alle cure e all'imaging ospedaliero.

È auspicabile una maggior diffusione della metodica sia tra i medici di assistenza primaria che tra quelli di continuità assistenziale, anche per la gestione futura del paziente fragile pluripatologico e a rischio di scompenso cardiaco integrandola con dispositivi di monitoraggio multiparametrico remoto nonché con la possibilità dell'esecuzione a domicilio di elettrocardiogrammi.

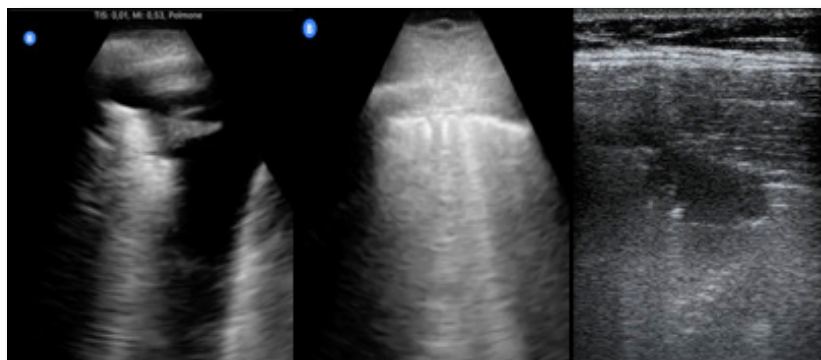
permesso di prendere il carico il paziente con un approccio multidisciplinare non solo sulla situazione clinica, ma anche sullo stato psicologico ed emotivo dello stesso e della famiglia (spesso molto provata), garantendo loro vicinanza e sostegno. La presenza dell'infermiere ha consentito, inoltre, di agevolare i tempi delle visite permettendo al medico maggiore libertà di dialogo nella comprensione del quadro clinico, mentre l'infermiere si occupava contemporaneamente della rilevazione dei parametri vitali, salvo poi intervenire insieme nell'esecuzione dell'ecografia, qualora necessaria e dell'EO polmonare. Si è rilevata, inoltre, essenziale anche nella risoluzione di alcune esigenze, quali piccole medicazioni, clisteri evacuativi etc. dove si fosse presentata la necessità. Da non dimenticare infine, che la duplice presenza sanitaria ha garantito anche una corretta esecuzione delle manovre di vestizione/ svestizione impedendo o minimizzando gli errori. In un'ottica di prospettiva la presenza dell'infermiere territoriale accanto al medico di famiglia si rileva

stiche e una diminuzione del carico sanitario, nonché un miglior comfort per i pazienti che possono, in questo modo, godere di servizi sempre più prossimi.

Preparandoci per il futuro immediato e oltre

Il Comitato Aziendale dell'ULSS 9, nella seduta del 14 aprile, ha approvato e avviato 5 delle 19 USCA previste dalla Regione in aree dove ancora non sono attivi i microteam e contestualmente ha ufficializzato i microteam che, svolgono le funzioni dell'USCA, ma con il valore aggiunto di essere espressione diretta delle forme associative di quel bacino territoriale. In caso di necessità, qualora ci fosse una secondo picco pandemico, contiamo di riattivare e aumentare il numero dei microteam che avranno forniture dall'ULSS di Dpi, auto e, speriamo, un aumento delle indennità per infermiere nella stagionale autunnale. Per i medici invece puntiamo al riconoscimento degli accessi ADI per i pazienti impegnativi e per le dimissioni protette. Oltre l'impegno sulla domiciliarità, prevedendo la persistenza del virus, è indispensabile riorganizzare anche l'attività ambulatoriale potenziando le forme associative e organizzando al loro interno gli ambulatori-Covid".

L'esperienza del microteam ha un ulteriore indubbio valore. Per la prima volta medici di medicina generale hanno collaborato tra di loro e con personale infermieristico condividendo in tempo reale la valutazione domiciliare del paziente secondo procedure standardizzate, protocolli di cura condivisi nel dettaglio e con passaggi delle consegne formali. E utilizzando sistemi ad alta tecnologia clinica e comunicativa. Tutto questo ha dimostrato la capacità realizzativa e gestionale della medicina di famiglia veronese che ha risposto in modo autonomo, pronto ed efficace ad una emergenza di sanità pubblica senza precedenti nella storia ed è ora preparata a tornare in campo in caso di necessità oltre che a sperimentare il modello affinato in questa occasione all'interno di nuovi scenari della presa in carico della cronicità.



A sinistra: Paziente anziana (90 aa) covid + in post-dimissione con versamento pleurico dx (ha seguito f-up ecografico a domicilio fino alla risoluzione del quadro clinico). **Al centro:** paziente paucisintomatica covid + con auscultazione negativa, all'ecografia presenza di "linee B" indicative di pattern interstiziale compatibile con il danno polmonare da covid 19..- **A destra:** :paziente sintomatica con consolidamento basale dx

In tutti i casi l'accesso domiciliare è stato molto gradito dai pazienti che finalmente vedevano entrare qualcuno nelle loro case dove vivevano segregati e impauriti.

Il ruolo dell'infermiere di famiglia, prospettive future sul territorio?

In questo senso la presenza infermieristica accanto a quella medica si è rilevata di notevole importanza all'interno dei microteam, in quanto ha

sempre più necessaria, per agevolare la gestione della cronicità attraverso i PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali), già avviati in alcune realtà di medicina di gruppo semplice o integrata, e per la gestione delle piccole emergenze e/o esigenze sanitarie (quali medicazioni, iniezioni, tp infusive, ecg, spirometrie etc.) altrimenti declinabili agli ambulatori ospedalieri, permettendo, in questo modo, un'accelerazione delle tempi-

Emergenza sanitaria da Covid 19: alcune riflessioni sull'etica dell'organizzazione

Giovanni Bonadonna

MEDICO E BIOETICISTA

Nel corso dei drammatici eventi causati dalla pandemia da COVID 19, il comportamento responsabile della grande maggioranza dei professionisti sanitari ha messo in evidenza che i **valori fondamentali alla base delle professioni sanitarie sono ancora radicati e saldi**. Questo aspetto molto incoraggiante costituisce il presupposto fondamentale per il futuro del sistema sanitario nazionale (SSN) e per le prospettive di salute dei cittadini.

In questo periodo si sono però evidenziate, sia a livello centrale che periferico, **carenze organizzative e funzionali dei servizi sanitari**, sulle quali nei prossimi mesi sarà necessario riflettere con lucidità ed intervenire con decisione.

Oltre a problemi di tipo generale, l'emergenza sanitaria provocata dalla pandemia ha messo **in evidenza alcune problematiche di natura etica che riguardano l'organizzazione ed il funzionamento dei servizi sanitari**, che è indispensabile tenere presenti nei futuri processi di adeguamento e di riorganizzazione del nostro SSN.

L'**etica dell'organizzazione** è quella parte della bioetica, che valuta l'organizzazione e funzionamento di servizi sanitari nell'ottica del rispetto dei principi e dei valori etici di riferimento. Di seguito **alcune riflessioni sull'etica dell'organizzazione** dei servizi sanitari, in seguito a quanto accaduto nel corso dell'emergenza sanitaria da COVID 19:

Rispetto dei valori e principi di riferimento del SSN:

secondo la Costituzione italiana la salute è un diritto fondamentale dell'individuo ed è interesse della collettività (art 32 della Costituzione Italiana).

Universalità, equità e solidarietà sono i principi ispiratori del nostro SSN. Il dibattito, già in corso da tempo, sulle difficoltà del SSN, sul progressivo offuscamento dei suoi valori e principi di riferimento e sul suo progressivo declino organizzativo e funzionale, è stato intenso ed acceso in questi mesi e molte sono state le voci che hanno evidenziato la necessità che per il futuro si abbia una maggiore attenzione al **rispetto dei valori e dei principi di riferimento del SSN**. Senza un ancoraggio forte a tali valori e a tali principi le organizzazioni sanitarie rischiano di deviare dal loro obiettivo fondamentale di garantire la salute individuale e collettiva della popolazione.

Centralità del servizio pubblico:

di seguito alcune delle priorità organizzative indispensabili per garantire il raggiungimento degli obiettivi fondamentali del servizio sanitario nazionale:

- **finanziamento adeguato atto a garantire le necessità economiche del sistema sanitario nazionale**, prevedendo una disponibilità di professionisti, di strutture, di apparecchiature, di sistemi di protezione individuale adeguata a garantire il raggiungimento degli obiettivi fondamentali del SSN, sia in tempo ordinario che in caso di esigenze straordinarie. In particolare, l'emergenza da COVID 19 ha messo in evidenza alcune necessità di cui tenere conto in modo prioritario: tra

queste le necessità dell'area dell'emergenza e delle cure intensive ospedaliere e soprattutto le necessità di riorganizzazione delle cure primarie sul territorio.

- **rafforzamento della funzione di istituzioni sanitarie nazionali con funzioni di ricerca**

che in collaborazione con analoghi enti/istituti internazionali, abbiano come obiettivi lo studio epidemiologico e la elaborazione di linee di indirizzo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle patologie di interesse prioritario per la popolazione. Obiettivo di tali istituzioni centrali deve essere anche la definizione delle strategie di informazione e di comunicazione sanitaria alla popolazione, allo scopo di garantire una comunicazione trasparente, obiettiva, coerente, efficace per il raggiungimento degli obiettivi di salute prioritari per la popolazione.

- **implementazione di istituzioni nazionali con funzione di coordinamento**

che in corso di emergenza sanitaria, allo scopo di assicurare il livello opportuno di omogeneità dei provvedimenti, abbiano la funzione di emanare linee di indirizzo vincolanti per le autorità locali.

Aspetti etici relativi alla formazione ed alla tutela dei professionisti sanitari:

- necessità di prevedere piani di formazione periodica per il personale sanitario, specificamente dedicati all'emergenza sanitaria. La formazione periodica oltre che la formazione all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale specifici deve perseguire l'acquisizione di

capacità di collaborazione e di integrazione ed una parziale fungibilità di funzioni tra i professionisti sanitari.

- necessità di prevedere nuclei operativi che possano “prenderci cura di chi cura”, mediante specifici percorsi formativi, gruppi di auto-aiuto, gruppi di supporto psicologico, ciò sia in tempi di normale attività, che in caso di situazioni straordinarie e di emergenza sanitaria.

Aspetti etici relativi alle modalità di ammissione ai trattamenti in caso di eccezionale squilibrio tra necessità e risorse disponibili in condizioni di emergenza sanitaria:

- a livello di sistema, è necessario prevedere reti di supporto tra omologhe strutture regionali, interregionali ed internazionali (network sanitari), da attivare in corso di emergenza sanitaria in caso di squilibrio tra necessità e risorse disponibili al fine di garantire al massimo la cura delle persone in stato di necessità.
- a livello delle strutture che possono trovarsi ad operare in condizioni di emergenza sanitaria, è necessario prevedere linee di indi-



rizzo per l'accesso alle prestazioni in caso di squilibrio tra necessità e risorse disponibili. Le linee di indirizzo debbono essere ispirate da criteri di appropriatezza, di proporzionalità e di equità. Le decisioni relative alla priorità di ammissione ai trattamenti debbono essere stabilite attraverso una valutazione clinica globale, preferibilmente di tipo collegiale ed interdisciplinare, che tenga conto delle peculiarità del singolo caso.

Aspetti etici relativi alla necessità di supporto comunicativo, relazionale, psicologico e spirituale

in situazioni di isolamento e di solitudine delle persone assistite e del loro familiari in situazione di grave emergenza sanitaria è possibile che si realizzino condizioni di isolamento delle persone assistite, che possono provocare particolare sofferenza ai pazienti ed ai loro familiari. In tali situazioni è necessario prevedere modalità di supporto comunicativo, relazionale, psicologico e spirituale adeguate a mantenere l'umanità dei percorsi assistenziali e dei percorsi di accompagnamento della persone assistite, oltre ai bisogni di informazione, di partecipazione e di vicinanza da parte dei loro cari.

