



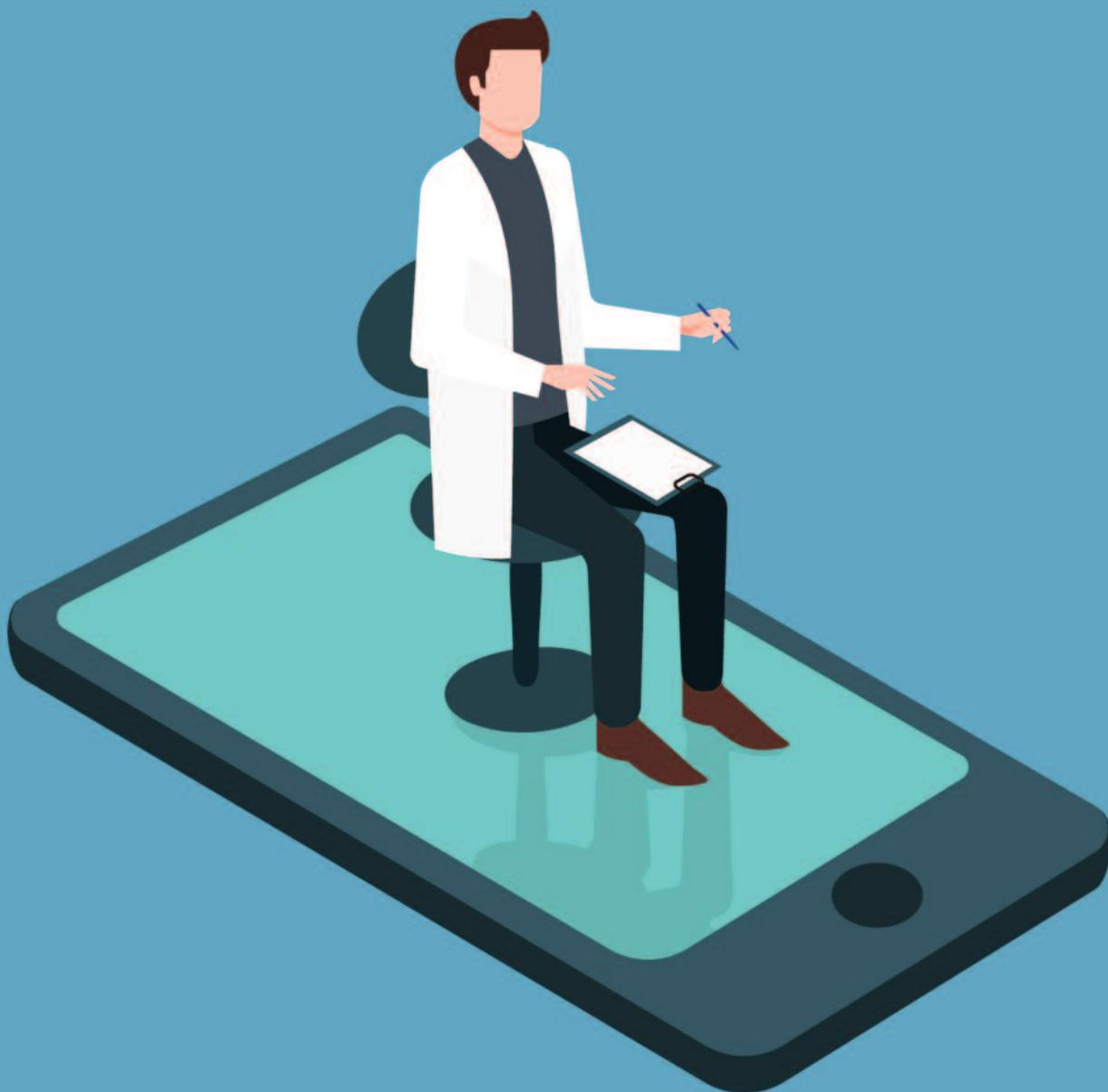
DOLORE



AGGIORNAMENTI CLINICI

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

ONLINE DOCTOR



AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

HOTEL ROMA AURELIA ANTICA

ROMA

6-8 GIUGNO 2019

Via degli Aldobrandeschi, 223 - 00163 Roma

**SCADENZA INVIO ABSTRACT
15 MARZO 2019**

ARGOMENTI GENERALI:

- Dolore acuto
- Dolore cronico
- Dolore neuropatico
- Dolore oncologico
- Dolore degenerativo
- Dolore infiammatorio
- Dolore da osteoporosi
- Dolore bimodale
- Dolore misto
- Dolore disfunzionale
- Dolore in Reumatologia
- Dolore post-operatorio
- Dolore post-chirurgico
- Cefalee
- Dolore in Ginecologia
- Dolore in Geriatria
- Dolore in Pediatria
- Dolore in Urologia
- Dolore procedurale e Wound Therapy
- Fisiopatologia del dolore
- Radiofrequenza
- Tecniche interventistiche
- Tecniche infiltrative intra-articolari
- Imaging in Medicina del Dolore
- Genetica del dolore
- Nursing in Medicina del Dolore
- Medicina complementare
- Medicina rigenerativa
- Medicina veterinaria
- Cannabis
- Medicina dei Sistemi
- Le "omiche"
- La legislazione in Medicina del Dolore
- Medicina Legale
- Etica del Dolore
- Strumenti matematici per la valutazione del dolore
- La comunicazione in Medicina del Dolore
- Il www in Medicina del Dolore
- Farmaci biotecnologici
- Farmaci biosimilari
- Farmaci bioequivalenti

42

CONGRESSO NAZIONALE AISD

Comitato Scientifico

Stefano Coaccioli (Presidente)

Maurizio Evangelista
Gabriele Finco
Felice E. Agrò
Nicola Luxardo
Giuseppe Nocentini
Maria Caterina Pace
Antonella Paladini
Enrico Polati
Filomena Puntillo
Vittorio Schweiger
Stefano Tamburin

Daniele Battelli (ASSD)
Nicolino Monachese (ASSD)
(ASSD - Associazione Sammarinese
Studio Dolore)

Comitato organizzatore locale

Maurizio Evangelista
(Presidente)

Vitale Cilli
Antonio Clemente
Edoardo de Ruvo
Paolo Diamanti
Claudio Lo Presti
Giuseppe Milano
Davide Muriess
Maurizio Stefani
Bartolomeo Violo

SEGRETERIA SCIENTIFICA



Associazione Italiana
per lo studio del dolore
onlus

www.aisd.it
info@aisd.it

Per il programma scientifico
www.aisd.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER

WE DRIVE YOUR EDUCATION
PLANNING

Planning Congressi Srl

Via Guelfa, 9, 40138 Bologna
Tel. +39 051 300100 Fax +39 051 309477
E-mail: a.landuzzi@planning.it
www.planning.it

Per inviare abstract e iscriversi
www.planning.it



aisd.it



DOLORE



AGGIORNAMENTI CLINICI

Organo ufficiale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

IN QUESTO NUMERO

- 4 Il dolore post operatorio nell'anziano
Intervista al prof. Antonio Crucitti
L. Saini

- 6 Dolore e reti di computer
Rafforzare la safety della persona malata
con l'attenzione alla security di dati
e dispositivi medici
Intervista al dott. Corrado Giustozzi
L. Saini e F. La Mura

- 12 Sistema nervoso e reti informatiche: breve viaggio
avventuroso, e un po' azzardato fra letteratura,
neurologia e pirati informatici
F. La Mura

- 16 Cannabis terapeutica: una nuova potenzialità
in medicina veterinaria?
G. della Rocca

- 25 Dalla letteratura scientifica

- 32 Convegni e Corsi
AISD Focus Day #8: Update sulla gestione
del dolore acuto
M. Evangelista

- 34 Terapia del dolore neuropatico, appropriatezza
terapeutica e dipendenza da farmaci:
l'altra faccia della luna
S. Tamburin

- 36 Roadmap in Acute Pain
G. Varrassi



Associazione Italiana per lo Studio del Dolore AISD

Via Tacito, 7 - 00193 Roma
Tel. 3396195974
info@aisd.it
www.aisd.it

Il nuovo Consiglio Direttivo AISD 2018-2020

Presidente
Stefano Coaccioli

Past President
Enrico Polati

Presidente eletto 2020-2022
Maria Caterina Pace

Vice-Presidente
Gabriele Finco

Segretario
Maurizio Evangelista

Tesoriere
Vittorio Schweiger

Consiglieri
Nicola Luxardo
Giuseppe Nocentini
Antonella Paladini
Filomena Puntillo
Stefano Tamburin

Direttore responsabile
Giustino Varrassi

Coordinamento editoriale
Lorenza Saini

Grafica e impaginazione
a cura di Osvaldo Saverino

TRIMESTRALE
Prima Reg. Trib. dell'Aquila n. 335/97
Seconda Reg. Trib. dell'Aquila n. 571 del 18/12/2007

Copia omaggio riservata ai soci.

Tutti i diritti riservati.
A causa dei rapidi progressi della scienza medica
si raccomanda sempre una verifica indipendente
delle diagnosi e dei dosaggi farmacologici riportati.

© Copyright 2019

Online il 10 gennaio 2019



Il dolore post-operatorio nell'anziano

Intervista al Prof. Antonio Crucitti



Il Prof. Antonio Crucitti è Professore Associato Confermato in Chirurgia Generale presso l'Università Cattolica del S. Cuore e Responsabile dell'U.O.C. di Chirurgia Generale e Mininvasiva presso l'ospedale Cristo Re di Roma. È Past President della Società Italiana di Chirurgia Geriatrica.

L'intervento chirurgico e il decorso post operatorio dell'anziano sono momenti in cui tutta la fragilità dell'anziano emerge prepotentemente, con varie problematiche. Può sintetizzare le principali criticità collegate al periodo perioperatorio nella chirurgia geriatrica?

La gestione del paziente acuto geriatrico è pratica quotidiana oggi nelle nostre sale operatorie. La conoscenza e la valutazione della "frailty" del paziente chirurgico anziano sono mandatori per contenere morbilità e mortalità.

tà postoperatoria in questi pazienti così come la Letteratura internazionale conferma. In caso di chirurgia in elezione il paziente anziano deve essere accuratamente valutato preoperatoriamente per il suo stato cognitivo, cardiovascolare, nutrizionale e per l'adeguamento e la gestione della terapia farmacologica. La Letteratura recente ha introdotto anche il concetto della pre-abilitazione. La profilassi antibiotica e la prevenzione della TVP sono mandatorie. In fase intraoperatoria l'utilizzo, ove possibile, di procedure del controllo del dolore con tecniche loco-regionali o periferiche, una restrizione dei fluidi, la gestione delle perdite ematiche, l'adozione, quando indicato, della chirurgia mini-invasiva, lo scarso o assente utilizzo degli oppioidi, il controllo della pCO₂ durante gli interventi laparoscopici, una chirurgia su misura, i tempi operatori e la prevenzione delle ulcere o dei danni da posizione sono determinanti. L'impossibilità di attuare tutto questo, come avviene in emergenza o in caso di urgenza, giustifica il significativo aumento delle percentuali di morbilità e mortalità. Infine, una corretta medicina di transizione, ovvero un adeguato piano di dimissione del paziente sul territorio, previene le spese ed il danno di un tasso di riammissione elevato o le ulteriori complicanze legate ad una inadeguata comunicazione tra gli operatori.

Quali strategie vengono adottate nei vostri reparti per contrastare le complicanze? (integrabile con domanda precedente)

L'adozione di protocolli di Fast-Track, che hanno introdotto il concetto di gestione multidisciplinare del malato, hanno documentato risultati migliori, degenze più brevi, a tutto vantaggio di questa categoria di pazienti. Non trascurabile è l'aspetto della prevenzio-

ne del delirio p.o., così come la riduzione o la precoce rimozione dei cateteri urinari o dei dispositivi centrali (CVC/ SNG), l'abuso e la permanenza dei drenaggi, il ridotto transito del paziente in terapia intensiva, la presenza di oggetti familiari o dei parenti accanto al letto sono indispensabili nel controllo e nella prevenzione delle complicanze.

Il dolore è un problema importante in tutti gli interventi chirurgici, spesso permane a lungo dopo l'intervento. La collaborazione multidisciplinare con gli algologi può quindi essere importante. Se ne è parlato, tra l'altro, anche nel corso di un AISD Focus Day dedicato proprio al dolore post operatorio nell'anziano, organizzato con il patrocinio della Società Italiana di Chirurgia Geriatrica.

Come pensa che potrebbe essere rafforzata questa strategia di collaborazione, sia con i terapisti del dolore che con gli altri specialisti, per la migliore formazione possibile e quindi la migliore assistenza possibile?

L'integrazione delle competenze anestesiolgiche e chirurgiche è, a mio avviso, strumento indispensabile per il miglioramento dei risultati e della qualità della degenza del paziente chirurgico in senso lato, tanto più nel paziente geriatrico. L'invito rivolto al chirurgo nei Focus Day dell'AISD è la conferma, ancora troppo isolata, di un cambio di mentalità. Indubbiamente la formazione ad una visione "multidimensionale" del controllo del dolore nel paziente anziano, pur se migliorata, rimane un parametro insostituibile per la qualità della cura di tutti i nostri pazienti.

a cura di Lorenza Saini

Dolore e reti di computer

Rafforzare la safety del malato con l'attenzione alla security di dati e dispositivi medici



Corrado Giustozzi è esperto di sicurezza cibernetica dell'Agenzia per l'Italia Digitale per il CERT della Pubblica Amministrazione (CERT-PA). Gli abbiamo rivolto alcune domande in merito al rischio clinico associato alla sicurezza informatica.

