

Fisiopatologia del dolore: elementi di anatomia e nuove evidenze

■ INTRODUZIONE

In questo capitolo tratteremo gli aspetti principali riguardanti la fisiopatologia del dolore muscolo-scheletrico, nelle forme acute, persistenti e croniche, in relazione alla diagnosi e quindi alla scelta di una cura appropriata. L'obiettivo è quello di delineare la causa e i tipi di dolore, le loro differenze nella sede di origine dell'impulso, nei meccanismi fisiopatologici che si sviluppano, nei fattori di stimolazione che concorrono. Seguendo il modello bio-psico-sociale, accanto agli aspetti principali, che riguardano la fisiopatologia della nocicezione, ci occuperemo degli aspetti che riguardano la percezione e l'elaborazione dell'impulso che portano al dolore e alla sofferenza.

Impulso e dolore, nocicezione e dolore, corpo e mente

La IASP (International Association Study of Pain) ha definito il dolore come “una sgradevole esperienza sensoriale ed emozionale associata a, o somigliante a, quella associata a un danno tissutale effettivo o potenziale”⁽¹⁾. Nello stesso tempo viene precisato che:

- Il dolore è un'esperienza individuale, elaborata dal singolo, descritta da ciascuno in modo verbale o non verbale.
- Alla sua origine concorrono fattori biologici, psicologici e sociali.
- **La nocicezione NON è dolore.** Il dolore non può essere dedotto solo sulla base dell'attività dei neuroni sensitivi.
- Attraverso la propria esperienza di vita, ogni individuo impara il concetto di dolore.
- Il dolore svolge un ruolo adattativo con potenziali

effetti contrari sul benessere funzionale, sociale e psicologico.

È molto importante distinguere il dolore dalla nocicezione; quest'ultima esiste anche in assenza di dolore. Il dolore rappresenta infatti il risultato di una complessa attività dei circuiti cerebrali⁽¹⁾ ed è la percezione di una sensazione pericolosa o spiacevole; è l'effetto sensoriale cosciente, l'integrazione del messaggio nocicettivo nelle sfere sensoriali, cognitive e affettive del cervello. La nocicezione, attività di uno specifico sistema sensoriale⁽²⁾, identifica la ricezione di impulsi nati per attivazione dei nocicettori e comprende tutti gli eventi neurofisiologici e neurochimici relativi alla sensibilità dolorifica (Fig. 1).

Dolore acuto e cronico

Il dolore acuto è un dolore improvviso a rapida insorgenza che funge da avvertimento per il sopraggiungere di una malattia o di una situazione di minaccia per l'integrità del corpo. È stato stabilito un tempo limite di sei mesi al di là del quale è probabile il passaggio a una forma cronica.

Quando utilizziamo il termine “cronico” ricordiamoci che stiamo definendo un quadro clinico ben definito e non semplicemente un quadro di dolore (acuto) che dura nel tempo e che frequentemente persiste per mancata diagnosi o cura inefficace. Il paziente, in genere di età avanzata, che si ripresenta all'ambulatorio per sindromi algiche che coinvolgono saltuariamente varie articolazioni non ha un dolore cronico ma è “cronicamente affetto da dolore”.

La IASP nell'articolo comparso recentemente sulla rivista “Pain”, a cui hanno contribuito numerosi Colleghi di varie nazionalità, propone di classificare, accanto al

dolore acuto-persistente, il dolore cronico in primario o secondario⁽³⁾. Sempre la IASP ritiene fondamentale il rispetto dei seguenti criteri che sono alla base del dolore cronico:

- Il dolore persiste o ricompare per un periodo superiore ai 3 mesi.
- Alla sua caratterizzazione contribuisce la presenza di evidenti aspetti emotivi della sofferenza (ad es. ansia, paure, frustrazioni, depressione) o evidente disabilità funzionale (interferenza nelle attività quotidiane della vita e nella partecipazione a ruoli sociali).

Sempre la IASP distingue due tipi di dolore cronico: il termine “Primario” identifica il quadro clinico in cui i sintomi non possono essere spiegati da altre diagnosi, ma possono essere attribuiti a meccanismi che si sviluppano all’interno del sistema nervoso centrale.

Viene altresì definito come “dolore-malattia”.

Il dolore “Secondario” è invece associato a una patologia sottostante di cui rappresenta un sintomo e pertanto viene definito come “dolore-sintomo”.

In altri termini nel dolore cronico secondario è possibile identificare una origine periferica degli impulsi nocicettivi a volte molto evidente e a volte di difficile individuazione^(4,5).

I tipi di dolore

I tipi di dolore vengono identificati, in base all’origine dell’impulso e al meccanismo fisiopatologico sottostante, in:

Dolore nocicettivo: dolore che origina a causa di un danno reale o potenziale di un tessuto non neurologico e che è dovuto all’attivazione dei nocicettori. Rappresenta la forma di dolore di più frequente riscontro

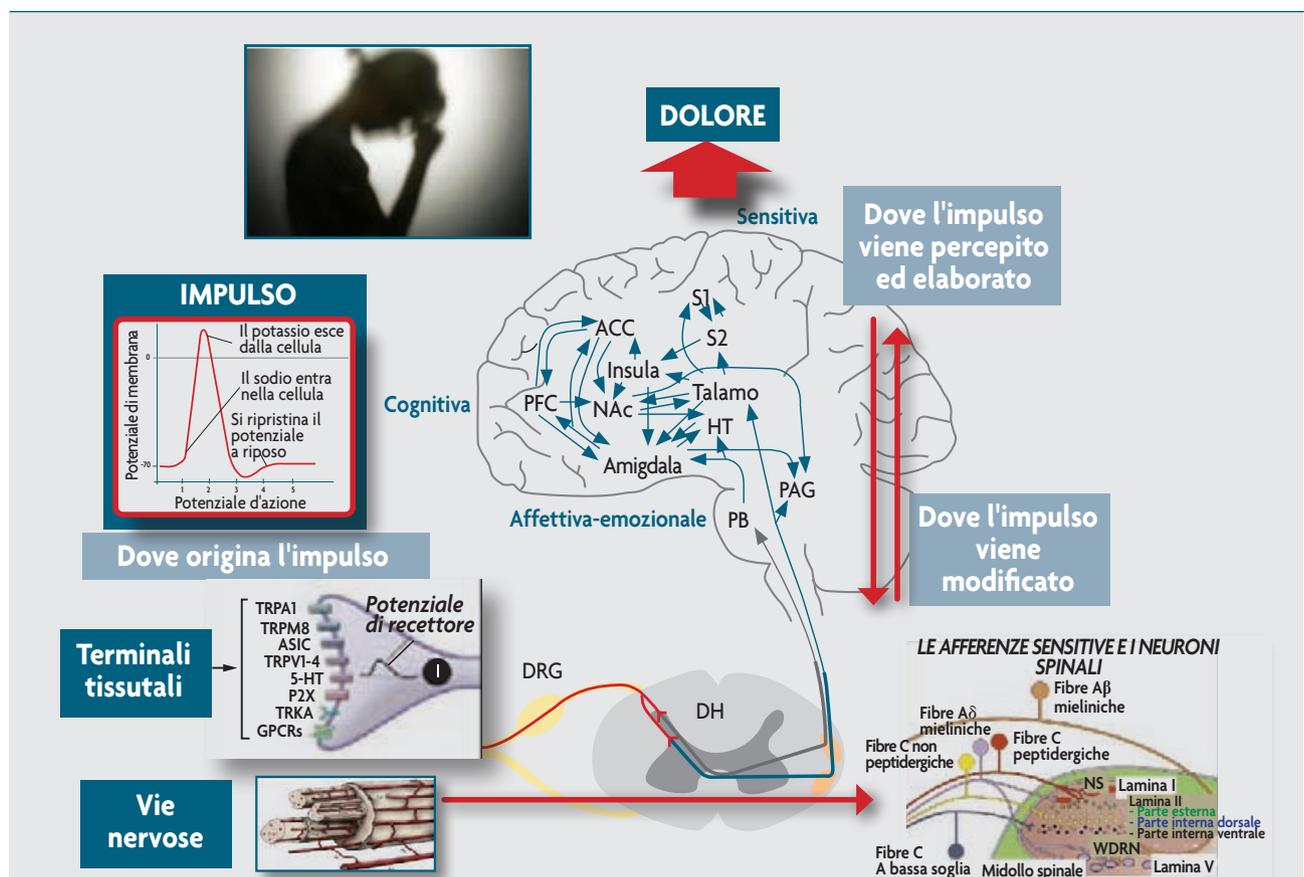


Fig. 1 Nei terminali nocicettivi dei tessuti somato-viscerali e nei siti ectopici che si sviluppano nelle lesioni nervose nascono gli impulsi. Questi raggiungono le corna posteriori dove, attraverso le sinapsi, passano ai secondi neuroni spinali e da qui salgono per raggiungere i nuclei encefalici. A livello delle corna posteriori gli impulsi vengono modulati dai sistemi inibitori spinali e discendenti. A livello cerebrale gli impulsi vengono percepiti ed elaborati dando origine al dolore che il paziente riferisce.

nella pratica clinica quotidiana. Si distingue in somatico e viscerale in base al diverso interessamento dei tessuti del corpo: cute, muscoli, articolazioni, ossa, oppure dai visceri addominali o pelvici. In letteratura troviamo spesso la distinzione tra nocicettivo (comprendendo il dolore fisiologico in assenza di danno tissutale) e infiammatorio per distinguere i casi in cui è presente un processo infiammatorio che influisce sulla eccitabilità dei terminali nocicettivi. Nel dolore articolare è possibile avere dolore per stimoli meccanici di elevata intensità, in assenza di un processo infiammatorio. In questi casi si utilizza il termine di dolore “meccanico strutturale” proprio per distinguerlo dalle forme infiammatorie. Il dolore nocicettivo rappresenta sempre la risposta del sistema nervoso a stimoli lesivi o potenzialmente lesivi (dolore fisiologico) che coinvolgono i nocicettori tissutali del corpo.