ANNUNCIO NUOVO CORSO FAD SU “I MARCATORI TUMORALI”

Dal 22 febbraio 2018 è stato attivato sulla piattaforma FadinMed (www.fadinmed.it) il nuovo corso FAD della FNOMCeO, “**I marcatori tumorali**” (ID 218016), gratuito per medici e odontoiatri, che permette di conseguire 10 crediti ECM.

Dai dati disponibili risulta che in Italia la prescrizione dei marcatori in Italia è molto più frequente di quanto presupporrebbe l'epidemiologia dei tumori solidi, suggerendo un'inappropriatezza prescrittiva per eccesso, con conseguente elevato rischio di sovra-diagnosi. Numerosi fattori contribuiscono a indurre questa eccessiva prescrizione: il timore del medico di “mancare” una diagnosi, il bisogno di rassicurazione del paziente, il fatto che il marcatore è un test poco invasivo e facilmente disponibile, la fiducia acritica nelle nuove tecnologie, l'attitudine a ritenere che “di più è meglio”.

L'impiego dei marcatori in oncologia è quindi esempio di come uno strumento importante per un'ottimale gestione del paziente venga spesso usato in modo improprio.

Il corso si propone di offrire indicazioni evidence based circa l'applicazione, in modo appropriato, dei marcatori nei diversi scenari di pratica clinica.

STOP all'Esame di Stato. Parte la laurea abilitante

Sulla Gazzetta Ufficiale n. 103 del 20-04-2020 è stato pubblicato il decreto indicato in oggetto.

All'articolo 1 (Obiettivi formativi della classe LM/41) il provvedimento stabilisce che: "Gli obiettivi formativi qualificanti LM-41 classe delle lauree magistrali in medicina e chirurgia di cui alle tabelle allegate al decreto ministeriale 16 marzo 2007 (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 6 luglio 2007, n. 155), sono così integrati: ai sensi dell'art. 102, comma 1, del decreto-legge n. 18/2020, la prova finale dei corsi di laurea magistrale a ciclo unico afferente alla classe LM-41 in medicina e chirurgia ha valore di esame di Stato abilitante all'esercizio della professione

di medico chirurgo previo superamento del tirocinio pratico-valutativo di seguito indicato come disciplinato dal decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca 9 maggio 2018, n. 58. I laureati della classe devono raggiungere le competenze previste dallo specifico profilo professionale".

L'art. 1 del decreto prevede, inoltre, che i laureati nei corsi di laurea magistrale in medicina e chirurgia dovranno essere dotati: delle basi scientifiche e della preparazione teorico-pratica necessarie ai sensi della direttiva 75/363/CEE all'esercizio della professione medica e della metodologia e cultura necessarie per la pratica della formazione perma-

nente, nonché di un livello di autonomia professionale, decisionale ed operativa derivante da un percorso formativo caratterizzato da un approccio olistico ai problemi di salute, delle persone sane o malate anche in relazione all'ambiente chimico-fisico, biologico e sociale che le circonda.

A tali fini il corso di laurea magistrale prevede 360 CFU complessivi, articolati su sei anni di corso, di cui almeno 60 da acquisire in attività formative volte alla maturazione di specifiche capacità professionali. Al fine di consentire un esame più approfondito della materia si allega il testo del decreto (All. n. 1).

FILIPPO ANELLI
IL PRESIDENTE FNOMCEO

NORME COMPORTAMENTALI PER I MEDICI CHE EFFETTUANO SOSTITUZIONI

Si ricorda che all'atto dell'affidamento/accettazione dell'incarico di sostituzione devono essere sottoscritti i seguenti punti:

- Il Medico Sostituto deve garantire il pieno rispetto degli orari d'ambulatorio e può modificarli solo previo accordo col Medico Titolare, tenuto conto dei disagi dell'utenza.
- Il Medico Sostituto deve garantire lo stesso periodo di reperibilità telefonica attiva che viene garantita dal Medico Titolare (in genere ore 8-10 con risposta diretta del titolare o di altra persona).
- Nelle giornate di sabato e nei giorni prefestivi il Medico Sostituto deve rispettare gli impegni del Medico Titolare, deve effettuare la reperibilità telefonica e/o l'ambulatorio qualora fosse prevista attività ambulatoriale e deve effettuare le visite richieste anche se dovesse comportare un prolungamento dell'orario oltre le ore 10 del mattino.
- Il Medico Sostituto si impegna a sostituire un solo medico per volta, salvo casi particolari -dichiarati- nello stesso ambito di scelta, per garantire agli utenti una presenza effettiva nella sede d'attività del tutto simile a quella del titolare.
- Eventuali accordi tra Medico Titolare e Medico Sostituto al di fuori di questo regolamento devono comunque tenere presente che interesse principale è anche evitare disagi e servizi di scarsa qualità agli assistibili.

Certificazione di malattia da parte degli odontoiatri liberi professionisti

Si ritiene necessario chiarire alcuni aspetti ancora non completamente risolti della questione concernente la competenza degli odontoiatri, quali liberi professionisti, di rilasciare certificati in modo autonomo per le assenze per la malattia dei propri pazienti per un periodo inferiore ai dieci giorni.

Si ricorda che l'art. 55 septies del DLgs 165/01 introdotto dall'art. 69 del DLgs. 150/09 recante "Controlli sulle assenze" dispone che "nell'ipotesi di assenza per malattia protratta per un periodo superiore ai dieci giorni, e, in ogni caso, dopo il secondo evento di malattia nell'anno solare, l'assenza viene giustificata esclusivamente mediante certificazione

medica rilasciata da una struttura sanitaria pubblica o da un medico convenzionato con il Servizio sanitario nazionale".

Lo stesso articolo 55 septies prevede che in tutti gli altri casi di assenza per malattia (quindi per un periodo inferiore a dieci giorni) la certificazione medica è trasmessa all'INPS direttamente dal medico o dalla struttura sanitaria che ha in cura il paziente secondo le modalità 2 stabilite per la trasmissione telematica dei certificati medici nel settore privato dalla normativa vigente.

In buona sostanza sembra non potersi negare che l'odontoiatra che verifica e certifica la necessità dell'assenza per malattia per un pe-

riodo inferiore a dieci giorni abbia il compito di trasmettere all'INPS, secondo la normativa già citata, la relativa certificazione.

Tale indirizzo sembra pienamente in linea con gli articoli 24 e 78 del Codice di Deontologia medica che sanciscono in sostanza che la responsabilità della certificazione è in capo al medico e/o all'odontoiatra che visita il paziente.

Con l'auspicio di aver chiarito in modo esauriente una problematica, per certi aspetti ancora dibattuta, inviamo cordiali saluti.

FILIPPO ANELLI
IL PRESIDENTE FNOMCEO

"Responsabilità Professionale" Proposta unitaria delle professioni sanitarie e socio-sanitarie

Le scriventi Federazioni e Consigli Nazionali delle professioni sanitarie e sociosanitarie a seguito della videoconferenza tenutasi il 17 aprile u.s. tra referenti del Ministero della Salute e componenti della Consulta permanente delle professioni sanitarie e socio-sanitarie sul tema dei diversi profili giuridici di responsabilità professionale formulano le seguenti considerazioni e inviano la conseguente proposta di modifica della

Legge 8 marzo 2017, n. 24 e dell'articolo 590 sexies del Codice penale.

In primo luogo, vi sono i professionisti socio-sanitari che con l'impegno profuso nello svolgimento delle proprie competenze professionali e di compiti e funzioni organizzativi, hanno consentito al Sistema Sanitario Nazionale di far fronte all'intervenuta urgente esigenza di cura collettiva, ponendo al centro l'interesse e la

cura dei malati, a discapito della salute degli stessi operatori. Sotto tale profilo si rileva la necessità di inserire nell'ordinamento una disposizione di carattere eccezionale che esoneri i professionisti socio-sanitari coinvolti nel fronteggiare il COVID-19 da responsabilità in sede civile, penale e amministrativo-contabile, evitando un lungo coinvolgimento giudiziario prima di poter vedere riconosciuta l'estraneità e la legittimità dei com-

portamenti tenuti. Per tale ragione si ritiene opportuno che venga inserita nell'ordinamento una disposizione di carattere eccezionale che ne limiti la responsabilità ai soli casi di dolo.

In secondo luogo, vi è la responsabilità delle strutture ospedaliere pubbliche e private coinvolte nella gestione della pandemia. Occorre evidenziare che, nella maggior parte dei casi, le strutture ospedaliere coinvolte nella gestione del COVID-19 sono state costrette a fronteggiare il fenomeno con scarse risorse disponibili, approfondendo il massimo impegno possibile per organizzare in modo ottimale il sistema e renderlo il più adeguato possibile per fronteggiare la situazione. Inoltre, sotto il profilo soggettivo, sarà anche indispensabile fare una distinzione fra le strutture "ospedaliere" e "territoriali" anche in ragione di quanto sta emergendo in questi giorni ad esempio sulla gestione dei pazienti in RSA. Per tali ragioni, si è deciso di limitare gli interventi alle fattispecie previste all'articolo 7 della legge 24/2017.

In terzo luogo, vi è il piano della valutazione politica. Anni di scelte di politica sanitaria tese solo ad adottare tagli lineari e al contenimento della spesa, senza alcuna attenzione alla qualità e alla efficacia delle prestazioni erogate, hanno determinato un tale impoverimento del Servizio Sanitario Nazionale così da renderlo in molte circostanze non adeguato alle esigenze ordinarie di sanità da parte della collettività e, conseguentemente, non del tutto pronto a fronteggiare una situazione eccezionale come quella che il Paese sta attraversando. Contemporaneamente, nonostante l'esperienza maturata negli anni scorsi a fronte di situazioni infettive rilevanti, è mancata ogni adeguata attenzione alla predisposizione di piani, organizzativi e formativi, da adottare per far fronte a una pandemia della portata del COVID-19 che sostanzia una situazione eccezionale ma, sotto tale profilo, non certo imprevedibile. Al riguardo non si condividono le iniziative tese a introdurre forme di impunità per coloro che per omissione

o per scelta hanno determinato i presupposti e l'humus che hanno consentito a questo fenomeno di svilupparsi con tale violenza.

Tutto ciò premesso, si propone il seguente testo normativo.

Dopo il comma 1 dell'articolo 7 della legge 8 marzo 2017, n. 24, aggiungere il seguente comma:

"1-bis. In ragione della novità ed eccezionalità dell'emergenza sanitaria determinata dal diffondersi del COVID-19, in relazione agli eventi dannosi che in essa hanno trovato causa, i presidi sanitari, le strutture sanitarie o socio-sanitarie pubbliche o private che, nell'adempimento della propria obbligazione, per i soli effetti derivanti dall'opera degli esercenti la professione sanitaria e socio-sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, rispondono, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile limitatamente ai casi in cui l'evento dannoso è riconducibile a condotte poste in essere con dolo".

Dopo il comma 3 dell'articolo 7 della legge 8 marzo 2017, n. 24, aggiungere il seguente comma:

"3-bis. In ragione della novità ed eccezionalità dell'emergenza sanitaria determinata dal diffondersi del COVID-19, in relazione agli eventi dannosi che in essa hanno trovato causa, la responsabilità di cui al precedente comma è esclusa nei casi in cui l'esercente la professione sanitaria e socio-sanitaria, anche in relazione all'esercizio di funzioni dirigenziali in unità operative semplici, complesse o dipartimentali, ha agito in esecuzione di direttive del datore di lavoro o dell'autorità sanitaria e comunque è limitata ai casi in cui l'evento dannoso è riconducibile a condotte poste in essere con dolo".

Dopo il comma 7 dell'articolo 9 della legge 8 marzo 2017, n. 24, aggiungere il seguente comma:

"7-bis. In ragione della novità ed eccezionalità dell'emergenza sanitaria determinata dal diffondersi del COVID-19, in relazione agli eventi dannosi che in essa hanno trovato causa, le azioni di rivalsa e di re-

sponsabilità amministrativa esercitate nei confronti dell'esercente la professione sanitaria e socio-sanitaria, anche in relazione all'esercizio di funzioni dirigenziali in unità operative semplici, complesse o dipartimentali, sono limitate ai casi in cui l'evento dannoso è riconducibile a condotte poste in essere con dolo. In tali casi, la prova del dolo richiede la dimostrazione della volontà dell'evento dannoso".

