



Rivista Ufficiale
S.I.C.D.
Società Italiana
dei Clinici del Dolore

Consiglio Direttivo SICD

Presidente

Sergio Mameli

Incoming President

Sergio Chisai

Past President

Guido Orlandini

Presidente onorario

Emilio Sternieri

Tesoriere

Claudio Lo Presti

Segretario

Giovanni Maria Pisanu

Vice Presidente area Nord

Marco La Grua

Vice Presidente area Centro

Pasquale De Negri

Vice Presidente area Sud

Carmelo Costa

Consiglieri

Paolo Marchettini

Alfonso Papa

Maurizio Pintore

Giovanni Romanotto

Gerardo Serra

Giuseppe Sorrentino

Revisori dei conti

Alessandro Calafiore

Paola Del Chiaro

Salvatore Salis

Proibiviri

Giuseppe Pietroforte

Giuseppe Pulito

Sandro Sensini

www.sicd.net

In copertina:

Edouard Manet,

Argenteuil, 1874

Tournai, Musée des Beaux-Arts

Direzione scientifica

Renato Coluccia

Dario Cova

Marco Lacerenza

Sergio Mameli

Paolo Marchettini

Elsa Margaria

Guido Orlandini

Maria Luisa Sotgiu

Mario Tiengo

Corrispondenti

Anestesia

F. Bruno (Bari)

S. Codeleoncini (Milano)

A. Marchi (Cagliari)

P. Notaro (Milano)

V.A. Peduto (Perugia)

G. Savoia (Napoli)

Anestesia

ostetrico-ginecologica

B. Pagnoni (Milano)

Anestesia loco-regionali

e blocchi

V. Moschini (Milano)

G. Ramella (Milano)

Cefalee

C. Caputi (Ancona)

M. Lacerenza (Milano)

D. Moscato (Roma)

F. Rizzi (Milano)

E. Sternieri (Modena)

Dolore da cancro

e cure palliative

A. Caraceni (Milano)

L. Piva (Milano)

Dolore neuropatico

P. Marchettini (Milano)

C. Mattia (Roma)

A. F. Sabato (Roma)

Dolore postoperatorio

M. Berti (Parma)

A. Severgnini (Milano)

Farmacologia

A. Gennazzani (Novara)

E. Molina (Parma)

Fisiatria e Riabilitazione

V. Santilli (Roma)

Fisiologia

A. Aloisi (Siena)

G.E.M. Biella (Milano)

Fisiologia clinica

R. Casale (Montescano)

M.A. Giamberardino (Chieti)

Geriatra

D. Cova (Milano)

Ipnositerapia

P. Mariconi (Milano)

Medicina del dolore

M. Bevilacqua (Venezia)

C. Bonezzi (Pavia)

G. Colini Baldeschi (Roma)

A. Costantini (città)

L. Follini (Parma)

V. Iorno (Milano)

G. Pari (Rimini)

P. Poli (Pisa)

G. Varrassi (L'Aquila)

Neurochirurgia

I. Dones (Milano)

Neurologia

G. Cruccu (Roma)

F. Nicoletti (Roma)

Ortopedia

G. Peretti (Milano)

M. Porta (Zingonia)

Pediatria

F. Benini (Padova)

A. Clerico (Roma)

Potenziali evocati

ed elettromiografia

G. Pastorino (Milano)

Reumatologia

M. Broggin (Varese)

Scienze Infermieristiche

D. Manara (Milano)



Rivista di Algologia
Clinica e Sperimentale
Volume 17, numero 1-2
Maggio 2010

Presidente fondatore
Mario Tiengo

Direttore editoriale
Maria Luisa Sotgiu

Direttore responsabile
Mara Sala

Segreteria di redazione
Martina Serra

Impaginazione
Roberto Colombo

Stampa
Agf, Milano

Pubblicità
Irene Carravieri

**Direzione, Redazione
e Pubblicità**
Publiediting
Via degli Orombelli 7a
20131 Milano
publiediting@publiediting.it
tel 02 93887520
www.publiediting.it

PATHOS
è una rivista edita
da Publiediting
Registrata al Tribunale di Milano
al numero 666 - 210905
Iscrizione R.O.C. n. 15108
ISSN 1593-2354

Sommario

Al lettore	Si salpa di nuovo <i>S. Mameli</i>	7
Editoriale	La legge sulla terapia del dolore. Una conquista civile che ci uniforma ai Paesi europei <i>M. L. Sotgiu</i>	9
Review	La decisione terapeutica nel continuum dolore nocicettivo-neuropatico <i>G. Orlandini</i>	11
Casi clinici	Esperienze di dolore severo cronico benigno trattato con ziconotide <i>L. Quadrino</i>	17
Lettura	La fisica quantistica tra coscienza e dolore <i>G. Pareti</i>	21
Leggi e normative	Legge 38 del 15 marzo 2010 <i>Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore</i>	29

PATHOS: SI SALPA DI NUOVO

PATHOS: WE SAIL AGAIN

Sergio Mameli

Presidente Nazionale

Società Italiana dei Clinici del Dolore (SICD)

La nave di Teseo divenne il simbolo di Pathos nella sua evoluzione (così volle il Professor Mario Tiengo nella prefazione al rinnovo editoriale nel 1997)¹; erano trascorsi solo tre anni dalla fondazione e successione ad Algos e già nuove mete si aprivano alla rivista.

Sono passati molti anni da quella nascita e Pathos ha continuato a navigare nei mari agitati del sapere algologico, spesso tempestosi, testimone di inevitabili naufragi.

Anche noi, vittime di un mare in tempesta, superstiti della SICD (Società Italiana dei Clinici del Dolore), abbiamo vagato a bordo di un'esile zattera nell'oceano del dolore, adattandoci alle nuove situazioni per sopravvivere.

Questa è la legge dell'evoluzione. Cosicché, all'alba del 2010, appare all'orizzonte la terra promessa,

proprio quando nel nostro navigare incrociamo la nave di Teseo... Pathos. Quale occasione migliore, salire sulla tolda della nave per raggiungere velocemente l'approdo della meta agognata, sulle sponde della medicina del dolore che iniziamo a intravedere, laddove il dolore possa essere finalmente battuto e dominato.

Verso questo ambizioso obiettivo puntiamo decisi la prua, SICD

e quanti vorranno unirsi a noi in questa avventura, dura,

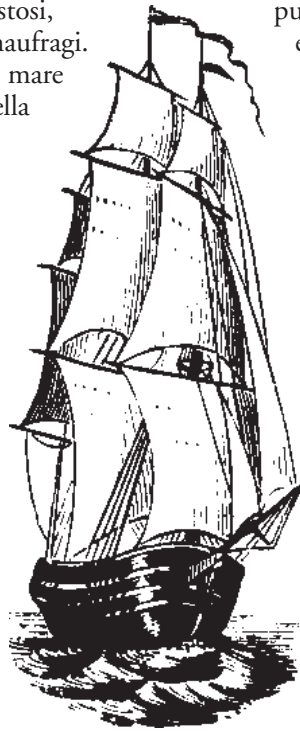
ma pur sempre ricca di fascino, sempre

“Al servizio dei lettori, degli autori, dello studioso e soprattutto del malato”.¹

E se la nave sulla quale salpiamo dovesse

diventare poco capiente, siamo pur sempre pronti a modificarla di nuovo, magari trasformandola in Arca...

questo è il destino della nave di Teseo.



1) M. Tiengo.
Pathos 1997; 4(2): 59.

NORME PER GLI AUTORI

Gli articoli devono essere inviati a:
Publiediting - Redazione Pathos,
via degli Orombelli 7a, 20131 Milano,
publiediting@publiediting.it.

L'accettazione dei lavori è subordinata al parere dei referees.

Gli articoli che non rispettano le norme qui indicate saranno restituiti agli autori.

Dati richiesti:

- 1) titolo del lavoro (in italiano e inglese)
- 2) nomi per esteso e cognomi degli autori
- 3) enti o istituti di appartenenza
- 4) riassunto in italiano e inglese (da 800 a 1200 caratteri spazi inclusi)
- 5) parole chiave in italiano e inglese
- 6) bibliografia: i riferimenti bibliografici devono essere citati nel testo con numero progressivo. La bibliografia riportata in ordine di apparizione
- 7) eventuali tabelle complete di titolo, legenda e riferimento nel testo
- 8) eventuali illustrazioni complete di didascalia, legenda, riferimenti nel testo
- 9) indirizzo, numero telefono e posta elettronica per la corrispondenza.

La chiarezza e la completezza nella presentazione di testi, tabelle e figure contribuisce ad accelerare i tempi di pubblicazione. L'autore è responsabile di tutto il contenuto del testo pubblicato. Si dà per scontato che i testi proposti non siano già stati pubblicati, nè simultaneamente inviati ad altri editori.

Testi

Riassunto e summary saranno posizionati in prima pagina. Per calcolare gli spazi, si tenga conto che una colonna corrisponde a circa 1500 caratteri spazi inclusi. Una pagina intera si compone di 4500 caratteri (se solo testo), di 3000 caratteri (se testo più una tabella

o figura), di 1500 caratteri (se testo più due tabelle/figure).

Titoli

Si raccomanda che i titoli siano brevi. La redazione si riserva il diritto di apportare le modifiche che si rendessero necessarie.

Bibliografia

La bibliografia deve essere numerata consecutivamente nel testo.

Alla fine del lavoro le voci saranno elencate nell'ordine numerico in cui sono state citate (e quindi non in ordine alfabetico), come esemplificato di seguito: Riviste: Rossi M et al. Titolo del lavoro. Rivista 1998; (5): 444-888.

Volumi: Rossi M et al. Titolo del lavoro. In: Titolo del libro, seconda edizione. Bianchi e Viola (eds), Casa Editrice, Milano 1995: pp. 200-400.

Illustrazioni e tabelle

Le illustrazioni possono essere inviate come disegni originali oppure come fotografie in bianco e nero, indicando il nome dell'autore, il numero dell'illustrazione e il senso di lettura. Ogni tabella deve avere un titolo ed essere autoesplicativa (le sigle devono essere accompagnate da legenda esauriente). Il numero delle illustrazioni e delle tabelle deve essere finalizzato alla comprensione del testo; la redazione si riserva il diritto di modificare o eliminare le figure che non soddisfino questa esigenza.

Bozze

Solo su specifica richiesta, le bozze saranno inviate all'autore e dovranno essere restituite entro 5 giorni dal ricevimento. Sono accettate solo correzioni di carattere tipografico.

Riproduzioni

Gli autori non riceveranno, per i lavori pubblicati, alcun compenso. L'editore

si riserva il diritto, secondo la normativa vigente, di ripubblicare gli articoli in raccolte, supplementi, o in altre forme editoriali indicando i riferimenti bibliografici della prima pubblicazione di Pathos.

Articoli commissionati dall'editore

L'editore potrà richiedere a specialisti editoriali, recensioni e/o articoli su argomenti specifici. In alcuni casi viene definito un compenso per tale prestazione. A pubblicazione avvenuta l'editore si riserva il diritto, secondo la normativa vigente, di ripubblicare gli articoli in raccolte o supplementi (come sopra riportato) senza oneri aggiuntivi.

Estratti

A pubblicazione avvenuta, gli autori riceveranno copia giustificativa, cartacea o elettronica. Copie supplementari o la stampa di estratti dovranno essere richieste a Publiediting, che invierà un preventivo scritto per le relative spese.

Uniformità

La redazione si riserva il diritto di apportare modifiche al testo per uniformità redazionale.

I lavori inviati non saranno restituiti.

PATHOS IN FORMATO ELETTRONICO

Pathos è da oggi disponibile anche in forma elettronica. Per ricevere il pdf completo della rivista è sufficiente inoltrare la richiesta a: publiediting@publiediting.it indicando nome, cognome, professione, indirizzo mail e numero telefonico per eventuali comunicazioni. Alla pubblicazione del nuovo numero, la redazione trasmetterà un messaggio email con un link per il download del documento.

LA LEGGE SULLA TERAPIA DEL DOLORE UNA CONQUISTA CIVILE CHE CI UNIFORMA AI PAESI EUROPEI

**THE NEW LAW ON PAIN THERAPY.
A CIVIL RIGHT THAT CONFORMS ITALY
TO THE OTHER EUROPEAN COUNTRIES**

*Maria Luisa Sotgiu
IBFM, CNR Milano*

Il 15 Marzo 2010 è stata promulgata la Legge 38, in vigore dal 3 Aprile, sulle "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore".

Con questa Legge diventa possibile applicare alle persone affette da patologie dolorose croniche tutti gli interventi terapeutici idonei per la soppressione e il controllo del dolore. Si valuta che il dolore cronico di qualsiasi origine e tipo affligga nel mondo milioni di persone configurandosi come un grave problema umano, sociale, economico. In Italia l'interesse per questo problema (che riguarda il 20 per cento della popolazione attiva) e l'impegno per tentare di risolverlo non è recente; basti ricordare che l'Università di Milano istituì nel 1983, per prima al mondo, la Cattedra di Fisiopatologia e Terapia del Dolore sotto la direzione di Mario Tiengo e che già nel 1980 si tennero a Milano corsi di aggiornamento in terapia del dolore per i medici di famiglia. Oggi in molti ospedali italiani sono presenti i "Comitati Ospedale senza Dolore" istituiti il 24 Maggio 2001 in attuazione del progetto "Ospedale senza Dolore" proposto nel 1990 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Inoltre numerose Associazioni e/o Fondazioni istituite da medici specialisti in anestesia e rianimazione, clinici, neurologi, (AISD, NO-PAIN,

SICD, AILAD, ISAL) sono impegnate a diffondere la cultura della lotta al dolore intesa sia a far recepire ai pazienti il concetto secondo il quale non ci si deve rassegnare ma è doveroso rivendicare il diritto a essere liberati dal dolore, sia a contrastare l'oppiofobia di quei medici che ritengono l'uso degli oppioidi riservato ai soli malati terminali. Da molti anni quindi si persegue l'obiettivo dell'abolizione del dolore, attraverso i trattamenti oggi disponibili; quando l'abolizione non può essere ottenuta per mancanza di soluzioni adeguate, è necessario fare il possibile per il suo controllo, e non solo nei malati terminali, ma in qualsiasi situazione di sofferenza, dal postoperatorio a tutti i casi di dolore cronico. La realtà è che, nonostante l'esistenza di mezzi terapeutici farmacologici e/o strumentali per sconfiggere o controllare il dolore, pregiudizi, complicazioni burocratiche o addirittura riserve di tipo economico ne hanno frenato l'utilizzo. Si aggiunga che in questa lotta è piuttosto carente la pressione da parte dei diretti interessati in quanto la maggioranza dei pazienti (circa l'80 per cento secondo un'indagine condotta alcuni anni fa su un campione rappresentativo della popolazione adulta italiana), malgrado i tentativi di informazione, sembra ignorare l'esistenza di specialisti del dolore e delle strutture specializzate.