Dolore neuropatico: dolore causato da una lesione o da una patologia che colpisce il sistema nervoso somatosensoriale. Viene suddiviso in *periferico* e *centrale* sulla base della sede della lesione o della patologia che lo coinvolge. In questo tipo di dolore gli impulsi originano generalmente nel punto di lesione della via nervosa, che viene definito “sito ectopico” per differenziarlo dal sito normotopico corrispondente ai nocicettori tissutali. In alcuni quadri clinici (neuropatia post-erpetica, ad esempio) sopraggiungono modificazioni a livello dei nocicettori e dei neuroni posti nei gangli della radice dorsale posteriore generando ulteriori siti ectopici.

Dolore nociplastico: dolore che origina per alterazioni della nocicezione, nonostante l'assenza evidente di danni reali o potenziali dei tessuti in grado di attivare i nocicettori periferici o di lesioni e patologie del sistema somatosensoriale in grado di generare dolore. Rientra in questa definizione anche il cosiddetto dolore disfunzionale. Come prima accennato, questo tipo di dolore caratterizza il “dolore cronico primario” nelle sue forme come la fibromialgia, il dolore generalizzato, le *Complex Regional Pain Syndromes* o sindromi regionali complesse, una volta chiamate neuroalgodistrofie^(6,7).

Riportiamo altri termini utilizzati nella pratica clinica quotidiana e che meritano una descrizione:

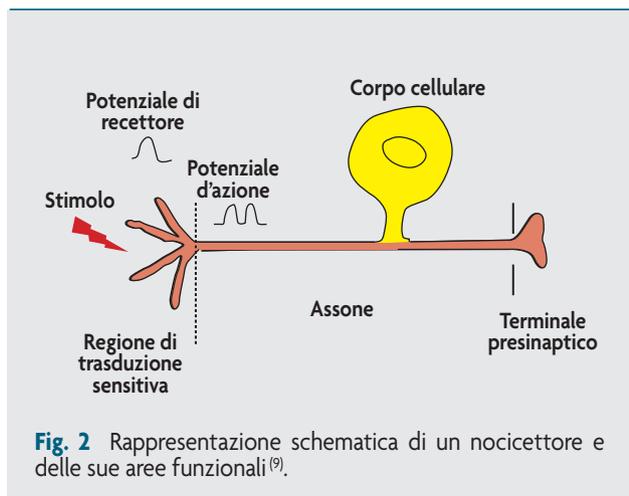
- **Dolore misto:** non è un tipo di dolore ma una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di dolore nocicettivo e di dolore neuropatico, come accade nelle lesioni neoplastiche dove vengono frequentemente coinvolti i diversi tessuti nervosi e non. In una recente pubblicazione viene definito come “misto” il dolore in cui convergono sintomi e segni nocicettivi, neuropatici e nociplastici⁽⁶⁾. Appare difficile definire la presenza di dolore nociplastico in un contesto clinico in cui sono presenti afferenze nocicettive periferiche.
- **Neuropathic like pain:** con questo termine viene identificato il tipo di dolore neuropatico in cui clinicamente non si riscontrano evidenti segni deficitari, pur presentando le caratteristiche di irradiazione e di semantica. Dal punto di vista fisiopatologico vi è una ectopia ma la lesione non ha provocato un danno di conduzione. Il sito ectopico è stimolato da processi infiammatori circostanti. Questo evento si verifica frequentemente nelle sciatalgie. In letteratura troviamo altre definizioni come il “radicular pain” che la IASP riporta nel suo sito internet nella parte di “tassonomia”.
- **Dolore riferito:** dolore che il paziente dichiara di sentire in una parte del corpo diversa da quella coinvolta dalla lesione, ma appartenente allo stesso segmento spinale (si pensi al dolore al braccio nell'infarto miocardico o il dolore alla spalla destra nelle patologie epatobiliari). Nell'area del dolore riferito non sono presenti lesioni di alcun genere. Il dolore riferito accompagna il dolore nocicettivo e mai il dolore neuropatico. Il termine “riferito” si differenzia da quello “localizzato” con cui viene identificato il dolore nocicettivo e da quello “irradiato” che caratterizza il dolore neuropatico.

■ ASPETTI DI ANATOMIA DELLA NOCICEZIONE: I NOCICETTORI E LA TRASDUZIONE

In questa parte descriveremo le varie parti del sistema nocicettivo dalla periferia nei vari tessuti fino ai centri superiori, ovvero dove nascono i potenziali evocati che costituiscono gli impulsi sensitivi afferenti.

I nocicettori tissutali e il primo neurone

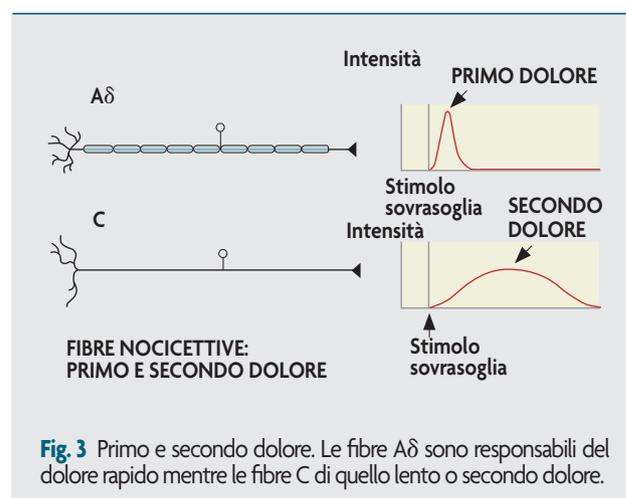
La correlazione tra una modalità di stimolo, una particolare caratteristica di dolore (bruciore, puntura, costrizione, ecc.) e una determinata popolazione di nocicettori periferici rimane ancora incerta e una interferenza tra le diverse modalità di stimolo è evidente in situazioni patologiche, quali la sensibilizzazione periferica da processo infiammatorio e la sensibilizzazione spinale in caso di stimoli dolorifici protratti⁽⁸⁾. L'attivazione dei nocicettori richiede che uno stimolo adeguato per qualità (termico, meccanico, chimico), intensità (potenzialmente dannoso per l'organismo) e durata crei una depolarizzazione a livello dei terminali periferici (potenziale di recettore) la quale, raggiunta una determinata soglia, avvia lo sviluppo di una serie di potenziali d'azione lungo le fibre (gli impulsi); questo processo viene definito **trasduzione**⁽⁹⁾. La sede di trasduzione dello stimolo nocicettivo è rappresentata dalle terminazioni libere di fibre C e A δ . Non tutte le terminazioni libere corrispondono a nocicettori. Sono infatti presenti terminazioni libere che rilevano variazioni di temperatura, stimoli meccanici, quali la pressione e informazioni circa il tatto⁽¹⁰⁾, dove il potenziale di recettore originato dalla trasduzione viene trasformato in un messaggio che si diffonde lungo l'assone (Fig. 2).



I nocicettori non stimolati sono in condizioni di riposo elettricamente inattivi, presentando pochi o nessun potenziale d'azione; solo in risposta a stimoli intensi, che provocano o possono provocare un

danno tissutale, aumentano la frequenza di scarica lungo l'assone⁽¹⁰⁾.

La latenza della sensazione di puntura rapida e ben localizzata, associata a una scarica afferente nelle fibre A δ , è breve (200-300 ms). Quanto al dolore innescato da una scarica afferente nelle fibre C, essa è più tardiva (dell'ordine del secondo) e si presenta sotto forma di un bruciore prolungato e diffuso. L'esistenza di queste due categorie di fibre, A δ e C, permette di spiegare, nell'uomo, il fenomeno del doppio dolore innescato dall'applicazione di uno stimolo nocicettivo breve ma intenso (Fig. 3).