Nella formazione classica del medico l'enfasi è posta sulla gestione del rischio clinico, e le tecnologie informatiche, per l'archiviazione

dei dati dei pazienti, la condivisione in rete ecc., sono viste al meglio come utile strumento di organizzazione gestionale, ma in alcuni casi sono considerate parte del pacchetto dei vincoli burocratici.

Esiste secondo lei una consapevolezza, tra gli operatori sanitari, dell'importanza della sicurezza dei sistemi informatici sanitari?

Occorre innanzitutto distinguere tra safety e security. Di solito i medici sottovalutano la security, perché il loro focus è sulla safety, cioè sulla tutela del paziente. Tuttavia oggi giorno anche la security costituisce un rischio gravissimo per la sanità, che questa non è culturalmente ed operativamente preparata ad affrontare.

Per maggior chiarezza potremmo fare l'esempio classico della Croce Rossa: chi oserebbe mai sparare sulla Croce Rossa? Ma il giorno in cui succede, ci si accorge che è impreparata e indifesa. Così è successo recentemente in alcune strutture sanitarie americane e inglesi, dove un attacco informatico ha bloccato i sistemi e quindi la possibilità di gestire l'assistenza ai pazienti ricoverati. Gli attacchi erano finalizzati all'estorsione: organizzazioni criminali "tenevano in ostaggio" i sistemi

informatici chiedendo il pagamento di un riscatto per ripristinare la funzionalità.

Ma c'è di peggio: la security in sanità oramai non riguarda più i classici sistemi ICT ospedalieri (*ndr, information and communication technologies*), che gestiscono sia la parte amministrativa che quella diagnostica (pensiamo ai RIS-PACS, alle TAC, alle RMN), ma riguarda anche i singoli pazienti, e sono sempre di più, che portano dentro di sé un dispositivo medico impiantato, come un defibrillatore o una pompa di insulina. È stato dimostrato che moltissimi di questi dispositivi, pur estremamente curati dal punto di vista della safety, non lo sono affatto da quello della security, e potrebbero ad esempio essere manomessi da remoto, utilizzando un PC o addirittura uno smartphone. Proviamo a riflettere ora secondo criteri di security: se questo attacco lo facesse un terrorista? Potrebbe per esempio sabotare o addirittura spegnere il defibrillatore di qualche persona a caso tra i tifosi allo stadio, causandone la morte. Un attentato ancora più terrorizzante di un camion lanciato contro i pedoni.

È il caso di ricordare quel che ha dovuto fare la Abbott nel novembre scorso, quando ha richiamato 450.000 defibrillatori impiantati, ovvero 450.000 pazienti, in tutto il mondo, perché era stato rilevato un difetto di programmazione dei defibrillatori per cui, sfruttando questo difetto, un estraneo avrebbe potuto modificare la programmazione del defibrillatore all'insaputa del paziente. Si è trattato di un'operazione enorme, mai realizzata prima, preparata con sei mesi di anticipo, informando i medici che seguivano i pazienti, gli ospedali e richiamando tutti i pazienti, che si sono poi dovuti recare in ospedale per l'aggiornamento del software: un'operazione di enorme delicatezza e rischio.

A volte osserviamo con trepidazione l'aggiornamento software del telefonino, nel timore

che non tutto funzioni come prima; immaginate la stessa operazione in un pacemaker impiantato su pazienti: il blocco del pacemaker in fase di aggiornamento si può trasformare in tragedia. Tutto ha funzionato, per fortuna. Ma è una lezione da non sottovalutare. Quindi, tornando alla domanda, la categoria dei medici non è in genere sensibile a questo problema perché non è mai stata esposta a questo tipo di rischi. Purtroppo però questi problemi ci sono, non sono fisime, non vanno sottovalutati: se si ferma il PC contenente dati amministrativi è un conto, se si ferma la TAC o la risonanza magnetica è un altro conto, se si ferma la macchina che tiene in vita un paziente è un altro conto ancora. Hanno tutti grosso modo le stesse vulnerabilità, ma con impatti drammaticamente diversi.

Al momento, se si parla di sicurezza la prima cosa cui pensa il medico è il furto di dati clinici del paziente. Questo è un problema relativo, perché i dati personali possono essere "interessanti" se sei un VIP, per scoop giornalistici, ma per i dati delle persone comuni non c'è alcun interesse, a meno che non ci sia una fuga sistematica di grandi moli di dati, con altri impatti. Raccolti in forma aggregata e analizzati per aree abitative, ad esempio, potrebbero dare un quadro delle patologie più diffuse in una certa zona ed essere utili per definire il prezzo di un farmaco o del premio delle polizze assicurative sanitarie.

Là dove c'è maggiore sensibilità sulla security si tende a inserire già il rischio cibernetico all'interno dei rischi clinici, perché ora sussiste davvero la possibilità che un paziente possa peggiorare il suo stato in ospedale a causa di un incidente o attacco informatico tipicamente doloso, esattamente come sussiste il rischio di infezione nel corso della degenza. Le emergenze relative alla patologia sono previste e gestite, ma l'attacco di un terrorista o di un ricattatore che ferma i sistemi,

sabota la farmacia robotizzata e assegna a un paziente il farmaco di un altro, oppure crea una situazione per cui non si può dare assistenza adeguata al paziente, il quale dunque dovrebbe essere trasferito in altro ospedale ma magari non è trasportabile, sono esempi dei problemi che potrebbero insorgere.

Quali potrebbero essere i principi, le raccomandazioni per migliorare l'integrazione tra esperto ICT di una struttura sanitaria e professionista sanitario?

Occorre semplicemente comunicare, è compito dell'esperto ICT far comprendere l'importanza della "security".

Nelle strutture sanitarie c'è la figura del Data Protection Officer ai sensi della normativa sulla privacy ma non c'è quella del responsabile della sicurezza per la gestione dei sistemi informativi, e le funzioni di governance strategica della sicurezza spesso non sono proprio previste. Non c'è una legge che lo impone, e di solito la aziende sanitarie acquistano il software da aziende esterne, cui affidano anche la gestione dei sistemi.

Mi rendo conto che nel mondo della sanità ci sono vari problemi, per esempio, un Ris Pacs, una RMN gestita da un computer ovviamente devono essere certificati per la safety, ma può succedere che questa sia gestita da vecchi PC, non sempre aggiornati, con vecchi sistemi Windows, vulnerabili. E l'aggiornamento del software di una macchina RMN deve essere fatto dalla casa madre, a valle di un processo di certificazione che ha tempi lunghi. Tutta l'industria dovrebbe quindi farsi parte più attiva nel processo di gestione della sicurezza informatica. Il problema, va sottolineato, è nato recentemente perché fino a poco tempo fa queste macchine non erano in rete. Quindi la possibilità che entrasse un virus o in generale un agente di minaccia nella macchina era pressoché inesistente. Ora il medico può vedere la RMN dal PC del

suo ufficio, lo stesso PC con cui naviga in internet, e se il suo PC viene attaccato da un virus lo propaga alla macchina.

I filtri di sicurezza?

Le difese tecniche e procedurali ovviamente esistono, simili a quelle utilizzate ad esempio dalle banche, che sono consapevoli della possibilità di attacco, e tutelano i collegamenti in modo da minimizzare i pericoli; e ciò nonostante, gli attacchi possono lo stesso avvenire. Mentre le banche hanno adottato i sistemi di sicurezza, le strutture sanitarie spesso non li hanno adottati fino in fondo, per il teorema della Croce Rossa: non si aspettavano di poter essere attaccati.

Purtroppo l'adeguamento, specie laddove ci sono sistemi molto vecchi e non concepiti per essere sicuri, può essere molto oneroso. Ma non è solo un problema di tecnologia, lo è invece anche e soprattutto di organizzazione, e di processi che devono adeguarsi alle esigenze, tenendo presente che il medico ha chiaro in mente un concetto prioritario: "ai fini della safety non devo avere barriere, perché in emergenza deve accedere velocemente ai dati". Non vuole dunque perdere tempo con password, chiavette OTP. Il concetto è corretto ma se non attuato anche con criteri di sicurezza porta a una vulnerabilità. Serve quindi un ragionevole bilanciamento fra necessità operativa e sicurezza.

Concludendo sui pericoli di un attacco informatico in ambito sanitario, quali sono le sue raccomandazioni?

Concettualmente il discorso della privacy è importante, ma se dovessi scegliere tra il furto di dati clinici o lo spegnimento del pacemaker non avrei dubbi sulla risposta. Tra l'altro, nell'ipotesi di furto dei dati per studi epidemiologici ai fini di strategie di mercato dei farmaci, sono i dati aggregati che servono, anche anonimi.



Telemedicine



Health monitoring



Healthcare devices

Veniamo ora a una domanda che può sembrare bizzarra: i computer, o le reti di computer provano dolore? Come spiegherebbe, se plausibile, la sofferenza del computer?

È una domanda estremamente profonda, che ha radici storiche molto importanti: in effetti se la sono posta filosofi e pensatori già al momento della prima comparsa dei calcolatori elettronici. Ci sono stati studi che hanno in particolare approfondito il concetto di autocoscienza, di cosa comporti essere una creatura senziente. Per quanto riguarda il dolore, l'idea è che se sei senziente percepisci il tuo proprio dolore, e per estensione agli altri (assumendo che anche gli altri abbiano coscienza di sé...) pensi che essi facciano e provino altrettanto. Tu non potrai mai provare il dolore dell'altro, ma per convenzione sociale tu attribuisce agli altri lo stesso tipo di sensazioni che senti per te stesso, anche se non hai nessuna prova: "sono autocosciente, sento di sentire e mi aspetto che anche gli altri lo facciano". La questione dunque è se le

macchine, almeno ad un determinato grado di complessità, possano essere senzienti se non addirittura autocoscienti. In quel caso sarebbe ragionevole pensare che in determinate circostanze possano provare qualche forma di dolore, anche se probabilmente diversissima da quella che proviamo noi.

Agli inizi, negli anni '40, quando è stata introdotta l'informatica (che peraltro ancora non aveva nemmeno questo nome), il famoso matematico Alan M. Turing diede un contributo estremamente importante al dibattito filosofico sul problema, che all'epoca era molto dibattuto dai filosofi e dagli epistemologi, se "le macchine possono, o potranno mai, pensare?". Erano i primi tempi in cui si iniziavano a sviluppare macchine in grado di compiere autonomamente dei compiti per cui erano state programmate, e prima ancora che la tecnologia avesse raggiunto un grado di avanzamento tale da potersi porre legittimamente il quesito, i filosofi ne stavano già discutendo animatamente. Giova ricordare che fino agli anni '70 i calcolatori venivano chiamati "cervelli elettronici", termine assolutamente sbagliato: non hanno nulla del cervello, nemmeno ne scimmiettano la fisiologia, però il mito della "macchina pensante" è stato duro a morire. (E ora sta forse ritornan-

do grazie allo sviluppo delle tecniche di intelligenza artificiale, ma questo è un altro discorso!)

Bene, l'articolo di Turing uscì nel 1950 su *Mind*, una importante rivista inglese di filosofia, e mise la parola fine a questo dibattito. Si tratta del famoso articolo dal quale nasce il concetto, ben noto, di "test di Turing".

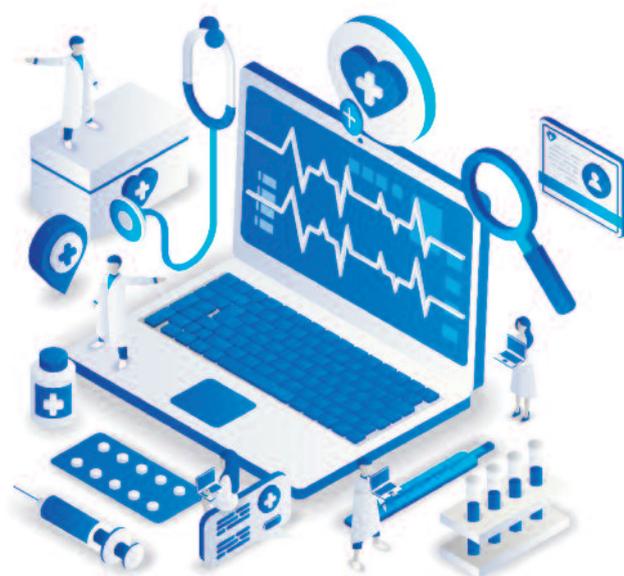
Turing diede una soluzione diciamo fredda ed ingegneristica al problema, annullandone tutte le considerazioni emotive che lo avevano sempre caratterizzato. Mise infatti in chiaro che, per come si era sviluppato il problema, il dibattito si era basato solo su considerazioni di carattere "viscerale", non tecnico: una riflessione che nasceva col discutere cosa fosse l'intelligenza, con considerazioni del tipo "ma gli animali sono intelligenti?", e quindi basata su opinioni, su concetti filosofici, inevitabilmente molto soggettivi.