Questo contesto culturale e soprattutto il timore degli abusi o dell'instaurarsi di tossicodipendenze, hanno reso difficile e complicato legiferare sull'accesso alle terapie antidolorifiche che prevedano l'utilizzo degli oppiacei. Al riguardo, infatti, il maggiore ostacolo è rappresentato da alcune norme del "testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza" del 9 ottobre 1990, che prevede tra l'altro la necessità di un ricettario speciale per la prescrizione degli oppiacei. La modifica del "testo unico" nel 2001 con l'entrata in vigore delle "nuove norme per agevolare l'impiego di farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore", ha semplificato quelle norme favorendone l'utilizzo a scopo analgesico. Nella stessa direzione è stata molto importante l'ordinanza emanata nel 2009 dall'attuale Ministro Ferruccio Fazio: secondo questa ordinanza alcuni oppiacei non iniettabili e alcuni derivati della cannabis venivano spostati dalla tabella A alla tabella B, cioè ricollocati nelle diverse sezioni nelle quali essi sono distribuiti in relazione al decrescere del loro potenziale di abuso, in modo da potere utilizzare la ricetta ordinaria per la loro prescrizione. Oggi, nel 2010, il diritto dei pazienti a non soffrire e ad avere garantiti farmaci e assistenza diventa Legge dello Stato. La Legge, molto articolata (testo integrale a pag. 29), per la quale è stata stanziata una copertura

finanziaria, oltre a semplificare le regole per l'accesso ai farmaci antidolore, uniforma i criteri di trattamento e i tariffari; promuove la realizzazione di campagne di comunicazione per diffondere nell'opinione pubblica la cultura della lotta contro il dolore e il superamento del pregiudizio relativo all'utilizzazione di certi farmaci; attiva il progetto "Ospedale-Territorio senza dolore" per potenziare l'attività dei "Comitati Ospedale senza Dolore"; disciplina la formazione e l'aggiornamento del personale sanitario con specifici percorsi universitari e l'istituzione di master; istituisce un Osservatorio Nazionale permanente incaricato di redigere un rapporto annuale sull'andamento delle prescrizioni; dispone (art. 7), a garanzia dei pazienti, che negli ospedali il dolore sia monitorato sistematicamente come la pressione o la temperatura e che nella cartella clinica vengano riportati il tipo di dolore, la terapia impiegata e i risultati ottenuti. Viene quindi sancita per Legge la piena dignità nosologica del dolore come malattia vera e propria su cui intervenire con ogni mezzo possibile. Auguriamoci ora che l'iter attuativo della Legge che richiederà (non solo in termini economici) un grosso impegno del Ministero della Salute e il coinvolgimento delle Università e delle Amministrazioni Locali, non trovi intralci per una rapida realizzazione di tutti i provvedimenti previsti sia per la terapia del dolore sia per le cure palliative e gli "Hospice".

LA DECISIONE TERAPEUTICA NEL CONTINUUM DOLORE NOCICETTIVO-NEUROPATICO

THE THERAPEUTIC DECISION IN THE CONTINUUM NOCICEPTIVE-NEUROPATHIC PAIN

Guido Orlandini

Medicina del Dolore

Casa di Cura Santa Maria delle Grazie, Voghera (Pv)

RIASSUNTO

Premesso che il dolore dipende in ogni caso dal potenziale transmembrana di azione (PTA) nelle fibre nervose, oltre quelli classici (FANS e oppiacei), indipendentemente dal tipo patogenetico del dolore (nocicettivo-tessutale o non nocicettivo-neuropatico), possiamo considerare potenzialmente efficaci nel dolore e quindi "analgesici" tutti i farmaci con effetto anti-depolarizzante, polarizzante e combinato anti-depolarizzante e polarizzante. Questo spiega perché in particolari situazioni algologiche possono essere efficaci farmaci come gli antidepressivi, gli anticonvulsivi, gli antiaritmici e gli antiipertensivi (talvolta definiti "adiuvanti") che abitualmente sono usati per varie indicazioni cliniche al di fuori di quelle antalgiche.

Parole chiave

Dolore nocicettivo, dolore neuropatico, terapia

SUMMARY

Take that pain depends in each case on the transmembrane action potential (TAP) in nerve fibers, all drugs with anti-depolarizing, polarizing and combined anti-depolarizing and polarizing effects, can be considered potentially effective in pain and then "analgesics" regardless of the pathogenesis of pain (nociceptive or non-nociceptive-neuropathic).

This explains why, in certain situations, it may be effective in analgesia drugs such as antidepressants, anticonvulsants, antiarrhythmics and antihypertensives (sometimes called "adjuvants") that are usually used for other clinical indications.

Key words

Nociceptive pain, neuropathic pain, therapy

E' un luogo comune affermare che i "classici" analgesici (FANS e oppiacei) sono molto efficaci nel dolore nocicettivo e poco o per nulla in quello non nocicettivo (neuropatico) dove esercitano un'azione, peraltro modesta, i cosiddetti "adiuvanti" (antidepressivi triciclici, anticonvulsivi, antiaritmici, antipertensivi e antispastici). Dimenticando che, esclusi gli analgesici classici, gli altri farmaci che impieghiamo (tutti quelli ricordati prima) sono, per così dire, "presi a prestito" da altre indicazioni, e dimenticando, almeno per un momento, anche la distinzione fra dolore nocicettivo e neuropatico, prendiamo atto che il dolore dipende sempre dal potenziale transmembrana di azione (PTA) nelle fibre nervose. Premesso questo, da cui si deduce che, oltre quelli classici, possiamo considerare "analgesici" tutti i farmaci con effetto anti-depolarizzante, polarizzante e combinato anti-depolarizzante e polarizzante (*Tabella 1*), cerchiamo di capire quando, dove e perché funzionano questi farmaci.

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del sodio

I farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del sodio (*Figura 1*) "chiudendoli" sono gli anestetici locali (il cui prototipo è la lidocaina), un farmaco a essi correlato (la mexiletina) e gli anticonvulsivi (carbamazepina, oxacarbazepina, difenilidantoina e lamotrigina) che interagiscono con i canali ionotropi del sodio.

Gli anestetici locali sono sempre efficaci quando vengono impiegati per applicazione topica sui nocicettori (infiltrazione locale) o in corrispondenza delle fibre nervose (blocco

nervoso) mentre se sono usati per via sistemica, non raggiungendo concentrazioni perirecettoriali sufficientemente elevate, agiscono solo se i loro recettori (i canali ionici del sodio) sono "aperti" e quindi più recettivi (membrana depolarizzata) o sono aumentati di numero.^{1,2} Queste situazioni si verificano nel dolore neuropatico ma non in quello nocicettivo ed è per questo che gli anestetici locali per via sistemica possono essere efficaci nel dolore neuropatico ma non in quello nocicettivo. Non utilizzabili per applicazione topica, al pari degli anestetici locali, gli anticonvulsivi per via sistemica agiscono solo se i recettori specifici (i canali ionici del sodio) sono "aperti" o aumentati di numero: quindi, almeno alle dosi terapeutiche, non sono efficaci nel dolore nocicettivo e sono efficaci in presenza di

danno assonale (demielinizzazione e neuroma).

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio

I farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio (*Figura 2*) "chiudendoli" sono: guanetidina, fentolamina, gabapentin, pregabalin, ziconotide, ketamina e, indirettamente, i FANS.

La guanetidina è agonista competitivo nei confronti della noradrenalina sul recettore $\alpha 1$ -adrenergico e, rimuovendo l'effetto facilitatorio di quest'ultima, produce l'effetto inibitorio. La fentolamina è antagonista sul recettore $\alpha 1$ -adrenergico.³ Entrambi questi farmaci sono efficaci se i recettori $\alpha 1$ -adrenergici sono aumentati di numero e quindi nelle condizioni di ipereccitabilità dei no-

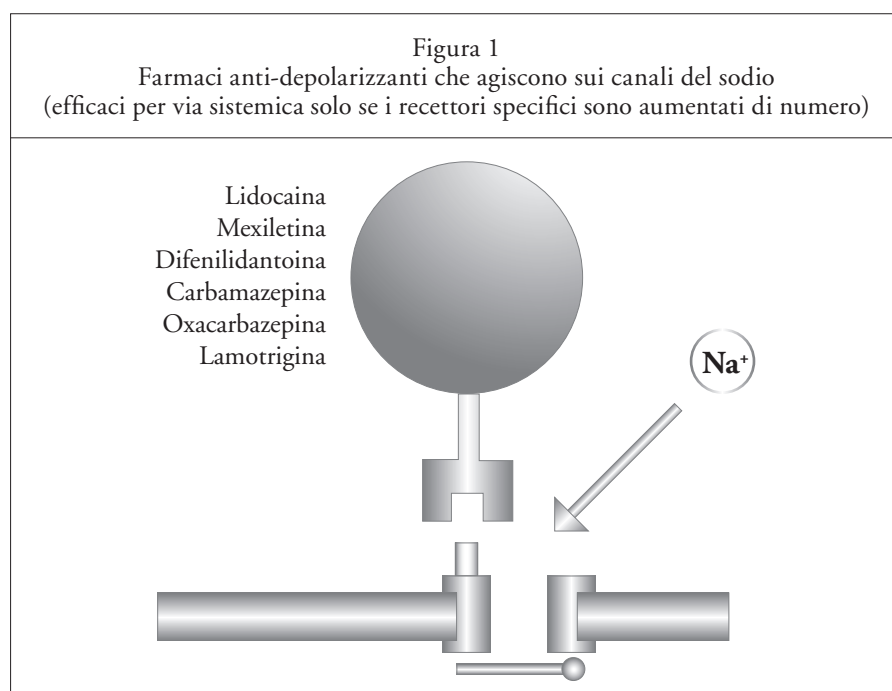


Tabella 1
 Schema riassuntivo dei farmaci anti-depolarizzanti, polarizzanti,
 anti-depolarizzanti/polarizzanti e correlazioni con i loro recettori

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del sodio

Lidocaina Mexiletina	Difenilidantoina Carbamazepina Oxacarbazepina Lamotrigina
<i>Recettori ionotropi del Na</i>	

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio

FANS	Guanetidina Fentolamina	Gabapentin Pregabalin Ziconotide	Ketamina
<i>PG-Recettore</i>	<i>Recettore α_1-adrenergico</i>	<i>Sito $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del Ca di tipo N</i>	<i>GABA-B-Recettore</i>

Farmaci polarizzanti

Midazolam	Tramadololo	Tiopentone	Propofol
	<i>GABA-A-Recettore</i>		

Farmaci anti-depolarizzanti e polarizzanti

Morfina	Amitriptilina	Clonidina	Baclofene
<i>Opiorecettore</i>	<i>Recettore serotoninergico</i>	<i>Recettore α_2-adrenergico</i>	<i>GABA-B-Recettore</i>

Tabella 2
 Amitriptilina è anti-depolarizzante sui canali del calcio
 e carbamazepina è anti-depolarizzante sui canali del sodio

<i>Carattere del dolore</i>		<i>Deficit sensitivo</i>	<i>Allodinia</i>	<i>Indirizzo farmacologico</i>
Uniforme	Aching-urente	Si	No	Amitriptilina
Parossistico	Disestesico-folgorante	No o lievi	Si	Carbamazepina

cicettori (dolore neuropatico da persistente ipereccitabilità dei nocicettori) e nel SMP.

Il gabapentin, il pregabalin e lo ziconotide (che interagiscono con il sito $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio di tipo N) sono efficaci quando i recettori specifici sono aumentati di numero come nel dolore neuropatico^{4,5} e, almeno teoricamente, quando sono sensibilizzati dalle prostaglandine come nel dolore nocicettivo da danno tissutale (infiammatorio). Si osservi che mentre nel dolore neuropatico possono agire solo questi farmaci, in quello nocicettivo-inflammatorio è clinicamente più rilevante l'effetto degli anti-prostaglandinici e, a mio avviso, è rocambolesco il tentativo di bloccare i canali del calcio mantenuti "aperti" dalle prostaglandine.

La ketamina che interagisce con

l'NMDA-recettore è efficace quando il dolore dipende dalla loro attivazione.

I FANS si comportano indirettamente da farmaci anti-depolarizzanti sui canali del calcio perchè bloccano la sintesi delle prostaglandine che, a loro volta, "aprono" questi canali producendo un effetto iperalgesico o proalgescico. Questi farmaci sono efficaci nel fisiologico dolore nocicettivo da danno tissutale (infiammatorio) promosso dalla sensibilizzazione dei nocicettori ad opera delle prostaglandine e inefficaci nel transient pain e nel dolore neuropatico che non dipende dalla sensibilizzazione dei nocicettori ad opera delle prostaglandine.