Classificazioni dei nocicettori

• Termorecettori e recettori polimodali

Tra le fibre C, che costituiscono il 60-90% di tutte le fibre afferenti cutanee e la quasi totalità delle fibre afferenti viscerali, il gruppo più importante è, senza dubbio, quello dei nocicettori polimodali (Fig. 4). Questi ultimi rispondono a stimoli nocicettivi di diversa natura (termica, meccanica e chimica), ma molti di loro, sia somatici che viscerali, sono attivati anche da intensità di stimolazione non dolorose, indipendentemente dal fatto che lo stimolo sia termico o meccanico. La specificità di questi "nocicettori" è, quindi, molto relativa. Notiamo, inoltre, che i loro campi periferici (superficie: 0,01-1 cm²) si sovrappongono molto ampiamente gli uni con gli altri. Bisogna sicuramente considerare le fibre C nel loro insieme come un organo sensoriale che, senza fermarsi, "ascolta" tutto il nostro corpo. Del

Il coinvolgimento della ACC nella modulazione della nocicezione può essere associato all'attività di diversi neurotrasmettitori tra cui *glutammato*, *dopamina* e *oppioidi*. L'attività dei recettori NMDA della ACC provoca un effetto facilitatorio sulla nocicezione midollare mediato dal nucleo reticolare dorsale e dal midollo rostro-ventrale. L'iniezione di dopamina nella ACC riduce invece il comportamento nocicettivo. Nei pazienti con dolore successivo a ischemia cerebrale, si trova una ridotta capacità di legame per gli oppioidi nella ACC; la perdita di equilibrio tra meccanismi eccitatori e inibitori in particolari strutture cerebrali può essere alla base di alcuni quadri di dolore centrale. In soggetti sani, sottoposti a stimolazione dolorosa ripetuta, si è visto un aumento dell'attività oppioide endogena nella ACC dorsale. Il neuropeptide colecistochinina (CCK), implicato nell'ansia, è particolarmente abbondante nell'ACC ed è stato dimostrato che diclofenac, un inibitore non selettivo della ciclossigenasi, è in grado di ridurre i livelli di CCK in ratti con artrite indotta, con la possibilità di ridurre la componente affettiva del dolore.

Stimoli dolorosi cronici provocano anche un'attivazione degli astrociti, correlata a disfunzione del sistema dei recettori oppioidi δ nella ACC; questa condizione provoca negli animali di laboratorio un quadro simile all'ansia⁽⁷⁰⁾. L'insula invia proiezioni al tronco, ai centri che partecipano al controllo discendente inibitorio.

Oppioidi, *GABA* e *dopamina* sembrano essere i neurotrasmettitori maggiormente coinvolti nella modulazione della nocicezione nell'insula. A livello dell'insula vi è un'elevata densità di recettori oppioidi μ e studi nell'animale e nell'uomo confermano il ruolo degli oppio-

di endogeni ed esogeni nell'effetto modulatorio del dolore svolto dall'insula. Sia in pazienti con dolore neuropatico periferico che in pazienti con dolore da ischemia cerebrale, l'insula controlaterale è risultata una delle sedi di ridotta capacità di legame oppioide; resta da chiarire se la riduzione dei recettori oppioidi disponibili è legata ad una ridotta espressione o a un impegno massimale da parte di oppioidi endogeni nei quadri di dolore cronico⁽⁵⁶⁾.

Modificazioni della concentrazione di GABA nell'insula possono sia provocare analgesia attraverso l'attivazione delle vie discendenti inibitorie sia aumentare la risposta emotiva al dolore attraverso le proiezioni all'amigdala.

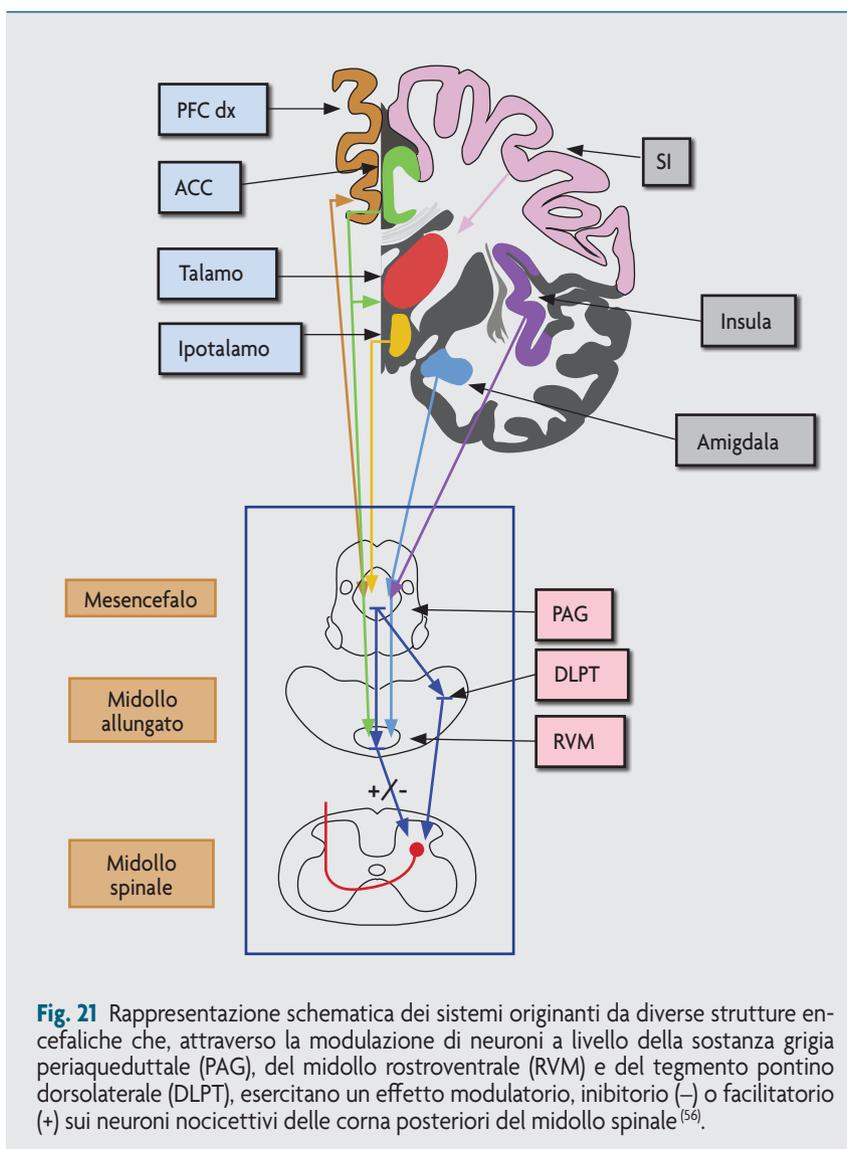


Fig. 21 Rappresentazione schematica dei sistemi originanti da diverse strutture encefaliche che, attraverso la modulazione di neuroni a livello della sostanza grigia periaqueduttale (PAG), del midollo rostroventrale (RVM) e del tegmento pontino dorsolaterale (DLPT), esercitano un effetto modulatorio, inibitorio (-) o facilitatorio (+) sui neuroni nocicettivi delle corna posteriori del midollo spinale⁽⁵⁶⁾.

La dopamina, agendo su diversi recettori, può ridurre la risposta nocicettiva, in particolare attraverso l'attivazione dei recettori D2 e il blocco dei D1. L'insula ha un'alta densità di fibre dopaminergiche che provengono principalmente dal tegmento e dalla sostanza nigra. Nell'insula vi sono sovrapposizioni tra fibre dopaminergiche e interneuroni GABAergici, che possono mediarne l'azione inibitoria⁽⁷⁰⁾.

La corteccia prefrontale (PFC) è considerata un centro di controllo della componente affettiva del dolore; modificazioni motivazionali sono in grado di ridurre la sgradevolezza del dolore tramite l'attivazione della PFC anteriore destra, che modula la connettività tra talamo mediale e mesencefalo. In pazienti con sindrome del colon irritabile, rispetto a controlli sani, la ridotta attivazione della PFC di destra, a seguito di stimolazione rettale, permette ai circuiti limbico e

paralimbico di inibire l'attivazione del PAG con conseguente ipersensibilità viscerale⁽⁷¹⁾.

L'analgesia placebo attiva efferenze inibitorie da dien-cefalo, ipotalamo, amigdala, ACC, insula e corteccia prefrontale che agiscono attivando le strutture del tronco deputate alla modulazione del dolore. Con tecniche di imaging molecolare è stato dimostrato che l'analgesia placebo è mediata dall'attività di oppioidi endogeni sui recettori oppioidi⁽⁷²⁾. Altri studi hanno evidenziato un aumento di liberazione di dopamina nel nucleo accumbens nell'aspettativa di analgesia placebo⁽⁷³⁾.

L'effetto finale dei sistemi di modulazione che partono dalla corteccia, dal talamo e dal sistema limbico si esplica attraverso l'azione dei sistemi discendenti di facilitazione e inibizione che partono dalle strutture del tronco, principalmente PAG e RVM⁽⁵⁶⁾.