All'art 590 sexies del codice penale, dopo il comma 2 aggiungere il seguente comma:

"3. In ragione della novità ed eccezionalità dell'emergenza sanitaria determinata dal diffondersi del COVID-19, in relazione agli eventi dannosi che in essa abbiano trovato causa, la punibilità dei soli professionisti sanitari e socio sanitari è altresì esclusa quando siano rispettate le direttive impartite dal datore di lavoro e/o dalla autorità competente anche per gli aspetti organizzativi ovvero quando le suddette direttive non siano eseguite per carenza di attrezzature, strumenti e dispositivi di protezione individuali opportunamente forniti".

FIRMATARI:

Fnopi Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche;
Fnomceo Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri;
FnoTsmr-Pstrp Federazione nazionale Ordini dei Tecnici sanitari di radiologia medica, delle professioni sanitarie tecniche, della riabilitazione e della prevenzione;
Cnop Consiglio Nazionale Ordine Psicologi;
Fofi Federazione Ordini Farmacisti Italiani;
Onb Ordine Nazionale dei Biologi;
Fnovi Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani;
Fnopo Federazione Nazionale degli Ordini della Professione di Ostetrica;
Fncf Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici;
Cnoas Consiglio Nazionale Ordine Assistenti Sociali.

Coronavirus. Inail: "Il contagio è inquadrato come infortunio sul lavoro"

L'Istituto chiarisce che i contagi da Covid-19 di medici, di infermieri e di altri operatori di strutture sanitarie, se dipendenti del Servizio sanitario nazionale e di qualsiasi altra Struttura sanitaria pubblica o privata assicurata con l'INAIL, se avvenuti in ambiente di lavoro o per causa lavorativa, sono inquadrati nella categoria degli infortuni sul lavoro.

"I contagi da Covid-19 di medici, di infermieri e di altri operatori di strutture sanitarie in genere, dipendenti del Servizio sanitario nazionale e, in generale, di qualsiasi altra Struttura sanitaria pubblica o privata assicurata con l'Istituto, avvenuti nell'ambiente di lavoro oppure per causa determinata dallo svolgimento dell'attività lavorativa, sono inquadrati nella ca-

tegoria degli infortuni sul lavoro". A chiarirlo è l'Inail con nota del 17 marzo 2020, prot. n. 3675.

"L'Azienda sanitaria locale o la struttura ospedaliera/struttura sanitaria privata di appartenenza del personale infortunato, in qualità di datori di lavoro pubblico o privato, devono assolvere all'obbligo di effettuare, come per gli altri casi di infortunio, la denuncia/comunicazione d'infortunio. Per i datori di lavoro assicurati all'Inail l'obbligo della comunicazione d'infortunio ai fini statistici e informativi si considera comunque assolto con la denuncia/comunicazione d'infortunio. Resta fermo, inoltre, l'obbligo da parte del medico certificatore di trasmettere all'Istituto il certificato medico di infortunio", spiega la nota.

"Ai fini del computo della decorrenza della tutela Inail, il termine iniziale è quello della data di attestazione positiva dell'avvenuto contagio tramite il test specifico di conferma.

Sono esclusi i dipendenti sanitari posti in quarantena per motivi di sanità pubblica, salvo che risultino positivi al test di conferma e, in questo caso, sono tutelati per l'intero periodo di quarantena e quello eventualmente successivo dovuto a prolungamento di malattia che determini una inabilità temporanea assoluta al lavoro.

Nel caso in cui, infine, gli eventi infettanti siano intervenuti durante il percorso casa-lavoro, si configura l'ipotesi di infortunio in itinere", conclude l'Inail.

CERTIFICATO DI ONORABILITÀ PROFESSIONALE (GOOD STANDING)

Per i medici e gli odontoiatri operanti in Stati non aderenti all'UE, facendo seguito alle note della Federazione del 2 e 4 luglio 2013 e nota del Ministero della Salute del 16 luglio 2013, il Ministero della Salute ha chiarito che la Federazione può rilasciare certificati di onorabilità professionale per i medici e gli odontoiatri operanti in Stati non aderenti all'Unione Europea. Ciò detto considerato che gli Ordini provinciali tengono gli Albi professionali ai sensi dell'art. 3, comma 1 lett. a) del D.Lgs C.P.S 233/46, si ritiene che gli stessi possano rilasciare tale certificato ai propri iscritti.

Per i certificati di onorabilità professionale dei cittadini comunitari, cittadini della Confederazione Svizzera, cittadini dell'Area SEE (Islanda, Liechtenstein, Norvegia) e cittadini non comunitari stabiliti in Italia, si richiede il certificato di onorabilità professionale presso il Ministero della Salute: (modello G- Good standing) accompagnato da tutta la documentazione indicata nel modello G1 (solo per gli iscritti ad un Ordine professionale Italiano)

Dematerializzazione di ricette e piani terapeutici

Estensione della dematerializzazione delle ricette e dei piani terapeutici e modalità alternative al promemoria cartaceo della ricetta elettronica. Sulla Gazzetta Ufficiale n. 86 del 31-03-2020 è stato pubblicato il decreto indicato in oggetto.

Il provvedimento apporta delle modifiche al decreto del Ministro dell'Economia e delle Finanze 2-11-2011 recante "Dematerializzazione della ricetta medica cartacea, di cui all'art. 11, comma 16, del decreto-legge n. 78 del 201 O" (Progetto Tessera Sanitaria). In particolare modifica il citato decreto 2 novembre 2011 al fine di prevedere le modalità tecniche per l'estensione della prescrizione su ricetta farmaceutica dematerializzata anche ai farmaci di cui alle lettere a) e b) dell'art. 4 del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 14 novembre 2015 ovvero:

- a tutti i farmaci con piano terapeutico AIFA, al fine di assicurare alle regioni e province autonome l'esecuzione dei controlli finalizzati alla verifica che le ricette siano redatte nel rispetto delle condizioni indicate dal Piano terapeutico;
- a tutti i farmaci distribuiti attraverso modalità diverse dal regime convenzionale.

L'art. 2 (Modifiche al decreto 2 novembre 2011) stabilisce che: "1. Al decreto 2 novembre 2011, sono apportate le seguenti modifiche:

a) dopo l'art. 1, sono aggiunti i seguenti articoli: **"Art. 1-bis.** (Dematerializzazione prescrizione farmaci con piano terapeutico AIFA) -

1. Il medico prescrittore, al momento della generazione della ricetta elettronica di cui all'articolo 1 per la prescrizione di farmaci con piano terapeutico AIFA, invia al SAC, tenuto conto degli eventuali SAR, anche il numero del relativo piano terapeutico elettronico (PTE), fermo restando il controllo da parte del SAC sulle

prescrizioni del medesimo farmaco già eventualmente effettuate al medesimo paziente.

2. Per le finalità di cui al comma 1, i Piani terapeutici (PT) AIFA sono sostituiti dai piani terapeutici elettronici (PTE) generati dai medici o dai centri autorizzati alla compilazione dei PT, attraverso le funzionalità rese disponibili dal SAC.
3. L'AIFA rende disponibili, in modalità telematica, al SAC l'elenco aggiornato dei PT, unitamente alle relative regole di compilazione, ai fini dei relativi controlli.
4. Il medico autorizzato accede al SAC, anche tramite SAR, per la generazione del PTE, inviando al SAC i dati del medesimo PT, comprensivi del numero univoco a livello nazionale identificativo del piano terapeutico elettronico (PTE), nonché del codice fiscale dell'assistito titolare del piano terapeutico.
5. A fronte dell'esito positivo dell'invio telematico dei dati di cui al comma 4, il medico autorizzato rilascia all'assistito il promemoria cartaceo del PTE, secondo il modello pubblicato sul portale dell'AIFA e del SAC (www.sistemats.it). Su richiesta dell'assistito, tale promemoria può essere trasmesso tramite i canali alternativi di cui all'art. 3-bis del presente decreto.
6. A fronte dell'esito negativo dell'invio telematico dei dati di cui al comma 4, il medico segnala tale anomalia al SAC, secondo le modalità di cui all'allegato 3 e provvede alla compilazione del PT cartaceo, fermo restando l'obbligo dell'invio telematico al SAC dei relativi dati al fine di consentire la generazione della ricetta elettronica di cui al comma 1.
7. Il Ministero dell'economia e delle finanze rende disponibili alle ASL di competenza i dati di cui al comma 4 e all'AIFA, nonché al Ministero della salute e alle regioni e province autonome i medesimi dati con forme di

pseudonimizzazione, secondo modalità da stabilirsi, previo parere del Garante per la protezione dei dati personali ... Omissis ...

Art. 1-querter. (Dematerializzazione prescrizione farmaci con ricetta medica limitativa)

1. Ai fini della dematerializzazione prescrizione dei farmaci con ricetta medica limitativa, si applicano le medesime modalità di cui all'articolo 1.
2. Per le finalità di cui al comma 1, il medico prescrittore, al momento della generazione della ricetta elettronica, comunica al SAC, tenuto conto degli eventuali SAR, anche la propria specializzazione o l'informazione del centro in cui opera, ai fini dei controlli di cui al comma 3".

Inoltre, il provvedimento stabilisce che dopo l'art. 3 del decreto 2 novembre 2011 è aggiunto il seguente articolo: **"Art. 3-bis.** (Promemoria della ricetta elettronica. Modalità a regime della disponibilità attraverso altri canali).

Al momento della generazione della ricetta elettronica il medico rilascia all'assistito il promemoria cartaceo, ovvero, lo rende disponibile in modalità alternativa ovvero attraverso i seguenti canali:

- a) nel portale del SAC www.sistemats.it, anche tramite SAR;
- b) nel FSE dell'assistito, solo a fronte del rilascio del consenso all'alimentazione del FSE;
- c) tramite posta elettronica;
- d) tramite SMS."

L'art. 3 (Misure emergenziali per la ricetta dematerializzata) prevede che fino al perdurare dello stato di emergenza epidemiologica da COVID-19, restano ferme le disposizioni definite dalle ordinanze della protezione civile, concernenti la ricetta dematerializzata di cui al decreto 2 novembre 2011.

In conclusione, al fine di consentire un esame più approfondito della materia, si allega il testo del decreto (All. n. 1).

Covid: uno stimolo all'Audit e alla conseguente mobilitazione

L'Audit è legato a doppio filo al desiderio di cambiamento

Esso nasce da un problema intravisto o da una insufficienza che poi spingono a modificare in meglio la situazione di base.

A sua volta il cambiamento è sì legato al cambiamento individuale (i nostri comportamenti, le nostre cognizioni), ma è legato anche alla modifica dell'ambiente e delle relazioni intorno a noi: che sia il nostro ambulatorio, la relazione con il collega della porta affianco, sino al cambiamento delle relazioni con il grande gruppo di medici o con le istituzioni.

Il Covid sta ancor di più mettendo in evidenza questo valore sociale dell'Audit. Per fare onore all'audit non poche volte dobbiamo mobilitarci. Faccio due esempi proprio collegati al Covid19.

a) VARIABILITÀ del tempo di risposta alla richiesta di tampone a Verona e nel Veneto

Nel mio territorio da alcune settimane si verifica un fatto positivo: il MMG ottiene abbastanza agevolmente, e in pochi gg il PRELIEVO del tampone. Ma poi, dopo il PRELIEVO, si può aspettare da 1 giorno a 6-7 giorni per ottenere la risposta. Vi è troppa variabilità del tempo di risposta; parecchie risposte arrivano dopo 4-5 gg, il che, per questo problema contagioso delicatissimo, può inficiare il positivo sforzo veneto verso il più tamponi.

Non ci siamo accontentati: abbiamo cercato di capire, parlando sia con colleghi del SISP che con colleghi virologi universitari. Ed è arrivata una probabile spiegazione della variabilità: i laboratori convenzionati per l'analisi del tampone sono aumentati

di molto, sino a comprendere anche laboratori privati. Ma poi ai laboratori evidentemente non è stato dato un capitolato rigido: e così alcuni possono dare le risposte in ritardo rispetto ad altri. Magari qualche ospedale ha voluto attrezzarsi in casa per l'analisi, salvo poi chiudere il laboratorio al week-end.