Il suo argomento è stato: "se continuiamo a discutere di che cos'è l'intelligenza per capire se la macchina ha l'intelligenza, non giungeremo ad una soluzione oggettiva ed universalmente condivisibile. Partiamo allora da altro punto di vista.". E per farlo crea un esperimento mentale basato su un gioco di società dell'epoca elisabettiana, il gioco dell'imitazione, ovvero "the imitation game". In questo gioco ci sono un uomo e una donna, in stanze separate dagli altri giocatori, che comunicano coi giocatori solo tramite bigliettini scritti portati da un messaggero: i giocatori possono inviare domande scritte ai soggetti isolati e riceverne le risposte scritte. Il gioco consiste nel riuscire ad indovinare, dalle risposte ricevute, chi è l'uomo e chi la donna: e ovviamente i due devono cercare di ingannare i partecipanti, facendo credere di essere entrambi l'uomo o la donna.

Bene, Turing immagina una versione di questo gioco dove i giocatori sono un uomo e una macchina, e dove "l'interrogatore" (lo chiama proprio così) dialoga con loro tramite

una telescrivente. Lui non sa quale giocatore è l'uomo e quale è la macchina, e questi devono entrambi convincere l'interrogatore di essere l'uomo. In questa situazione, secondo Turing, se un interrogatore medio venisse ingannato per un tempo sufficiente, cioè dalle risposte ricevute non riuscisse a capire chi è chi, allora quel computer avrebbe agito "come se fosse intelligente", perché il suo comportamento è indistinguibile da quello di un uomo posto in una situazione analoga: e ciò, attenzione, senza bisogno di definire cosa sia l'intelligenza! A Turing non interessa infatti definirla, perché sono migliaia di anni che i filosofi provano a farlo senza trovare un accordo; ma, dando per assunto che un uomo medio ce l'abbia, allora Turing conclude che se un computer riuscisse a comportarsi in mondo indistinguibile da un uomo medio, la discussione sarebbe evidentemente chiusa.

In questo modo Turing ha spostato una volta per tutte la questione dell'intelligenza da un ambito puramente emotivo e soggettivo quale "le macchine sono o potranno essere intelligenti?" ad un ambito puramente ingegneristico quale "è possibile costruire una macchina in grado di vincere al gioco dell'imitazione?". Il problema dunque non è decidere se la macchina è intelligente ma se un giorno si riuscirà, tecnicamente, a costruire una macchina in grado di vincere questo gioco,



che da allora in suo onore è stato chiamato test di Turing. Ecco, ad oggi nessuno è mai riuscito a costruire una macchina capace di farlo, anche se in certi momenti sembrava che il traguardo fosse vicino. Secondo me il problema è questo. Stabilire cosa potrebbe essere il dolore per una macchina però è ancora più difficile da dire, perché per farlo credo sia necessario tirare in ballo anche il concetto di autocoscienza. Che sembra intimamente legato a quello di intelligenza, anche se forse non è così.

Cito a proposito un esperimento degli anni '80: dei ricercatori del MIT costruirono un semplice robottino che si muoveva su ruote, si andava a ricaricare da solo alla corrente quando aveva le batterie basse ed era stato programmato in modo tale che se gli si dava un calcio emetteva un guaito e scappava; la maggior parte della gente era convinta che provasse dolore dopo il calcio, o che avesse fame quando andava a ricaricarsi, perché in effetti abbiamo la tendenza ad antropomorfizzare i comportamenti; ma era chiaro che quel robottino, fatto con pochi semplici circuiti in croce, non aveva alcuna reale intelligenza né tanto meno autocoscienza. Semplicemente simulava una situazione per

cui empaticamente gli si attribuiva dolore, ma era certamente sbagliato attribuirgli dolore.

Oggi giorno abbiamo effettivamente in casa robottini aspirapolvere, apparentemente intelligenti, che a un certo punto si fermano e vanno a ricaricarsi: è suggestivo pensare che abbiano fame, ma possiamo pensarla come reale situazione di disagio o addirittura di "dolore"? Il robottino con le batterie scariche è "cosciente" di questa cosa? Evidentemente no, perché anche nei robottini aspirapolvere di oggi il progetto è molto semplice. Non è detto però che una macchina molto, molto più complessa non potrebbe anche avere un'autocoscienza, anche se qui entriamo nella filosofia; se così fosse, tuttavia, questo tipo di feedback ("batteria scarica") potrebbe effettivamente essere assimilato a sensazioni non molto diverse da quello che per noi è il dolore, il quale si è sviluppato attraverso meccanismi evolutivi proprio per mandarci in modo rapido segnali di emergenza, di difesa da una minaccia o di reazione di fronte ad eventi che riguardano la nostra efficienza e la nostra sopravvivenza.

a cura di Lorenza Saini e Fabrizio La Mura



www.facebook.com/MedicinaDolore/



Sistema nervoso e reti informatiche: breve viaggio avventuroso, e un po' azzardato fra letteratura, neurologia e pirati informatici

Fabrizio La Mura

Anestesista rianimatore, UOSVD Day Service Chirurgico Multidisciplinare - PTA Trani - ASL BAT

Affiancare il mondo dell'informatica e quello della neurofisiologia è un qualcosa che al giorno d'oggi viene considerata ovvio, ma che in passato lo era sicuramente meno (salvo alcune coincidenze temporali, forse inconsapevoli per gli scienziati stessi).

Uno dei settori di maggior interesse per la comprensione del funzionamento del sistema nervoso è quello della percezione del dolore.

Nel 1644, lo stesso anno in cui Blaise Pascal costruì la prima calcolatrice in grado di effettuare addizioni e sottrazioni, e anche moltiplicazioni e divisioni (la "pascalina"), Cartesio ipotizzava una connessione anatomica univoca e diretta fra uno stimolo doloroso (per esempio il fuoco) e la trasmissione in senso rostrale/centrale dello stimolo stesso, "come tirare una corda che fa immediatamente suonare una campana" (1).

Benché questa "teoria della specificità" abbia tenuto banco fino alla fine del XIX secolo, alcuni interrogativi continuavano ad affliggere ricercatori, medici e pazienti. Fra gli altri:

1. perché il dolore si può avvertire anche dove non c'è uno stimolo doloroso in atto?
2. come mai, in certi casi, degli stimoli ritenuti sicuramente innocui – quali, per esempio, il semplice sfioramento di una parte del corpo - posso-

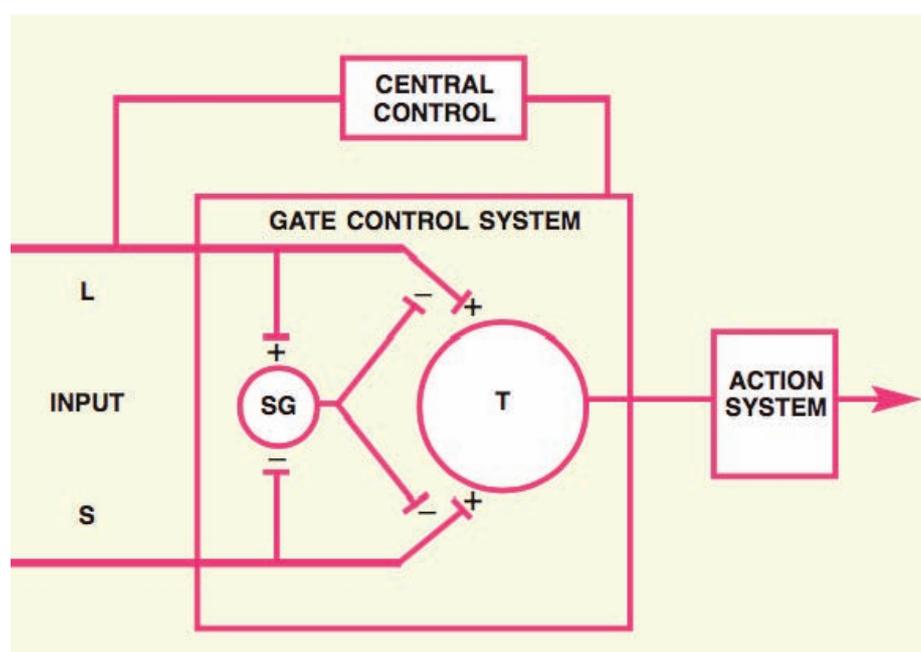
no provocare dolore insopportabile?

e 3. perché anche a fronte della sezione chirurgica di una fibra nervosa per fermare la trasmissione del dolore, o l'amputazione di un intero arto, il dolore non solo in genere non passa, ma addirittura spesso peggiora? (per esempio nella sindrome dell'arto fantasma). A metà inoltrata del XIX secolo, tuttavia, si iniziò ad ipotizzare che il dolore potesse essere avvertito sulla base di meccanismi maggiormente complessi, derivanti da una matrice di sommazione spaziotemporale degli stimoli algici e dalle loro intensità iniziali (2). Curiosamente, appena pochi anni prima, l'appassionata matematica figlia di Lord Byron, Lady Ada Byron, contessa di Lovelace, ideò e scrisse quello che ad oggi viene ritenuto il primo software della storia, potenzialmente funzionante sulla "Macchina analitica" (Analytical Engine) di Sir Charles Babbage. Tuttavia, a causa del mancato rinnovo dei fondi - all'epoca - per la sua costruzione, si è dovuto attendere circa un secolo, prima che nel 1991, ne fosse parzialmente costruita una versione funzionante e dotata anche di stampante (3).

Benché si possano identificare molte altre coincidenze fra il mondo della Medicina, della Fisica, della Letteratura, della Biologia e quello dei siste-

mi di calcolo e comunicazione - le correnti galvaniche e gli esperimenti sulle rane, l'interconnessione funzionante di parti del corpo ("Frankenstein o il Novello Prometeo", scritto peraltro dalla sorellastra dell'amante di Lord Byron, Mary Shelley), la teletrasmissione del suono (un modello funzionante del telefono di Antonio Meucci, di tipo meccanico e non ancora elettrico, è presente al Teatro della Pergola a Firenze), le invenzioni di Nikola Tesla - dobbiamo arrivare al 1965, anno in cui Ronald Melzack e Patrick D. Wall pubblicano l'articolo "Pain Mechanism: a new theory", (4) in cui vengono integrate le due precedenti teorie citate all'inizio, ovvero quella "specificista" di von Frey (totalmente hardware) e la "pattern theory" (che potremmo definire software) di Goldscheider, fino ad allora ritenute inconciliabili. Per la prima volta viene visualizzato, in forma di circuito elettronico, il funzionamento delle lamine midollari di Rexed, e nello specifico della lamina II (o Sostanza Gelatinosa di Rolando, gelatinosa in quanto contenente fibre amieliniche o scarsamente mielinizzate, C ed A-delta), che agirebbe da vero e proprio gateway (simile a quello telematico) fra la

rete neuronale midollare e quella talamica. La loro teoria, empiricamente esperibile (ad esempio tramite la stimolazione elettrica antalgica transcutanea, conosciuta al grande pubblico come TENS) ma ancora non totalmente dimostrata (5), venne da loro definita Gate Control theory (GCT) e prevede che se uno stimolo nocicettivo, per esempio proveniente dalla cute, arriva nella lamina II per poi essere instradato al talamo attraverso il fascio spinotalamico (Antero-Lateral System, ALS), una rete totalmente separata (quella dei meccanocettori trasdotti dalle fibre A-beta tramite il fascicolo gracile e cuneato ed il sistema del lemnisco mediale o MLP) può interferire con la rete ALS, inibendo la trasmissione dello stimolo doloroso ai centri superiori. Questo vuol dire che se sbattiamo un piede contro uno spigolo, il fatto di toccare o massaggiare la parte può essere di sollievo. Ciò che avviene, secondo la GCT, è che lo stimolo doloroso tenta di essere instradato nel fascio ALS al fine di raggiungere il talamo, venendo però inibito da piccole collaterali delle fibre MLP che vanno a saturare il segnale nella lamina II, cosicché il fascio ALS non abbia sufficiente "banda" per trasmette-



*Melzack e Wall
rappresentarono così
per la prima volta nel 1965
un circuito neurale,
con un formalismo
di tipo informatico/elettronico*

re verso l'alto. Tuttavia, è verosimile che questo meccanismo ci permetta di non avvertire il dolore che, in assenza di Gate Control, potrebbe essere insopportabile anche solo in presenza di stimoli nocicettivi molto lievi. In altre parole, l'importanza delle fibre A-beta e delle connessioni della rete DC-MLP (normalmente non deputate alla trasmissione del dolore), delle loro collaterali, e dell'influenza "piratesca" nella lamina II di Rexed e quindi nella rete ALS, avrebbero il fondamentale ruolo di non farci sentire dolore per il solo fatto di condurre una normale vita quotidiana con i suoi piccoli imprevisti (7).