TAB. 6 - PRINCIPALI NEUROTRASMETTITORI COINVOLTI NELLA MODULAZIONE DELLA NOCICEZIONE A LIVELLO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE⁽⁵⁶⁾

Neurotrasmettitore	Sede d'azione	Recettori	Effetto
Glutammato	ACC, RVM Tutti i livelli del SNC	NMDA AMPA-kainato	Aumento risposta Attivazione vie discendenti facilitatorie Eccitazione
Serotonina	Corna posteriori midollari Nuclei del tronco	5-HT7 5-HT3	Inibizione Facilitazione
Noradrenalina	Corna posteriori midollari PAG RVM Nuclei noradrenergici del tronco	α^2 α^2	Inibizione Attivazione vie facilitatorie
Dopamina	Corna posteriori midollari ACC Insula	D2	Inibizione, attivazione vie inibitorie Facilitazione
GABA	Corna posteriori midollari Insula ACC	D2 D1	Inibizione trasmissione Attivazione vie inibitorie Inibizione riflessi spinali
Oppioidi	Corna posteriori midollari Insula Amigdala ACC e altre aree encefaliche	OR μ , δ , κ ,	Inibizione trasmissione Attivazione vie inibitorie Modulazione componente affettiva
CCK	PAG ACC	CCK1	Inibizione effetto oppioide Aumento componente affettiva
PGE2	PAG Amigdala Ippocampo	EP	Attivazione vie facilitatorie Risposte neuroendocrine

• Il ruolo della glia

Nel sistema nervoso centrale il numero di cellule gliali è 10 volte superiore a quello dei neuroni.

Le tre principali cellule gliali sono riportate nella Fig. 22.

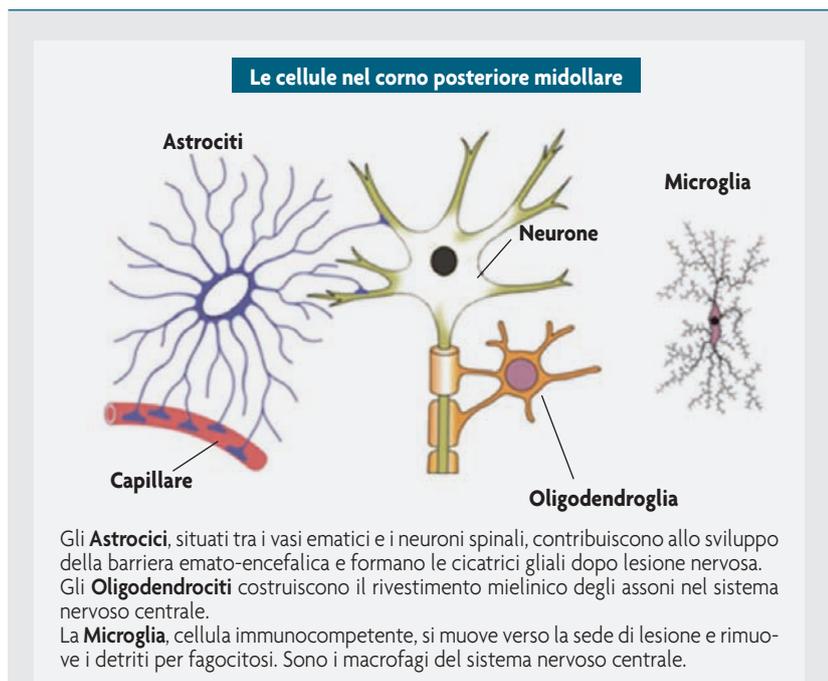


Fig. 22 Le cellule gliali presenti nel sistema nervoso centrale⁽⁶⁵⁾.

Mentre gli oligodendrociti non sembrano essere coinvolti nei meccanismi che intervengono nella nocicezione e nell'ipereccitabilità spinale, la microglia e gli astrociti sono invece importanti e vengono attivati da eventi patologici periferici. Il termine "attivazione delle cellule gliali" descrive il cambiamento del metabolismo di queste cellule che comporta la sintesi e la liberazione di sostanze sensibilizzanti. Le ricerche lasciano molti dubbi riguardanti il ruolo di queste cellule. È poco chiaro anche quali possano essere i fattori che portano all'attivazione gliale e al loro ruolo nella sensibilizzazione. Possiamo supporre che i neurotrasmettitori normalmente liberati nella sinapsi possano coinvolgere anche le cellule gliali e attivarle (glutammato, SP, CGRP, BDNF, ATP, chemochine neuronali e altro). Tra questi potenziali attivatori, l'ATP e i recettori P2X4 presenti sulla microglia sembrano giocare un ruolo importante (Fig. 23).

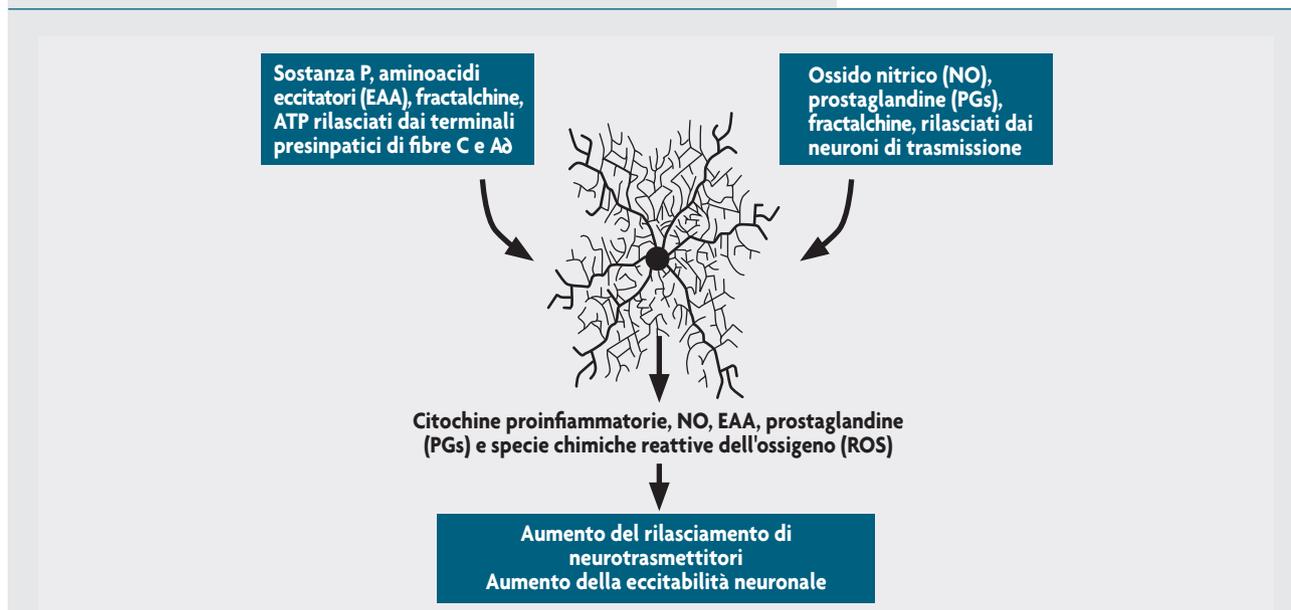


Fig. 23 La glia è attivata da tre sorgenti diverse: 1 - da batteri e virus che si legano a speciali recettori attivatori espressi dalla microglia e da astrociti, 2 - dalla Sostanza P, da aminoacidi eccitatori (EAAs), dall'adenosin-trifosfato (ATP) rilasciati dai terminali presinaptici di fibre nocicettive o per via discendente da vie eccitatorie, 3 - dall'ossido nitrico NO, dalle prostaglandine (PGs), dalle fractalchine rilasciate dai neuroni di trasmissione. L'attivazione della microglia e degli astrociti aumenta l'eccitabilità e il rilascio di Sostanza P e EAAs dai terminali presinaptici, ciò è dovuto al rilascio di NO, EAAs, PGs, e citochine proinfiammatorie⁽⁶⁵⁾.

Alla valutazione clinica è difficile differenziare il dolore del legamento dal dolore discogenico. Il dolore che origina dal legamento si può accentuare con l'immobilità anche in posizione supina e tende a migliorare con il movimento. Il dolore si può accentuare con le posture che aumentano la spinta posteriore del disco, come la postura seduta. Con la tecnica di blocco intraforaminale e la dimostrazione di diffusione anteriore del mezzo di contrasto, e quindi dei farmaci, si può eseguire un blocco del legamento longitudinale posteriore (oltre che delle afferenze dal disco) per confermare l'origine del dolore.

■ SEMEIOTICA DEL DOLORE CHE ORIGINA DALLE ARTICOLAZIONI DEL RACHIDE

Articolazioni interapofisarie

Le articolazioni interapofisarie (zigo-apofisarie, faccette articolari) sono state individuate come causa di dolore nel 15-45% dei pazienti con dolore lombare cronico, nel 42-48% dei pazienti con dolore toracico, nel 54-67% dei pazienti con dolore cervicale⁽¹⁷⁾.

La storia clinica, l'esame fisico e la diagnostica radiologica non sono dirimenti ai fini della diagnosi di patologia delle articolazioni interapofisarie. Il dolore da faccette articolari può essere sospettato in pazienti con dolore lombare asso-

ciato a dolore inguinale e alle cosce (Fig. 14), aggravato dai movimenti di estensione-rotazione o flessione del tronco⁽¹⁸⁾ e dai primi movimenti al mattino, e con dolorabilità alla pressione delle regioni paravertebrali.