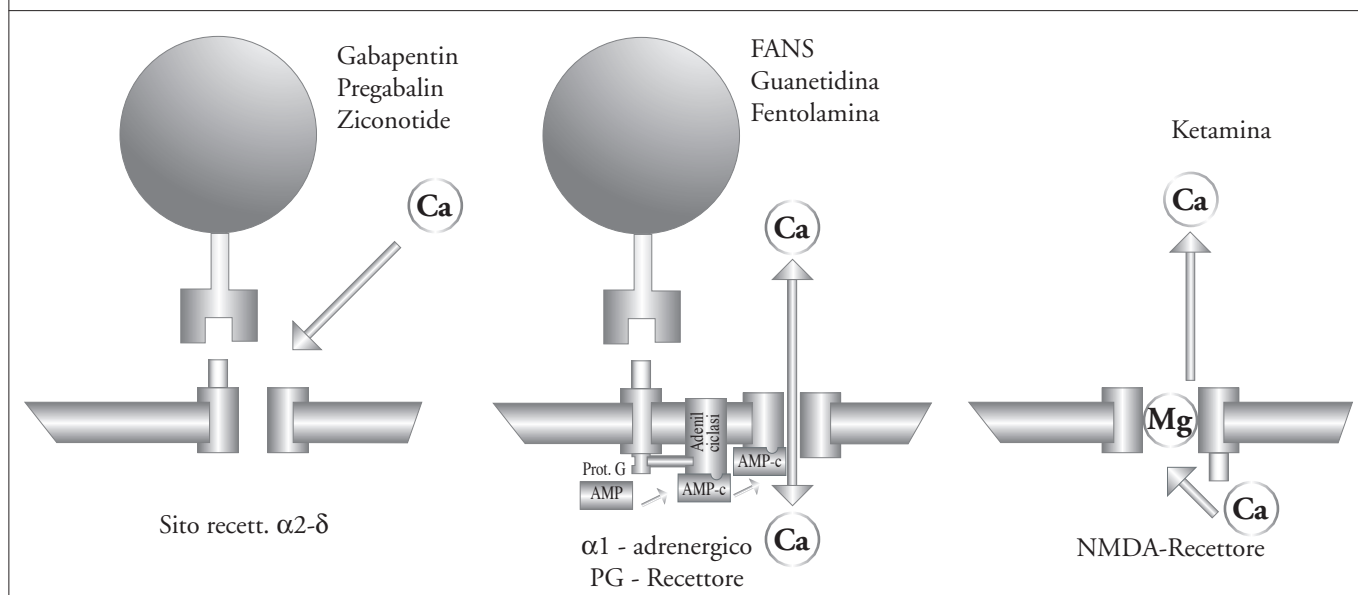
Farmaci polarizzanti

I farmaci polarizzanti che agiscono "aprendo" i canali del cloro (Figura 3) sono alcune benzodiazepine (specie il

midazolam), alcuni farmaci considerati impropriamente oppioidi deboli (il tramadolo), alcuni barbiturici impiegati come anestetici generali (il tiopentone) e un altro anestetico generale (il propofol) che chimicamente è un isopropilfenolo. Tutti questi farmaci sono agonisti dei GABA-A-recettori che aprono i canali del cloro. Farmaci con azione combinata anti-depolarizzante e polarizzante

Infine, appartengono alla categoria dei farmaci con effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante (Figura 4) che agiscono "chiudendo" i canali del calcio ed "aprendo" quelli del potassio i farmaci analgici per eccellenza, vale a dire gli oppiacei e in particolare la morfina, alcuni antidepressivi triciclici (in particolare l'amitriptilina), alcuni anti-ipertensivi (la clonidina) e alcuni antispastici (il

Figura 2
Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio



baclofene). La morfina e gli altri oppiacei interagiscono con gli oppioidi, l'amitriptilina interagisce con il recettore serotoninergico, la clonidina con il recettore $\alpha 2$ -adrenergico e il baclofene con il GABA-B-recettore. La morfina e gli altri oppiacei esercitano l'effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante interagendo con gli oppioidi e sono efficaci quando possono effettivamente interagire con essi e inefficaci quando il dolore dipende dall'attivazione delle fibre mieliniche dove non ci sono gli oppioidi.

L'amitriptilina esercita il suo effetto anti-depolarizzante e polarizzante indirettamente in quanto aumenta la disponibilità sinaptica della serotonina che, a sua volta, interagendo con lo specifico recettore "chiude" i canali del calcio ed "apre" quelli del potassio. Si noti che l'amitriptilina esercita un effetto simile a quello della morfina: pur meno marcato, quest'effetto è possibile nel dolore mediato dalle fibre mieliniche dove la morfina non può agire per carenza degli oppioidi.

La clonidina^{6,7} interagisce con il recettore $\alpha 2$ -adrenergico producendo un effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante: quest'effetto è simile a quello della morfina e, pur meno marcato, è possibile nelle condizioni dove quest'ultima non può agire per carenza degli oppioidi. Il baclofene interagisce con il GABA-B-recettore producendo un effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante: quest'effetto è simile a quello della morfina e, pur meno marcato, è possibile nelle condizioni dove quest'ultima non può agire per carenza degli oppioidi.

Figura 3
Farmaci polarizzanti

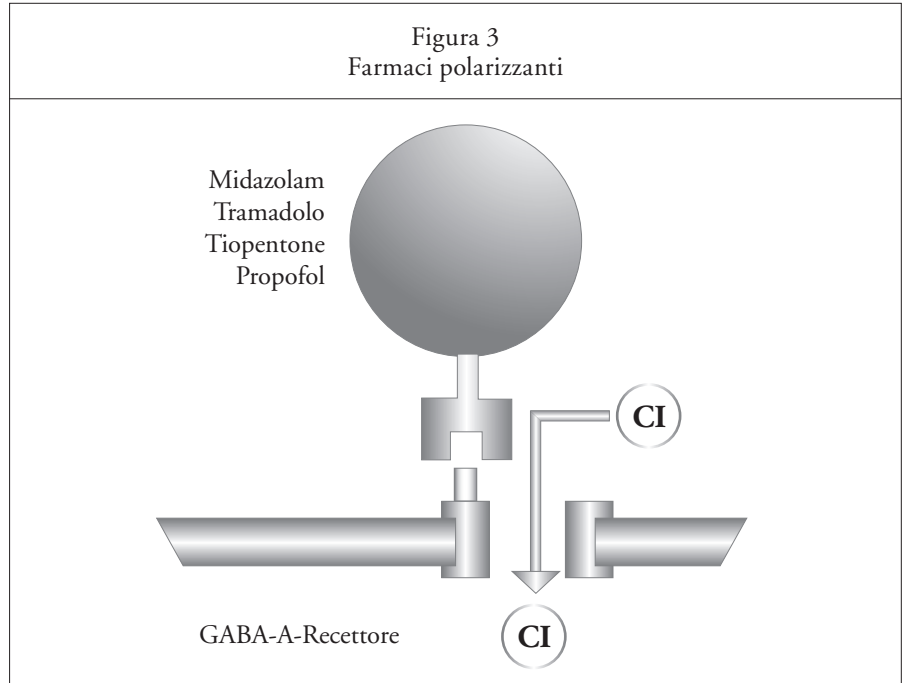
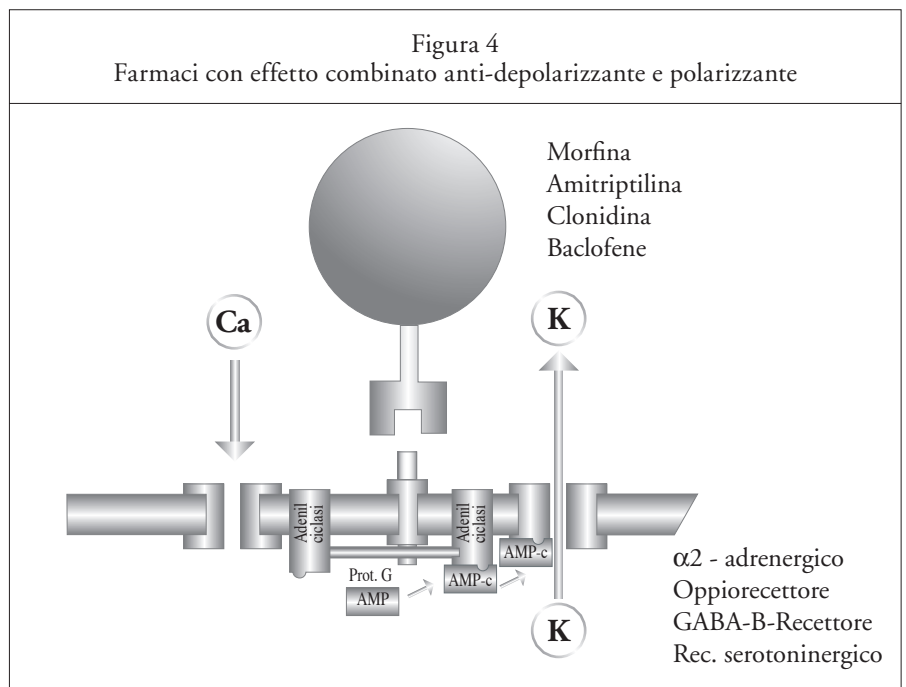


Figura 4
Farmaci con effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante



In definitiva, nel dolore neuropatico, in carenza di oppioidi, possono essere indicati l'amitriptilina, la clonidina e il baclofene che sono in grado di interagire con i canali ionici del calcio senza la mediazione degli oppioidi. Non c'è dubbio che, quando è possibile, l'interazione con gli oppioidi sia più efficace di quella con gli altri recettori ma quando la prima è impossibile non resta che il sia pure minore effetto mediato dalla seconda.

Dalle premesse teoriche alla pratica clinica

Se il dolore è nocicettivo, si può agire in due modi:

- a) bloccando l'attivazione dei nocicettori (agendo sui loro canali del sodio direttamente con la lidocaina o indirettamente riducendone l'eccitabilità indotta dalle prostaglandine - con un'azione sui canali del calcio di queste ultime impiegando i FANS - e dai prodotti della flogosi impiegando gli steroidi);
- b) bloccando la trasmissione sinaptica con la morfina.

Se il dolore è neuropatico, per decidere empiricamente quale farmaco impiegare è diventata prassi corrente accettare l'esperienza clinica che insegna che le sue diverse espressioni rispondono a farmaci di diversa categoria (Tabella 2). Cercando di passare dall'empirismo a un tentativo di deduzione scientifica, prendiamo in esame le seguenti considerazioni.

In generale, il dolore da demielinizzazione si associa a minimi deficit sensitivi e spesso ad allodinia, ha carattere parossistico disestesico se lieve e folgorante se grave. Poiché nei tratti demielinizzati sono aumentati i canali

del sodio, il dolore con questa espressività clinica risponde alla carbamazepina che è anti-depolarizzante sui canali del sodio. La patologia dell'assone che provoca il dolore da neuroma implica sia l'aumento dei canali del sodio nel neuroma con un dolore parossistico che richiede i farmaci anti-depolarizzanti sui canali del sodio (carbamazepina), sia la patologia della sinapsi (rimaneggiamento della DREZ e nuove connessioni sinaptiche da parte delle fibre A β) con il coinvolgimento dei canali del calcio che comporta un dolore uniforme e richiede i farmaci anti-depolarizzanti sui canali del calcio (amitriptilina).

Considerando, infine, alcune particolari situazioni cliniche, vediamo che:

- 1) la nevralgia del trigemino risponde ai farmaci anticonvulsivi, specie la carbamazepina, che sono anti-depolarizzanti sui canali del sodio perché dipende dall'iperattività riverberante delle fibre A δ e C presinaptiche con coinvolgimento dei canali del sodio;
- 2) nella nevralgia del trigemino i FANS non agiscono perché il dolore non dipende dalla sensibilizzazione dei nocicettori ad opera delle prostaglandine e la morfina non agisce sia perché non sono implicati i canali del calcio ma quelli del sodio e sia perché, come quello incident, il dolore è prodotto da boli di impulsi da parte non solo delle fibre C ma anche delle A δ ;
- 3) nel dolore da deafferentazione (associato a deficit sensitivi) si ha per la perdita dell'inibizione A β : quindi, il ruolo della sinapsi è importante, con coinvolgimento dei canali del calcio che comporta il carattere uniforme del dolore che risponde all'amitriptilina in quanto anti-depolarizzante sui canali del calcio.⁸⁻¹¹

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ragsdale DS, McPhee J, Scheuder T and Carterall WA. Common molecular determinants of local anaesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant block of voltage-gated Na⁺ channels. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 9270-9275.
- 2) George AL. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. The Journal of Clinical Investigation, 2005; 115: 1990-1999.
- 3) Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. Anesthesiology 1991; 74: 691-698.
- 4) Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, Orendacova J, Yaksh TL. Localization of N-Type Ca(2+) channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. Exp Brain Res 2002; 147: 546-463.
- 5) Suzuki R, Rahman W, Rygh LJ. Spinal-supraspinal serotonergic circuits regulating neuropathic pain and its treatment with gabapentin. Pain 2005; 117: 292-303.
- 6) Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. Anesthesiology 1989; 71: 640-646.
- 7) Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak SZ. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. Anesthesiology 1989; 71: 647-652.
- 8) Li HL, Galue A, Meadows L and Ragsdale DS. A molecular basis for the different local anesthetic affinities of resting versus open and inactivated states of the sodium channels. Molecular Pharmacology 1999; 55: 134-141.
- 9) Orlandini G. Chirurgia percutanea del dolore. Delfino Editore, Roma, in press.
- 10) Tomson T and Bertilsson L. Potent therapeutic effect of carbamazepine-10,11-epoxide in trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1984; 41: 598-601.
- 11) Tomson T, Tybring G, Bertilsson L, Ekblom K, Rane A. Carbamazepine in trigeminal neuralgia: clinical effects in relation to plasma-concentration. Ups J Med Sci 1980; Suppl 31: 45-46.

ESPERIENZE DI DOLORE SEVERO CRONICO BENIGNO TRATTATO CON ZICONOTIDE

SEVERE CHRONIC PAIN TREATED WITH ZICONOTIDE CLINICAL CASE

Luca Quadrino
Servizio di Anestesia,
Ospedale Alfredo Fiorini Terracina, Latina

RIASSUNTO

L'autore presenta alcuni casi di dolore cronico benigno trattati sino a ora con ziconotide. L'esperienza è iniziata circa due anni fa e a oggi tre pazienti sono in trattamento con riduzione importante della sintomatologia dolorosa (oltre il 50% del VAS iniziale) mentre altri tre sono usciti dal trattamento per inefficacia; è da sottolineare come, in tutti questi casi, erano risultati inefficaci altri trattamenti di neuromodulazione spinale.