Resta poi da affrontare la modalità di raccolta, conservazione, trasporto e analisi del tampone. Anche qui vi è rischio di troppa variabilità che può inficiare il risultato.

Ecco dobbiamo mobilitarci prima per conoscere, con una sorta di "Audit esterno", queste variabili e poi raddrizzarne eventuali queste storture. In certi momenti la differenza tra Audit esterno ed interno conta poco: tutta la classe medica ci fa una pessima figura se continuano variabilità o campanilismi analitici.

b) La Distanza tra i tavoli e l'instabilità del potere

In pochi giorni nelle regioni del nord i politici (governatori, sindaci e loro poliziotti o vigili) sono passati dal fermare per strada e minacciare i passanti a mettere i tavolini a non più di 1 metro.

Risultato? Bar pieni, piccoli tavolini più o meno distanti come prima del covid, con gente che non solo comprensibilmente beve l'aperitivo senza mascherina, ma dopo ciarla per ore sempre senza mascherina.

Dobbiamo avvisare i nostri pazienti; ma dovremmo anche presentarci come medici ai padroni di questi locali e dire la nostra, magari davanti ai clienti seduti vicini. Nè ci può basare che i gestori ci dicano che la nuova legge permette tutto ciò. Qui non si scherza più, dopo 30 mila morti!

E dobbiamo ricordare ai politici che è molto importante stabilizzare le modalità di comunicazione, evitando il più possibile gli estremi: in pochi giorni non si può passare da messaggi iper-preoccupati a messaggi molto tranquillizzanti.

Non abbiamo chiare prove EBM che la distanza di 2 metri serva. Ma sappiamo per certo che nei secoli ad ogni epidemia l'isolamento ha svolto una funzione importante. E in varie situazioni l'audit non ha bisogno di evidenze, ma di CONSENSO tra noi. Faccio sempre l'esempio di alcuni MMG che visitavano, parecchi anni fa, SENZA sedie per il paziente nella sala del MMG e con la porta aperta. In questi casi i MMG, anche in assenza di studi scientifici, non possono non accordarsi PER CONSENSO sul numero di sedie minime da tenere in studio. E stabilito quel criterio di consenso poi si passa all'audit.

È arrivata l'ora che noi medici si spieghi a noi stessi, ai pazienti e ai politici che è del tutto ragionevole sia mantenere una certa distanza (gli esperti parlano di almeno 1.80 mt) sia una certa dignità e stabilità delle decisioni, di fase in fase

Insomma, l'invito è a mobilitarci: per individuare le variabili giuste da tenere sotto controllo, nell'era Covid, per misurarle noi o farle misurare, e per fare in modo che siano identificate sia le responsabilità sia i modi per cui ogni cittadino e ancor di più ogni responsabile implementi il cambiamento necessario

FRANCESCO DEL ZOTTI
MMG VERONA
WWW.NETAUDIT.ORG

Il Modello Veneto

In questi giorni di pandemia mi è tornato alla mente un brano di “un anno sull’altipiano” di Emilio Lussu.

Narra il sacrificio dei soldati della Brigata Sassari mandati all’assalto contro le fortificazioni austriache, con protezioni inefficaci.

‘Queste sono le famose corazze “Farina”(...) spiegava il generale ‘che solo pochi conoscono. Sono specialmente celebri perché consentono, in pieno giorno, azioni di una audacia estrema. Peccato che siano così poche! In tutto il corpo d’armata non ve ne sono che diciotto. E sono nostre! Nostre!’ (...)

Un soldato commentò a bassa voce: ‘Io preferirei una borraccia di buon cognac’.

L’epilogo: “Una mitragliatrice austriaca, da destra, tirò d’infilata. Immediatamente, un’altra, a sinistra, aprì il fuoco. I volti (dei soldati in trincea) si deformarono in una contrazione di dolore. Essi capivano di che si trattava.

‘Avanti!’ gridò il sergente ai guastatori. Uno dopo l’altro, i guastatori corazzati caddero tutti.”

Ad oggi i medici caduti “sul campo” sono 153.

Il primo è stato Roberto Stella, medico di famiglia e Presidente dell’Ordine dei Medici di Varese.

Per la gente, per la politica e per i media, sono eroi. Credo avrebbero preferito non esserlo ed avere avuto, invece, quando servivano, i DPI.

Per loro, come per i fanti della Brigata Sassari, neppure la gavetta di grappa.

L’avrebbero usata volentieri al posto dell’alcool etilico..... mancava anche quello. Il termine malasanità sembra scomparso dalle cronache.



Comincia a circolare, al suo posto, quello di mala amministrazione, specie per quanto è capitato in Lombardia.

Il Presidente Zaia ha detto che gli investimenti che rendono sono quelli fatti per la salute.

Forse non la pensava così fa quando i posti letto negli ospedali pubblici calavano e salivano quelli del privato, quando i nostri giovani migravano all’estero perché le borse di studio per le specializzazioni erano poche e quando si lanciavamo allarmi perché, con tante persone che stavano per andare in pensione, si rischiava di restare senza medici di famiglia e senza personale nelle corsie di ospedale.

Non la pensava così anche chi fino a quel tempo lo consigliava e che decise di fermare il Professor Andrea Crisanti (direttore del dipartimento di Medicina molecolare e del Laboratorio di microbiologia e virologia dell’Azienda Ospedaliera di Padova) quando proponeva di fare i tamponi a tutti quelli che rientravano dalla Cina.

Ora siamo quelli che di tamponi ne fanno più di tutti: quelli che per primi hanno capito il ruolo determinante degli asintomatici, quelli che campionano un’intera popolazione a Vo’ Euganeo. Siamo diventati un modello da copiare.

Pensare che per difenderlo, quel modello, si è dovuto lottare contro quelli lo volevano trasformare in quello lombardo. Siamo contenti di averlo fatto.

E siamo contenti anche del fatto che qualcosa sembra sia cambiato; chi ci governa ha ora un atteggiamento diverso.

Durante questa emergenza era necessario essere dinamici e coraggiosi.

Il Presidente Zaia ha saputo esserlo. Ha saputo, quando serviva, cambiare idea e consiglieri.

Speriamo continui così.

ROBERTO MORA



Fig. 192. Brewster body armor, 1917-1918

Le False Verità della Medicina

Massimo Valsecchi

SEGRETARIO DELL'ACCADEMIA
DI AGRICOLTURA SCIENZE
E LETTERE DI VERONA.

Il testo che segue è l'introduzione del catalogo della nuova raccolta museale dell'Accademia di Agricoltura, Scienze e Lettere di Verona destinato ad illustrare le "False verità della Medicina". Questo progetto è stato condiviso con l'Ordine dei Medici della Provincia di Verona e con la Scuola di medicina dell'Università di Verona; ha avuto il supporto finanziario della Fondazione Cariverona.

L'Accademia custodisce una quantità rilevante di documenti di interesse sanitario nel suo Archivio, nella Biblioteca; a questo proposito basti pensare che dal 1801 vengono pubblicati ininterrottamente gli Atti con le relazioni degli accademici.

A questo patrimonio cartaceo abbiamo aggiunto una collezione di circa 90 strumenti medico-chirurgici e veterinari di periodo settecentesco ed ottocentesco, donati da membri dell'Accademia e provenienti, in parte dal territorio di Verona, in parte di ambito europeo.

Con parte di questo materiale abbiamo organizzato un percorso di analisi storico, scientifico per aiutare a riflettere su quattro, diversi, tipi di errori commessi, nel tempo, dalla medicina.

L'intento è quello di mettere a disposizione uno strumento didattico che aiuti a ricordare che in medicina (così come, più in generale, nella scienza tutta) gli errori sono inevitabili indipendentemente dal livello tecnolo-

gico raggiunto, dato che ieri come oggi e come sarà domani, gli uomini sono, per loro natura, fallibili e dimenticare questa verità è pericoloso.

PREMESSA

Riassunto

La raccolta di antiche attrezzature medico chirurgiche e la collezione di testi medici dell'Accademia sono organizzate per indurre a riflettere sull'inevitabilità degli errori nella costruzione di teorie scientifiche in medicina così come in ogni altra branca delle scienze e dell'esperienza umana in generale. In questa introduzione viene sottolineato il rischio di considerare la medicina come una disciplina che ha lasciato gli errori alle sue spalle per diventare, ora o nel prossimo futuro, una scienza matura ed onnipotente. Dimenticare che l'errore è legato in modo indissolubile all'esperienza umana conduce ad atteggiamenti arroganti che portano ad esiti invariabilmente negativi. Vengono, in particolare, descritti quattro errori verificatisi nella storia della medicina, in periodi diversi: il salasso, le teorie del contagio, la pellagra, l'utilizzo dell'energia elettrica.

Parole Chiave: errori in medicina, Hybris, teorie, paradigmi, Popper.

Abstract

INTRODUCTION

The collection of ancient medical and surgical instruments and the Academy's collection of medical books are arranged to help reflection on the inevitability of errors in the construction of scientific theories regarding medicine as well as any other branch of science and human experience. In

the introduction to the volume the risk is emphasized of considering medicine as a discipline whose errors have been left behind to become, now or in the near future, a mature and all-powerful science. Ignoring that error is indissolubly tied to human experience leads to arrogant attitudes bringing about inevitably negative results. In particular four errors are described here which have occurred in the history of medicine over the centuries: blood-letting, theories of contagion, pellagra, and the use of electricity.

Keywords: errors in medicine, Hybris, Theories, paradigms, Popper.

La storia della medicina, così come la storia della scienza tutta, è costituita da una straordinaria miscela di errori e risultati entusiasmanti. L'opinione corrente è che l'epoca degli errori sia da relegare in un tempo ormai trascorso e che il futuro sarà, d'ora in poi, radioso, costellato solo da successi e gli eventuali sbagli siano da attribuire solo ad ignoranza e *malpractice*. Questo modo di valutare il reale è un errore pericoloso. La consapevolezza che l'errore non è eliminabile dalla realtà e, quindi, dalla ricerca e dalla pratica medica era ben nota agli antichi tanto che Ippocrate nell'*Antica medicina* dice: *Perciò il compito è di acquisire una scienza così esatta che permetta di sbagliare poco qua e là: e io molto loderei quel medico che poco sbagliasse*¹. Una delle definizioni di errore fornita dalla Treccani è: *Quanto contrasta con le regole di una tecnica o scienza*²; ma, come vedremo, è successo (e succede spesso) che, anche per lungo tempo, siano le 'regole' di una tecnica o di una scienza ad essere grossolanamente inadatte a raffigurare il reale.

1 HIPPOCRATES, *Opere*, a cura di Mario Vegetti, Torino, UTET, 1976, p. 170.

2 Estratto da: <http://www.treccani.it/vocabolario/errore/> (consultato il 16 marzo 2020).

1. Hybris

Analizzare alcuni errori storici della medicina può, in questo periodo confuso, essere di aiuto nel combattere uno dei più gravi peccati mortali (se non addirittura il peccato mortale) della nostra medicina: l'arroganza dell'onnipotenza, l'*Hybris* che gli antichi dei non perdonavano.³

Questa illusione è stata alimentata dagli straordinari successi diagnostici e terapeutici ottenuti nell'ultimo mezzo secolo con l'introduzione di modalità diagnostiche e di farmaci finalmente efficaci su malattie contro le quali la medicina era stata impotente fin dalla sua nascita. È difficile per noi capire quale dovesse essere stata la sensazione di potenza derivata ai medici di una generazione fa con l'introduzione degli antibiotici, poi del cortisone, dell'insulina e con il continuo incremento di efficacia della pratica chirurgica. Tutto questo ha indotto prima nei medici e poi nell'opinione pubblica l'illusione che il limite dell'insuccesso potesse essere spostato indefinitamente e come ricordavano gli antichi *Quos Deus vult perdere, prius dementat*⁴. Questo errore grossolano si ritorce amaramente contro pazienti, medici e medicina tutte le volte che l'obiettivo della guarigione viene mancato. La prima conseguenza di questo fraintendimento è che da una scienza che non sbaglia ci si può attendere un fallimento solo se uno dei suoi sacerdoti ha tralignato per *malpractice*.