Intorno agli anni '70-'80 del secolo scorso, tuttavia, la comprensione di come il sistema nervoso potesse trasformarsi in hacker contro la percezione del dolore divenne ancora più chiara. In quegli anni venivano descritti i modelli di rete ISO/OSI, oltre che il protocollo di comunicazione a pacchetto TCP/IP che è alla base di Internet. Si scoprì la funzione della "sottorete" spino-mesencefalica (SMT), ovvero di una connessione fra la rete neuronale ALS e quella PVG e strutture a cascata sottostanti (PAG, Locus Coeruleus, e via scendendo al nucleo peri-giganto-cellulare, ed ancora giù verso la ormai famosa lamina II).

Il nostro sistema nervoso centrale quindi, in presenza di uno stimolo doloroso (o anche - addirittura - solo potenzialmente doloroso), non solo cerca di non farlo salire verso i centri superiori

(tramite il Gate Control originato dalla interferenza della rete DC-MLP su quella ALS), ma cerca anche di spingerlo "verso il basso", prima ancora che diventi cosciente, tramite l'interferenza della stessa rete ALS con i nuclei mesencefalici (SMT) che, tramite la produzione di sostanze che includono le endorfine, va a "bloccare" il treno di segnali dolorosi che dalla rete ALS cerca di risalire verso il cervello. Il sistema antalgico ascendente (Gate Control scoperto nel 1965) e quello discendente, in sintesi, vanno a far sì che il "server" Lamina II di Rexed non riesca più a trasmettere.

Un corrispettivo informatico è successo nel febbraio del 2000, quando i siti web di CNN, Amazon, Yahoo ed eBay furono messi temporaneamente fuori uso da un attacco hacker definito Denial of Service (DoS) (6). Diversamente dagli attacchi alla privacy, dove qualcuno tenta di ottenere informazioni e accesso a sistemi per i quali non si abbia autorizzazione, il DoS è un attacco che inibisce la fruizione delle informazioni a chi ne abbia legittimo diritto (ad esempio, i fruitori di un sito web, appunto), bombardando il server in modo che venga saturata la sua capacità (in termini di CPU, di banda, ecc.) di trasmettere. Da un punto di vista schematico, l'attacco DoS assomiglia molto alla Gate Control Theory, sebbene in quest'ultimo caso sia lo stesso sistema nervoso a cercare di hackerare la trasmissione del dolore.

Bibliografia

- 1) Descartes R. "L'Homme" (Paris, 1644), M. Foster, transl., in *Lecture on the History of Physiology during the 16th, 17th and 18th Centuries* (Cambridge University Press, Cambridge, England, 1901).
- 2) Goldscheider A. *Ueber den Schmerz in physiologischer und klinischer Hinsicht* (Hirshwald, Berlin, 1894).
- 3) Baum J. *The calculating passion of Ada Byron*, Londra, Archon Books, 1986
- 4) Melzack R, Wall PD. Pain Mechanism: a new theory. *Science*, 1965; 150(3699):971-9
- 5) Rappresentazione centrale del dolore e dell'analgesia: teoria del cancello. in: Kandel ER, Schwatz JH. *Principi di Neuroscienze*, II ed. New York: Elsevier Science Publishing; 1985: 353-4.
- 6) Sicurezza delle reti: problema aperto: Attacchi di tipo "Denial of Service". In: Peterson LL, Bruce SD. *Reti di calcolatori*. Milano: Apogeo; 2004: 545-5.
- 7) Djouhri L, Lawson SN. Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004 Oct;46(2):131-45. ◀

Congress President:
Giustino Varrassi



10th World Congress of the World Institute of Pain (WIP)
•••Rome, May 20-23, 2020

wip.agoria.co.uk

■ SAVE THE DATES

*Dear Prospective World Congress Attendee,
Planning is underway for the World Institute of Pain (WIP) 10th World Congress to be held in Rome, Italy. Save the dates of May 20th-23rd 2020 and plan to join us for the preeminent summit on pain medicine! Please follow the link to sign up for updates on our World Congress planning efforts and to voice your opinion about topics of interest to you: www.wip2020.org. Our Scientific Program Committee wants to hear from you! By signing up to receive updates, you will receive first notification about program content, abstract submission, early registration and more!*

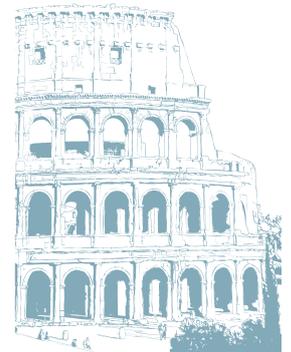


• Scientific Program Committee (SPC) • Local Organizing Committee (LOC)

Chair: Craig Hartrick
Co-Chair: Anthony Dickenson
Components: Aaron Calodney
Marshall Devor
Fabricio Dias Assis
Serdar Erdine
Michael Gofeld
Amit Gulati
Dominic Hegarty
Bert Joosten
Gabor Racz
James Rathmell
Richard Rauck
Ricardo Ruiz Lopez
Peter Staats
Milan Stojanovic
Athina Vadalouca
Maarten van Kleef
Jan Van Zundert
Giustino Varrassi
Kris Vissers

Chair: Giustino Varrassi
Components: Caterina Aurilio
(EFIC Councilor)
Stefano Coaccioli
(President of AISD – IASP Chapter)
Gianni Colini Baldeschi
Pasquale De Negri
Fabrizio Micheli
Antonella Paladini
Lorenzo Pasquariello

Organizing Secretariat:
WIP Headquarter
<http://wip.agoria.co.uk>



CME Provider and Local Services:
More & More
<http://www.moremore.it>

VENUE

The Rome Marriott Park Hotel
Via Colonnello Tommaso Masala, 54
00148 Rome - Italy - Tel. +39 06 658821
www.romemariottpark.com



PAIN IN EUROPE XI
BRINGING THE FUTURE TO
THE PRESENT

**11TH CONGRESS OF
THE EUROPEAN PAIN
FEDERATION EFIC®**

**4-7 SEPTEMBER 2019
VALENCIA, SPAIN**



Cannabis terapeutica: una nuova potenzialità in medicina veterinaria?

Possibili indicazioni terapeutiche della cannabis

Giorgia della Rocca

Centro di Studio sul Dolore Animale

Dipartimento di Medicina Veterinaria di Perugia

Introduzione

Recentissimamente sta prendendo piede in Medicina Veterinaria l'interesse verso il possibile impiego di composti fitoterapici a base di estratti di Cannabis sativa, una varietà di canapa contenente una serie di principi attivi costituiti da fitocannabinoidi, terpeni e flavonoidi, che sembrano avere notevoli implicazioni farmacologiche. È stato dimostrato scientificamente che la combinazione di tutti questi principi attivi (fitocomplesso) è in grado di modulare numerosi processi fisiologici e fisiopatologici. Tale modulazione risulta principalmente dalla loro interazione con il sistema endocannabinoide dei mammiferi, sia grazie ad un'azione diretta sui recettori che a seguito del

così detto "entourage effect" (che si traduce in un aumento dell'affinità dei mediatori endocannabinoidi endogeni ai loro recettori e in un rallentamento della loro inattivazione metabolica). L'impiego in medicina veterinaria di prodotti contenenti i vari principi attivi in essa contenuti in diverse percentuali, pare essere piuttosto promettente. In particolare, la loro attività terapeutica negli animali, pur se non ancora suffragata da evidenze scientifiche ma risultante da un uso empirico, sembra particolarmente spiccata nei confronti di dolore



(es. da artrosi, neuropatico, oncologico), malattie neurologiche (es. epilessia, ictus, nevriti, deficit cognitivi del cane e gatto anziani), ansia/stress, diabete, dermatiti, problemi del tratto gastroenterico, osteoporosi e malattie autoimmunitarie. Il loro impiego non risulta peraltro associato alla comparsa di effetti collaterali, pur quando effettuato per tempi lunghi. Per questo motivo, il loro inserimento nell'ambito di protocolli di cure veterinarie potrebbe trovare in futuro un largo consenso.

Stante la novità e l'interesse dell'argomento, quest'articolo ha l'intento di fare una breve disamina sul sistema endocannabinoide, sulle sue funzioni e, soprattutto, sulle possibilità terapeutiche che tale sistema offre, grazie all'interazione con i cannabinoidi esogeni estratti dalla cannabis.

Il sistema endocannabinoide

I recettori cannabinoidi e gli endocannabinoidi (composti prodotti dall'organismo che si legano ai recettori), nonché gli enzimi deputati alla loro sintesi e al loro catabolismo, costituiscono il sistema endocannabinoide (o sistema cannabinoide endogeno).

Questo sistema, vecchio milioni di anni e identificato nei mammiferi, negli uccelli, negli anfibi, nei pesci, nei ricci di mare, nei molluschi e nelle sanguisughe, è di grande importanza per il normale funzionamento dell'organismo in quando sottende a numerose funzioni omeostatiche.

A tutt'oggi sono stati identificati e clonati due tipi di recettori cannabinoidi, i recettori CB1 e i CB2, caratterizzati da diversa distribuzione tissutale e da differenti meccanismi di trasduzione del segnale. Oltre a questi, sono stati individuati altri bersagli molecolari degli endocannabinoidi, quali gli "orphan G-protein coupled receptors" (GPR18, GPR55, GPR119), i "transient receptor potential vanilloid channels 1" (TRPV1), i "peroxisome proli-

ferator-activated receptors" (PPAR- α), nonché altri recettori non ancora ben identificati.

La localizzazione dei recettori per gli endocannabinoidi varia a seconda del sottotipo di recettore considerato: i recettori CB1 risultano localizzati sia a livello di sistema nervoso centrale (es. corteccia cerebrale, cervelletto, ippocampo, amigdala, talamo, ipotalamo, sostanza grigia periacqueduttale e alcune zone del midollo spinale), che nel sistema nervoso periferico e in alcuni tessuti periferici (es. neuroni periferici, leucociti, cellule endoteliali, alcune ghiandole endocrine, milza, apparati riproduttore, urinario, cardiocircolatorio, respiratorio e gastrointestinale), mentre i recettori CB2 sembrano essere localizzati prevalentemente in periferia (in particolare a livello di cellule immunitarie delle tonsille, della milza, nei linfociti e nei mastociti). Recentemente i CB2 sono stati identificati anche nel SNC, pur se a basse concentrazioni, in particolare sulle cellule gliali e microgliali. Entrambi i recettori sono prevalentemente presinaptici e accoppiati a proteine Gi a funzione inibitoria (deprimono la sintesi dell'AMP ciclico agendo su una adenilatociclastasi), e il loro compito è quello di modulare il segnale elettrico tra due o più neuroni. I recettori CB1 interferiscono con il rilascio di alcuni neurotrasmettitori e la loro attivazione protegge il SNC dalla sovrastimolazione o dalla sovrainibizione prodotta da altri neuromediatrici. I recettori CB2 invece, svolgono prevalentemente un'azione periferica con attività prevalentemente immunomodulatoria.

Per definizione, gli endocannabinoidi sono composti endogeni capaci di legarsi e di attivare funzionalmente i vari tipi di recettori summenzionati. Tutti gli endocannabinoidi sono derivati degli acidi grassi polinsaturi (amidi degli acidi grassi o Fatty Acid Amides o FAA), differenziandosi così nella struttura chimica dai fitocannabinoidi. Ad oggi, sono

stati identificati vari endocannabinoidi. I più abbondanti e maggiormente studiati sono il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e l'N-arachidonoiletanolamide (anandamide, AEA). A questi si aggiungono altri composti meno indagati, quali il 2-arachidonilgliceriletere (noladin, 2-AGE), l'O-arachidonoil-etanolamina (virodamina, OAE) e la N-arachidonoil-dopamina (NADA).

Gli endocannabinoidi vengono prodotti a partire da precursori biosintetici fosfolipidici e, una volta sintetizzati, si legano ai recettori cannabinoidi presenti su cellule limitrofe o sulla stessa cellula che li ha prodotti, comportandosi così come mediatori autocrini o paracrini. Infatti, la loro natura chimica scarsamente idrosolubile ne impedisce la facile diffusione nella matrice extracellulare o nel sangue.

Una volta espletata la loro azione, vengono inattivati mediante ricaptazione da parte delle cellule (grazie all'intervento di trasportatori di membrana) e successive reazioni di idrolisi e/o esterificazione, in particolare ad opera di "fatty acid amide hydrolase" (FAAH).

Il riscontro degli endocannabinoidi e dei loro recettori in praticamente tutti i tessuti dell'organismo, ha consentito di ipotizzare un loro ruolo in molteplici funzioni organiche. Infatti, grazie alla messa in atto di meccanismi di trasduzione del segnale e di altri meccanismi non ancora completamente identificati, il sistema endocannabinoide sembra in grado, come già detto, di modulare le risposte sinaptiche e, a seconda della popolazione di cellule coinvolte, di influenzare numerose funzioni biologiche, a volte anche in maniera

variabile e contraria. In particolare, tale sistema sembra essere implicato in funzioni che sottendono memoria, apprendimento, coordinazione delle funzioni motrici, nonché di svolgere azione

anti-ossidativa, ipotensiva, immunosoppressiva, antiemetica, antiinfiammatoria e antidolorifica, di regolazione del sonno, dell'appetito e delle funzioni riproduttive. Infine, studi recenti stanno approfondendo un possibile coinvolgimento del sistema endocannabinoide nella neuroprotezione e nel controllo della proliferazione di cellule tumorali.