Parole chiave

Ziconotide, dolore cronico benigno, infusione spinale

SUMMARY

The Author presents some cases where nonmalignant chronic pain patients were treated with ziconotide. The study started two years ago and at the moment three patients show important pain reduction (over 50% VAS) while the others left the study for the inefficacy of the treatment. The Author stresses that all these cases were unresponsive to other intrathecal neuromodulation treatments.

Key words

Ziconotide, chronic pain, spinal infusion

INTRODUZIONE

Ziconotide è un farmaco ad esclusivo uso intratecale per il trattamento del dolore severo cronico; un cono peptidico, equivalente sintetico di quello prodotto dal gasteropode marino *Conus Magus*, che agisce bloccando i canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo N nel canale spinale. È consentito l'esclusivo uso intraspinale per escludere gli effetti collaterali che questo meccanismo avrebbe a livello sistemico. Ziconotide è stato approvato per la gestione del dolore severo cronico benigno e oncologico. Gli effetti collaterali che si verificano con maggior frequenza a dosi elevate e somministrate con titolazione rapida, includono: nausea, vomito, confusione, ipotensione, ritenzione urinaria, nistagmo, sonnolenza.¹

Se in un primo momento la sua efficacia è stata provata particolarmente nel dolore neuropatico,^{2,3} le esperienze nel tempo hanno mostrato l'efficacia anche nel dolore oncologico severo⁴ in alternativa o a complemento dell'uso della morfina intratecale.⁵ E' consigliato un dosaggio iniziale pari o inferiore a 2.4 mcg/die e progressivi aumenti di 2.4 mcg/die ogni settimana sino a raggiungere la dose efficace.

MATERIALI E METODI

Nei casi presentati in questo studio si è praticata l'infusione intratecale di ziconotide, tramite device sottocute a flusso fisso (0.5 ml/die); la dose iniziale è sempre stata 2.4 mcgr/die con aumenti di dosaggio di circa 1 mcg/

die ogni 10-15 giorni, quindi con incrementi più lenti rispetto a quanto riportato in letteratura. Nei casi in cui si è ritenuto necessario associare l'oppiode, sia per sostituirlo a livello spinale sia per aggiungerlo alla terapia, questo è stato sempre somministrato per os.

CASO CLINICO 1

Paziente maschio di 86 anni, altezza cm 167 e peso 63 kg, affetto da dolore neuropatico severo agli arti inferiori per stenosi del canale (VAS 8), da parecchi mesi resistente a terapie convenzionali con steroidi anticonvulsivanti e oppioidi; non fumatore, nulla di rilevante all'anamnesi remota, con un quadro radiologico rachideo nella norma rispetto a età e costituzione. Nel marzo 2008 è stato impiantato il device e si è iniziata la terapia con ziconotide, mantenendo l'oppiode per os; l'aumento del dosaggio di ziconotide (a 5 mcg/die) riduceva il bisogno dell'oppiode sino a stabilizzare il dolore a un grado accettabile (VAS 2-3). A oggi, dopo 23 mesi di trattamento, sempre con lo stesso dosaggio e facendo uso saltuario di steroidi e oppioidi nei casi di recrudescenza e per periodi mai superiori a 20 giorni, il paziente non ha mai accusato effetti avversi che fossero sicuramente imputabili a ziconotide.

CASO CLINICO 2

Paziente donna di 70 anni, altezza cm 158, affetta da dolori severi perineali (VAS 9), già in trattamento con infusione spinale di morfina, marcaina

e clonidina con riduzione insoddisfacente del dolore (VAS 5-6).

La paziente ha inoltre eseguito un intervento chirurgico di ricostruzione in regione rettoanale, senza i risultati sperati.

Dopo la sospensione graduale di farmaci intratecali e terapia con oppioidi per via orale crescente sostitutiva, la paziente ha iniziato l'infusione di ziconotide intratecale; mentre si aumentavano i dosaggi del farmaco (aumenti di 1.2 mcg/die ogni 10/12 gg) si riduceva l'oppiode orale sino alla definitiva sospensione; a oggi, dopo oltre un anno di terapia, la paziente assume ziconotide 6 mcg/die, con soddisfacente riduzione del dolore (VAS 1-2).

Arrivata all'osservazione in condizioni generali molto debilitate, sottopeso in quanto si alimentava poco a causa dei dolori continui, oggi ha ripreso un'alimentazione normale, tanto da aumentare il peso di 15 kg e raggiungere quindi il peso ideale; conduce altresì una normale vita di relazione e non ha mai lamentato effetti avversi.

CASO CLINICO 3

Paziente donna, 72 anni, altezza cm 167, diabetica resistente a terapia insulinica sottocute con valori sempre alti della glicemia.

A seguito di intervento chirurgico per tumore desmoide della parete addominale, la paziente ha sviluppato sintomatologia dolorosa lombare e agli arti inferiori (VAS 8), resistente alle comuni terapie.

Nel 2007 le è stato impiantato un device a flusso fisso per infusione spinale di farmaci. Tuttavia, già a dosaggi

bassi di oppioidi, ha sviluppato effetti collaterali fastidiosi (ostinata stipsi) senza un controllo del dolore che si potesse considerare soddisfacente. Quindi a fine 2008 sospendeva l'infusione spinale di farmaci, cercando soluzioni alternative in altri centri.

Ritornata alla nostra osservazione da circa 4 mesi, ha iniziato l'infusione spinale di ziconotide, con un dosaggio di 2.4 mcg/die e lenti aumenti di dosaggio; a oggi riferisce una riduzione delle algie sia alla zona lombare che agli arti (VAS 4) con dosaggio 5.0 mcg/die. Non avendo presentato effetti collaterali, abbiamo in programma un ulteriore aumento delle dosi per ottenere un miglior controllo del dolore.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I casi esposti, in trattamento a oggi con soddisfazione, non sono gli unici in cui è stato testato l'uso di ziconotide.

Altri tre pazienti affetti da dolore severo cronico: una CPRS tipo 1 con storia di infusione di oppioidi, SCS midollare e periferica oltre a interventi chirurgici, tutto senza successo, non ha avuto benefici da ziconotide portato sino a concentrazioni di 12 mcg/die; così anche un caso di dolore agli arti inferiori per neuropatia post-erpetica lombare e un altro per FBSS, anch'esso già trattato senza successo con infusione intratecale di oppioidi, non hanno avuto benefici dall'uso di ziconotide.

E' evidente quindi come questo farmaco si stia rivelando come un utile farmaco intratecale, in aggiunta ad al-

tri, arricchendo le possibilità di sfruttare questa via di somministrazione, considerata tra le migliori soluzioni nel trattamento del dolore severo cronico.^{6,7}

Anche il rapporto costo beneficio si è dimostrato favorevole in studi condotti negli Stati Uniti d'America e nel Regno Unito⁸ rispetto ovviamente alle altre soluzioni più o meno efficaci o di supporto a pazienti con dolore severo.

Anche se il farmaco si è dimostrato efficace in certi casi e non in altri, i risultati indicano che ziconotide deve essere preso in considerazione come valida alternativa ad altri in uso per via intratecale; esso ha infatti mostrato potenza analgesica, pochi effetti collaterali se usato da mani esperte e assenza di effetti collaterali come la tolleranza e la dipendenza, che costituiscono gli effetti più fastidiosi quando si utilizza la morfina per l'infusione spinale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Smith HS and Deer TR. Safety and efficacy of intrathecal ziconotide in the management of severe chronic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009; 5: 521-534.
- 2) Rauck RL, Wallace MS, Burton AW, Kapural L, North JM. Intrathecal ziconotide for neuropathic pain: a review. *Pain Pract* 2009 (5): 327-337.
- 3) Deer TR, Kim C, Bowman R et al. Intrathecal ziconotide and opioid combination therapy for noncancer pain: an observational study. *Pain Physician* 2009; 12(4): E291-E296.
- 4) McDowell GC, Mitchell JW, Moore TD et al. The use of intrathecal ziconotide to manage refractory malignant pain: five case studies. *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e20737).
- 5) Brylawski R. Pain: ziconotide found effective alternative to opioids. *Oncology Times*: 2001; 23 (8): 49-51.
- 6) Kress HG, Simpson KH, Marchettini P, Ver Donck A, Varrassi G. Intrathecal therapy: what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Pract* 2009; (5): 338-347.
- 7) McGiven JG. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric and treatment* 2007; 3(1): 69-85.
- 8) Dewilde S, Verdian LL, Maclaine GD. Cost-effectiveness of ziconotide in intrathecal pain management for severe chronic pain patients in the UK. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(8): 2007-2019.

MONTRÉAL 2010

13TH WORLD CONGRESS ON PAIN

August 29 - September 2 - Montréal, Québec, Canada
Palais des congrès de Montréal

General Information

Terry J. Onustack, CMP Meetings and Education Manager, IASP
Tel: +1 206-283-0311, ext. 232 - Fax: +1 206-283-9403
Email: terry.onustack@iasp-pain.org

Congress Secretariat

JpDL Montreal, 1555 Peel Street, Suite 500, Montréal, QC H3A 3L8 Canada
Tel.: +1 514-287-9898 ext. 248 - Fax: +1 514-287-1248
Email: iasp2010@jpdL.com

CORSO AVANZATO TEORICO-PRATICO DI FISIOPATOLOGIA, SEMEIOTICA E TERAPIA DEL DOLORE

OSPEDALE SACRO CUORE, NEGRAR (VERONA)
CON IL PATROCINIO DELLA SICD

Sull'esperienza dello "storico" Corso avanzato realizzato da Guido Orlandini, a partire dal 2001, presso l'Ospedale di Tortona (Al), con la collaborazione di Gerardo Serra si propone ora una riedizione aggiornata presso l'Ospedale Sacro Cuore di Negrar (Verona). Si tratta di un Corso Teorico-Pratico rivolto agli algologi che desiderano approfondire le proprie conoscenze in tema di fisiopatologia del dolore e clinica algologica. L'algologia acquisterà la dignità di una specializzazione medica e s'inserirà nel panorama sanitario soltanto se, culturalmente e metodologicamente, includerà nel suo bagaglio culturale le fasi della procedura clinica comuni alle altre discipline: la diagnosi, la decisione terapeutica e l'esecuzione della terapia. Obiettivo del corso è di diffondere la metodologia clinica per porre la diagnosi in algologia, scegliere la terapia e attuarla nella convinzione che il compito primario dell'algologo (che non è più il "terapista del dolore") non sia soltanto "eseguire la terapia del dolore" ma anche "porre la diagnosi patogenetica del dolore" e "scegliere la cura". Il corso è rigorosamente a numero chiuso, riservato a 6 partecipanti. Si articola in 4 Seminari di 5 giorni intervallati di 3-4 mesi, comprendenti ciascuno un ciclo di lezioni e di esercitazioni pratiche in ambulatorio e in sala operatoria.

Guido Orlandini, Gerardo Serra

ELENCO DEI DOCENTI

Bevilacqua M. (Mestre)
Chisari S. (Catania)
Costa C. (Catania)
Della Volta G. (Brescia)
De Negri P. (Caserta)
Follini L. (Parma)
Giacopuzzi L. (Verona)
Gottin L. (Verona)
La Grua Marco (Prato)
Magarotto R. (Verona)
Manganotti (Verona)
Manduca S. (Piacenza)
Mameli S. (Cagliari)
Marchettini P. (Milano)
Micheli F. (Piacenza)
Molina E. (Parma)
Orlandini G. (Tortona)
Papa A. (Napoli)
Pari G. (Rimini)
Pinato G. (Mestre)
Ravaoli L. (Forlì)
Sabato A.F. (Roma)
Serra G. (Verona)

PROGRAMMA

Fisiopatologia del dolore

Da lunedì 20 a venerdì 24 settembre 2010

Semeiotica del dolore

Da lunedì 15 novembre a venerdì 19 novembre 2010

Tecniche antalgiche farmacologiche e neuromodulazione

Da lunedì 24 gennaio a venerdì 28 gennaio 2011

Tecniche antalgiche neurolesive

Da lunedì 7 marzo a venerdì 11 marzo 2011

Informazioni generali

*Costo di partecipazione: Euro 3500,00
inclusi la colazione di lavoro, il coffee break,
la cena sociale il giovedì sera di ogni seminario.
Per informazioni generali e per ricevere il
programma dettagliato: guido.orlandini50@gmail.com*

LA FISICA QUANTISTICA TRA COSCIENZA E DOLORE

QUANTUM PHYSICS BETWEEN CONSCIOUSNESS AND PAIN

Germana Pareti

Dipartimento di Filosofia, Università di Torino

RIASSUNTO

La presente rassegna si propone di illustrare alcuni contributi emersi nel corso di recenti convegni dedicati alla trattazione del dolore in ambito neurofisiologico, nel quadro di una più ampia discussione sulla coscienza tra filosofi e neuroscienziati. In questi seminari si è fatto di frequente appello all'applicazione di principi della meccanica quantistica, mutuata dalla teoria che John Eccles aveva elaborato a fondamento dell'approccio interazionistico condiviso con il filosofo austriaco Karl Popper. Nel caso del dolore psicogeno, non sono mancati i riferimenti alla teoria del caos e dei sistemi complessi, e si sono esplorate le basi neurobiologiche della nocicezione, mostrando il legame sempre più stretto tra sviluppi farmacologici e trattamenti psicoterapeutici. Infine, sono state trattate le alterazioni biochimiche a carico di neuroni e piastrine che avrebbero un ruolo importante nella percezione del dolore e persino nella depressione. A questo proposito, le applicazioni della fisica quantistica si accorderebbero con i presupposti della teoria della sincronia oscillatoria mettendo capo a un'immagine della coscienza quale "pilota conscio", che in passato aveva goduto di un certo successo anche in filosofia della mente.