La risposta ai blocchi delle articolazioni interapofisarie e/o delle branche mediali è il criterio diagnostico fondamentale per la diagnosi^(17,18)

Articolazioni sacroiliache

L'articolazione sacroiliaca può essere la sede di origine del dolore nel 10-38% dei pazienti con mal di schiena; il dolore frequentemente viene riferito alla regione glutea, all'inguine e agli arti inferiori nei dermatomeri L5 ed S1, ma raramente distalmente al ginocchio⁽¹⁹⁾ (Fig. 15). Il dolore non si accompagna ad alterazioni sensitive o parestesie. Il paziente presenta spesso rigidità mattutina con aumento del dolore alla flessione del tronco. L'esame fisico e le manovre provocative aiutano la diagnosi differenziale rispetto ad altre cause di dolore lombare o alla regione inguinale. Oltre all'allodinia alla pressione sul margine iliaco, è molto suggestivo di patologia dell'articolazione sacroiliaca il "Fortin finger test"⁽²⁰⁾, ovvero l'identificazione da parte del paziente dell'area di dolore tramite un dito. Il test è considerato positivo se 1) il paziente riesce a localizzare l'area di dolore con un dito, 2) l'area indicata è immediatamente (1 cm) infero-mediale alla spina iliaca

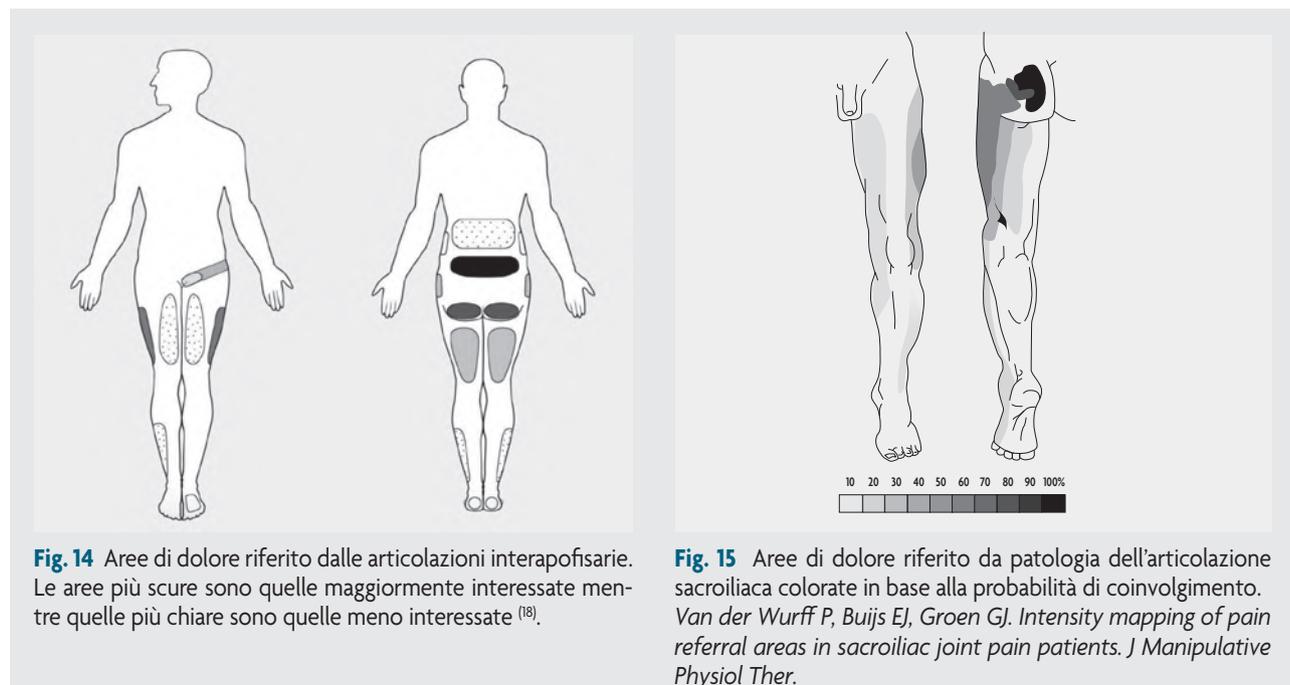


Fig. 14 Aree di dolore riferito dalle articolazioni interapofisarie. Le aree più scure sono quelle maggiormente interessate mentre quelle più chiare sono quelle meno interessate⁽¹⁸⁾.

Fig. 15 Aree di dolore riferito da patologia dell'articolazione sacroiliaca colorate in base alla probabilità di coinvolgimento. Van der Wurff P, Buijs EJ, Groen GJ. Intensity mapping of pain referral areas in sacroiliac joint pain patients. *J Manipulative Physiol Ther.*

postero-superiore, 3) il paziente punta la stessa area in almeno due test⁽²⁰⁾ (Fig. 16).



Fig. 16 “Fortin finger test”: il paziente indica la sede del suo dolore che, in caso di patologia dell'articolazione sacroiliaca, corrisponde alla spina iliaca postero-superiore (PSIS). (L. Demartini, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia).

I test provocativi sono considerati sensibili e specifici soprattutto quando utilizzati in combinazione; quello maggiormente sensibile è il test di Faber (o Patrick) (91,4%). Al fine di minimizzare i cambi di posizione è consigliabile eseguire i test con questa sequenza⁽¹⁹⁾:

- 1) **Test di distrazione.** Il paziente è supino e l'esaminatore appoggia i palmi delle mani sulle spine iliache antero-superiori (ASIS) e crea una pressione in senso postero-laterale in modo da distrarre le articolazioni (Fig. 17). La manovra è positiva se si evoca il dolore abitualmente avvertito dal paziente.
- 2) **Test di spinta sulla coscia.** Il paziente è supino con l'anca flessa di 90° e il ginocchio flesso, l'esaminatore si trova dal lato affetto del paziente e appoggia una mano sulla ASIS controlaterale, l'altra mano è appoggiata al ginocchio flesso e crea una pressione sul femore che viene spinto posteriormente dislocando l'articolazione sacroiliaca (Fig. 18). Il test è positivo se evoca il dolore del paziente.
- 3) **Test di Faber (o Patrick).** Il paziente è supino con anca e ginocchio dal lato affetto flessi e ruotati in modo da appoggiare il polpaccio sulla coscia controlaterale; l'esaminatore appoggia una mano sulla ASIS

controlaterale per stabilizzare il bacino e con l'altra mano applica una leggera forza sul lato mediale del ginocchio flesso (Fig. 19). Il test è positivo se il paziente avverte dolore posteriormente nella sede dell'articolazione sacroiliaca; se il dolore viene percepito a livello inguinale, la causa del dolore può essere l'anca che andrà ulteriormente valutata.

- 4) **Test di compressione.** Il paziente giace sul fianco controlaterale al dolore, l'esaminatore si trova posteriormente al paziente, appoggia entrambe le mani tra la ASIS e il trocantere del lato affetto e crea una pressione verticale sul bacino (Fig. 20). Il test è positivo quando si riproduce il dolore del paziente.
- 5) **Manovra di Gaenslen.** Il paziente è supino con l'emibacino affetto sul bordo del lettino, l'anca e il ginocchio controlaterali flessi e ancorato al lettino con le mani. L'esaminatore porta l'arto inferiore del paziente fuori del lettino mettendo l'anca in estensione, con la mano crea una leggera pressione sulla coscia estesa (Fig. 21). Il test è positivo quando viene riprodotto il dolore del paziente.

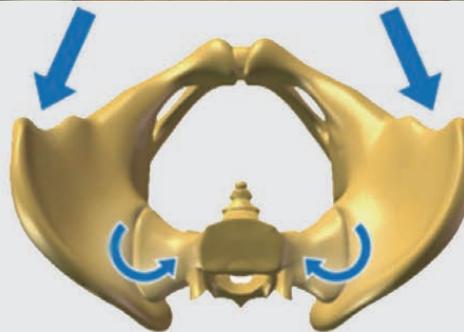


Fig. 17 Test di distrazione delle articolazioni sacroiliache. Forza applicata alle strutture scheletriche.

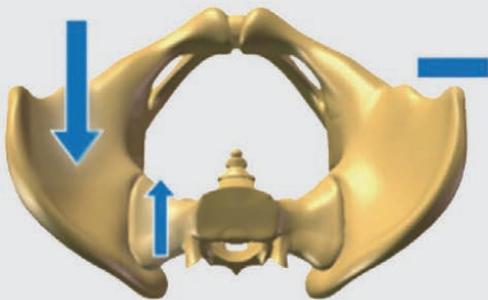


Fig. 18 Test di spinta sulla coscia.