La seconda conseguenza è che il medico che si rende conto di non poter più guarire il suo paziente tende a considerare conclusa la sua opera e, quindi, ad abbandonarlo proprio nel momento in cui questo ha più bisogno di essere curato. Questa è la radice vera e profonda del dramma italiano che è passato alla storia come la multiterapia del professor Di Bella. L'analisi etimologica dei termini 'curare' e 'guarire' e della loro evoluzione

nel tempo rivela delle piste di grande interesse nell'aiutarci a capire meglio cosa sta succedendo.

Il termine 'cura' possiede tre ambiti semantici diversi: il primo deriva direttamente dal latino *cura* e significa 'amministrare, gestire'. Il secondo si lega a significati più strettamente medici come terapia, trattamento o guarigione e come tale si ritrova in Celso e Galeno nella forma di *sanatio* o *curatio*. La terza accezione riflette un atteggiamento di protezione, di sollecitudine nei confronti della sofferenza dell'altro. In italiano queste differenze di significato sono rese dalla distinzione fra 'curare' inteso come sinonimo di 'guarire' e il 'prendersi cura', il che corrisponde, in inglese, alla distinzione fra *to cure* e *to care*. Fino all'inizio dell'Ottocento, il termine cura non risulta direttamente associato al concetto di guarigione. Curare non significava guarire ma soltanto prendersi cura di una situazione patologica, una sofferenza. Il medico curante è il medico che si prende cura dei suoi malati, li consiglia, li guida secondo gli indirizzi ippocratici che associano metaforicamente il medico al nocchiero di una nave che deve evitare di naufragare su uno scoglio con un percorso che lo vede in stretta alleanza con l'uomo ammalato. A partire dall'inizio dell'Ottocento, invece, con l'emergere della medicina 'scientifica' emerge un significato di cura come trattamento o guarigione che si separa dal prendersi cura. Ci si prende cura del malato ma si tratta e si guarisce una malattia specifica, non più attraverso la concezione di un turbato equilibrio che deve essere ricomposto tramite l'alleanza del medico con l'uomo ammalato.

I nuovi supporti metodologici, il laboratorio, la farmacologia, la diagnostica strumentale forniscono un contributo 'oggettivizzante' tanto utile contro il singolo morbo da fraporsi fra l'uomo che cura e l'uomo che viene

curato.⁵ Sempre più, quindi, curare è diventato sinonimo di guarire e ciò comporta una serie di rilevanti e pesanti conseguenze: ad esempio, se un paziente non è guaribile ne consegue che non è neanche curabile o per lo meno che assisterlo diventa un compito secondario che va sbrigato frettolosamente.

2. Necessità di un paradigma

Prima di affrontare il tema principale è opportuno riassumere brevemente alcune delle conclusioni metodologiche cui è pervenuto il secolare dibattito sulle modalità di accrescere la conoscenza scientifica.

Francesco Bacone (1561-1626) sosteneva che il modo corretto di affrontare la ricerca consisteva nel liberare la mente da pregiudizi e osservare il reale (concludendo che in questo modo non si sarebbe potuto dubitare che è il sole che si muove mentre la terra è immobile). Si tratta di un'idea ingenua e sbagliata. L'osservazione pura non esiste e noi osserviamo, sempre, il reale utilizzando teorie ed aspettative di regolarità nel manifestarsi dei fenomeni anche se il più delle volte non ne siamo consapevoli.⁶ Utilizziamo, in altri termini, un insieme di 'paradigmi di riferimento' che, se da un lato ci consentono di esplorare il reale, dall'altro costituiscono un limite alla nostra capacità di comprensione. Karl Popper, sostiene che:

- tutta la conoscenza scientifica è ipotetica o congetturale;
 - l'accrescimento della conoscenza e, specialmente, della conoscenza scientifica, consiste nell'imparare dagli errori che abbiamo commesso;
 - quello che chiamiamo il metodo scientifico consiste nell'imparare sistematicamente dai nostri errori.
- L'errore non è eliminabile dall'attività umana: questo presupposto sconvolgente è il principale punto di forza della filosofia di Socrate e la base dello sviluppo scientifico dell'occidente.

3 Eschilo nella tragedia *I Persiani* fornisce una impressionante descrizione dell'*Hybris* quando fa dire a Dario, padre di Serse sconfitto, *che tracotanza poichè fiori, fruttifica una spiga di santica mciajura, e una messe indi raccoglie di amaro pianto... A castigar l'eccesso di superbia, Giove, sereno giudice, presiede*. Confronta: *Le tragedie di Eschilo*, Bologna, Zanichelli, 1959.

4 Coloro che Dio vuole distruggere, per prima cosa li priva di ragione.

5 B. Fantini, *La medicina scientifica e le trasformazioni nelle teorie e nelle pratiche della medicina occidentale*, in: *In principio era la cura*, Roma, Laterza, 1995.

6 K. Popper, *La scienza: problemi, obiettivi, responsabilità*, in: *Il mito della cornice: difesa della razionalità e della scienza*, Bologna, Il Mulino, 1995.

La capacità alternativa di usare e abbandonare un paradigma per forgiarne uno più adatto costituisce uno dei momenti culminanti della ricerca scientifica.

- Per Thomas Samuel Kuhn (filosofo americano della scienza, 1922-1966) il paradigma è l'insieme di teorie, leggi e strumenti che definiscono una tradizione di ricerca in cui le teorie sono accettate universalmente, all'interno di un periodo di tempo.
- È la cornice concettuale d'insieme (che è condivisa da chi si occupa di scienza in quel periodo) che consente la visione e l'interpretazione del reale.⁷

La difficoltà di operare un 'salto di orizzonte' è profonda e radicata nella nostra resistenza ad accettare la nostra limitatezza, imperfezione e fallibilità. Einstein, descrive così la difficoltà di abbandonare un paradigma: *Fu come se ci fosse stato strappato via il terreno da sotto i piedi, senza che nessun altro stabile punto di appoggio su cui costruire fosse in vista da qualche parte*⁸.

Credo che nessuno meglio di Galileo abbia descritto questo aspetto psicologico. In più d'uno dei suoi scritti spiega, infatti, con acutezza le resistenze dei suoi avversari che non volevano indursi ad ammettere che i cieli non sono composti di materia incorruttibile.⁹

Porterò un esempio di questo al di fuori della storia della medicina per chiarire che si tratta di un fenomeno che riguarda la storia di tutta la scienza. Newton (1642-1727) dette inizio a una rivoluzione scientifica quando demolì il paradigma di riferimento del suo tempo che valutava come un rellitto pseudoscientifico del passato il

fatto che gli astri potessero esercitare un'influenza sulla realtà terrestre accettando, sia pur con riluttanza, che il fenomeno delle maree fosse spiegabile con l'influsso lunare (ipotesi, ad esempio, negata da Galileo e da altri grandi scienziati del tempo). Studi recenti¹⁰ sull'organizzazione del sistema nervoso umano suggeriscono un substrato biologico a questa nostra difficoltà. Secondo Edelman (Premio Nobel per la medicina nel 1972) il nostro encefalo seleziona all'interno delle reti di neuroni combinazioni di gruppi neuronali la cui attività è più congruente con ciò che è percepito.

L'esperienza del mondo e le riflessioni interiori modificano di continuo la struttura cerebrale potenziando le strutture nervose più congruenti con l'esperienza e con le sue esigenze. È la base neurobiologica del ben noto fatto che vediamo ciò che ci aspettiamo di vedere. Grmek (uno dei più grandi storici della medicina del Novecento) sostiene che *la storia non studia il passato; è una scienza che si occupa delle tracce del passato nel presente*¹¹ o, per dirla in altri termini, di individuare quali dei paradigmi del passato, che stiamo utilizzando per indagare il reale, possono essere sostituiti con altri paradigmi più efficaci. A questo serve la storia della medicina.



Foto: proviene dalla farmacia del dott. Dario Bonuzzi in Valgadizza di Legnago qui giunto con il materiale della farmacia di Arre (PD) di origine Ottocentesca. Dono all'Accademia del prof. L. Bonuzzi, psichiatra e membro effettivo di questa Accademia.

3. Glorie e miserie di un paradigma

Gli esempi di difficoltà nell'abbandonare o integrare paradigmi superati sono abbondanti in medicina. Vediamone alcuni relativi al controllo delle malattie infettive. L'ultimo quarto dell'Ottocento segna un momento cruciale di costruzione di un nuovo paradigma di riferimento: la nascita della batteriologia. Le scoperte di Luis Pasteur (1822-1895) e Robert Koch (1843-1910) dimostravano che minuscoli essere viventi erano in grado di provocare alcune delle malattie

7 T.S. Kuhn, *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*, Torino, Einaudi, 1999.

8 *Ibidem*, p. 110; citazione da A. Einstein, *Autobiographical Note*, in: *Albert Einstein: Philosopher-Scientist*, edited by P.A. Schilpp, New York, Tudor Publishing Company, 1949, p. 45.

9 *Io dubito che l'voler noi misurare il tutto con la scarsa misura nostra ci faccia incorrere in strane fantasie, e che l'odio nostro particolare contro alla morte ci renda odiosa la fragilità; tuttavia non so d'altra banda quanto, per divenire manco mutabili, ci fosse caro l'incontro d'una testa di Medusa, che ci convertisse in un marmo o in un diamante, spogliandoci de'sensi e di altri moti, li quali senza le corporali alterazioni in noi sussister non potrebbero* (G. Galilei, *Lettere*, a cura di Ferdinando Flora, Torino, Einaudi, 1978, p. 93). [...] *se la terra fusse liscia, saria una sfera più perfetta che essendo aspra; ma quanto alla perfezione della terra, come corpo naturale ordinato sarebbe ella non solo meno perfetta, ma al suo fine, non credo che sia alcuno che non comprenda quanto assolutamente imperfettissima. Et che altro resterebb'ella che un immenso deserto infelice, voto d'animali, di piante, di huomini, di città, di fabbriche, pieno di silenzio e di otio, senza moti, senza sensi, senza vite, senza intelletti, et in somma, privo di tutti gl'ornamenti li quali così spettabile e vaga la rendono?* (G. Galilei, *Lettera a Gallanzone Gallanzoni del 16 luglio 1611*, in: *Opere di Galileo Galilei*, a cura di F. Brunetti, Torino, UTET, 1980, p. 900).

10 G.M. Edelman, *Darwinismo neurale: la teoria della selezione dei gruppi neuronali*, Milano, Raffaele Cortina, 2018.

11 M.D. Grmek, *La vita, le malattie e la storia*, Roma, Di Renzo, 1998.

epidemiche che da sempre avevano afflitto l'umanità. Questo nuovo strumento di spiegazione delle malattie infettive, prima di trionfare definitivamente, viene accettato con difficoltà dagli igienisti di quel periodo storico dato che appare ai loro occhi troppo riduttivo rispetto al loro precedente paradigma che vedeva le cause delle malattie infettive legate ad un complesso di cause ambientali, sociali e politiche ben più articolato e 'olistico' rispetto all'individuazione di una causa tanto 'microscopica' come quella esibita da Koch.

Emblematica la frase di Koch del 1888: *Le malattie infettive e in particolare le epidemie militari non sono mai provocate dalla sporcizia, dall'aria viziata provocata dal numero eccessivo di persone, dalla fame, dalla povertà, dalle privazioni, né dalla somma di tutti questi fattori. Solo i germi specifici delle malattie possono provocarle*¹².

a) Il colera.

Sulle cause del colera Koch ingaggiò (e vinse) un duro confronto con Max von Pettenkofer (1818-1901) che ricopriva la prima cattedra di igiene sperimentale di Monaco. Pettenkofer era molto attivo nel promuovere il risanamento delle abitazioni, la costruzione di fognature e acquedotti, di abitazioni salubri. Sul colera, non convinto delle argomentazioni di Koch (che nel 1883 era riuscito a isolare il vibrione colerigeno) aveva elaborato una complessa teoria che puntava a un risanamento sistematico del sottosuolo delle zone abitative colpite dall'epidemia. Nel 1892 Pettenkofer, per dimostrare che il colera non era contagioso inghiottì una cultura di vibriani. Per fortuna Koch gli aveva inviato la cultura di un ceppo poco patogeno e così Pettenkofer poté sopravvivere.

b) Il tifo.