Parole chiave

Fisica quantistica, coscienza, dolore, Eccles, Hameroff

SUMMARY

This review aims at illustrating the contributes of some symposia to the debate on pain and consciousness. The application of quantum mechanics to the study of mind gave rise to a discussion between philosophers and neuroscientists. In particular, in the 80's, John Eccles developed a "dendron theory" to support the interactionist dualism proposed by the Austrian philosopher K. Popper. Embracing an alike probabilistic point of view, psychogenic pain may be elucidated recurring to the concepts of chaos and complex systems. Furthermore, pharmacological and psychoterapeutic approaches are associated to explore the physical correlates of the nociception, and the theory of the oscillatory synchrony corroborates the quantum physics in order to outline the idea of a "conscious pilot", which some years ago had also been successful in philosophy of mind.

Key words

Quantum physics, consciousness, pain, Eccles, Hameroff

INTRODUZIONE

Di recente è ricomparso in alcuni convegni un binomio apparentemente obsoleto, ma che aveva a suo tempo suscitato un certo interesse. Si tratta dell'accostamento tra la coscienza e la fisica dei quanti. In particolare, nel convegno "Pain and Psychopathology", tenutosi a novembre 2008 a Milano, sede satellite del congresso mondiale dedicato al dolore, si è affrontato soprattutto il dolore psicogeno, sotto svariati punti di vista, praticati dai neuroscienziati (psicoterapeuti compresi), ma anche dai filosofi.

È ovvio che, quando si tratta questo argomento, i filosofi si sentano direttamente coinvolti, soprattutto coloro che si occupano di teorie delle emozioni o che, ispirati al "secondo" Wittgenstein, ispezionano le "espressioni di dolore". In questi simposi si è correlata l'insorgenza del dolore con la coscienza, vedendo nel primo una spia o quantomeno una via d'accesso alla seconda; tuttavia, il ricorso a una disciplina forte (la fisica dei quanti) nella disamina di temi un tempo di pertinenza filosofica, continua a destare perplessità alla luce di risultati sovente oscuri per la loro complessità. In un primo momento, l'intervento della fisica quantistica nello studio della coscienza aveva catturato l'interesse specialmente degli anestesisti, i quali hanno a che fare col venir meno e il conseguente recupero della coscienza; ma successivamente se ne sono impadroniti scienziati di varia provenienza, non ultimi i biochimici, che si propongono di trovare un fondamento biologico all'applicazione del modello quantistico in psichiatria.

ECCLES, MENTE E PROBABILITÀ

Un richiamo alla fisica dei quanti nell'indagine sulla coscienza è costituito dall'interazionismo emergentista di John Eccles, su cui a Milano è intervenuto S. Leoni. A sostegno di questa concezione Eccles formulava una visione dualistica del rapporto tra mente e cervello, tesi che ancor oggi è oggetto di qualche residua discussione tra filosofi e scienziati nell'ambito della *body-mind question*, ove il nome di Eccles ricorre più di quanto non venga citato nei simposi storico-medici per il suo contributo alla trasmissione sinaptica. Come rilevò Piergiorgio Strata, Eccles - «fervente credente in Dio e nel soprannaturale» - escogitò un'ipotesi che non ebbe accoglienza da parte della comunità scientifica e neppure in ambito filosofico, in quanto non corroborata da adeguate conferme sperimentali.

Eccles aveva introdotto l'idea di una "struttura di collegamento", attraverso la quale la mente invierebbe i suoi messaggi al cervello, e viceversa. La mente non sarebbe «in contatto» con i singoli neuroni, bensì con moduli, i cosiddetti "dendroni" formati da gruppi neuronali della neocorteccia, o meglio dalle terminazioni dendritiche di popolazioni cellulari che si raggruppano insieme. Sarebbe la mente stessa a selezionare i moduli con i quali interagire, in uno scambio di impulsi con i dendroni. Una valida sponda a sostegno di questa concezione si ritrova nella teoria dei tre mondi elaborata da Eccles con Karl Popper.¹ Infatti il substrato dell'interazione, cioè la sottopopolazione neocorticale dei dendroni, è parte del Mondo 1.

Nel Mondo 2 risiederebbero invece le corrispettive unità mentali, cioè gli "psiconi", associati in una sorta di sovrapposizione con le corrispondenti strutture corticali dei dendroni. La neocorteccia avrebbe a disposizione quaranta milioni di dendroni, che associati ai rispettivi psiconi, metterebbero capo ciascuno alla propria caratteristica esperienza unitaria. Il meccanismo dell'interazione avrebbe luogo nelle sinapsi tra i dendroni, e in questo modo, operando su campi quantistici di probabilità, la mente influirebbe sull'esocitosi, processo di secrezione cellulare che in questo caso veniva riferito alla cellula nervosa. Propagandosi fino alla terminazione assonica, l'impulso provocherebbe a mo' di innesco l'esocitosi al bottone presinaptico, cioè l'apertura di un canale nella membrana presinaptica e la conseguente liberazione di un neurotrasmettitore. È qui che interviene il fondamento probabilistico della fisica dei quanti: la probabilità da parte di un'intenzione mentale di selezionare per l'esocitosi una vescicola già in posizione nella griglia vescicolare presinaptica nel microsito della membrana, calcolata sulla base del principio di incertezza di Heisenberg, sarebbe di gran lunga inferiore a 1.

Si evince allora come una teoria filosofica interazionistica poggi sull'idea di un'azione mentale a carico di un processo fisiologico essenziale per la sopravvivenza cellulare, nella fattispecie il rilascio del contenuto di un neurotrasmettitore di una vescicola presinaptica sollecitato dal sopraggiungere di un impulso nervoso.

Ma la condizione predisponente, cioè la bassa probabilità di controllare l'emissione del contenuto chi-

mico da parte della griglia vescicolare presinaptica, verrebbe a coincidere con un microsito di eventi mentali, paragonabile ai campi probabilistici della meccanica quantistica. Secondo Eccles, la coscienza si manifesta per mezzo delle intenzioni, e le conseguenti azioni volontarie si realizzano con l'aumento della probabilità delle emissioni vescicolari in migliaia di sinapsi tra le cellule corticali.

Quando però è il momento di esprimere in termini fisico-matematici i fondamenti teorici a sostegno di questa ipotesi, sorgono i problemi. Non basta osservare che il suo impiego ha consentito di superare il determinismo della fisica classica, colpevole di cristallizzare i due mondi in uno stato di incomunicabilità.

Nei primi anni Novanta, Friedrich Beck, un fisico di Darmstadt, aveva formulato un modello meccanico, ispirato a un processo di penetrazione (tunneling) di una quasi-particella attraverso una barriera, per spiegare in modo realistico l'esocitosi sinaptica.² In questo modo, la proposta di Eccles e Beck mirava a correlare la bassa probabilità dell'esocitosi prodotta da un impulso nervoso con il risultato di uno stato cerebrale che, pur contemplando la possibilità delle due condizioni - di esocitosi e non-esocitosi - secondo il principio di indeterminazione di Heisenberg, concedeva al potere volizionale della mente di influire sugli stati cerebrali provocando un collasso quantico e aumentando così la probabilità dell'esocitosi.

Meno macchinoso appare invece il raffronto tra Eccles e Jung, che fa leva sul carattere dell'unicità individuale, propugnato da entrambi i pensatori. Lungo questa prospettiva prevale

allora l'orientamento umanistico del dualismo ecclesiano, volto, in chiave apertamente antiriduzionistica, alla ricerca del senso della vita, attuata grazie alla realizzazione di un programma di formazione personale che accompagna l'essere umano fin dalla nascita.

IL DOLORE: UNA SPIA NELLA COSCIENZA

L'intervento della fisica dei quanti applicata alla coscienza non è però soltanto un'eredità impegnativa della concezione ecclesiana. In ambito neurologico, il ricorso alla fisica quantistica e alle teorie dei sistemi caotici nell'interpretazione delle funzioni del sistema nervoso è sembrato un mezzo per superare la presunta "insostenibile" dicotomia cartesiana tra corpo e mente.³

Le stesse metodiche di *neuroimaging* nonché l'ipnosi concorrono a far apparire sfumati i confini tra gli eventi reali percepiti e quelli soltanto immaginati. Sotto questo aspetto non fa eccezione il dolore nelle sue svariate forme: dal dolore reale, somatico, a quello psicogeno, inspiegabile perché apparentemente privo di correlati organici. Su questo fronte, riduzionismo e dualismo risultano egualmente inefficaci, in quanto, applicato al dolore, il modello del "doppio stato" (fisico e mentale, somatico e psicogeno) rivela «insuperabili limiti epistemologici», i cui effetti negativi ricadono in ambito algologico, diagnostico e clinico, laddove sono necessarie classificazioni e categorie nosografiche.

Interpretando il "dolore come sistema complesso" si supera il modello bio-

medico fondato sulla causalità lineare, responsabile della contrapposizione tra dolore somatico e dolore psicogeno. In sua vece si invoca il principio probabilistico che individua il dolore in termini di "eventi" che possono assumere funzioni d'onda, variabili nel tempo, e «la cui configurazione morfo-funzionale presenta una probabilità di evenienza, contingente nel tempo».

Il continuo mutamento della vita riflette la natura duale della materia, della luce e, in genere, di tutte le radiazioni elettromagnetiche, che si manifestano sia come particelle sia come onde. A questo flusso ininterrotto da uno stato all'altro non si sottrae il dolore, che si configura come «uno spettro di continuità», dove alle due estremità si situerebbero il dolore fisico puro e quello psicogeno, altrettanto puro.

Ma questi sono eventi statisticamente insignificanti, eccezionalmente rari, poiché la quasi totalità dei pazienti si situa nella parte mediana della cupola gaussiana. Dentro questa campana gli eventi fisici e mentali si intrecciano «con un differenziale di probabilità variabile», in funzione del quale si determina il "peso" somatico o psicogeno, secondo il punto in cui si colloca l'evento doloroso lungo un continuum. Alla visione "duale" (dolore somatico/dolore psicologico) si sostituirebbe pertanto una diagnostica per probabilità, attenta alle posizioni intermedie delle varie forme algiche. Più che il sintomo doloroso, ora desta interesse la relazione "paziente-che-soffre", che si articola come un sistema di molteplici componenti, dalla percezione alla comunicazione dello stato.

IL DOLORE COME SISTEMA COMPLESSO

Per arrivare all'interpretazione del dolore come sistema complesso alcuni neurofisiologi hanno rivisitato l'idea del sistema nervoso centrale quale "neurocaos". Era stato Walter Freeman, oltre due decenni fa, a ipotizzare l'idea di un'attività cerebrale dinamica e caotica, caratterizzata da popolazioni cellulari i cui neuroni si coordinano in un comportamento integrato, ma possono anche passare rapidamente da una combinazione all'altra, dando origine a nuovi assemblaggi, impegnati in altri compiti percettivi.⁴ Freeman aveva elaborato un modello dell'attività neuronale, secondo il quale la percezione ripetuta di uno stimolo odoroso metteva capo in primo luogo alla formazione di una popolazione neuronale, la cui attività di interazione sinaptica induceva l'emergere di un cambiamento di stato dell'intero bulbo olfattivo. L'informazione espressa dai singoli neuroni si "disseminava" in un'attività integrata e distribuita sull'intera struttura corticale olfattiva. Questo modello era esprimibile matematicamente nei termini di una collezione di attrattori caotici, nel senso che l'attività bulbare era paragonabile a quella di un sistema dinamico che evolve verso un attrattore, cioè verso una porzione dello spazio dove convergono le sue traiettorie, ma che in questo caso ha una struttura "strana", irregolare. Infatti le onde dell'attività cerebrale registrate con EEG erano visualizzabili con la grafica di un computer come traiettorie di un modello dinamico, fluttuanti nello

spazio aperiodicamente per forma e grandezza. Passando dal modello alla struttura biologica, Freeman ipotizzava che il processo percettivo corrispondesse a un brusco cambiamento o "balzo esplosivo" del sistema dinamico dal "bacino" di un attrattore a quello di un altro. Una serie di modelli di neurodinamica corticale non lineare mirava a studiare le proprietà della corteccia impegnata in compiti percettivi, nei vari stati di consapevolezza e di intenzionalità, e nei processi emotivi. Di qui il passo ai correlati neurali della coscienza era breve. E da quel momento non solo il caos è parso come «un possibile codice neuronale» a spiegazione delle funzioni corticali, ma l'ipotesi dei sistemi dinamici non lineari ha cominciato ad applicarsi anche alla trattazione di malattie "dinamiche", quali l'epilessia e altre patologie cerebrali, arrivando a comprendere il dolore.⁵