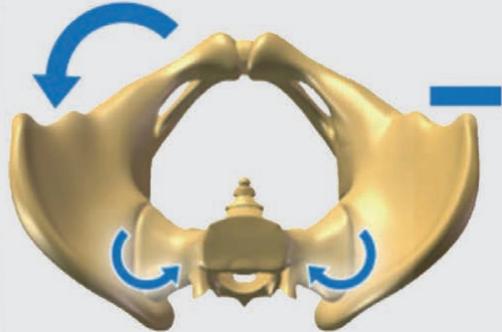


Fig. 19 Test di Faber.



Fig. 20 Test di compressione.

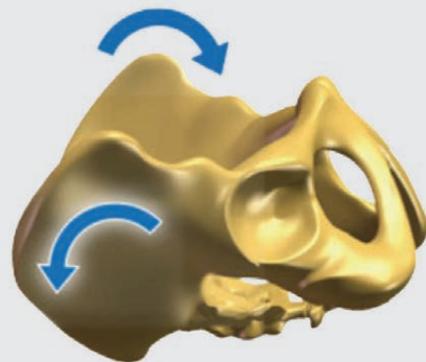


Fig. 21 Manovra di Gaenslen.

Figg. 17-21 L. Demartini, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia – Disegni tratti dal sito SI-Bone.

Blocchi regionali antalgici

■ INTRODUZIONE

I blocchi regionali antalgici trovano la loro applicazione non solo nel dolore acuto perioperatorio, ma anche nel dolore cronico muscoloscheletrico.

Nel seguente capitolo vengono descritte le principali procedure antalgiche ecoguidate per il dolore cronico; saranno pertanto escluse le tecniche anestetiche e locoregionali postoperatorie.

■ BLOCCO NERVO GRANDE OCCIPITALE

Il nervo grande occipitale deriva dalle fibre del ramo primario dorsale del secondo nervo cervicale e, in misura minore, dalle fibre del terzo nervo cervicale. Il nervo grande occipitale perfora la fascia appena sotto la cresta nucale superiore insieme all'arteria occipitale. Innerva la regione mediale del cuoio capelluto posteriore fino al vertice.

Il blocco di tale nervo può essere utile in diversi tipi di

cefalee croniche, comprese le cefalee primarie (emicrania, cefalea a grappolo, cefalea post-commozione cerebrale) e le cefalee secondarie (cefalea cervicogenica, nevralgia occipitale).

Tecnica

In ecografia, si posiziona la sonda in posizione assiale in prossimità del processo spinoso di C2, con il suo caratteristico doppio tubercolo. Traslando la sonda lateralmente in sede paramediana, è possibile vedere chiaramente gli strati muscolari: il più profondo è l'obliquo inferiore della testa, sovrastato dal muscolo semispinale come strato intermedio, in superficie e medialmente troviamo il trapezio. È tra l'obliquo del capo e il semispinale che è possibile trovare ecograficamente il nervo grande occipitale. L'iniezione viene eseguita "in plane" (Fig. 1).

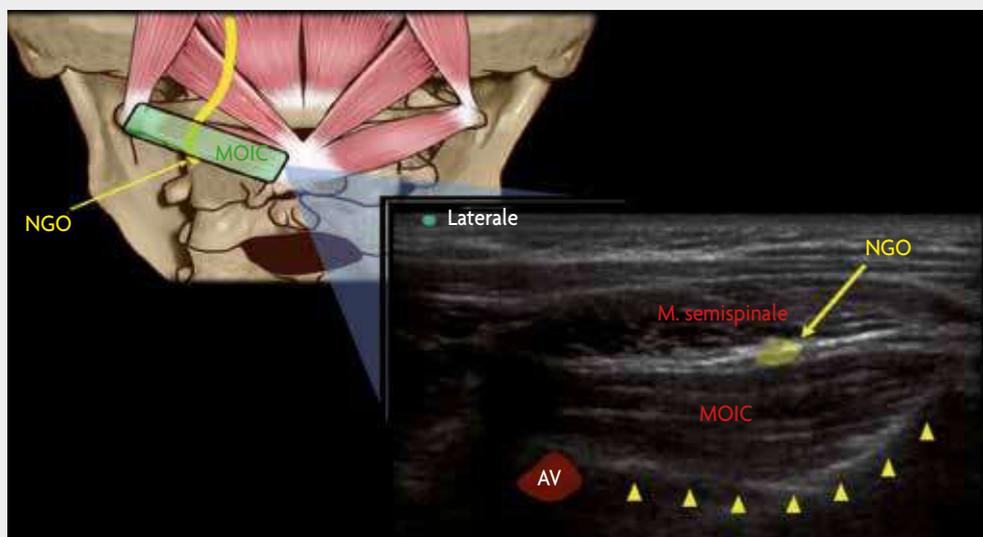


Fig. 1 Blocco del nervo grande occipitale; MOIC= Muscolo Obliquo Inferiore del Capo; NGO=Nervo Grande Occipitale; AV= vista anteriore.

■ BLOCCO DEL GANGLIO STELLATO

Il sistema nervoso simpatico svolge un ruolo di primo piano nel dolore neuropatico, viscerale e vascolare. Di conseguenza, il blocco del ganglio stellato può essere utile in varie situazioni. Un blocco temporaneo del sistema nervoso simpatico può aiutare a differenziare il dolore mediato dal simpatico da un dolore indipendente dal simpatico per patologie del capo, collo o arto superiore.

Indicazioni

- **Condizioni dolorose**
- Dolore mediato dal simpatico dell'arto superiore, della testa o del collo.
- Herpes zoster acuto o nevralgia post-erpetica della testa, del collo o del torace superiore.
- Dolore da arto fantasma.
- Cefalea a grappolo o cefalea vascolare atipica.
- Angina pectoris intrattabile.

Condizioni non dolorose

- Malattia di Raynaud.
- Malattia vascolare obliterante.
- Vasospasmo.
- Iperidrosi.
- Linfedema.
- Aritmia ventricolare refrattaria.
- Disturbi post-traumatici da stress.

Controindicazioni

- Paziente in terapia con anticoagulanti o che presenta coagulopatia.
- Preesistente paralisi del nervo frenico controlaterale.
- Infarto miocardico recente.
- Blocco della conduzione cardiaca.

Avvertenza: devono essere eseguiti solo blocchi unilaterali per evitare il blocco del nervo laringeo ricorrente bilaterale e il conseguente stridore.

Tecnica

Col paziente supino e il capo in lieve estensione, si posiziona una sonda ecografica a livello di C6: è importante in questa fase identificare le strutture nobili quali trachea, esofago, tiroide, arteria carotide, ecc...

Inoltre, è opportuno eseguire una scansione doppler in quanto l'arteria tiroidea inferiore è frequentemente presente nei pressi della zona di iniezione.

Il target è la fascia prevertebrale, profondamente rispetto alla carotide e superficialmente rispetto al muscolo lungo del collo ⁽¹⁾. Avendo ben chiare le strutture da evitare, è possibile eseguire la puntura avendo un approccio o mediale rispetto alla arteria carotide, solitamente "out of plane", oppure laterale rispetto ad essa, "in plane" ⁽²⁾.

ARTO SUPERIORE

■ BLOCCO NERVO SOVRASCAPOLARE E ASCELLARE

Il nervo sovrascapolare è un nervo misto sensitivo e motorio che origina dal tronco superiore del plesso brachiale e innerva i muscoli sovrascapolare e sottoscapolare, nonché le articolazioni acromioclavicolare e gleno-omeroale. Dopo essersi distaccato dal plesso brachiale passa sotto il muscolo omoioideo e va verso l'incisura sovrascapolare attraversandola, decorre poi inferolateralmente nella fossa sovrascapolare a livello periostale per raggiungere il margine laterale della spina della scapola. Il nervo passa oltre l'incisura spinoglenoideale per raggiungere la fossa infrascapolare, dove cede rami muscolari terminali all'infrascapolare.

Il nervo sovrascapolare fornisce il 70% dell'innervazione sensoriale all'articolazione della spalla, il cui blocco può alleviarne la componente algica.

Tecnica

Ci sono due punti in cui è possibile eseguire il blocco del nervo sovrascapolare. Il primo è poco dopo la sua emergenza, sotto il muscolo omoioideo, nella fossa sovrascapolare ⁽³⁾. Con paziente supino, il blocco va eseguito con sonda lineare posta in prossimità della fossa sovraclaveare, previa scansione doppler per escludere vasi lungo il decorso dell'ago. A questo livello, il nervo è visibile come una piccola struttura ipoecogena lateralmente al plesso brachiale, al di sotto del muscolo omoioideo, che a sua volta si presenta come un muscolo spesso ipoecogeno. È da considerare che con questo approccio c'è un rischio, seppur

responsivi alla SCS tradizionale come lombalgia assiale e dolore discogenico, dolore dell'arto fantasma, nevralgia post-erpetica, CRPS, neuropatia periferica diabetica, dolore perineale. La stimolazione DRG può trattare il dolore in una varietà di posizioni in tutto il corpo, purché sia possibile ottenere la copertura della parestesia delle regioni dolenti⁽²⁸⁾.