Rudolf Virchow (1821-1902) uno dei maggiori geni della medicina ottocentesca (e non solo), fu l'ideatore

di un nuovo paradigma di riferimento in medicina: la patologia cellulare. Uomo molto sensibile ai problemi sociali e politici sviluppò una 'teoria sociale' delle epidemie che venne, di colpo, azzerata dalla frase di Koch sopra citata. Anche quando, di fronte all'evidenza, ammise il carattere contagioso del tifo, non cessò di vedere nelle epidemie un fenomeno che scaturisce dall'organizzazione sociale.¹³

c) L'anchilostomiasi intestinale.

I lavori di traforo del tunnel del San Gottardo (1872-1880) erano stati funestati da una patologia ben nota come la 'cachessia dei minatori' che non raramente conduceva a morte gli operai colpiti. Sulle cause di questo flagello si confrontarono ben presto due teorie: la teoria 'contagionista' e quella 'localista'. La teoria contagionista sostenuta da Edoardo Perroncito (1847-1936) patologo della scuola veterinaria di Torino, sosteneva che la causa fosse da attribuire all'infestazione da *Ankylostoma duodenalis* che veniva ritrovato in quantità enormi durante le autopsie negli intestini degli operai morti di cachessia. La teoria localista era invece sostenuta da Luigi Pagliani (1847-1932) famoso igienista che, assieme al Bozzolo, sostenevano che l'*Ankilostoma* era da considerare una concausa della malattia che vedeva la sua causa in una serie di abnormi fattori ambientali: l'affollamento degli operai, la mancanza di ventilazione, il ristagno dei gas delle mine, la mancanza di luce, l'elevata temperatura e l'accumulo di escrementi. L'individuazione di una terapia specifica efficace (la felce maschio e il timolo) chiusero la disputa. Il traforo del Sempione, di 20 anni più tardi (1898-1906) condotto con stringenti misure di controllo della contaminazione fecale e senza casi di malattia, suggellò la sconfitta dei 'localisti'.

4. Il male sacro

È difficile porre una data e un evento di inizio per il percorso della medicina

scientifica, c'è, però, un largo consenso nell'identificare nell'opera di Ippocrate *Sul male sacro* il primo testo in cui la medicina razionale combatte contro l'ipotesi dell'origine divina delle malattie: *Circa il male cosiddetto sacro questa è la realtà: per nulla, mi sembra, è più divino delle altre malattie o più sacro, ma ha struttura naturale e cause razionali*¹⁴. Con queste sue parole Ippocrate abbandona il paradigma interpretativo precedente che faceva risalire alla volontà divina le forme di epilessia e introduce un nuovo paradigma biologico.

È un passo determinante per la storia della medicina e della scienza in genere. È interessante notare come l'introduzione di questo nuovo modo di pensare il reale contenga, in realtà, errori importanti: *Essa ha origine come anche altre malattie, secondo l'eredità: se infatti da un flegmatico nasce un flegmatico [...] che cosa impedisce che, avendo il padre o la madre questa malattia, anche qualcuno dei figli ne sia colpito? [...] Gli attacchi insorgono durante il mutamento dei venti [...]*¹⁵

È, inoltre, evidente che questa diversa visione non ha, di fatto, comportato alcun concreto miglioramento ai pazienti epilettici che erano visitati da Ippocrate rispetto a quelli presi in cura dai suoi colleghi che erano rimasti legati al paradigma precedente. Mi sembra molto significativo che la nostra medicina scientifica nasca, in realtà, con un grandioso sforzo teorico che parte da una situazione di errore infruttuoso e approda a un nuovo sistema di sbagli che pur non essendo di concreta utilità per i pazienti di allora ha aperto la strada a 'false verità' sempre più concretamente utili. Si tratta del concetto di 'errore fertile'. Popper, nel suo ultimo libro, ricorda che *Una falsa teoria può costituire una grande conquista, quanto una vera. E molte false teorie sono state più utili per la ricerca della verità di altre, meno interessanti, ma ancora accettate*¹⁶.

12 G. Vigarello, *Il sano e il malato: storia della cura del corpo dal Medioevo a oggi*, Venezia, Marsilio, 1993.

13 P. Vineis, *I modelli di rischio*, Torino, Einaudi, 1996.

14 Hippocrates, *Opere*, a cura di Mario Vegetti, Torino, UTET, 1976, p. 297.

15 *Ibidem*.

16 K. Popper, *Il mondo di Parmenide: alla scoperta della filosofia presocratica*, Casale Monferrato, Piemme, 1998.



Foto: Armadio situato nella sala Zamboni dell'Accademia di Agricoltura Scienze e Lettere di Verona, dove è stata collocata la collezione di strumenti medico chirurgici antichi donati a questa Accademia nel 2019.

5. Conclusioni

La raccolta di testi e di attrezzature medico chirurgiche dell'Accademia di Agricoltura Scienze e Lettere è strutturata per aiutare a riflettere su quattro, diversi, tipi di errori commessi, nel tempo, dalla medicina.

- Il primo errore riguarda l'abuso del **salasso**; una pratica durata migliaia di anni che ha mietuto un numero innumerevole di vittime. Proposto a ogni categoria di pazienti sulla base di presupposti teorici che nei secoli si sono modificati radicalmente senza metterne in discussione l'uso, ha riscosso un consenso popolare così convinto e fervente che ha contribuito a ridurre in una situazione di isolamento e di irrilevanza le molti voci critiche che pure esistevano. È un buon esempio di quanto sostenuto da Popper nella frase: *Credenze erronee possono avere uno stupefacente potere di*

sopravvivenza per migliaia di anni, sfidando l'esperienza, con o senza l'aiuto di una cospirazione. La storia della scienza e, specialmente quella della medicina, possono offrirci un gran numero di buoni esempi di ciò¹⁷.

- Il secondo errore storico illustra la drammatica difficoltà, nella seconda metà dell'Ottocento, di abbandonare, nel comprendere e contrastare le malattie infettive, l'antico paradigma dei **miasmi**. Si tratta di un esempio storico di forte incisività che evidenzia la validità della teoria di Kuhn nello spiegare l'incapacità di tener conto dei dati forniti dal reale in assenza di un nuovo paradigma interpretativo e le tragedie, anche personali, che ne possono conseguire.
- Il terzo caso riguarda la **pellagra** e tratta, quindi, di una epidemia

che parte dal Settecento, raggiunge il suo apice nell'Ottocento e si spegne agli inizi del Novecento. Il modo con cui è stata affrontata dalla medicina 'ufficiale' evidenzia un tipo particolarmente insidioso di errore dato che le vere cause della pellagra erano state individuate con sufficiente precisione già da tempo ma il timore delle conseguenze sociali e politiche che questa diagnosi avrebbe richiesto portò a sostenere, contro ogni evidenza, la strampalata teoria che si trattasse di un avvelenamento alimentare e non di una delle molte varianti cliniche della fame.

- Il quarto esempio riguarda gli effetti 'illuminanti' dell'introduzione dell'**elettricità** nelle pratiche mediche. La comparsa di nuove intuizioni e di nuove tecniche tendono ad 'abbagliare' i cultori dell'Arte lunga (e i loro malcapitati pazienti) con il rischio che le nuove tecniche siano utilizzate in campi dove la loro efficacia è nulla. Questa considerazione di Popper [...] *un'importante scoperta, come un potente lampo di luce, rende spesso cieco il suo autore, facendogli credere che con essa si possa spiegare, forse, addirittura ogni cosa*¹⁸. Bene descrive quanto è successo nella storia della medicina con la scoperta dell'elettricità ed è quanto può succedere, anche ai nostri giorni, a ogni nuova, entusiasmante, scoperta tecnologica.



17 K. Popper, *Scienza e filosofia: cinque saggi*, Torino, Einaudi, 1969, p. 7.

18 K. Popper, *Il mondo di Parmenide: alla scoperta della filosofia presocratica*, Casale Monferrato, Piemme, 1998, p. 110.

Approvato bilancio 2019. Risultato storico

Sabato 24 aprile u.s. l'assemblea Enpam ha approvato il bilancio consuntivo del 2019.

L'anno si chiude con un utile di 1,739 miliardi di euro. Il risultato dell'ente di previdenza dei medici e degli odontoiatri è in rialzo di quasi 620 milioni rispetto alle stime del preconsuntivo approvato a novembre: si tratta, da sempre, del miglior risultato mai conseguito nella gestione del patrimonio Enpam.

Tra l'altro, superiore di circa 890 milioni di euro, a quello che era il bilancio di previsione sempre per il 2019.

Gestione Finanziaria

Questo straordinario risultato si deve innanzitutto a un'efficace gestione finanziaria che presenta un risultato netto positivo di circa 700 milioni su circa 16 miliardi e mezzo di patrimonio finanziario investito. Questo significa un rendimento pari circa al 4,5%, cioè più del doppio del 2% previsto come parametro di riferimento nel bilancio tecnico attuariale. A valori di mercato il rendimento è stato del 9,32%. Anche in questo caso siamo di fronte a un risultato tra i migliori di sempre che si spiega, oltre che con le accorte scelte di impiego, anche con il positivo andamento dei mercati registrati per tutto il 2019.

Bilancio record

“È il bilancio migliore di sempre. Con questi numeri l'Enpam può pensare di affrontare lo scenario post bellico del dopo il coronavirus con minori preoccupazioni di altri – commenta il presidente Alberto Oliveti –. Grazie a questi risultati economici abbiamo potuto approvare aiuti aggiuntivi per i medici e gli odontoiatri, come l'assegno di mille euro al mese per

i liberi professionisti. Ora possiamo pensare a misure integrative per i giovani che si sono appena affacciati alla professione, per i pensionati che continuano a lavorare e per i più fragili, come vedove e orfani, che sono rimasti tagliati fuori dai sussidi statali perché percepiscono pensioni di reversibilità, anche se minime”.

Patrimonio

Le performance sopra descritte hanno fatto salire il patrimonio netto dell'ente di previdenza dei medici e degli odontoiatri a 22,76 miliardi di euro, con un incremento annuale dell'8,4 per cento rispetto al 2018. Il tutto a fronte di un patrimonio da reddito rappresentato per circa 5,5 miliardi da attività immobiliari e da 16,7 miliardi da attività finanziarie. La riserva legale invece, cioè il rapporto tra patrimonio e pensioni in pagamento nell'anno, è stata pari a 12,4, più del doppio delle 5 annualità richieste per legge.

Gestione previdenziale

Nel 2019 la Fondazione ha registrato entrate contributive per circa 3 miliardi di euro, erogando nello stesso periodo prestazioni previdenziali e assistenziali per circa 2 miliardi. Il saldo è dunque pari a poco più di un miliardo di euro, un risultato dovuto al maggior gettito contributivo per il graduale innalzamento di un punto percentuale annuo delle aliquote contributive di tutte le gestioni.

Iscritti

Gli iscritti attivi sono 371.465, dei quali 200.494 maschi e 170.971 femmine, con un aumento di 5.381 unità. I pensionati sono 124.417 con un incremento del 15% in un anno. I nuovi iscritti alla quota A sono 12.726 dei quali 2.393 studenti del V e VI anno.

RICORDATE...!

È fatto obbligo a tutti gli Iscritti:

- a) denunciare all'Ordine ogni esercizio abusivo della Professione Medica ed ogni fatto che leda il prestigio professionale;
- b) informare la Segreteria di ogni eventuale cambiamento di qualifica, di residenza e del conseguimento di specialità o docenze, esibendo il relativo attestato in competente bollo.

Prestanomismo

Si riporta per ulteriori reminiscenze, l'Art. 8 della legge n. 1792, che così recita:

- 1) Gli esercenti le professioni sanitarie che prestano comunque il proprio nome, ovvero la propria attività, allo scopo di permettere o di agevolare l'esercizio abusivo delle professioni medesime sono puniti con l'interdizione della professione per un periodo non inferiore ad un anno;
- 2) Gli Ordini e i Collegi Professionali, ove costituiti, hanno facoltà di promuovere ispezioni, presso gli studi professionali, al fine di vigilare sul rispetto dei doveri inerenti alle rispettive professioni.