DOLORE E PSICHE

Si sostiene che nulla più del dolore sveli l'enigma della mente, o meglio «il misterioso salto dalla mente al corpo». In tal senso depongono la sua collocazione, sul crinale tra soma e psiche, e la sua struttura multifattoriale, le cui componenti sono codificate da aree corticali differenti secondo il prevalere degli aspetti sensoriali, motivazionali e affettivi o cognitivi e valutativi. Con il *neuroimaging* funzionale è stato possibile distinguere l'attivazione della corteccia somatosensoriale primaria (laddove prevale la componente sensoriale) da quella del cingolo anteriore (nel caso della componente emotiva). Quest'ultima,

definita una vera e propria interfaccia tra emozione e cognizione, sembra poter esser suddivisa tra una porzione rostrale che attribuisce significato affettivo agli stimoli interni ed esterni, e una regione caudale che codifica i contenuti cognitivi, valutativi e di selezione delle risposte. Eppure molti neurofisiologi sono convinti che il dolore psicogeno sia elaborato nelle stesse regioni che trattano anche il dolore somatico, e che la percezione del dolore possa colorarsi di un contenuto semantico, secondo come se lo rappresenta il paziente, in base alle sue personalità, storia e cultura, in maniera corporea o psichica. Ma talvolta accade che il dolore possa cronicizzarsi. Su questi aspetti, osserva Alberto Panerai («Neuropsychopharmacology of Psychogenic Pain») lavorano da tempo i farmacologi, impegnati a trattare i neurotrasmettitori con antidepressivi che intervengono a modulare i sistemi nelle aree coinvolte, situate nei pressi del giro del cingolo. Se la percezione del dolore è inserita nella vita emotiva, chi non sa esprimere il dolore psichico lo trasforma in somatico. E su questo fronte operano diversi scienziati dell'Università di Torino, tra i quali il neurologo Franco Mongini nel campo della lotta contro le cefalee e il dolore facciale («Psychogenic Aspects of Head Pain»), e il neurofisiologo Fabrizio Benedetti, che da anni si occupa degli effetti del placebo e del nocebo, meccanismi fondamentali per lo studio del dolore e dell'analgia («Placebo and Nocebo Modulation of Pain»). Se gli eventi mentali indotti dalla somministrazione del placebo riescono ad attivare meccanismi neurobiologici simili a quelli messi in

atto da droghe e farmaci, forse esiste una similarità tra effetti psicologici e sociali da un lato, e farmacodinamici dall'altro. E sul versante opposto, anche le semplici suggestioni verbali negative con cui si avverte il paziente che il suo dolore si intensificherà, o che non riceverà più il suo antidolorifico, sembrano indurre un'ansietà anticipatoria circa il prossimo aumento del dolore. L'ansia indotta verbalmente a sua volta stimolerebbe l'attivazione della colecistochinina, un neurotrasmettitore che, oltre a modulare il senso di sazietà, si rivela fondamentale per la nocicezione e il comportamento ansiogeno. Molte di queste idee che erano state anticipate da William James nel celebre, ma controverso, saggio sull'emozione, ora assumono una coloritura diversa, perché si rivelano fondate sulla biochimica. A seguito di queste scoperte si prospettano scenari suggestivi circa l'applicazione di nuove strategie terapeutiche che fanno leva sul ruolo della cognizione in risposta alle terapie. Il lapidario Michael Balint aveva asserito che il farmaco che il medico somministra di più e meglio è proprio se stesso: dunque, aspettative e fiducia sono essenziali nel processo di guarigione. Ma Balint aveva anche avvertito che esistono pazienti i quali investono tutto nella malattia e specialmente nel loro comportamento di dolore, e che pertanto non desiderano affatto guarire, perché in tal caso non resterebbe loro più nulla. Qui intervengono i "medici del dolore", i quali, come Marco Lacerenza («Pain and Psychogenic Pain: the Clinical Point-of-view»), legittimando le condizioni di sofferenza, cercano di indurre il paziente a spostare il locus

del controllo, che deve tornare a essere "interno", compreso e accettato, in un percorso in cui si intrecciano credenze, intenzioni, motivazioni nei confronti delle cure e aspettative di guarigione. È questo un vocabolario che ricorda da vicino il lessico e la sintassi delle *Ricerche filosofiche* di Wittgenstein, con la variante che ora è la sofferenza a cementare l'unità tra mente e corpo.

Se il dolore è una sorta di contenitore a più significati, per maneggiarlo non si disdegnano neppure ipnosi e tecniche di *mindfulness*, che funzionerebbero non solo a scopo di psicoterapia, ma anche per gettar luce sulla fisiologia del sistema nervoso centrale. Con l'impiego dell'ipnosi pare accertato che si attivino le stesse aree corticali che si innescano nel caso della percezione reale, e ancora una volta diventa meno netto il confine tra realtà e illusione. Ma si dovrà anche tener conto dell'immagine che la sofferenza ha assunto nella società occidentale, anelante a esser liberata in fretta dal malessere, in una sorta di anestesia affettivo-sensoriale. Perciò nell'evoluzione, o meglio nell'involuzione del concetto di dolore, c'è chi ha intravisto un cambiamento concettuale: dall'idea di nucleo significante-noumeno a quella di fenomeno, cioè di spia o persino epifenomeno di una condizione, della quale, tuttavia, nel caso del dolore psicogeno non esiste correlato organico patologico. Ma se da una parte l'idea di un dolore *disembodied* mina il modello classico, di tipo causale, della malattia, dall'altra, non pare sostenibile neppure la contrapposizione rigida tra somatico e psicogeno. E qui tornerebbe nuovamente utile la teoria di Eccles-Pop-

per, secondo la quale il Mondo 2 e il Mondo 3 rappresentano rispettivamente l'insieme delle esperienze non soltanto percettive, ma anche di dolore ed emozionali, i ricordi, gli stati psichici che formano la trama del Sé, e il mondo della cultura in tutte le sue espressioni, dai contenuti oggettivi del pensiero alle teorie, alle opere artistiche e letterarie. All'intersezione tra l'elaborazione degli stimoli esterni e interni si collocherebbe quel "differenziale di probabilità quantistica", che riorganizza il dolore come un sistema circolare a partire dal momento percettivo, cui fanno seguito la sofferenza e il comportamento del dolore e infine la comunicazione.³

Neuroni, piastrine e quanti

Pare assodato che, più che sui risultati di analisi biologiche oggettive, le diagnosi psichiatriche poggino sull'esperienza clinica dello specialista. Questa potrebbe però essere corroborata da un approccio biochimico attento alle differenti componenti neurochimiche presenti in certe forme di patologie mentali. Secondo questa impostazione, un ruolo fondamentale rivestirebbero le piastrine e, in particolare, l'alterazione della concentrazione di alcuni acidi grassi presenti in questi elementi del sangue a lungo studiati in animali da laboratorio, i cui stati depressivi non erano indotti artificialmente, ma erano probabilmente presenti fin dalla nascita. L'avvio a questo indirizzo di ricerca era stato impartito da studi che in passato avevano avanzato l'ipotesi di un fondamento genetico per certe forme di depressione, riconducibili a un'accentuata attività di metilazione del DNA: si era accertato nei soggetti

suicidi per depressione l'incremento di questo processo, che consiste in una modificazione epigenetica volta a "silenziare" l'espressione di un gene "indesiderato". Probabilmente il gene soppresso in questi casi aveva il ruolo di un recettore chimico fondamentale nella regolazione del comportamento. Ora l'impostazione genetica che individua a monte un errore di riprogrammazione ha ispirato anche l'indagine sugli acidi grassi degli elementi del sangue, a proposito dei quali è emerso che nei pazienti depressi si evidenzerebbe un differente grado di saturazione della membrana cellulare, e in particolare un livello elevato di fluidità della membrana rispetto a quella dei soggetti normali. L'attenzione dei biochimici si è soffermata su quei microdomini della membrana plasmatica nei quali la concentrazione dei componenti, e soprattutto delle proteine, differisce dal resto della membrana; la localizzazione di questi microdomini nelle piastrine è stata intesa come un probabile biomarcatore della depressione e di altre alterazioni neurologiche e psichiatriche. Nella composizione critica della membrana delle piastrine sembra avere un ruolo di spicco una proteina del gruppo G, la Gs-alpha. Per discutere sulla validità del metodo che attraverso l'analisi delle piastrine consente di individuare i soggetti inclini alla depressione, Massimo Cocchi e Lucio Tonello (un ingegnere che ha realizzato un software per mettere in relazione il livello degli acidi grassi con lo stato depressivo - oltre che ischemico - nei soggetti predisposti) hanno invitato presso il Centro di biologia molecolare di Bologna Kary Mullis e Mark Rasenick. Mentre quest'ultimo

è il direttore del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Chicago, Mullis è uno scienziato famoso, oltre che per le sue eccentricità, soprattutto per la scoperta della reazione polimerasica a catena che gli è valsa il premio Nobel nel 1993.

Tra Cocchi e Mullis è nata una collaborazione che li ha condotti a condividere l'idea che svariate patologie psichiatriche, tra cui la depressione maggiore, sarebbero da correlarsi con alterazioni a livello molecolare a carico non solo dei neuroni, ma anche del sangue, in particolare nel citoscheletro delle piastrine.⁶ Ed è a questo punto che il discorso si estende alla coscienza. Infatti, la proteina "incriminata" del gruppo G non solo avrebbe un ruolo di primo piano nella sintesi proteica del ribosoma, ma costituirebbe anche un componente importante della tubulina. Questa è la proteina i cui filamenti costituiscono i microtubuli, che a loro volta compongono il citoscheletro, cioè la struttura interna della cellula. È noto che i microtubuli non sono semplici costituenti del citoscheletro, ma che nei neuroni assumono funzioni di propagazione dei segnali e intervengono nelle sinapsi. Su queste strutture aveva richiamato l'attenzione Stuart Hameroff, allorché negli anni Novanta con la collaborazione del fisico matematico inglese Roger Penrose, aveva formulato la teoria della "riduzione oggettiva orchestrata" della coscienza, basata sull'idea che gli anestetici inducono la perdita di coscienza inibendo le deboli forze di interazione nei dimeri di tubulina presenti nei neuroni e interferendo con i passaggi di elettroni. Nelle cellule nervose e specialmente nelle terminazioni dei

dendriti, i dimeri di tubulina sarebbero però in grado di conservare uno stato di sovrapposizione quantica coerente, cioè un'onda di possibili localizzazioni presenti tutte nello stesso tempo («stati quantici di possibilità inconscie») fino al raggiungimento di una data soglia di riduzione oggettiva in cui la funzione d'onda collassa, secondo il principio di indeterminazione che correla l'energia quantica delle proteine di tubulina in sovrapposizione con il rapporto tra la costante di Planck e il tempo in cui si presenta il momento conscio. In questo collasso si configurerebbe l'emergere della coscienza, il cui flusso consiste nella somma dei singoli momenti di collasso, e cioè in una cascata di eventi di riduzione oggettiva "orchestrata", in quanto guidata e accordata dal processo con il quale le proteine associate ai microtubuli (MAP) dirigono l'attività quantica dei microtubuli.⁸

Sfrondate dal rivestimento della teoria quantistica, anche queste tesi riecheggiano posizioni filosofiche già praticate. Innanzitutto la presunta inseparabilità tra gli stati di consapevolezza e di non-consapevolezza sulla quale recentemente insiste Hameroff allude alla teoria dello stato centrale del materialista australiano David Armstrong: «la coscienza... non è nient'altro che la percezione o consapevolezza dello stato della nostra mente. Il guidatore in stato di automatismo percepisce la strada, o ne è consapevole: se così non fosse, l'auto finirebbe nel fosso».⁸

Anche per Hameroff, quando guidiamo o camminiamo apparentemente in trance, funziona solo il pilota automatico; ma non appena qualcosa interviene a modificare la scena visiva,

ecco che la coscienza assume il controllo della situazione. Allorquando si ricade nella routine, il pilota automatico riprende il sopravvento.

L'anestesiologo ritiene che gli stati consci non siano separabili da quelli inconsci, ma che si tratti di un unico processo di computazione neuronale, al quale può accompagnarsi un carattere fuggevole che reca con sé l'esperienza conscia e la capacità decisionale. La coscienza presuppone probabilmente un'attività neuronale collettiva che, dispiegandosi per tutto il cervello, mette capo a un accordo, riuscendo anche a farsi carico delle funzioni del pilota automatico inconscio.^{9,10}

Con queste idee Hameroff aveva tutte le carte in regola per entrare a far parte di quella folta schiera di neuroscienziati desiderosi di colmare lo iato tra fenomenico e neuronale. Un meccanismo utile a questo fine si intravede nella sincronia delle onde gamma rilevabile sull'intera corteccia cerebrale, a cui Hameroff attribuisce il ruolo di miglior correlato misurabile della coscienza. Nei primi anni Novanta, la sincronizzazione oscillatoria era stata ipotizzata su basi sperimentali relativamente solide riguardo al sistema visivo, uditivo e olfattivo da parte di alcuni gruppi di neurofisiologi, tra i quali aveva spicco quello del Max-Planck di Francoforte s.M. guidato da Wolf Singer.

Tuttavia, secondo Hameroff, l'attività gamma non sarebbe espressa dai singoli neuroni o dalle popolazioni neuronali corticali delle aree sensomotorie attivate dalla stimolazione, bensì da circuiti periferici di blocchi neuronali connessi tra loro per mezzo di sinapsi elettriche, o più precisamen-

te da giunzioni connettenti. Questi neuroni interconnessi sarebbero un sottoinsieme del sincizio descritto oltre un secolo fa da Camillo Golgi. Più specificatamente, i processi consci di livello superiore che si esplicano all'interno dei neuroni sarebbero diffusi da un meccanismo di apertura e chiusura di queste giunzioni, che induce il reticolo golgiano a "muoversi" lungo il cervello come una sorta di involucro spaziotemporale di neuroni sincroni, che interviene a mo' di agente conscio, dotato di esperienza e controllo su funzioni che altrimenti resterebbero inconscie. Ora da Hameroff i "singoli neuroni" sono relegati a mero pilota automatico; il pilota vero, quello conscio, è il reticolo di Golgi. Tuttavia, su questo punto, occorre molta cautela, in quanto il concetto di "sincizio" in Golgi ha una duplice denotazione: se da un lato rinvia all'idea di "rete diffusa" di cui Golgi fu sostenitore, da un altro lato, significa l'apparato reticolare interno, detto anche reticolo del Golgi, l'organello endoplasmatico che riveste un importante ruolo nell'indirizzamento delle proteine, e la cui funzione è ancor oggi approfondita.

Ora è evidente che Hameroff lo usi con questo secondo significato, anche se non è perspicuo come «neuroni collegati tra di loro» possano essere «sottoinsiemi dei sincizi di Golgi», cioè come un blocco neuronale sincrono possa configurarsi come un sottoinsieme di un reticolo interno della cellula, che esporta e immagazzina vescicole contenenti prodotti cellulari. Una soluzione a questa impasse è fornita da Cocchi, il quale suggerisce di interpretare l'apparato reticolare interno come entità veico-

lante le informazioni tra le cellule, che andrebbero viste come sottoinsiemi in quanto dipendenti dall'apparato stesso. Nondimeno, quando allude all'opera di un "agente conscio", Hameroff sembra provare nostalgia per l'*homunculus*, quel *deus ex machina* di livello superiore che i fisiologi, ma soprattutto i filosofi quali Daniel Dennett, si erano prodigati per eliminare, alla stregua dello spettro nella macchina. Eppure, all'ipotesi delle piastrine si guarda con curiosità, perché con essa s'inaugura una nuova era della psichiatria, in cui *tout se tient*: depressione e coscienza, G-proteine e tubulina, cambiamenti nella membrana lipidica o nel citoscheletro.