In uno studio randomizzato e controllato di riferimento di stimolazione DRG vs SCS convenzionale (lo studio ACCURATE), i risultati con stimolazione DRG sono stati statisticamente superiori a quelli con SCS dopo 3 mesi di trattamento, e il sollievo dal dolore e la superiorità sono stati mantenuti per 12 mesi. Inoltre, questo studio ha dimostrato che la stimolazione DRG, rispetto alla tradizionale SCS tonica della colonna dorsale, fornisce una mag-

giore specificità di stimolazione per le aree dolenti, una minore variazione dell'intensità della stimolazione con variazione posturale e la capacità di fornire analgesia senza parestesie in alcuni soggetti. Recentemente, sono stati riportati eccellenti risultati di sollievo dal dolore con la stimolazione DRG, duraturi per lunghi periodi^(29,30).

■ TECNICA D'IMPIANTO

Il primo passo per procedere ad un corretto posizionamento di uno o più elettrocatereti gangliari è rappresentato da una corretta e accurata programmazione preoperatoria; avendo a disposizione una mappa dermatomerica, bisognerà scegliere attentamente i metameri target (Fig. 2).

La demarcazione schematica dei dermatomi li mostra come segmenti distinti. In realtà, vi è una considerevole sovrapposizione tra ogni due dermatomi adiacenti.

Livelli dei dermatomi principali

C5	Clavicole
C5, C6, C7	Parti laterali degli arti superiori
C8, T1	Facce medial dei arti superiori
C6	Pollici
C6, C7, C8	Mani
C8	Anulari e mignoli
T4	Livello dei capezzoli
T10	Livello dell'ombelico
T12	Regioni inguinali
L1, L2, L3, L4	Facce medial ed anteriori degli arti inferiori
L4, L5, S1	Piedi
L4	Facce medial degli alluci
L5, S1, S2	Facce laterali e posteriori degli arti inferiori
S1	Margini laterali dei piedi e quinte dita
S2, S3, S4, S5	Perineo

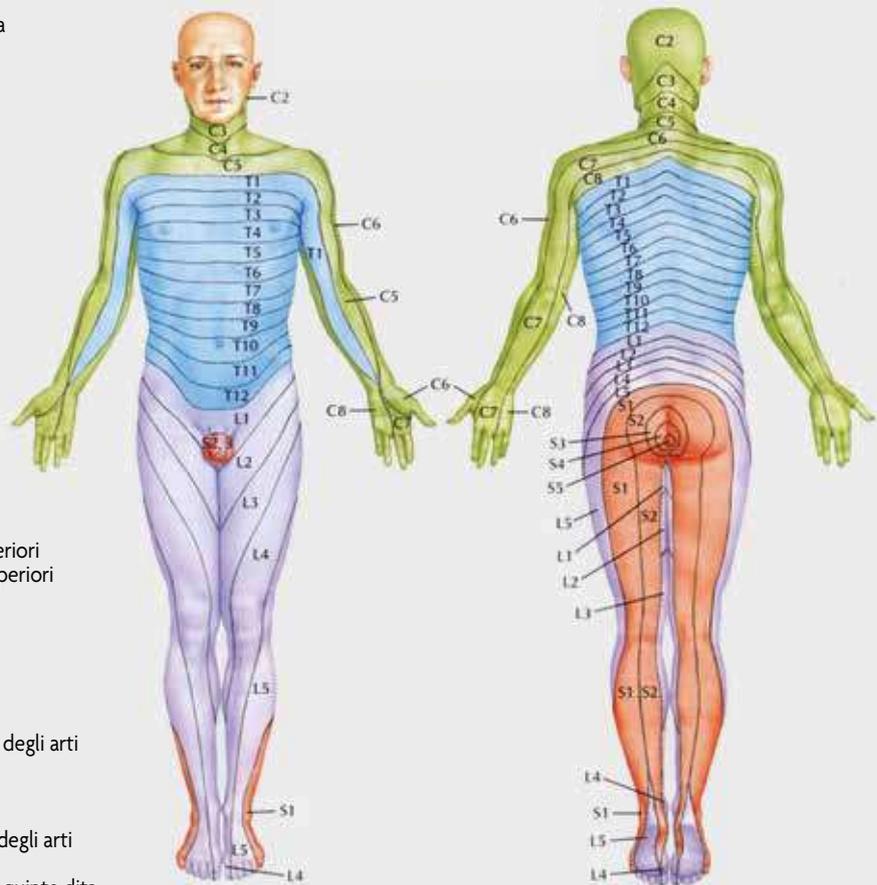


Fig. 2 Mappa dermatomerica umana.

La scelta del o dei metameri da trattare dovrà essere orientata oltre che dalla mappatura anche dalla valutazione del caso specifico da trattare prendendo in considerazione i nervi interessati risalendo così ai gangli coinvolti.

Un'altra possibilità di orientamento è rappresentata dall'utilizzo di apposite tabelle che consentono, in base alla localizzazione topografica del dolore, l'individuazione di posizioni primaria, secondaria e terziaria. Tra queste tabelle si riporta quella proposta da Deer e Pope⁽³¹⁾ (Fig. 3).

	ZONA LOMBARE	INGUINE	GLUTEO	ANCA	COSCIA	GINOCCHIO	CAVIGLIA	PIEDE	TESTICOLO	BACINO	PERINEO
T10											
T11											
T12											
L1											
L2											
L3											
L4											
L5											
S1											
S2											
S3											
S4											

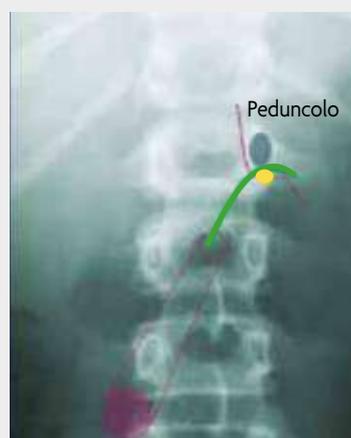
Posizione primaria
 Posizione secondaria
 Posizione terziaria

Fig. 3 Analisi della posizione degli elettrocateri rispetto al punto in cui si presenta il dolore. Da Deer T.R., Pope J. *Neuromodulation*.

Una volta individuati i metameri target è fortemente consigliato, nei casi in cui la morfologia del paziente lo richieda o in presenza di pregressi interventi chirurgici, effettuare una valutazione radiologica della porzione di rachide dove verranno inseriti gli elettrocateri; una ricostruzione tridimensionale TC, per la valutazione morfologica, o una RMN ad alta definizione, per la visualizzazione della struttura del ganglio, ci potranno aiutare nella programmazione dell'intervento.

Sul tavolo operatorio il paziente va posto in posizione prona con un supporto sotto l'addome per ridurre la lordosi. Prima di iniziare è opportuno effettuare la localizzazione dei target in fluoroscopia andando a individuare nell'ordine il livello vertebrale, la coppia di peduncoli che formano il canale di coniugazione, lo spazio interlaminare sottostante al forame da trattare. Una volta individuati questi reperi si può immaginare la linea che dovrà percorrere l'ago e cioè la retta passante per i due seguenti punti: l'ingresso nel canale epidurale sulla linea mediana e la base del peduncolo superiore del forame

dove è contenuto il ganglio. Il punto di ingresso sulla cute sarà sulla proiezione di questa retta, due peduncoli al di sotto del target sul fianco controlaterale (Fig. 4). È



- Infiltrazione di anestetico locale
- Ingresso epidurale
- Ganglio radicolare dorsale target
- Introduuttore con curva ampia

Fig. 4 Progettazione dell'impianto.

so subcondrale sottostante⁽¹⁶⁾. Al contrario il Modic di tipo 3 (esiti sclerotici, ipointensità in T1 e in T2) non correla praticamente mai con il dolore⁽³⁴⁾ (Fig. 22).



Fig. 22 Alterazioni tipo Modic (freccie), sequenze T1 a sinistra e T2 a destra.

A: Modic I L4-L5 (ipointensità di T1, iperintensità di T2);

B: Modic II L5-S1 (iperintensità di entrambe);

C: Modic II/III L4-L5 (III indicato con la freccia, ipointensità di entrambe nella porzione anterosuperiore di L5)⁽³⁴⁾.

La RMN sotto carico assiale ha una buona specificità e capacità predittiva rispetto al risultato della discografia⁽³⁵⁾, mentre l'individuazione delle modificazioni del pH discale e dei proteoglicani tramite protocolli analitici avanzati sembra promettere una maggior capacità diagnostica di DP⁽¹⁰⁾.

Quindi in sintesi la risonanza magnetica fornisce importanti informazioni sulla degenerazione discale ma non aiuta a discriminare tra un disco patologico (che "genera" di per sé dolore) e un disco fisiologicamente invecchiato.