Prada eletto vicepresidente. Falcinelli nominato vicario. Scotti entra in CDA

L'assemblea nazionale dell'Enpam ha ridefinito la compagine di governo dell'ente di previdenza. **Gianfranco Prada** è stato eletto nuovo vicepresidente in rappresentanza della componente libero professionale al posto del dimissionario Giampiero Malagnino.

Primo laureato in odontoiatria ad arrivare ai vertici dell'Enpam. Prada, 59 anni è stato presidente dell'Associazione nazionale dentisti italiani (Andi), e presiede attualmente la società di mutuo soccorso, SaluteMia. Da diversi anni è teroriere dell'Ordine dei medici e degli odontoiatri di Como, città dove esercita come dentista.

“Ringrazio per la fiducia che la categoria mi ha voluto accordare – ha commentato Prada –. Anche se per un periodo breve mi impegnerò al massimo per rappresentare i liberi professionisti e le necessità che hanno in questo periodo particolare di difficoltà”.

Promozione invece per **Stefano Falcinelli**, che da vicepresidente diventa vicepresidente vicario.

Silvestro Scotti entra invece nel Consiglio di amministrazione dell'Enpam, dove una casella era rimasta vuota a seguito della scomparsa del livornese Eliano Mariotti. Scotti, segretario nazionale della Fe-

derazione italiana dei medici di medicina generale (Fimmg), ha 57 anni ed è presidente dell'Ordine dei medici e degli odontoiatri di Napoli.

La squadra così completata accompagnerà l'Enpam fino alla fine del mandato, che si concluderà il 27 giugno prossimo.

Alla squadra ricomposta le congratulazioni Fnomceo

“A Gianfranco Prada, eletto oggi vicepresidente dell'Enpam in rappresentanza dei liberi professionisti, a Stefano Falcinelli, nominato vicepresidente vicario, e a Silvestro Scotti, che entra nel Consiglio di amministrazione, le nostre più vive congratulazioni e gli auguri di buon lavoro. Un ringraziamento a Giampiero Malagnino per il lungo impegno profuso in questi anni”.

A parlare sono il presidente della Federazione nazionale degli Ordini dei medici (Fnomceo), **Filippo Anelli**, e il presidente della Commissione albo odontoiatri nazionale, **Raffaele Iandolo**. Le elezioni di oggi, volte a ridefinire la squadra di governo dell'Ente previdenziale dei medici dopo le dimissioni di Giampiero Malagnino e la scomparsa di Eliano Mariotti, si sono tenute, per la prima volta, per via telematica. La nuova compagine



Gianfranco Prada (Foto: ©Enpam)

resterà in carica sino al 27 giugno, scadenza naturale del mandato.

“Gianfranco Prada è il primo laureato in Odontoiatria a essere eletto come vicepresidente in rappresentanza della “Quota B”, cui contribuiscono i medici e gli odontoiatri libero-professionisti – spiega Iandolo –. A lui, che ha rappresentato e rappresenta a livello sindacale ed ordinistico la professione va in modo particolare il nostro augurio e sostegno per il difficile e prezioso lavoro a supporto dei liberi professionisti, duramente provati anche sul versante economico dall'epidemia”.

“Un grazie particolare al Presidente, Alberto Oliveti, per il lavoro svolto in questi giorni ricchi di grande impegno e fatica – conclude Anelli – e a tutto il Cda, in momento particolarmente difficile per le professioni, spesso trascurate e talvolta ignorate nei provvedimenti di tutela finanziaria”.

CERTIFICAZIONI TELEMATICHE DI MALATTIA

Informiamo gli iscritti che la segreteria dell'Ordine è in grado di rilasciare ai medici che ne dovessero avere necessità le credenziali di accesso al portale INPS per la compilazione dei certificati di malattia a I personale dipendente. Per ottenerle è necessario accedere alla segreteria personalmente.

Pensionati, il compenso si aggiunge all'assegno

Per fare fronte all'emergenza Covid-19 i camici bianchi a riposo con quota 100 potranno sommare la pensione con l'attività lavorativa.

L'Inps ha chiarito con una circolare che ai medici che hanno ricevuto un incarico di lavoro autonomo per contrastare il coronavirus, non saranno applicate "le disposizioni in materia di incumulabilità tra pensione e reddito da lavoro autonomo" previste per quota 100.

Insomma, chi indosserà nuovamente il camice per schierarsi contro il virus potrà attingere – legge Madia permettendo – a una nuova fonte di reddito da sommare all'assegno mensile da ex dipendente pubblico.

LA "CORSIA PREFERENZIALE"

È bene ricordare che quota 100 è la misura sperimentale di pensionamento anticipato concessa ai lavoratori che abbiano almeno 62 anni di età e abbiano raggiunto i 38 anni di contributi.

Stando alla norma generale, la condizione necessaria per ricevere la pensione dopo aver imboccato la "corsia preferenziale" di fine carriera è la cessazione dell'attività lavorativa dipendente. È ammesso, invece, il proseguimento del lavoro autonomo, purché occasionale e nel limite di 5 mila euro lordi l'anno.

MEDICI IN PRIMA LINEA

Dal 9 marzo, con il decreto legge "Disposizioni urgenti per il potenziamento del Servizio sanitario nazionale in relazione all'emergenza Covid-19", sono state previste misure straordinarie anche per il conferimento di incarichi di lavoro autonomo a personale sanitario anche in pensione, con la precisazione che per tali posizioni non ver-



rà applica l'incumulabilità tra redditi da lavoro autonomo e trattamento pensionistico.

VIA LIBERA PER SEI MESI

Con la circolare 41 l'Inps è poi intervenuta sul tema, ribadendo che per i camici bianchi in prima linea non sussiste l'incumulabilità tra quota 100 e il reddito percepito nella lotta al coronavirus.

L'istituto previdenziale ha sottolineato che il reddito da lavoro autonomo esente dal divieto di cumulo è quello citato nel comma 6 dell'articolo 1 del decreto legge 14 del 2020, la cui durata non deve essere superiore a sei mesi e comunque non deve protrarsi oltre il termine dello stato di emergenza.

MADIA "SPADA DI DAMOCLE"

Sulla strada del rientro in servizio dei medici pensionati pende l'incognita della legge Madia.

L'aspetto non ancora chiarito è se il divieto per le amministrazioni pubbliche di retribuire chi percepisce l'assegno pensionistico valga an-

che per i medici che indosseranno nuovamente il camice per prendere parte alla lotta contro il coronavirus.

Fino a disposizione contraria, risulta infatti ancora in vigore il decreto legge 90 del 2014 sulla riforma della pubblica amministrazione, che ha introdotto – anche per aziende sanitarie e regionali – il divieto di attribuire incarichi di studio, di consulenza, dirigenziali, direttivi o cariche in organi di governo a ex lavoratori privati o pubblici collocati in quiescenza.

Una regola che tuttavia trova la sua eccezione nella gratuità dell'incarico.

I ruoli dirigenziali e direttivi, inoltre, oltre a dover essere pro bono non potranno superare la durata di dodici mesi.

Alla fine dei conti, a causa di due normative che appaiono divergenti e in assenza di un chiarimento, i medici che con grande spirito di servizio torneranno a indossare il camice, a fine incarico potrebbero trovarsi in tasca nient'altro che l'infinita gratitudine dei cittadini.

Ampliato il bonus da 1.000 euro

L'Enpam estende la platea dei beneficiari del proprio bonus di mille euro ai giovani, agli iscritti in difficoltà con i contributi previdenziali e ai pensionati che ancora lavorano. Stiamo parlando di categorie di liberi professionisti che in un primo momento erano rimaste escluse dalle prime misure, e che ora potranno richiedere il nuovo bonus denominato Enpam+ (più).

“È un altro tassello che si aggiunge, a conferma che Enpam non lascia nessuno indietro – dice il presidente Alberto Oliveti –. Speriamo solo che i tempi siano brevi perché, anche se siamo una fondazione privata, per i provvedimenti che aumentano le prestazioni abbiamo bisogno del via libera ministeriale. Confidiamo comunque che anche in questo caso arrivi celermente, visto che nel caso

del primo bonus l'ok dei vigilanti è arrivato in meno di un mese.”

Alla platea dei 133mila possibili interessati dal primo provvedimento, con il bonus Enpam+ si aggiungono ulteriori 31mila potenziali beneficiari.

Se con la prima edizione del bonus Enpam occorre dimostrare di aver versato i contributi dovuti nel 2019 (dunque occorre aver svolto libera professione nel 2018), il nuovo bonus Enpam+ si apre anche ai medici e dentisti liberi professionisti che hanno cominciato l'attività lo scorso anno, e che dunque dichiareranno il relativo reddito di Quota B nel 2020. Verrà incluso anche chi ha ripreso l'attività nel 2019, se l'anno precedente l'aveva sospesa a causa di una gravidanza, di una malattia o di un infortunio.

Il bonus Enpam+ andrà inoltre ai camici bianchi che non hanno pagato tutti i contributi previdenziali ma che si attivano per regolarizzarli o che iniziano un piano di rientro.

Un aiuto andrà anche ai pensionati che hanno continuato a lavorare e a versare i contributi. In questo caso ci sarà un limite di reddito complessivo (75mila euro annui) e il bonus mensile sarà pari alla metà di quello spettante ai contribuenti non pensionati.

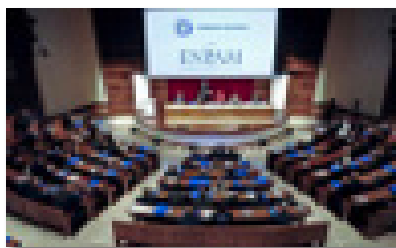
In ogni caso per tutti vale il requisito generale di aver registrato un calo del fatturato superiore al 33% rispetto all'ultimo trimestre dello scorso anno.

Anche il bonus Enpam+ verrà erogato per un massimo di tre mesi. Il modulo di richiesta verrà messo a disposizione nell'area riservata di Enpam.it il prima possibile, ma ad ogni modo il pagamento potrà avvenire solo dopo l'ok dei ministeri vigilanti. L'ordine cronologico di presentazione delle domande non avrà rilevanza perché l'ente intende liquidare il beneficio a tutti gli aventi diritto.

Tutte le istruzioni sono disponibili alla pagina www.enpam.it/comefareper/covid-19/.

Proclamati gli eletti all'Assemblea nazionale

Successo di affluenza per le elezioni Enpam. Dai risultati definitivi giunti all'Enpam dai 106 Ordini provinciali,



la partecipazione al voto – avvenuto domenica 17 maggio per via elettronica – è quasi triplicata rispetto a cinque anni fa.

Questi i risultati per quanto riguarda l'Assemblea nazionale:

Categoria **medici di medicina generale**: “Fimmg in Enpam con Marcello Natali” (10.926 voti); schede bianche 1.935.

Categoria **pediatri di libera scelta**: “Lista Fimp” (1.973 voti); schede bianche 119.

Categoria **specialisti ambulatoriali**: “Sumai per l'Enpam” (3.030 voti), schede bianche 323.

Categoria **Liberi professionisti – Quota B**: “Libera professione sostenibile oggi e domani” (4.063 voti); “Lista per il welfare dei liberi profes-

sionisti” (8.307 voti); “Franco Picchi per cambiare l’Enpam” (4.817 voti); schede bianche 932.

Categoria Dipendenti:

“Lavoro, tutele, previdenza” (4.821 voti), schede bianche 791.

Categoria Contribuenti solo Quota A: “Previdenza giovanile” (3.373 voti); “Sigm Giovani medici previdenti” (3.557 voti), schede bianche (638).

SCIOLTE LE RISERVE

Quattro liste (“Libera Professione sostenibile oggi per domani”, “Franco Picchi per cambiare l’Enpam”, “Previdenza giovanile” e “Sigm Giovani medici previdenti”) erano state ammesse alle elezioni mentre erano ancora in corso le verifiche sulla loro ammissibilità; l’Ufficio elettorale, sciogliendo le riserve, ha disposto l’ammissione della prima e ha disposto l’esclusione per irregolarità nella presentazione per le rimanenti. Gli esclusi avranno 2 giorni per fare ricorso.