CONCLUSIONI

Per quanto microelettrodi e *neuroimaging* abbiano permesso di ascrivere alle varie regioni corticali il correlato neurale di gran parte delle funzioni sensoriali, motorie e cognitive, resta ancora lontano l'obiettivo del correlato fisico della consapevolezza, persino di quella visiva. Pur deputati a svolgere svariati compiti, i neuroni non paiono in grado di fare le molte cose che ci piace pensare siano di loro pertinenza, neppure se le loro risposte concertate si "ingranano" in un'attività coerente e distribuita su gran parte della corteccia. Sorge allora il problema di giustificare il "salto" dall'elaborazione neuronale all'emergere della coscienza, e di trovarle un substrato neurale in qualche circuiteria, modulo o connessione. La fisica quantistica ravvisa in microstrutture subcellulari le risposte che sembrano non poter essere fornite dalle varie

ipotesi di collegamento. Allora, se il problema della coscienza non si risolve dall'esterno in processi, assemblaggi ecc. che lavorano di concerto, in maniera globale, dinamica e flessibile, la soluzione va cercata "nel" neurone e più precisamente in strutture che fino ad ora erano state associate al trasporto assonico delle proteine. Però tutto funziona a patto che a tali processi subneuronali non si applichi il modello fisico classico newtoniano.

Le conclusioni di queste argomentazioni sono tratte da Mario Tiengo, l'anestesiologo che ha dedicato la sua vita di scienziato alla lotta contro il dolore.

Citando Cartesio nel definire il dolore «un meccanismo di allarme che avverte l'anima di un pericolo imminente» (oggi si direbbe: che allerta la coscienza di un segnale di danno), Tiengo sostiene che mentre per spiegare le prime due fasi del percorso neurofisiologico della sensazione dolorosa (ricezione dello stimolo dannoso e trasmissione) bastino le leggi della fisica classica, per le restanti tappe (distribuzione alle aree corticali pertinenti e integrazione tra elaborazione cognitiva ed emozionale) occorra "oltrepassare" la meccanica newtoniana. Nella percezione del dolore si annullano tutti i nessi causali: come si è visto, placebo, emozioni, cambiamento del tono dell'umore possono annientare la sensazione dolorosa, mentre al contrario, persino senza alcuna ragionevole causa fisica, nel caso del dolore atteso e della depressione, la sua percezione è reale.

E se per spiegare i processi distributivi della terza fase basta la fisica quantistica, per i fenomeni integrativi in cui la nocicezione diventa dolore, non pare

sufficiente nemmeno questa teoria. Nell'opera che aspira essere «una guida completa alle leggi dell'universo», o meglio alle «vie della realtà», lo stesso Penrose ha recentemente ammesso di volersi "deliberatamente" astenersi dal trattare la coscienza, nonostante essa sia un processo fisico reale e, come tale, fondamentale nella ricerca di una spiegazione del mondo.¹¹

Forse nessun fenomeno più del dolore è esemplificativo di una mancanza epistemica, per colmare provvisoriamente la quale si ricorre alla metafora dello specchio. Ma lo specchio non è soltanto quello deformante della mente umana che crea e amplifica il dolore persino senza un fondamento organico; è "anche" lo specchio di Alice, quando passa dal mondo della realtà a quello ignoto che capovolge ogni logica. Attraversando lo specchio, il mondo che si intravede è quello subatomico, dei quanti, la cui complessità, secondo Tiengo, ci dovrebbe mettere in guardia sull'impossibilità di conciliare prove cliniche e dati sperimentali con il senso comune.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Popper KR, Eccles JC. *The Self and Its Brain: An Argument for Interactionism*, Springer, Heidelberg-Berlin 1977, trad. it. *L'io e il suo cervello*, Armando, Roma 1981, 3 voll.
- 2) Beck F, Eccles JC. *Quantum Aspects of Brain Activity and the Role of Consciousness*. PNAS, USA 1992; 89: 11357-61.
- 3) De Benedittis G. È davvero tutto nella mia mente? Il dolore psicogeno rivisitato. *Pathos* 2008; 1: 9-17.
- 4) Freeman WJ, Skarda CA. *How Brains Make Chaos in Order to Make Sense of the World*. *Behav Brain Sci* 1987; 10: 161-95.
- 5) Korn H, Faure P. *Is there Chaos in the Brain? Experimental Evidence and Related Models*. *Compt Rend Biol* 2003; 326: 787-840.
- 6) Cocchi M, Tonello L. *From Platelets to Consciousness through a Bio Molecular Approach*, in corso di stampa.
- 7) Pivato M. *Ma la depressione è nel sangue*. *TuttoScienze*. 1 ottobre 2008: V.
- 8) Armstrong DM. *A Materialist Theory of Mind*, Routledge and Kegan Paul, London 1968.
- 9) Hameroff SR. *The Brain Is Both Neurocomputer and Quantum Computer*. *Cogn Sci* 2007; 31: 1035-45.
- 10) Hameroff SR. *The "conscious pilot" - dendritic synchrony moves through the brain to mediate consciousness*. *J Biol Phys* 2009, publ. Online.
- 11) Penrose R. *The Road to Reality, A Complete Guide to the Laws of the Universe*, Vintage Books, New York 2004, tr.it. *La strada che porta alla realtà*, Rizzoli, Milano 2005.

ROME REHABILITATION 2010 S.I.C.D. (XIX CONGRESSO NAZIONALE)

DOLOR E FUNCTIO LESA

SINERGIE TRA MEDICINA DEL DOLORE, MEDICINA RIABILITATIVA, MEDICINA LEGALE E DEL LAVORO (INAIL-ISPEL) E MEDICINA SPORTIVA. IL RUOLO DELLA MEDICINA DEL DOLORE E DELLA MEDICINA RIABILITATIVA NEL PAZIENTE CON DOLORE PERSISTENTE

Roma, 9, 10 e 11 dicembre 2010
Centro Congressi Hotel Ergife - Via Aurelia, 617/619 - Roma

Presidenti:
Valter Santilli, Sergio Mameli

LEGGE 38 DEL 15 MARZO 2010

DISPOSIZIONI PER GARANTIRE L'ACCESSO ALLE CURE PALLIATIVE E ALLA TERAPIA DEL DOLORE

Articolo 1

Finalità

1. La presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.
2. È tutelato e garantito, in particolare, l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, come definito dall'articolo 2, comma 1, lett. c), nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 29 novembre 2001, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.
3. Per i fini di cui ai commi 1 e 2, le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore assicurano un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei seguenti principi fondamentali:
 - a. tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione;
 - b. tutela e promozione della qualità della vita fino al suo termine;
 - c. adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia.

Articolo 2

Definizioni

1. Ai fini della presente legge si intende per:
 - a. cure palliative: l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici;
 - b. terapia del dolore: l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche idonee e

- appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore;
- c. malato: la persona affetta da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita, nonché la persona affetta da una patologia dolorosa cronica da moderata a severa;
- d. reti: la rete nazionale per le cure palliative e la rete nazionale per la terapia del dolore, volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituite dall'insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere e territoriali, e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nelle regioni e nelle province autonome, dedicati all'erogazione delle cure palliative, al controllo del dolore in tutte le fasi della malattia, con particolare riferimento alle fasi avanzate e terminali della stessa, e al supporto dei malati e dei loro familiari;
- e. assistenza residenziale: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali nelle cure palliative erogati ininterrottamente da équipe multidisciplinari presso una struttura, denominata "hospice";
- f. assistenza domiciliare: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali che garantiscono l'erogazione di cure palliative e di terapia del dolore al domicilio della persona malata, per ciò che riguarda sia gli interventi di base, coordinati dal medico di medicina generale, sia quelli delle équipe specialistiche di cure palliative, di cui il medico di medicina generale

è in ogni caso parte integrante, garantendo una continuità assistenziale ininterrotta;
g. day hospice: l'articolazione organizzativa degli hospice che eroga prestazioni diagnostico-terapeutiche e assistenziali a ciclo diurno non eseguibili a domicilio;
h. assistenza specialistica di terapia del dolore: l'insieme degli interventi sanitari e assistenziali di terapia del dolore erogati in regime ambulatoriale, di day hospital e di ricovero ordinario e sul territorio da équipe specialistiche.

Articolo 3

Competenze del Ministero della salute e della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano

1. Le cure palliative e la terapia del dolore costituiscono obiettivi prioritari del Piano sanitario nazionale.
2. Nel rispetto delle disposizioni sul riparto delle competenze in materia tra Stato e regione, il Ministero della salute, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, definisce le linee guida per la promozione, lo sviluppo e il coordinamento degli interventi regionali negli ambiti individuati dalla presente legge, previo parere del Consiglio superiore di sanità, tenuto conto anche dell'accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in materia di cure palliative pediatriche sottoscritto il 27 giugno 2007 e del documento tecnico sulle cure palliative pediatriche approvato il 20 marzo 2008 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome.
3. L'attuazione dei principi della presente legge in conformità alle linee guida definite ai sensi del comma 2 costituisce adempimento regionale ai fini dell'accesso al finanziamento integrativo del Servizio sanitario nazionale a carico dello Stato.
4. Il Comitato paritetico permanente per la verifica dei livelli essenziali di assistenza, di

cui all'articolo 9 dell'intesa sottoscritta il 23 marzo 2005 tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, valuta annualmente lo stato di attuazione della presente legge, con particolare riguardo all'appropriatezza e all'efficienza dell'utilizzo delle risorse e alla verifica della congruità tra le prestazioni da erogare e le risorse messe a disposizione.

Articolo 4

Campagne di informazione

1. Il Ministero della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome, promuove nel triennio 2010-2012 la realizzazione di campagne istituzionali di comunicazione destinate a informare i cittadini sulle modalità e sui criteri di accesso alle prestazioni e ai programmi di assistenza in materia di cure palliative e di terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative, anche attraverso il coinvolgimento e la collaborazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, delle farmacie pubbliche e private nonché delle organizzazioni private senza scopo di lucro impegnate nella tutela dei diritti in ambito sanitario ovvero operanti sul territorio nella lotta contro il dolore e nell'assistenza nel settore delle cure palliative.
2. Le campagne di cui al comma 1 promuovono e diffondono nell'opinione pubblica la consapevolezza della rilevanza delle cure palliative, anche delle cure palliative pediatriche, e della terapia del dolore, al fine di promuovere la cultura della lotta contro il dolore e il superamento del pregiudizio relativo all'utilizzazione dei farmaci per il suo trattamento, illustrandone il fondamentale contributo alla tutela della dignità della persona umana e al supporto per i malati e per i loro familiari.
3. Per la realizzazione delle campagne di cui al presente articolo è autorizzata la spesa di 50.000 euro per il 2010 e di 150.000 euro per ciascuno degli anni 2011 e 2012.

Articolo 5

Reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore

1. Al fine di consentire il costante adeguamento delle strutture e delle prestazioni sanitarie alle esigenze del malato in conformità agli obiettivi del Piano sanitario nazionale e comunque garantendo i livelli essenziali di assistenza, il Ministero della salute attiva una specifica rilevazione sui presidi ospedalieri e territoriali e sulle prestazioni assicurati in ciascuna regione dalle strutture del Servizio sanitario nazionale nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, al fine di promuovere l'attivazione e l'integrazione delle due reti a livello regionale e nazionale e la loro uniformità su tutto il territorio nazionale.

2. Con accordo stipulato entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Ministro della salute, sono individuate le figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, anche per l'età pediatrica, con particolare riferimento ai medici di medicina generale e ai medici specialisti in anestesia e rianimazione, geriatria, neurologia, oncologia, radioterapia, pediatria, ai medici con esperienza almeno triennale nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, agli infermieri, agli psicologi e agli assistenti sociali nonché alle altre figure professionali ritenute essenziali. Con il medesimo accordo sono altresì individuate le tipologie di strutture nelle quali le due reti si articolano a livello regionale, nonché le modalità per assicurare il coordinamento delle due reti a livello nazionale e regionale.

3. Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, su proposta del Ministro della salute, sono definiti i requisiti minimi e le modalità organizzative necessari per

l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore domiciliari presenti in ciascuna regione, al fine di definire la rete per le cure palliative e la rete per la terapia del dolore, con particolare riferimento ad adeguati standard strutturali qualitativi e quantitativi, ad una pianta organica adeguata alle necessità di cura della popolazione residente e ad una disponibilità adeguata di figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, anche con riguardo al supporto alle famiglie.

Per le cure palliative e la terapia del dolore in età pediatrica, l'intesa di cui al precedente periodo tiene conto dei requisiti di cui all'accordo sottoscritto il 27 giugno 2007 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome e del documento tecnico approvato il 20 marzo 2008.

4. L'intesa di cui al comma 3 prevede, tra le modalità organizzative necessarie per l'accreditamento come struttura appartenente alle due reti, quelle volte a consentire l'integrazione tra le strutture di assistenza residenziale e le unità operative di assistenza domiciliare. La medesima intesa provvede a definire un sistema tariffario di riferimento per le attività erogate dalla rete delle cure palliative e dalla rete della terapia del dolore per permettere il superamento delle difformità attualmente presenti a livello interregionale e per garantire una omogenea erogazione dei livelli essenziali di assistenza.

5. All'attuazione del presente articolo si provvede, nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili, e comunque senza nuovi oneri per la finanza pubblica.

Articolo 6

Progetto "Ospedale-Territorio senza dolore"

1. Al fine di rafforzare l'attività svolta dai Comitati "Ospedale senza dolore" istituiti in attuazione

del progetto omonimo pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 149 del 29 giugno 2001, che assume la denominazione di progetto "Ospedale-Territorio senza dolore", è autorizzata la spesa di 1.450.000 euro per l'anno 2010 e di 1.000.000 di euro per l'anno 2011.

2. Con accordo stipulato in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, le risorse di cui al comma 1 sono ripartite e destinate a iniziative, anche di carattere formativo e sperimentale, volte a sviluppare il coordinamento delle azioni di cura del dolore favorendone l'integrazione a livello territoriale.

3. Con l'accordo di cui al comma 2 sono altresì stabiliti modalità e indicatori per la verifica dello stato di attuazione a livello regionale del progetto di cui al comma 1.

Articolo 7

Obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica

1. All'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, in uso presso tutte le strutture sanitarie, devono essere riportati le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito.