Stante come detto il ruolo del sistema endocannabinoide nella modulazione di numerose funzioni biologiche, nei successivi paragrafi verranno trattati più in dettaglio il ruolo dei composti ad azione cannabimimetica presenti nella cannabis e i possibili impieghi di tali molecole in medicina veterinaria.

La canapa e i principi attivi in essa contenuti

La canapa, o cannabis, è un genere di piante angiosperme a ciclo annuale, appartenente alla famiglia delle Cannabacee. I termini "canapa" e "cannabis" sono sinonimi, ma in genere, quando ci si riferisce alla pianta usata a fini industriali, si parla di canapa; mentre per l'uso medico (o ricreativo) si preferisce chiamarla Cannabis. Da un punto di vista botanico, però, la pianta è la stessa: Cannabis sativa (sativa = "utile"), con tutte le sue sottospecie e varietà.

Esistono due principali coltivazioni di canapa. La prima è la canapa industriale (da taluni definita "Cannabis light"), ossia quella con un livello di THC inferiore allo 0,2%. Gli usi sono innumerevoli: dalle fibre esterne del fusto si possono ricavare, ad esempio, carta, materiali per la bio-edilizia, fibra tessile o da cordame; dai semi, invece, si ottengono oli e farine utilizzati dall'industria cosmetica e alimentare; dalle infiorescenze, infine, possono essere ricavati estratti oleosi per uso tecnico o alimentare. La seconda è la cosiddetta Cannabis medica o terapeutica, che soddisfa gli standard qualitativi per l'uso del prodotto



come medicinale. In questo caso sono utilizzate prevalentemente le infiorescenze essiccate della pianta. Attualmente, le uniche coltivazioni consentite sono in Italia (con le genetiche FM1 e FM2), Olanda (con le genetiche Bedrocan, Bediol, Bedica, Bedrolite, Bedrobinol) e Canada (con le genetiche Pedanios). Ogni varietà genetica contiene concentrazioni diverse di THC e CBD.

Questi prodotti non sono registrati come farmaci ufficiali, ma vengono consegnati alle farmacie come materia prima farmaceutica per la preparazione di formulazioni galeniche (vedi dopo).

Uno degli aspetti tipici della pianta di cannabis è legato ai suoi fiori: essi sono ricoperti da una resina ricca di metaboliti prodotta dai tricomi. I tricomi sono delle escrescenze di natura ghiandolare responsabili della secrezione dei metaboliti della pianta, i quali si accumulano sottoforma di cristalli biancastri sulle infiorescenze, conferendo loro un aspetto caratteristico.

Molte delle sostanze contenute nella resina

fanno parte del fitocomplesso, ovvero l'insieme dei principi attivi della pianta. Tali componenti possono essere soggetti a notevoli variazioni a seconda della linea genetica considerata. È la naturale combinazione dei diversi principi attivi che globalmente conferisce alla pianta le specifiche proprietà terapeutiche per cui viene utilizzata. I principi attivi presi singolarmente, infatti, possono rivelarsi meno efficaci o con effetti diversi da quelli della pianta nel suo complesso.

Nel caso della cannabis, il fitocomplesso è costituito da più di 800 molecole, alcune delle quali sono rappresentate da fitocannabinoidi, terpeni (e terpenoidi), flavonoidi, clorofille. Se assunto da solo, un qualsiasi composto farmacologicamente attivo contenuto nelle piante di cannabis potrà determinare un tipo di effetto in particolare. Se assunti contemporaneamente, invece, ciascun composto agirà come parte integrante di un sistema più grande e complesso, in cui i vari effetti si bilanceranno a vicenda. Questi composti, insieme, possono offrire potenzialità che



vanno ben oltre le loro singole proprietà, e questa sinergia data dalle varie componenti prende il nome di "effetto entourage".

Fitocannabinoidi

I fitocannabinoidi (cannabinoidi di origine vegetale), sono idrocarburi aromatici contenenti ossigeno (struttura terpenofenolica). Per la loro natura lipofila sono quasi del tutto insolubili in acqua. Essi appartengono esclusivamente al genere *Cannabis*, da cui il nome.

La percentuale di fitocannabinoidi varia notevolmente a seconda della varietà di cannabis, della parte della pianta considerata e delle differenti condizioni di coltivazione. Attualmente, sono stati identificati più di 140 fitocannabinoidi, molti dei quali sono ancora poco studiati. Di questi, alcuni sono biologicamente attivi, altri no. I composti biologicamente attivi mostrano numerosi effetti fisiologici e farmacologici su più tessuti di mammifero mediante interazione con il sistema endocannabinoide. Tali effetti conseguono, infatti, all'azione dei fitocannabinoidi esogeni che, agendo di concerto con gli endocannabinoidi, impartiscono tali effetti biologici direttamente mediante il sistema endocannabinoide. Mediante vari studi è stato appurato che i fitocannabinoidi, sulla base di una pleora di fattori, interagiscono con il sistema cannabinoide endogeno come agonisti, agonisti parziali e antagonisti. La variabilità di questo legame tra neurotrasmettitore e recettore è stata osservata sia con un singolo fitocannabinoide che a seguito della combinazione con altri fitocannabinoidi, terpeni e flavonoidi.

I fitocannabinoidi generalmente più rappresentati nella cannabis sono il Delta-9-Tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), il Cannabidiolo (CBD), il

Cannabinolo (CBN), il Cannabigerolo (CBG), e il Cannabicromene (CBC). A questi si aggiungono altri fitocannabinoidi, quali Delta-8-Tetraidrocannabinolo (Δ^8 -THC), Cannabiciclolo (CBL), Cannabielsoino (CBE), cannabinodiolo (CBND), Cannabitriolo (CBT), cannabifurano e cannabicromanone.

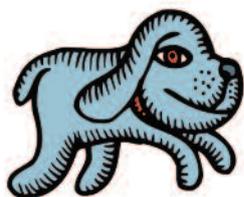
Tra questi, le molecole più conosciute e studiate sono il THC e il CBD. È da precisare che nelle infiorescenze crude (raw) di cannabis, THC e CBD si trovano nella loro forma acida, ovvero come THCa e CBDA: quando sottoposti a determinate temperature, queste molecole si trasformano, perdendo un carbossile (-COOH) e attivandosi a THC e CBD.

Il THC è considerato il cannabinoide responsabile dell'effetto psicotropo della cannabis (che avviene a seguito del suo legame con i recettori CB1 presenti nel Sistema Nervoso Centrale), oltre che di alcuni degli effetti terapeutici, tra cui quello antalgico.

Il CBD, diversamente dal THC, non possiede proprietà psicoattive; a tali molecole, che si legano prevalentemente ai recettori CB2 anche se con scarsa affinità, sono ascritte proprietà antipsicotiche, neuroprotettive, sedative, ipnotiche, anticonvulsivanti, antinfiammatorie e analgesiche.

Terpeni e terpenoidi

I terpeni sono i principali elementi costitutivi di qualsiasi resina vegetale o olio essenziale. Contribuiscono al profumo, al sapore e al colore delle piante. Rappresentano una vasta classe di idrocarburi organici aromatici strutturalmente correlati all'isoprene e sono prodotti da molte specie di piante. Attualmente ne sono stati identificati circa 55.000, differenziati in base alla struttura chimica, responsabile delle diverse attività biologiche. Questi composti vengono definiti terpenoidi quando denaturati dall'ossidazione, evento che si verifica, ad esempio, in seguito all'essiccazione dei fiori. Nonostante se ne conoscano



centinaia, i terpenoidi maggiormente implicati in attività fisiologiche sono rappresentati da limonene, mircene, α -pinene, cariofillene e linalolo.

I terpeni presenti nella Cannabis mostrano una vasta gamma di attività biologiche, che sono coinvolte nella modulazione (potenziamento o mitigazione) degli effetti dei fitocannabinoidi, di altri terpeni e flavonoidi (effetto entourage), oltre a produrre i loro propri effetti farmacologici tramite interazione diretta con il sistema endocannabinoide. Alla luce di studi condotti negli ultimi anni è stata riconosciuta a questa grande famiglia di metaboliti una serie di proprietà farmacologiche (antimicrobica, antivirale, antiparassitaria, antifungina, antitumorale, antiinfiammatoria, analgesica), che si esplicano in particolare grazie all'interazione sinergica con i fitocannabinoidi (effetto entourage).

Flavonoidi

I flavonoidi sono diventati popolari nella nutrizione e nella medicina per i loro benefici effetti antiossidanti. Sono composti polifenolici aromatici con una struttura chimica comune. Esistono diverse sottoclassi basate sulla variazione di tale struttura chimica di base. Questi composti a base vegetale sono scientificamente riconosciuti come uno dei più grandi e più diffusi gruppi di metaboliti secondari delle piante, con spiccate proprietà fisiologiche.

Attualmente sono stati identificati all'incirca 8000 diversi flavonoidi, ognuno dei quali, in base alla propria struttura chimica, presenta diverse funzioni biologiche. Nella cannabis sono stati individuati circa 23 flavonoidi, la maggior parte dei quali sono comuni a diverse piante (quercetina, luteolina e kempferolo), mentre altri, come la cannaflavina, sono tipici della sola cannabis e le conferiscono un odore caratteristico.

Numerosi studi hanno rivelato che la can-

naflavina A, in particolare, possiede una spiccata attività antiossidante e antinfiammatoria. Altre funzioni biologiche riconducibili ai flavonoidi includono la stimolazione della melanogenesi, un'azione antivirale e una antiallergica.

Tali effetti sono dovuti, in parte, alla loro interazione con fitocannabinoidi e terpeni e alla conseguente modulazione del sistema endocannabinoide. Infatti, questi metaboliti interagiscono con tutti gli altri fitoderivati della cannabis, garantendo il prima citato "effetto entourage" e modulando quindi diverse funzioni omeostatiche: anch'essi dunque, seppur in misura minore rispetto a cannabinoidi e terpeni, concorrono al ruolo terapeutico della cannabis. Inoltre, hanno dimostrato possedere effetti fisiologici propri, che si attuano indipendentemente dal sistema endocannabinoide.

Possibili indicazioni terapeutiche della cannabis

In merito alle possibili indicazioni terapeutiche della cannabis, riferiti alla medicina umana, il Decreto del 9/11/2015 sull'Uso medico della cannabis (GU 30.11.2015) recita:

“Gli impieghi di cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi della letteratura internazionale indicizzata. I risultati di questi studi non sono conclusivi sull'efficacia dell'uso medico della cannabis nelle patologie sotto indicate, le evidenze scientifiche sono di qualità moderata o scarsa, con risultati contraddittori e non conclusivi. Tuttavia vi è l'indicazione a proseguire nelle ricerche per ottenere evidenze definitive. Sarà quindi necessario, dopo un tempo adeguato di uso della cannabis nelle patologie di seguito indicate, riconsiderare gli impieghi suddetti alla luce di trials clinici che in maniera rigorosa evidenzino su un numero

significativo di soggetti trattati la reale efficacia della cannabis ad uso medico. In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che dovranno essere aggiornate ogni due anni, si può affermare che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali.

Gli impieghi di cannabis ad uso medico riguardano:

- *l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;*
- *l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;*
- *l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;*
- *l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;*
- *l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;*
- *la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard."*

Appare dunque chiaro come in medicina umana le potenzialità terapeutiche della

cannabis siano particolarmente elevate, e nonostante ancora adesso non ci siano evidenze conclusive sulla sua efficacia nelle condizioni patologiche sopraelencate, sono numerosi i pazienti che dichiarano di trovare giovamento dal trattamento con cannabinoidi. In medicina veterinaria le evidenze scientifiche sull'efficacia della cannabis sono ancor più ridotte che in medicina umana, per non dire quasi assenti. È recentissima (luglio 2018) la pubblicazione di un articolo che riporta i risultati, in termini di efficacia e sicurezza, ottenuti a seguito di somministrazione di CBD in cani affetti da osteoartrosi: lo studio, effettuato su 22 soggetti, evidenzia come il trattamento con 2 mg/kg bid di CBD abbia aiutato a migliorare il comfort e l'attività negli animali trattati. A fronte della scarsità di dati scientifici, cominciano ad essere tuttavia numerose le esperienze empiriche che attestano per una effettiva efficacia e tollerabilità dei derivati della cannabis, in particolare nell'ambito del trattamento del dolore conseguente a patologie osteoarticolari nonché nel trattamento dell'epilessia refrattaria ai trattamenti convenzionali. È auspicabile che in un prossimo futuro possano essere condotti numerosi studi clinici che possano confermare l'efficacia nelle suddette condizioni e in tutta una serie di altre patologie per le quali la cannabis potrebbe risultare farmacologicamente utile.

Formulazioni a base di derivati della cannabis

Le formulazioni a base di derivati della cannabis ad oggi potenzialmente utilizzabili possono essere distinte in due categorie, a seconda se vengano usate con l'accezione di medicinale o di integratore alimentare.