In due casi l’Ufficio elettorale ha anche disposto l’invio di una denuncia alla Procura della Repubblica per valutare la sussistenza di ipotesi di reato collegate alla presentazione delle liste “Franco Picchi per cambiare l’Enpam” e “Previdenza giovanile”.

PROCLAMATI GLI ELETTI

Sulla base dei risultati delle votazioni, sono stati proclamati eletti i seguenti candidati:

Medici di medicina generale (25 rappresentanti):

Adele Bartolucci, Simonetta Centurione, Concetta D’ambrosio, Anna Mirene Luciani, Tommasa Maio, Anna Maria Oliva, Paola Pedrini, Caterina Pizzutelli, Celeste Russo, Sarah Silipo, Bruna Stocchiero, Giulio Avarello, Nazzareno Salvatore Brissa, Corrado Calamaro, Antonio Nicola Desole, Egidio Giordano, Khalid Kussini, Stefano Leonardi, Daniele Ponti, Mario Rebagliati, Enea Spinozzi, Alessandro Squillace, Andrea Stimamiglio, Roberto Venesia, Fabio Maria Vespa, appar-

tenenti alla lista “Fimmg in Enpam con Marcello Natali”.

Pediatri di libera scelta (5 rappresentanti):

Antonio D’avino, Nunzio Guglielmi, Teresa Rongai, Giovanni Giuliano Semprini, Giuseppe Vella, appartenenti alla “Lista Fimp”.

Specialisti ambulatoriali (7 rappresentanti):

Maurizio Capuano, Antonino Cardile, Giovanni Lombardi, Renato Obrizzo, Antonello Sarra, Silvia Soreca, Alessandra Elvira Maria Stillo, appartenenti alla lista “Sumai per l’Enpam”

Liberi professionisti – Quota B (15 rappresentanti):

Donato Andrisani, Bianca Carpinteri, Arcangelo Causo, Michele D’Angelo,

Pasquale Di Maggio, Angelo Di Mola, Evangelista Giovanni Mancini, Gian Paolo Marcone, Giuliano Nicolin, Chiara Pirani, Marcello Ridi, Alessandro Serena, Luigi Stamegna, Claudia Valentini, Federico Zanetti, appartenenti alla “Lista per il welfare dei liberi professionisti”.

Dipendenti (6 rappresentanti):

Anna Tomezzoli, Andrea Piccini, Maddalena Giugliano, Antonio Amendola, Ilan Rosenberg, Alberto Zaccaroni, appartenenti alla lista “Lavoro, tutele, previdenza”.

Rimane vacante un posto relativo alla categoria dei Contribuenti solo Quota A, poiché nessuna lista è risultata ammessa.



In memoria di CARLO

1972-2020

*Ci ha lasciati il 19 maggio un
Collega brillante e versatile, il
Dott. Carlo Matteo Peruzzini.*

*Nato a Trento il 10 Luglio 1972,
i era laureato a Verona nel 2001.
Qualcuno ricorda certe domande
fatte da fondo aula alle quali non
sempre i professori avevano la risposta
pronta. Resta dall'inizio della sua
carriera nell'alveo della Medicina del
Territorio, che considerava centrale.*

*Da sempre sosteneva che la
chiave del buono sviluppo della
Sanità sarebbe dovuta essere lo
spostamento del riferimento del
cittadino dall'ospedale al territorio.
Vantava un CV di assoluto rispetto
che scherzosamente definiva "simile
all'Aria del Catalogo del Don
Giovanni... Puro collezionismo".
Oltre infatti alla Formazione Specifica
in Medicina Generale, spiccano
competenze e corsi che spaziano
dalla medicina palliativa, che
esercitava con amore ed estrema
competenza in collaborazione con
ANT, all'alta formazione anche come
istruttore ALS e BLS, alla medicina
delle Emergenze e Urgenze sino a
mettere in piedi, con la Cooperativa
Azalea di cui fu anche Direttore
Sanitario, il punto di Primo Soccorso
Aerportuale al Valerio Catullo.*

*Da circa 10 anni era anche il Direttore
Sanitario della Società Nazionale
di Salvamento Sezione di Verona
e provincia, ed era stato Direttore
Sanitario di alcuni Poliambulatori.
Seguiva anche questioni di
management e organizzazione
delle Professioni Sanitarie.*

*Dal 2011 è stato Consigliere del
nostro Ordine e colonna portante
della Redazione di Verona Medica.*

*Impegnato nelle varie commissioni
ordinistiche era diventato punto di
riferimento costante nelle attività che
coinvolgevano la medicina generale.*



*Profondo conoscitore delle normative
giuridiche, di temi fondanti come
la gestione dei dati sensibili,
era per tutti un riferimento.*

*Mente acuta e brillante, con il
suo tablet, quasi un'estensione
della sua persona, era sempre
disponibile e indispensabile.*

*Ma era appunto nella Medicina
Generale, lì dove la medicina, la
vita delle persone e la filosofia si
incontrano ed entrano nelle case, che
la sua profonda passione, espressa in
anni di Continuità Assistenziale svolta
con grande professionalità, si rivelava.
È stato faro, guida e ispirazione per
i colleghi con i quali aveva costruito
una Equipe affiatata nella sede di
Guardia Medica di Marzana.*

*Carlo non intendeva la professione
solo come assistenza diretta al
paziente, ma anche come impegno,
all'interno di FIMMG, al fine di
migliorare l'organizzazione della
Medicina insegnata dai nostri
Maestri, e all'interno dell'Ordine,
per tutelare i valori deontologici
ed etici del "Prendersi Cura".*

*Uomo arguto e riflessivo, un suo
motto era "È necessario essere
sempre molto riservati, dire solo
ciò che bisogna dire". Subito dopo
l'improvvisa scomparsa, in poche
ore un folto gruppo si è coagulato
attorno alla sua memoria e molti
di noi scoprono una persona che
non conoscevano. Il convergere dei
ricordi fa pensare a quei preziosissimi
diamanti dal taglio "a brillante", il cui
maggior valore è l'infinito numero
di sfaccettature che nessuno può
guardare contemporaneamente.*

*Stiamo dolorosamente ricostruendo
questo brillante, ciascuno col pudore
di poter dire qualcosa che ad altri non
era stato concesso conoscere... e per
questo è così difficile raccontare Carlo
Matteo. Impossibile dimenticare la
sua bravura a suonare la chitarra, che
non era solo intonare per gli amici
"Knocking on Heaven's door" o "Smoke
on the water" o "I giardini di marzo"...
ma anche incantare con la maestria
di un ammaliante Aranjuez. Profondo
conoscitore di questioni teologiche, in
particolare del Vangelo di Giovanni,
di San Paolo, Sant'Agostino, è stato
attento estimatore di tutte le idee
che promuovessero la crescita del
singolo e dell'intera società... fino
all'impegno politico, anche quello
sempre espressione di una politica
nobile e utile, che promuove il valore
della Libertà e del Bene Comune.
Ricordava spesso il motto di Pertini
che diceva che "la moralità dell'uomo
politico consiste nell'esercitare il
potere che gli è stato conferito al
fine di perseguire il bene comune".
Ha unito la passione per von Hayek,
Reagan e la Lady di Ferro Margaret
Thatcher, traendone un Liberismo,
declinato nei Tea Party, in cui una
bella sera decretò, in un discorso
memorabile per la passione che infuse,
che il Canton Veronese dichiarava
la sua Indipendenza Morale.*

*Amava il Bello, la bella scrittura Carlo
Matteo, sentire le pagine fruscicare
sotto le dita, sul suo profilo social
si possono trovare poesie sue che
citano Ungaretti o Montale. Non
aveva un impermeabile, aveva un
Burberry. Non aveva un capello,
aveva un Borsalino. Da ultimo si
ricordi il suo amore per la storia e
le rievocazioni storiche in costume.
Nel '94, aveva basettoni che per
per qualcuno erano da Radetzky,
ma che per altri erano quasi
rabbini, che ogni tanto risfoderava,
come in questi ultimi tempi.*

*Se n'è andato in modo eclatante,
quasi con l'onore di un Generale
austro-ungarico. Se ne va un
gentiluomo colto e sensibile; lascia
tanto, tantissimo, ai colleghi e
agli amici, se ne va circondato
da quello che un collega ha
definito "un frastuono mai visto
attorno a un ragazzo"... se ne
va lasciando un vuoto infinito.*

M. CABRIOLU, A. HORHOI, A. VAONA, R. MORA.

25 maggio 2020

Ricordo di Carlo Matteo Peruzzini

Salutiamo il nostro amico
e collega Carlo
Ma non sprechiamo le parole,
perchè sappiamo il valore che lui
dava alle parole, ma anche ai silenzi
E ai rischi delle troppe parole

Carlo è stato medico e dirigente
sindacale a Verona, a livello
regionale e nazionale.
Lo testimoniano il ricordo di Silvestro
Scotti segretario Nazionale di
FIMMG, di Sina Maio segretaria
nazionale della Continuità
Assistenziale, e di FIMMG Veneto.
Carlo è stato consigliere stimato
dell'ordine dei medici di Verona e
animatore di tante iniziative culturali,
di assistenza e di formazione.

In questi ruoli Carlo è sempre
stato competente, positivo,
leale e disinteressato

Non sempre è così tra di noi.

Non sprechiamo il messaggio di una
vita. E il dolore per questa morte

Carlo è stato medico tra
medici e tra la gente
La sua morte è avvenuta in un
momento di isolamento sociale, di
solitudini, di paure, di angosce che
hanno toccato tanti nostri colleghi ...
oltre che di scintille di solidarietà.

Mi rivolgo ai medici.
Non sprechiamo i messaggi
che ci vengono dal silenzio
in cui ci lascia Carlo.

Non cediamo alla retorica dei
medici eroi che lava le coscienze
e anestetizza le responsabilità.
Niente applausi.
Niente sentimentalismi dolciastrì.

Ma una riflessione profonda
che deve nascere anche da qui,
davanti alla bara di Carlo, sulla

frattura tra sanità e società, tra la
medicina e la vita delle persone.
Alla ricerca di senso e di praticità
della medicina che rendano
più umane le comunità dove
operiamo, le relazioni tra di
noi e le nostre stesse vite.

Infine un pensiero alla
famiglia di Carlo.
Forse ve lo abbiamo un po'
rubato. E lui si è caricato di
tanti impegni tra di noi.

Ringrazio a nome di tutti i
medici di famiglia e di continuità
assistenziale di Verona: la mamma,
il papà, il fratello Tommaso e
anche l'altro fratello lontano, per
la persona che ci avete regalato,
che ci ha aiutato, e che ci aiuterà
ancora, ad essere migliori.

GUGLIELMO FRAPPORTI

Ciao Carlo,
Ciao Matteo, amico caro.
So che mi stai sentendo, sono Lucio Cordioli.
Sono qui a rappresentare il Presidente dell'Ordine dei
Medici Chirurghi e Odontoiatri, Carlo Ruggiu.
A rappresentare il Consiglio dell'Ordine di cui "fai parte".
Sono qui a portarti la vicinanza, il saluto e l'affetto dei medici veronesi.
Vedi che c'è la nostra bandiera, la bandiera della professione medica.
Essa rappresenta l'onore che i colleghi in questo momento ti
rendono per il tuo impegno quale consigliere dell'Ordine.
Eri il più giovane ma...quanta competenza,
equilibrio, passione nei tuoi interventi.
Mai una parola sopra le righe.

Ora sei al di là di un muro invisibile ma ti
sentiamo vivo in noi, nei nostri cuori.
Lo sarai sempre.
Non amavi la ribalta, né i panegirici.
Io immagino che tu, col tuo sorriso,
ci stia suggerendo una cosa: non dimenticatemi!
Ti prometto che non lo sarai!
La verità è che troppo presto te ne sei andato.
La verità è che, senza di te, e lo capiamo solo adesso,
siamo e saremo più poveri e più soli.
Anche tu non dimenticarci.

Ciao Carlo.
Ciao Matteo, amico vero.

LUCIO CORDIOLI