2. In ottemperanza alle linee guida del progetto "Ospedale senza dolore", le strutture sanitarie hanno facoltà di scegliere gli strumenti più adeguati, tra quelli validati, per la valutazione e la rilevazione del dolore da riportare all'interno della cartella clinica ai sensi del comma 1.

Articolo 8

Formazione e aggiornamento del personale medico e sanitario in materia di cure palliative e di terapia del dolore

1. Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge il Ministro dell'istruzione,

dell'università e della ricerca, di concerto con il Ministro della salute, individua con uno o più decreti i criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di cure palliative e di terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative. Con i medesimi decreti sono individuati i criteri per l'istituzione di master in cure palliative e nella terapia del dolore.

2. In sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina di cui all'articolo 16-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, la Commissione nazionale per la formazione continua prevede che l'aggiornamento periodico del personale medico, sanitario e socio-sanitario, impegnato nella terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative e nell'assistenza nel settore delle cure palliative, e in particolare di medici ospedalieri, medici specialisti ambulatoriali territoriali, medici di medicina generale e di continuità assistenziale e pediatri di libera scelta, si realizzi attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali.

3. L'accordo di cui all'articolo 5, comma 2, individua i contenuti dei percorsi formativi obbligatori ai sensi della normativa vigente ai fini dello svolgimento di attività professionale nelle strutture sanitarie pubbliche e private e nelle organizzazioni senza scopo di lucro operanti nell'ambito delle due reti per le cure palliative

e per la terapia del dolore, ivi inclusi i periodi di tirocinio obbligatorio presso le strutture delle due reti.

4. In sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Ministro della salute, sentite le principali società scientifiche e organizzazioni senza scopo di lucro operanti nel settore delle cure palliative e della terapia del dolore, sono definiti percorsi formativi omogenei

su tutto il territorio nazionale per i volontari che operano nell'ambito delle due reti.

5. All'attuazione del presente articolo si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Articolo 9

Monitoraggio ministeriale per le cure palliative e per la terapia del dolore

1. Presso il Ministero della salute è attivato, eventualmente anche attraverso l'istituzione di una commissione nazionale, avvalendosi delle risorse umane disponibili a legislazione vigente, il monitoraggio per le cure palliative e per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative.

Le regioni e le province autonome forniscono tutte le informazioni e i dati utili all'attività del Ministero e possono accedere al complesso dei dati e delle informazioni in possesso del Ministero.

Il Ministero, alla cui attività collaborano l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, la Commissione nazionale per la formazione continua, l'Agenzia italiana del farmaco e l'Istituto superiore di sanità, fornisce anche alle regioni elementi per la valutazione dell'andamento della prescrizione dei farmaci utilizzati per la terapia del dolore, del livello di attuazione delle linee guida di cui all'articolo 3, comma 2, nonché dello stato di realizzazione e di sviluppo delle due reti su tutto il territorio nazionale, con particolare riferimento alle disomogeneità territoriali e all'erogazione delle cure palliative in età neonatale, pediatrica e adolescenziale.

Il Ministero provvede a monitorare, in particolare:

- a. i dati relativi alla prescrizione e all'utilizzazione di farmaci nella terapia del dolore, e in particolare dei farmaci analgesici oppiacei;
- b. lo sviluppo delle due reti, con particolare riferimento alla verifica del rispetto degli indicatori e dei criteri nazionali previsti dalla normativa

vigente;

- c. lo stato di avanzamento delle due reti, anche con riferimento al livello di integrazione delle strutture che ne fanno parte;
 - d. le prestazioni erogate e gli esiti delle stesse, anche attraverso l'analisi qualitativa e quantitativa dell'attività delle strutture delle due reti;
 - e. le attività di formazione a livello nazionale e regionale;
 - f. le campagne di informazione a livello nazionale e regionale;
 - g. le attività di ricerca;
 - h. gli aspetti economici relativi alla realizzazione e allo sviluppo delle due reti.
2. Entro il 31 dicembre di ciascun anno, il Ministero della salute redige un rapporto, finalizzato a rilevare l'andamento delle prescrizioni di farmaci per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative, con particolare riferimento ai farmaci analgesici oppiacei, a monitorare lo stato di avanzamento delle due reti su tutto il territorio nazionale e il livello di omogeneità e di adeguatezza delle stesse, formulando proposte per la risoluzione dei problemi e delle criticità eventualmente rilevati, anche al fine di garantire livelli omogenei di trattamento del dolore su tutto il territorio nazionale.
3. Nei limiti delle risorse disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, il Ministero della salute può avvalersi di figure professionali del Servizio sanitario nazionale con dimostrate competenze specifiche e, anche tramite apposite convenzioni, della collaborazione di istituti di ricerca, società scientifiche e organizzazioni senza scopo di lucro operanti nei settori delle cure palliative e della terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative.
4. Per le spese di funzionamento di tale attività, fatto salvo quanto previsto dal comma 3, è autorizzata la spesa di 150.000 euro annui a decorrere dall'anno 2010.

Articolo 10

Semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore

1. Al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, sono apportate le seguenti modificazioni:

a. all'articolo 14, comma 1, lettera e), dopo il numero 3) è aggiunto il seguente: "3-bis. in considerazione delle prioritarie esigenze terapeutiche nei confronti del dolore severo, composti medicinali utilizzati in terapia del dolore elencati nell'allegato III-bis, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale";
b. nel titolo II, dopo l'articolo 25 è aggiunto il seguente: "art. 25-bis. (Distruzione delle sostanze e delle composizioni in possesso dei soggetti di cui all'articolo 17 e delle farmacie).

1. Le sostanze e le composizioni scadute o deteriorate non utilizzabili farmacologicamente, limitatamente a quelle soggette all'obbligo di registrazione, in possesso dei soggetti autorizzati ai sensi dell'articolo 17, sono distrutte previa autorizzazione del Ministero della salute.

2. La distruzione delle sostanze e composizioni di cui al comma 1 in possesso delle farmacie è effettuata dall'azienda sanitaria locale ovvero da un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari. Delle operazioni di distruzione di cui al presente comma è redatto apposito verbale e, nel caso in cui la distruzione avvenga per il tramite di un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari, il farmacista trasmette all'azienda sanitaria locale il relativo verbale. Gli oneri di trasporto, distruzione e gli altri eventuali oneri connessi sono a carico delle farmacie richiedenti la distruzione.

3. Le Forze di polizia assicurano, nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente, adeguata assistenza alle

operazioni di distruzione di cui al presente articolo";

c. all'articolo 38, il primo e il secondo periodo del comma 1 sono sostituiti dal seguente:

"La vendita o cessione, a qualsiasi titolo, anche gratuito, delle sostanze e dei medicinali compresi nelle tabelle I e II, sezioni A, B e C, di cui all'articolo 14 è fatta alle persone autorizzate ai sensi del presente testo unico in base a richiesta scritta da staccarsi da apposito bollettario 'buoni acquisto' conforme al modello predisposto dal Ministero della salute";

d. all'articolo 41, comma 1-bis, le parole: "di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa" sono sostituite dalle seguenti: "di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni";

e. all'articolo 43, dopo il comma 4 è inserito il seguente:

"4-bis. Per la prescrizione, nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, di farmaci previsti dall'allegato 111-bis per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, in luogo del ricettario di cui al comma 1, contenente le ricette a ricalco di cui al comma 4, può essere utilizzato il ricettario del Servizio sanitario nazionale, disciplinato dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008.

Il Ministro della salute, sentiti il Consiglio superiore di sanità e la Presidenza del Consiglio dei ministri, Dipartimento per le politiche antidroga, può, con proprio decreto, aggiornare l'elenco dei farmaci di cui all'allegato 111-bis";

f. all'articolo 43, commi 7 e 8, le parole:

"di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa" sono sostituite dalle seguenti: "di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni";

g. all'articolo 45, comma 1, le parole:

"che si accerta dell'identità dell'acquirente e prende nota degli estremi di un documento

di riconoscimento da trascrivere sulla ricetta” sono sostituite dalle seguenti: “che annota sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell’acquirente”;

h. all’articolo 45, comma 2, le parole:

“sulle ricette previste dal comma 1” sono sostituite dalle seguenti: “sulle ricette previste dai commi 1 e 4-bis”;

i. all’articolo 45, dopo il comma 3 è inserito il seguente:

“3-bis. Il farmacista spedisce comunque le ricette che prescrivano un quantitativo che, in relazione alla posologia indicata, superi teoricamente il limite massimo di terapia di trenta giorni, ove l’eccedenza sia dovuta al numero di unità posologiche contenute nelle confezioni in commercio. In caso di ricette che prescrivano una cura di durata superiore a trenta giorni, il farmacista consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire trenta giorni di terapia, in relazione alla posologia indicata, dandone comunicazione al medico prescrittore”;

l. all’articolo 45, dopo il comma 6 è inserito il seguente:

“6-bis. All’atto della dispensazione dei medicinali inseriti nella sezione D della tabella II, successivamente alla data del 15 giugno 2009, limitatamente alle ricette diverse da quella di cui al decreto del Ministro della salute 10 marzo 2006, o da quella del Servizio sanitario nazionale, disciplinata dal decreto del Ministro dell’economia e delle finanze 17 marzo 2008, il farmacista deve annotare sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell’acquirente.

Il farmacista conserva per due anni, a partire dal giorno dell’ultima registrazione, copia o fotocopia della ricetta ai fini della dimostrazione della liceità del possesso dei farmaci consegnati dallo stesso farmacista al paziente o alla persona che li ritira”;

m. all’articolo 45, dopo il comma 10 è aggiunto il seguente:

“10-bis. Su richiesta del cliente e in caso di ricette che prescrivono più confezioni, il farmacista, previa specifica annotazione sulla ricetta, può spedirla in via definitiva consegnando un numero di confezioni inferiore a quello prescritto, dandone comunicazione al medico prescrittore, ovvero può consegnare, in modo frazionato, le confezioni, purchè entro il termine di validità della ricetta e previa annotazione del numero di confezioni volta per volta consegnato”;

n. all’articolo 60:

1. al comma 1, sono aggiunti, infine, i seguenti periodi:

“Lo stesso termine è ridotto a due anni per le farmacie aperte al pubblico e per le farmacie ospedaliere.

I direttori sanitari e i titolari di gabinetto di cui all’articolo 42, comma 1, conservano il registro di cui al presente comma per due anni dal giorno dell’ultima registrazione”;

2. il comma 2 è sostituito dal seguente:

“2. I responsabili delle farmacie aperte al pubblico e delle farmacie ospedaliere nonché delle aziende autorizzate al commercio all’ingrosso riportano sul registro il movimento dei medicinali di cui alla tabella II, sezioni A, B e C, secondo le modalità indicate al comma 1 e nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione”;

3. al comma 4, dopo le parole:

“Ministero della salute” sono aggiunte le seguenti: “e possono essere composti da un numero di pagine adeguato alla quantità di stupefacenti normalmente detenuti e movimentati”;

o. all’articolo 62, comma 1, le parole:

“sezioni A e C,” sono sostituite dalle seguenti: “sezioni A, B e C,”;

p. all’articolo 63:

1. al comma 1, è aggiunto, infine, il seguente periodo: “Tale registro è conservato per dieci anni a far data dall’ultima registrazione”;

2. il comma 2 è abrogato;

q. all’articolo 64, comma 1, le parole: “previsto dagli articoli 42, 46 e 47” sono sostituite dalle seguenti:

“previsto dagli articoli 46 e 47”;

r. all'articolo 68, dopo il comma 1 è aggiunto il seguente:

“1-bis. Qualora le irregolarità riscontrate siano relative a violazioni della normativa regolamentare sulla tenuta dei registri di cui al comma 1, si applica la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da euro 500 a euro 1.500”;

s. all'articolo 73, comma 4, le parole:

“e C, di cui all'articolo 14” sono sostituite dalle seguenti:

“C e D, limitatamente a quelli indicati nel numero 3-bis) della lettera e) del comma 1 dell'articolo 14”;

t. all'articolo 75, comma 1, le parole: “e C” sono sostituite dalle seguenti: “, C e D, limitatamente a quelli indicati nel numero 3-bis) della lettera e) del comma 1 dell'articolo 14”.

Articolo 11

Relazione annuale al Parlamento

1. Il Ministro della salute, entro il 31 dicembre di ogni anno, presenta una relazione al Parlamento sullo stato di attuazione della presente legge, riferendo anche in merito alle informazioni e ai dati raccolti con il monitoraggio di cui all'articolo 9.

2. Ai fini di cui al comma 1, le regioni e le province autonome trasmettono al Ministro della salute, entro il 31 ottobre, tutti i dati relativi agli interventi di loro competenza disciplinati dalla presente legge.

Articolo 12

Copertura finanziaria

1. Agli oneri derivanti dall'articolo 4, comma 3,

dall'articolo 6, comma 1, e dall'articolo 9, comma 4, pari a 1.650.000 euro per l'anno 2010, a 1.300.000 euro per l'anno 2011, a 300.000 euro per l'anno 2012 e a 150.000 euro a decorrere dall'anno 2013, si provvede, quanto a 650.000 euro per l'anno 2010, mediante corrispondente riduzione dell'autorizzazione di spesa di cui all'articolo 48, comma 9, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, come rideterminata dalla Tabella C allegata alla legge 23 dicembre 2009, n. 191, e, quanto a 1.000.000 di euro per l'anno 2010, a 1.300.000 euro per l'anno 2011 e a 300.000 euro per l'anno 2012, mediante corrispondente riduzione dello stanziamento del fondo speciale di parte corrente iscritto, ai fini del bilancio triennale 2010-2012, nell'ambito del programma “Fondi di riserva e speciali” della missione “Fondi da ripartire” dello stato i previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2010, allo scopo parzialmente utilizzando gli accantonamenti di cui alla tabella 1 annessa alla presente legge.

2. Per la realizzazione delle finalità di cui alla presente legge, il Comitato interministeriale per la programmazione economica vincola, per un importo non inferiore a 100 milioni di euro annui, una quota del Fondo sanitario nazionale su proposta del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

3. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.