Cannabis come medicinale

Nel primo caso, il farmacista, a seguito di prescrizione medica, allestisce preparazioni galeniche magistrali a base di cannabis, utiliz-

zando o CBD puro per uso farmaceutico (si tratta di CBD di altissima qualità, certificato in GMP, che ne sancisce l' idoneità ad essere utilizzato per la realizzazione di farmaci) o infiorescenze femminili essiccate della pianta di cannabis appartenenti ad una delle varietà genetiche selezionate prodotte dagli enti autorizzati. Le formulazioni che possono essere allestite in farmacia sono le più disparate: per l'impiego in medicina umana, la cannabis può essere formulata sotto forma di estratti oleosi (da somministrare per via sublinguale o orale), resine (somministrabili per via sublinguale o attraverso la mucosa orale), cartine (utilizzabili per via orale - decozione - o inalatoria - vaporizzazione), capsule decarbossilate gastroresistenti (atte alla somministrazione orale), gel transdermici, (applicabili per via cutanea), colliri sterili (per la somministrazione a livello oculare), supposte e ovuli vaginali. In medicina veterinaria le formulazioni attualmente richieste (in quanto più facilmente applicabili alla realtà animale) sono rappresentate da olio, resina, capsule e gel transdermici.

Cannabis come supplemento alimentare

Allo stato attuale, in commercio sono disponibili numerose formulazioni pronte all'uso a base di derivati della cannabis contenenti percentuali variabili di CBD, di altri fitocannabinoidi (dei quali, il THC deve essere necessariamente al di sotto dello 0,2%), di terpeni e flavonoidi. La formulazione più utilizzata è l'olio di CBD, derivante dall'arricchimento dell'olio di semi di canapa con CBD puro, oppure direttamente dall'estrazione delle parti più ricche di fitocannabinoidi (fiori e foglie apicali) provenienti da coltivazioni di canapa indu-

striale; il prodotto di estrazione è successivamente diluito in olio vegetale. Tali formulazioni sono contenute in molti integratori alimentari (per uomo e animali) presenti sul mercato internazionale e venduti prevalentemente in Internet.

Legislazione vigente in merito all'impiego della cannabis in medicina veterinaria

Cannabis come medicinale

Il Decreto Ministeriale del 23 Gennaio 2013 inserisce nella Tabella II, sezione B, i medicinali di origine vegetale a base di cannabis. Pertanto, preparazioni galeniche magistrali a base di cannabis ad uso medicinale possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato e iscritto all'Ordine dei Medici mediante prescrizione magistrale non ripetibile (RNR – Ricetta semplice Non Ripetibile) compilata secondo l'articolo 5 della Legge 94/98 (cosiddetta Di Bella), ovvero prescrizione off label. La stessa prescrizione magistrale non ripetibile può essere effettuata dal medico veterinario (in questo caso la prescrizione non segue la legge Di Bella ma è effettuata secondo la cascata riportata nell'art. 10 del DLvo 193/06). A seguito di prescrizione del medico veterinario dunque, il farmacista allestisce preparazioni galeniche magistrali a base di cannabis che comportino la ripartizione delle sostanze attive in dose e forma di medicamento, secondo la posologia e le modalità di assunzione indicate dal medico prescrittore. Questi deve quindi indicare nella ricetta, oltre alla formulazione desiderata, la varietà di cannabis richiesta per l'allestimento della preparazione galenica magistrale, sulla base delle necessità, in termini di percentuali di CBD e THC, del paziente animale che ha in cura.

Cannabis come supplemento alimentare

Secondo la normativa europea, per essere utilizzata in un mangime per animali, qualsiasi sostanza deve essere registrata come additivo per mangimi secondo il Reg. (CE) 1831/2003, oppure inserita nel Catalogo delle materie prime (lista ufficiale emanata dalla Commissione). È possibile utilizzare altre materie prime non presenti nel Catalogo previo inserimento nel Registro online delle materie prime (lista implementata su base volontaria dai produttori).

Alla data odierna, in Italia nessun fitocannabinoide contenuto nella Cannabis, né il fitocomplesso nella sua interezza, è autorizzato come additivo per l'alimentazione animale, né è inserito nel Catalogo delle materie prime. Pertanto il CBD non può essere presente nei mangimi, né completi né complementari. Per questo motivo, in Italia i prodotti commerciali contenenti CBD non sono attualmente autorizzati per un loro impiego negli animali.

Conclusioni

Nell'ultimo ventennio sono stati fatti moltissimi studi sul sistema endocannabinoide, che

hanno messo alla luce le sue innumerevoli funzioni nelle normali condizioni fisiologiche e in condizioni patologiche.

Gli stessi recettori cui si legano i cannabinoidi endogeni rappresentano il bersaglio molecolare dei fitocannabinoidi, i principali principi attivi contenuti nella cannabis, i quali svolgono nell'organismo animale, al pari dei composti endogeni, numerose funzioni che possono essere sfruttate da un punto di vista terapeutico.

Pur non essendovi dati scientifici conclusivi riguardo all'efficacia terapeutica della cannabis, molti studi preclinici, così come molte prove empiriche effettuate da medici veterinari che hanno abbracciato con entusiasmo questa nuova alternativa terapeutica, hanno evidenziato diversi i benefici della cannabis, i più significativi dei quali sono senza dubbio l'effetto analgesico e quello antiepilettico.

Per tale motivo, in tutti quei casi clinici in cui pazienti veterinari affetti da dolore o da epilessia non traggano sollievo in seguito all'impiego di farmaci convenzionali, sarebbe auspicabile prendere in considerazione i medicinali a base di Cannabis come una valida alternativa terapeutica, al fine di migliorare la qualità della vita dell'animale.

Bibliografia consigliata

- Di Marzo V., 2006. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27, 134-140
- Di Marzo V., 2018. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov*, 17, 623-639
- Di Marzo V., De Petrocellis L., 1997. The endogenous cannabinoid signalling system: chemistry, biochemistry and physiology. *Internet Journal of Sciences—Biological Chemistry*, 1-23
- Di Marzo V., Piscitelli F. 2015. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 4. 692–698
- Gamble LG, Boesch JM, Frye CW et al., 2018. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, Volume 5 | Article 165, doi: 10. 3389/fvets. 2018. 00165
- Grotenhermen F., 2006. Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *Cannabinoids*, 1, 10-14
- Grotenhermen F., Russo E. 2002. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. 3. 146-56.
- Russo B. E., 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*. 163. 1344–1364
- Seri C., 2011. Cannabis e derivati: scheda tecnica. In Serpelloni G., Diana M., Gomma M., Rimondo C.: Cannabis e danni alla salute. http://www.dronet.org/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=654
- Seri C., Bellamoli E., Serpelloni G. 2011. Cannabinoidi esogeni: fitocannabinoidi. In Serpelloni G., Diana M., Gomma M., Rimondo C.: Cannabis e danni alla salute. http://www.dronet.org/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=654

dalla Letteratura scientifica

Invitiamo i soci a segnalare le loro recenti pubblicazioni scrivendo a
redazione@aisd.it



Long Term Management of SAPHO Syndrome: A Case Report

Sardo S, Deidda MC, Evangelista M, Musu M and Finco G.
Clin Trials Res. 2018; 1(2): 21-23

• Abstract

Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome (SAPHO syndrome) is a rare cause of non-cancer persistent pain and disability. There are no randomized controlled trials or guidelines for the management of this disorder. A 61 years old woman diagnosed with SAPHO syndrome presented to the Pain Therapy and Palliative Care Unit of University Hospital of Cagliari complaining of severe pain and functional limitations despite a complex pharmacotherapy, including major opioids, immunosuppressants, corticosteroids, biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Our management addressed both pain intensity and overall quality of life. We focused on shifting from chronic opioid therapy to safer drugs, introducing a pulse therapy with a nonsteroidal antiinflammatory drug (indomethacin), and improving physical and mental fitness with complementary therapies. This case report provides useful hints for the long term management of chronic non-cancer pain. ◀

A Pharmacological Rationale to Reduce the Incidence of Opioid Induced Tolerance and Hyperalgesia: A Review

Varrassi G, Fusco M, Skaper SD, Battelli D, Zis P, Coaccioli S, Pace MC, Paladini A
Pain Ther. 2018 Jun;7(1):59-75. doi: 10.1007/s40122-018-0094-9.

• Abstract

Chronic pain is an important health and social problem. Misuse and abuse of opioids in chronic non-cancer pain management seem to be a huge problem, in some countries. This could probably affect the normal use of such analgesics in patients in need of them. Basic and clinical researches should find the solution to mitigate the potential damage. Dysregulation of mast cell and microglia activation plays an important role in the pathogenesis and management of chronic pain. Persistent mast cell activation sensitizes nociceptors and initiates central nervous system inflammatory processes, involving microglial cell activation and sensitization of spinal somatosensory neurons. Exposure of mast cells and microglia to opioids is well known to provoke activation of these non-neuronal immune cell populations, thereby contributing to an exacerbation of pro-inflammatory and pro-nociceptive processes and promoting, over the long-term, opioid-induced hyperalgesia and tolerance. This review is intended to provide the reader with an overview of the role for these non-neuronal cells in opioid-induced chronic pain and tolerance as a consequence of prolonged exposure to these drugs. In addition, we will examine a potential strategy with the aim to modulate opioid-induced over-activation of glia and mast cells, based on endogenous defense mechanisms and fatty acid amide signaling molecules. ◀



Efficacy of two brief cognitive-behavioural rehabilitation programmes for chronic neck pain: results of a randomized controlled pilot study

Monticone M, Ambrosini E, Vernon H, Rocca B, Finco G, Foti C, Ferrante S.
Eur J Phys Rehabil Med. 2018 Jul 6. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05206-1.

• Abstract

BACKGROUND: Current models of pain behaviour suggest that kinesiophobia prevents the reacquisition of normal function, promotes the development of maladaptive coping strategies, and contributes to the disability associated with chronic neck pain (NP).

AIM: Comparing two brief cognitive-behavioural programmes aimed at managing kinesiophobia to understand which one induces better short-term improvements in disability, fear of movement, catastrophising, adaptive coping strategies, quality of life (QoL), and pain intensity of chronic NP

DESIGN: Pilot, randomised, controlled trial, 3-months follow-up.

SETTING: Outpatients. **POPULATION:** Subjects with chronic NP. **METHODS:** The population was randomized into two groups: Group A (n=15) underwent four sessions of cognitive-behavioural therapy (CBT) based on the NeckPix© (1-week duration); Group B (n=15) received four sessions of CBT based on the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK) (1-week duration). Afterwards, both groups attended 10 sessions of multimodal exercises (5-week duration). Primary measure: Neck Disability Index (NDI). Secondary measures: NeckPix©, TSK, Pain Catastrophising Scale, Chronic Pain Coping Inventory, EuroQoL-Five Dimensions, and pain intensity Numerical Rating Scale.

STATISTICS: Linear mixed model analyses for repeated measures for each outcome measure to evaluate changes over time and between group.

RESULTS: A significant effect of time was found for all outcomes, while no outcomes showed group and/or interaction effects. No changes were found in terms of NDI at the end of CBT, while a significant improvement of about 13 points was found for both groups at the end of the motor training ($p=0.001$). Similarly, in terms of quality of life there was no change after the CBT program, and a significant change at the end of the motor training, with a partial loss at follow-up. From CBT sessions to follow-up both groups showed a progressive reduction in kinesiophobia, with each group achieving a bigger change in the specific scale used for the CBT programme.

CONCLUSIONS: Two brief cognitive-behavioural rehabilitation programmes based on different methodologies of managing fear-avoidance beliefs induced similar short-term improvements in subjects with chronic NP. Clinically significant changes in terms of disability were found in both groups only at the end of a 5-week motor training, regardless of the cognitive-behavioural rehabilitation programme previously administered.

CLINICAL REHABILITATION IMPACT: Treatment of chronic NP requires cognitive modifications closely linked to physical performances in order to achieve mental adjustments and guarantee cognitive-behavioural as well as motor lasting changes. ◀

Long-term, prolonged-release oral tapentadol for the treatment of refractory chronic low back pain: a single-center, observational study

Finco G, Mura P, Musu M, Deidda C, Saba M, Demelas I, Evangelista M, Sardo S.
Minerva Med. 2018 Aug;109(4):259-265. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05641-0.

• Abstract

BACKGROUND: Chronic back pain is a leading cause of disability worldwide and it is still inadequately treated. Tapentadol is a dual-acting analgesic drug μ -opioid receptor (MOR) agonist/norepinephrine reuptake inhibitor, carrying a lower risk for opioid withdrawal symptoms and opioid-related adverse effects in comparison to potent opioid



drugs. This study investigates the effectiveness, safety and tolerability of the prolonged release oral formulation of tapentadol (tapentadol PR) in 27 patients affected by refractory chronic low back pain during a long-term follow-up (up to 51 months).

METHODS: This is an observational study conducted at the Pain Therapy and Palliative Care Unit of University Hospital of Cagliari, Italy. We enrolled 27 patients affected by chronic low back pain refractory to other pharmacological treatments according to the inclusion criteria. We prospectively evaluated oral tapentadol PR therapy during a long-term follow-up (up to 51 months) according to the following outcomes: pain intensity during the previous 72 hours (Numeric Rating Scale 3), quality of life (Short Form-12 Health Survey), self-reported treatment effectiveness (Patient Global Impression of Change scale), physician evaluation of treatment effectiveness (Clinician Global Impression of Change scale), treatment-related adverse effects, reason for tapentadol therapy interruption and tapentadol dosage.

RESULTS: All the patients reported a significant improvement of pain intensity and quality of life at the last follow-up.

CONCLUSIONS: These results show the long-term effectiveness, safety and tolerability of oral tapentadol PR for the treatment of refractory chronic low back pain in a real-life clinical setting. ◀

Influence of the Menstrual Cycle Phase on Pain Perception and Analgesic Requirements in Young Women Undergoing Gynecological Laparoscopy

Pirolì A, Mattei A, Carta G, D'Alfonso A, Palermo P, Marinangeli F, Alfonsi B, Testa A, Pasquale C, Varrassi G, Paladini A..

Pain Pract. 2018 Sep 30. doi: 10.1111/papr.12727.

• Abstract

CONTEXT: The influence of the gonadal hormones on some aspects of the human physiology has been studied with uncertain results. Still a confusion exists in relation to the real effects of the female hormones on the perception of pain. The existing data refer mainly to experimental studies and have provided results not always useful in the clinical practice.

DATA SOURCE: This study was designed to detect whether there are differences in the perception of the postoperative pain in women, during two clearly defined phases of hormonal asset: luteal and follicular phases.

CONCLUSION: The results of this study have demonstrated that in postoperative female patients pain is perceived significantly more in the luteal phase of the menstrual period, than in the follicular phase. This could suggest that female in child-bearing age should be scheduled for elective surgery preferentially during the follicular phase, unless differently necessary. It would guarantee a more comfortable postoperative period, with reduced necessity of analgesics. ◀

Epidemiological, pharmacological and sociodemographic characterisation of a population of 386 fibromyalgic patients referred to a tertiary pain centre in Italy

Martini A, Schweiger V, Del Balzo G, Sartori G, Parolini M, Chinellato E, Sarzi-Puttini P, Polati E..

Clin Exp Rheumatol. 2018 Aug 29. [Epub ahead of print]

• Abstract

Fibromyalgia's prevalence in Italy is about 4%. Apart from widespread pain and the three main conditions related to fibromyalgia that are included in its diagnosis (fatigue, unrefreshing sleep and cognitive disorders disturbances), there are a number of minor symptoms that have been associated to fibromyalgia. The current study aimed to cha-



racterise fibromyalgic patients referring to a single tertiary pain centre not only for sociodemographic data, but also with special attention on pharmacological history and "minor" symptoms. "Minor" refers to the group of symptoms that were frequently associated and reported with fibromyalgia in various epidemiological studies but are not required for diagnosis. A retrospective analysis was made on 386 patients with confirmed diagnosis based on the 2010 modified criteria. Our results partially confirmed known sociodemographic data, but the prevalence of some "minor" symptoms are impressively high in our population. ◀

Validation of the Italian version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for the assessment of postoperative pain in cats

Della Rocca G. et al.

Vet Ital. 2018 Mar 31;54(1):49-61. doi: 10.12834/VetIt.567.2704.2.

• Abstract

The study described in this paper had the goal to validate the Italian version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale (UNESP-Botucatu MCPS) to assess postoperative pain in cats using video analysis and psychometric testing. The English version of the scale was translated into Italian. Thirty videos of the perioperative period of ovariohysterectomy surgery were analysed by 5 Italian observers with the aim to determine the pain score using the Italian version of the scale and to verify the need for analgesic treatment for each cat. Obtained scores were submitted to psychometric validity, responsiveness, and reliability tests. Of the 3 domains identified by factor analysis, the internal consistency was excellent for 'Psychomotor changes' and 'Protection of the painful area and vocal expressions of pain', while 'Physiological variables' showed moderate internal consistency. Significant changes in pain scores in response to surgery and analgesics confirmed content and construct validity. The agreement between the 'gold standard' and the blinded observers supported the criterion validity. Inter- and intra-rater reliability ranged from good to very good for all scale items. The cut-off point for rescue analgesia was > 7 . The study concluded that the Italian version of the UNESP-Botucatu MCPS is a valid and reliable instrument for assessing postoperative pain in cats. The cut-off point for rescue analgesia provides an additional tool for guiding analgesic therapy. ◀

A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy

Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, et al.

Pain. 2018 Dec;159(12):2658-2666. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001378.

• Abstract

This cross-sectional multicentre study aimed at investigating frequency and features of painful diabetic polyneuropathy. We consecutively enrolled 816 patients attending hospital diabetic outpatient clinics. We first definitely diagnosed diabetic polyneuropathy and pure small-fibre polyneuropathy using clinical examination, nerve conduction study, and skin biopsy or quantitative sensory testing. Adhering to widely agreed criteria, we then identified neuropathic pain and diagnosed painful polyneuropathy using a combined approach of clinical examination and diagnostic tests. Of the 816 patients, 36% had a diabetic polyneuropathy associated with male sex, age, and diabetes severity; 2.5% of patients had a pure small-fibre polyneuropathy, unrelated to demographic variables and diabetes severity. Of the 816 patients, 115 (13%) suffered from a painful polyneuropathy, with female sex as the only risk factor for suffering from painful polyneuropathy. In this large study, providing a definite diagnosis of diabetic polyneuropathy and pure small-fibre polyneuropathy, we show the frequency of painful polyneuropathy and demonstrate that this difficult-to-treat complication is more common in women than in men. ◀



Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia

Di Stefano G, Truini A, Cruccu G.

Drugs. 2018 Sep;78(14):1433-1442. doi: 10.1007/s40265-018-0964-9.

• Abstract

Trigeminal neuralgia is a representative neuropathic facial pain condition, characterised by unilateral paroxysmal pain in the distribution territory of one or more divisions of the trigeminal nerve, triggered by innocuous stimuli. A subgroup of patients with trigeminal neuralgia [TN (previously defined as atypical TN)] also suffer from concomitant continuous pain, i.e. a background pain between the paroxysmal attacks. The aim of this review is to provide current, evidence-based, knowledge about the pharmacological treatment of typical and atypical TN, with a specific focus on drugs in development. We searched for relevant papers within PubMed, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Clinical Trials database (ClinicalTrials.gov), taking into account publications up to February 2018. Two authors independently selected studies for inclusions, data extraction, and bias assessment. Carbamazepine and oxcarbazepine are the first-choice drugs for paroxysmal pain. When sodium channel blockers cannot reach full dosage because of side effects, an add-on treatment with lamotrigine or baclofen should be considered. In patients with atypical TN, both gabapentin and antidepressants are expected to be efficacious and should be tried as an add-on to oxcarbazepine or carbamazepine. Although carbamazepine and oxcarbazepine are effective in virtually the totality of patients, they are responsible for side effects causing withdrawal from treatment in an important percentage of cases. A new, better tolerated, Nav1.7 selective state-dependent, sodium channel blocker (vixotrigine) is under development. Future trials testing the effect of combination therapy in patients with TN are needed, especially in patients with concomitant continuous pain and in TN secondary to multiple sclerosis. ◀

Telomeres Increasingly Develop Aberrant Structures in Aging Humans

Boccardi V, Cari L, Nocentini G, et al.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 Nov 2. doi: 10.1093/gerona/gly257..

• Abstract

Telomeres progressively shorten with age, and it has been proposed that critically short and dysfunctional telomeres contribute to aging and aging-associated diseases in humans. For many years it was thought that telomere erosion was strictly a consequence of the "end replication problem", or the inability of replicative polymerases to completely duplicate linear DNA ends. It is becoming increasingly evident, however, that telomere shortening of cultured human cells is also caused due to other replication defects in telomeric repeats, those that cause fragile telomeres and other aberrant telomeric structures that can be detected on metaphase chromosomes. Whether these replication defects contribute to telomere erosion also in human tissues is currently unknown. By analyzing peripheral blood mononuclear cells from a total of 35 healthy subjects ranging in age from 23 to 101 years, we demonstrated that telomeres increasingly display aberrant structures with advancing donor age. While the percentages of fragile telomeres increased only until adulthood, the percentages of chromosomes displaying sister telomere loss and sister telomere chromatid fusions increased consistently throughout the entire human lifespan. Our data, therefore, suggest that telomeric replication defects other than the end replication problem contribute to aging associated-telomere erosion in humans. ◀



Prospective, Multicentre Trial of Methoxyflurane for Acute Trauma-Related Pain in Helicopter Emergency Medical Systems and Hostile Environments: METEORA Protocol

Marinangeli F, et al, On behalf of The METEORA Group.

Adv Ther. 2018 Nov;35(11):2081-2092. doi: 10.1007/s12325-018-0816-8. Epub 2018 Oct 29.

• Abstract

INTRODUCTION: The inhalational analgesic low-dose methoxyflurane has been widely used by Australian ambulance services since 1975 and is now approved in Europe for emergency relief of moderate-to-severe trauma-related pain in conscious adult patients. The use of methoxyflurane in hostile environments is of special interest given its portability, ease of use and rapid onset of action. This trial will investigate the efficacy, tolerability and practicality of use of inhaled methoxyflurane in patients with moderate-to-severe trauma-related pain rescued from hostile mountainous environments by the Helicopter Emergency Medical Service (HEMS) in Italy.

METHODS: METEORA is a phase IIIb, prospective, single-arm, multicentre trial. Approximately 200 adult patients with a pain score of at least 4 on the numerical rating scale (NRS) due to limb trauma rescued by HEMS will be enrolled. Patients will receive up to 2×3 mL methoxyflurane, self-administered by the patient by inhalation under medical supervision. Rescue medication will be permitted if required.

PLANNED OUTCOMES: Pain intensity will be measured using a 100-mm visual analogue scale (VAS) at baseline, at 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 min after the start of methoxyflurane inhalation and when positioning the patient on a spinal board or stretcher; and also using the NRS at enrolment and at 10 min. Use of rescue medication (yes/no) will be recorded. The patient will rate efficacy and the healthcare professional will rate practicality of methoxyflurane treatment at 30 and 60 min using a 5-point Likert scale. Vital signs will be measured at baseline, 10, 30 and 60 min. Assessments after 30 min will only be performed for patients using a second inhaler. Adverse events will be recorded until safety follow-up at 3 ± 1 days. The primary endpoint is the percentage of patients achieving at least 30% improvement from baseline in VAS pain intensity within the first 10 min of methoxyflurane administration. ◀

SEI SOCIO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE?

**HAI DIRITTO
ALL'ABBONAMENTO ONLINE GRATUITO
all'European Journal of Pain**



www.effic.org





Ci sono almeno 6 buoni motivi per diventare socio **AISD** Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

- Essere sempre informati sulle ultime ricerche nel campo della terapia del dolore
- Essere sempre informati su tutte le iniziative riguardanti la terapia del dolore, a livello nazionale ed internazionale
- Partecipare attivamente alle attività dell'associazione per il progresso della terapia del dolore
- Avere un sito di riferimento dove poter scambiare liberamente informazioni con altri soci
- Avere l'iscrizione al Congresso con quota agevolata
- Consultare gratuitamente online "l'European Journal of Pain"

Accedi alla modalità di iscrizione in 4 mosse

1. Collegati al sito www.aisd.it/associarsi.php
2. Riempi il modulo di iscrizione online
3. La quota annuale di (50,00 euro per i medici e 25,00 euro per gli infermieri) può essere versata sul seguente conto bancario:
Banca di Credito Cooperativo di Roma
IBAN: IT 44 J 08327 03239 0000 0000 2154
Intestato a: Associazione Italiana per lo studio del dolore (AISD)
indicando nella causale: quota iscrizione anno...
oppure puoi pagare con carta di credito tramite Paypal, con accesso dal sito www.aisd.it
4. Spedisci la ricevuta di pagamento tramite e-mail a: segreteria@aisd.it



AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Per ulteriori informazioni scrivere a: segreteria@aisd.it

www.aisd.it

Corso AISD FOCUS DAY # 8

Update sulla gestione del dolore acuto

Con il patrocinio di:



N° 4 crediti ECM

Corso AISD FOCUS DAY # 8

Update
sulla gestione
del dolore acuto

Direttore Scientifico:
Prof. Maurizio Evangelista

Roma, 19 gennaio 2019

Courtyard
by Marriott Rome Central Park
Via G. Moscati, 7 - Roma

Direttore Scientifico:
Prof. Maurizio Evangelista

FACULTY

Prof. Felice Eugenio Agrò	Roma
Prof. Stefano Coaccioli	Terni
Prof. Antonio Crucitti	Roma
Prof. Salvatore Cuzzocrea	Messina
Prof. Germano De Cosmo	Roma
Dott. Paolo Diamanti	Roma
Prof. Maurizio Evangelista	Roma
Prof. Gabriele Finco	Cagliari
Dott. Davide Muriess	Roma
Dott. Maurizio Pirro	Roma
Dott. Maurizio Stefani	Roma

Il corso è a numero chiuso.

Per registrarsi si prega di compilare il form on-line sul sito www.zeroseicongressi.it, sezione

“Eventi & Congressi”.

Provider ECM n° 1194

Accreditamento ECM

Il corso è accreditato per:

MEDICO CHIRURGO (Geriatrics, Medicina Fisica e Riabilitazione, Neurologia, Reumatologia, Chirurgia Generale, Ortopedia e Traumatologia, Anestesia e Rianimazione, MMG) Fisioterapista ed Infermiere

Segreteria Organizzativa

ZEROSEICONGRESSI SRL

Via Benaco 15 - 00199 Roma

tel. +39068416681 - E-mail: info@zeroseicongressi.it

La letteratura internazionale documenta in maniera sempre più crescente l'emergere di alcune realtà che, sebbene tra loro differenti per natura ed ambito, ricadono in maniera cruciale nel determinismo della gestione, e della definizione, delle strategie più appropriate per il dolore acuto.

Contestualmente alle oramai condivise evidenze scientifiche che un dolore acuto, se non trattato in maniera adeguata e tempestiva, porta con sé le basi per la trasformazione del "sintomo" (protettivo per l'omeostasi dell'organismo) in "malattia" (dolore persistente, dolore cronico), si è assistito alla sempre maggiore diffusione, dottrinaria ma anche clinica, del metodo ERAS finalizzato, quanto meno nei principi fondanti, a migliorare non già e non solo gli aspetti economici del percorso terapeutico, ma anche quelli precipuamente orientati al miglior outcome. Un'altra acquisizione, parimenti emergente ed altrettanto importante, è quella della necessità derivata dall'estensione del periodo di cura da "anticamente" intraoperatorio a quello "attuale" di periodo perioperatorio; questa variazione, apparentemente solo cronologica, comporta la necessità di estendere l'ambito di gestione non più solo alla degenza ospedaliera ma anche a setting precedentemente "estranei" quali quello territoriale venendo a coinvolgere, consequenzialmente, anche la figura del medico del territorio per eccellenza quale il Medico di Medicina Generale, cui viene richiesto il possesso delle conoscenze idonee per garantire la necessaria continuità di cura, in modo adeguato ed eccellente. È per questo che il Focus del 19 gennaio, giunto alla sua ottava edizione, è nuovamente condiviso con la SICG, ribadendo, in maniera continuativa, i principi della multi e interdisciplinarietà ed è esteso alla FISM, i cui appartenenti rivestono, e rivestiranno, un ruolo di sempre maggiore importanza nella moderna accezione del periodo perioperatorio.

Il Focus si propone, pertanto, partendo dall'analisi delle nuove acquisizioni emergenti e dalla valutazione delle ricadute ad esse connesse, di esaminare le differenti esigenze precipue di ognuno dei differenti scenari del dolore acuto (in regime di ricovero, di day surgery, di chirurgia ambulatoriale) e di valutare, volta per volta, le molecole, i device e le vie di somministrazione che meglio incontrano le specifiche esigenze di ogni specifico paziente. Tutto questo non solo in chiave attuale ma, soprattutto, proiettato in una visione prospettica, multi ed interdisciplinare e secondo una inderogabile cornice di evidenza ed appropriatezza.

Maurizio Evangelista
Direttore scientifico del Corso

ore 8.30

Registrazione Partecipanti

SESSIONE I

Le acquisizioni emergenti

Presidenti di Sessione: **M. Evangelista - S. Coaccioli**

ore 9.00 **Lectio Magistralis 1**

La "dottrina ERAS" cosa è, quali pro, quali contro?

F.E. Agrò

ore 9.30 **Lectio Magistralis 2**

La "dottrina ERAS" nella chirurgia dell'anziano è realmente applicabile?

A. Crucitti

ore 10.00 **Lectio Magistralis 3**

Quando e come un dolore acuto diventa cronico?

S. Cuzzocrea

SESSIONE II

Ricovero, DH, APA: differenti scenari, differenti esigenze. Quali molecole, device e vie di somministrazione per quali pazienti? evidenze e prospettive

Presidenti di Sessione: **F.E. Agrò - M. Pirro - G. De Cosmo**

ore 11.15

BioQ: minimizzare il DPO e il rischio di dolore cronico

P. Diamanti

ore 11.45

Opioidi

M. Stefani

ore 12.05

FANS

G. Finco

ore 12.30

Associazione di molecole (paracetamolo + tramadolo, paracetamolo + ossicodone)

D. Muriess

ore 12.50

Associazione di molecole (tramadolo + desketoprofene)

S. Coaccioli

ore 13.10

Il ruolo della PEA come add-on

M. Evangelista

ore 13.30

Conclusioni e consegna dei test di valutazione ECM

Terapia del dolore neuropatico, appropriatezza terapeutica e dipendenza da farmaci: l'altra faccia della luna

Il convegno del 26 ottobre a Verona

Il dolore neuropatico affligge circa il 6-8% della popolazione. Condizioni comuni di dolore neuropatico sono rappresentate da neuropatie compressive, come la sindrome del tunnel carpale, traumatiche e post-chirurgiche, radicolopatie secondarie a spondilodiscoartrosi, nevralgia post-erpetica, nevralgia del trigemino, polineuropatie dolorose, come la neuropatia diabetica o da chemioterapia, patologie del midollo spinale, sclerosi multipla ed ictus.

Sebbene la prevalenza del dolore neuropatico sia sovrapponibile a quella di condizioni comuni come diabete mellito ed asma bronchiale, esso rimane di difficile diagnosi e trattamento. Nonostante siano disponibili svariati farmaci e linee guida per il trattamento del dolore neuropatico, si stima che solo un 30% dei pazienti afflitti da questa condizione raggiunga un sufficiente controllo del dolore.

Il dolore neuropatico ha un impatto rilevante su qualità della vita, sonno, umore e può essere causa di importante disabilità in taluni casi. Questi aspetti, pur essendo altrettanto importanti del dolore stesso, sono poco o nulla indagati negli studi clinici randomizzati sul dolore neuropatico.

Oppioidi e cannabinoidi sono tra i farmaci attualmente utilizzati nel dolore neuropatico. Talora i pazienti assumono anche benzodiazepine per i concomitanti disturbi del sonno o della sfera

ansiosa. Alcuni pazienti possono sviluppare abuso o dipendenza da oppioidi. Seppur in Italia la prescrizione di oppioidi sia ancora nettamente minore che in altri paesi europei e del Nord America, l'epidemia di pazienti dipendenti da oppioidi rappresenta negli USA una vera e propria emergenza sanitaria, cui il NEJM, una delle più prestigiose riviste scientifiche in ambito clinico, dedica quasi un articolo per ogni numero. La comorbidità psichiatrica può aumentare il rischio di abuso di oppioidi e l'abuso contemporaneo di oppioidi e benzodiazepine peggiora la gravità della dipendenza.





Di tutti questi aspetti del problema se ne è ampiamente parlato a Verona, il 26 ottobre scorso, in un convegno presso Policlinico Universitario G.B. Rossi di Verona, con il patrocinio dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, Responsabile scientifico dell'evento il prof. Stefano Tamburin, neurologo dell'Università di Verona e del direttivo AISD. Grazie alla presenza di esperti in neurologia, terapia del dolore, psichiatria, psicologia clinica e medicina delle dipendenze il convegno ha spaziato dalla diagnosi del dolore neuropatico, alla terapia, fino al trattamento della comorbidità psichiatrica e alle problematiche connesse all'abuso di oppioidi e benzodiazepine, nell'ottica di esplorare entrambe le 'facce della luna' del dolore neuropatico, quella visibile della diagnosi e terapia, ma anche quella nascosta della comorbidità e del rischio di dipendenza.

Stefano Tamburin





Roadmap in Acute Pain

Antigua, Guatemala, Ottobre 10-12, 2018

Si è concluso un evento formativo proposto dalla Fondazione Paolo Procacci e dalla Università Autonoma del Mexico e organizzato dalla Fondazione Internazionale Menarini. La location (Hotel-Museo Santo Domingo di Antigua - Guatemala) rappresenta certamente uno dei centri congressi più interessanti al mondo. Allo charme della città di Antigua (patrimonio dell'UNESCO dal 1979), unisce la suggestività di un recupero architettonico e artistico di grande impatto. L'arrivo notturno, come nel nostro caso, ne esalta di certo le qualità già rilevanti di per se (Fig. 1).



Fig. 1 - Hotel Santo Domingo, Patio di accesso all'hotel





Per l'occasione, sono intervenuti oltre 450 partecipanti da molti paesi dell'America Latina e dalle Isole Caraibiche.

Il programma scientifico, suggerito dalle 2 entità culturali e formative, prevedeva un ampio intervento di relatori locali, provenienti da ben 17 diverse nazioni, prevalentemente dell'America Latina. L'evento era dedicato al Dolore Acuto, entità ancora molto problematica, se si da credito a quanto riportato dalla letteratura e ai dati messi in luce dalla IASP con i loro studi fatti durante il 2017, anno dedicato al "Dolore acuto e postoperatorio".

Agli organizzatori locali, Prof. Ricardo Plancarte Sanchez (Mexico) e Prof. Marco Narvaez Tamayo (Bolivia), che peraltro è il Presidente Eletto della FEDELAT, vanno i ringraziamenti della Fondazione Paolo Procacci per aver voluto il supporto scientifico che essa è in grado di offrire. Con questi 2 Colleghi, Amici da molti anni, siamo certi che la collaborazione, dimostratasi molto efficace in questa occasione, continuerà negli anni avvenire. Questo soprattutto per soddisfare le esigenze di adeguamento di quella parte del mondo, in cui le influenze genetiche e culturali sono particolarmente vicine alle nostre, alle realtà organizzative e di sviluppo che si irradiano dalla Medicina del Dolore Italiana e Europea.

Giustino Varrassi



Fig. 2 - Hotel Santo Domingo, Sala principale del centro congressi

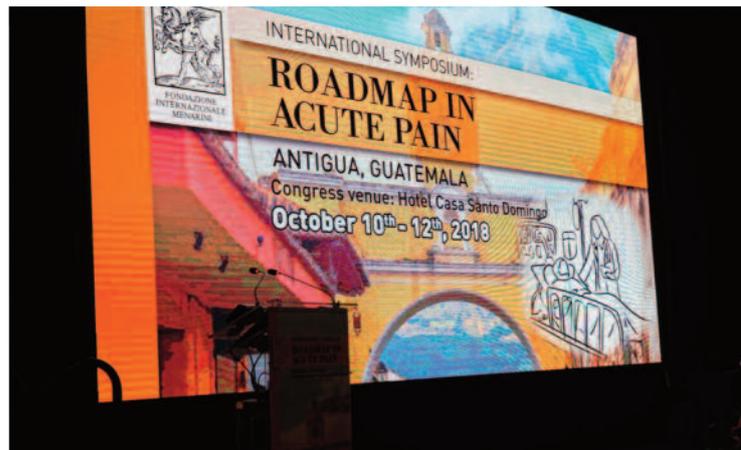


Fig. 3 - Logo del Simposio



Fig. 4 - Apertura delle sessioni scientifiche del Simposio

AISSD ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

HOTEL ROMA AURELIA ANTICA

ROMA

6-8 GIUGNO 2019

Via degli Aldobrandeschi, 223 - 00163 Roma

42

CONGRESSO
NAZIONALE

AISSD

ARGOMENTI GENERALI:

- Dolore acuto
- Dolore cronico
- Dolore neuropatico
- Dolore oncologico
- Dolore degenerativo
- Dolore infiammatorio
- Dolore da osteoporosi
- Dolore bimodale
- Dolore misto
- Dolore disfunzionale
- Dolore in Reumatologia
- Dolore post-operatorio
- Dolore post-chirurgico
- Cefalee
- Dolore in Ginecologia
- Dolore in Geriatria
- Dolore in Pediatria
- Dolore in Urologia
- Dolore procedurale e Wound Therapy
- Fisiopatologia del dolore
- Radiofrequenza
- Tecniche interventistiche
- Tecniche infiltrative intra-articolari
- Imaging in Medicina del Dolore
- Genetica del dolore
- Nursing in Medicina del Dolore
- Medicina complementare
- Medicina rigenerativa
- Medicina veterinaria
- Cannabis
- Medicina dei Sistemi
- Le "omiche"
- La legislazione in Medicina del Dolore
- Medicina Legale
- Etica del Dolore
- Strumenti matematici per la valutazione del dolore
- La comunicazione in Medicina del Dolore
- Il www in Medicina del Dolore
- Farmaci biotecnologici
- Farmaci biosimilari
- Farmaci bioequivalenti

CALL FOR ABSTRACT:

scadenza invio abstract
15 marzo 2019



Per inviare collegati a

<https://webplatform.planning.it/aisd2019/SendAbstract>

SEGRETERIA SCIENTIFICA



Associazione Italiana
per lo studio del dolore
onlus

www.aisd.it
info@aisd.it

Per il programma scientifico
www.aisd.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER

WE DRIVE YOUR EDUCATION

PLANNING

Planning Congressi Srl

Via Guelfa, 9, 40138 Bologna
Tel. +39 051 300100 Fax +39 051 309477
E-mail: a.landuzzi@planning.it
www.planning.it

Per inviare abstract e iscriversi
www.planning.it



aisd.it