■ TERAPIE

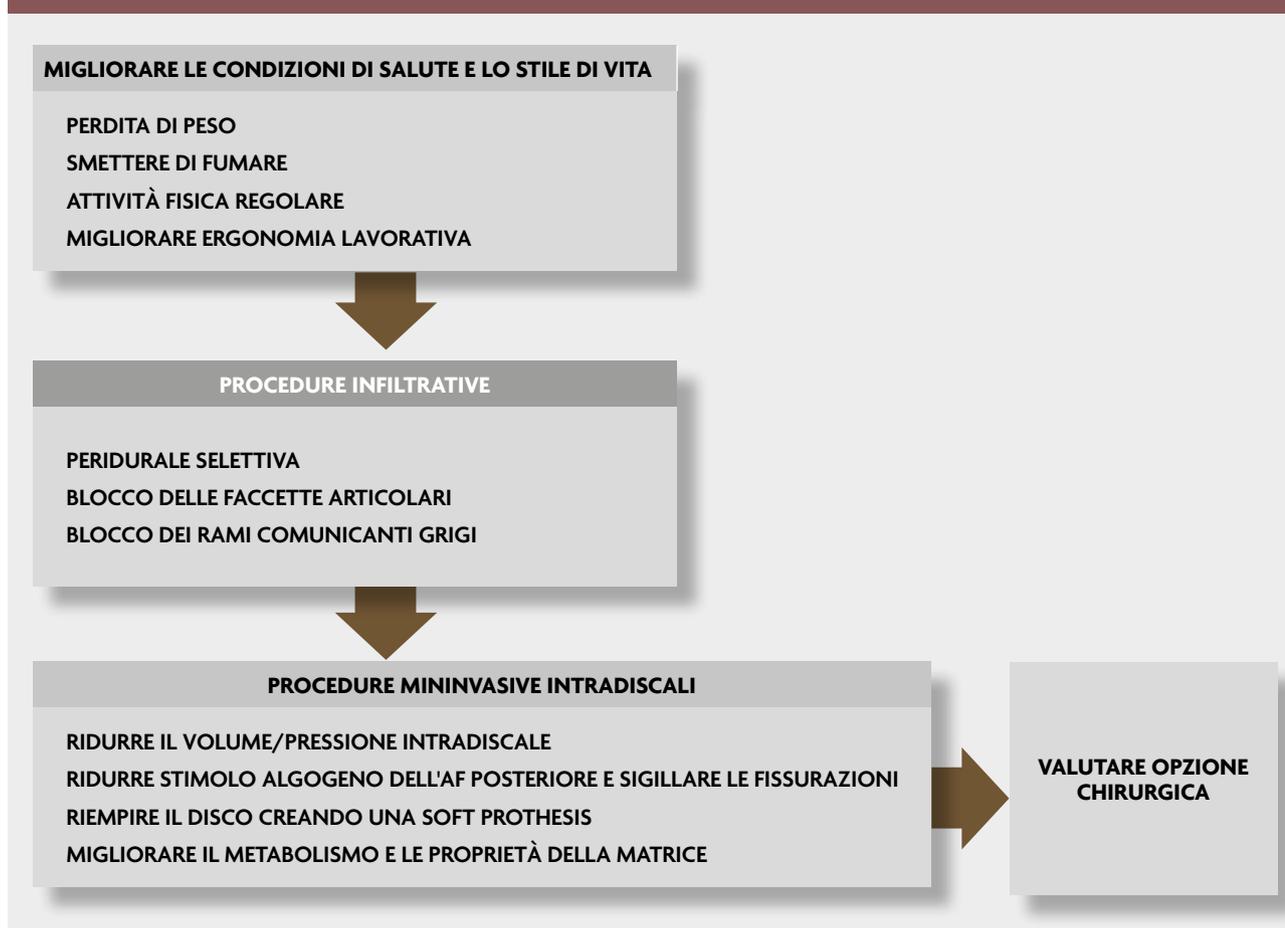
Terapia conservativa

Data la complessità nella diagnosi, l'alta frequenza del dolore di origine lombosacrale e cervicale e la frequente remissione spontanea dei sintomi (90%, a volte dopo alcuni mesi)⁽⁴⁾, appare prudente un approccio terapeutico conservativo e, possibilmente, mirato al ripristino di una condizione più vantaggiosa per la salute del disco intervertebrale (Tab. 1). Appare scontato tuttavia che, in casi di deficit motorio rilevante, di dolore incoercibile e non responsivo o di sospette *red flags* sia importante approfondire con la diagnostica per immagini e occorre valutare se l'opzione chirurgica si renda indispensabile.

Pertanto i primi consigli da elargire al paziente riguardano lo stile di vita: il calo ponderale, la cessazione del fumo, un'attività fisica regolare, esercizi fisici mirati al segmento di colonna interessato (per esempio McKenzie nelle ernie con dolore radicolare) e, se possibile, ottimizzare l'ergonomia e la mansione svolta in ambito lavorativo⁽³⁶⁾. La terapia comportamentale viene raccomandata per ottimizzare il benessere psicofisico, per quanto l'effetto è spesso minimo e di breve durata⁽³⁰⁾. La medicina manuale (osteopatia, chiropratica, trazioni) non ha finora dimostrato differenze statisticamente significative con la fisioterapia classica^(30,37), così come il busto⁽¹⁾.

L'obiettivo dev'essere il miglioramento della soglia di dolore e delle capacità funzionali, una minor dipendenza dal caregiver e il ritorno all'attività lavorativa e sociale⁽²¹⁾.

TAB. 1 - FLOW CHART RIASSUNTIVA DEL TRATTAMENTO DELLE DISCOPATIE DEGENERATIVE.



Per quanto riguarda la terapia farmacologica: il paracetamolo resta farmaco di prima linea; i FANS presentano una certa efficacia a fronte dei noti effetti collaterali; gli oppioidi possono avere un ruolo solo nel dolore severo ma vanno scoraggiati nel lungo periodo⁽¹⁾, il tramadolo in associazione al paracetamolo o a un FANS può essere di supporto; gli steroidi sono molto utilizzati negli episodi di riacutizzazione (metilprednisolone e prednisone soprattutto) ma i dati a supporto sono carenti; anche i miorilassanti non hanno mostrato benefici significativi se non nel breve termine per un dolore acuto; i gabapentinoidi e gli antidepressivi possono essere utilizzati se vi sono sintomi radicolari concomitanti⁽³⁰⁾.

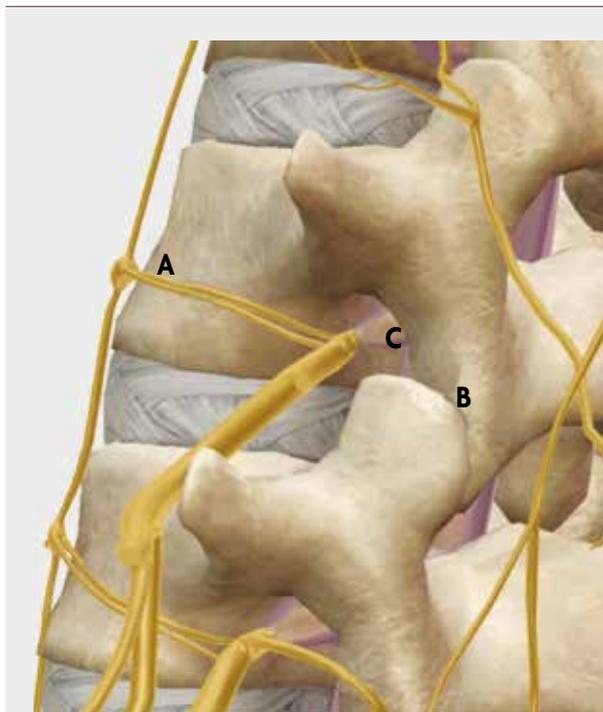
Terapia infiltrativa

Qualora il dolore persista e sia resistente alla prima linea di trattamento, è possibile valutare un approccio

infiltrativo mirato con il duplice tentativo diagnostico e terapeutico⁽³⁰⁾. Il sospetto di una sindrome delle faccette articolari, di una sindrome miofasciale o di una sacroileite, per esempio, può essere accertato iniettando anestetico locale nel sito interessato, con l'aiuto della diagnostica per immagini. L'iniezione peridurale mirata con steroide e anestetico locale (solitamente sotto guida fluoroscopica e verifica contrastografica del corretto target) viene utilizzata allo scopo di disinfiammare lo spazio peridurale e, in generale, il materiale discale coinvolto e i tessuti limitrofi sensibilizzati (come il legamento longitudinale posteriore e la dura madre)^(9, 38). Sia l'approccio interlaminare che quello caudale si sono mostrati di una certa utilità; in linea teorica l'approccio transforaminale potrebbe essere più vantaggioso in relazione all'iniezione di farmaco in prossimità del disco coinvolto, ma è anche più rischioso. Una review sistematica ha dimostrato i benefici a

lungo termine per il dolore assiale e lungo gli arti inferiori nei pazienti con dolore discogenico⁽³⁸⁾ (Fig. 23). L'iniezione intradiscale di steroidi è stata tentata ma non ha dato particolari benefici, eccetto nel breve periodo in presenza di alterazioni tipo Modic; pertanto l'uso routinario non è raccomandato^(30, 39).

La radiofrequenza del ramo comunicante grigio dei due livelli vertebrali adiacenti al disco (dopo test con anestetico locale che abbia mostrato un sollievo dal dolore maggiore del 50%)⁽⁴⁰⁾ sembrerebbe efficace nel breve termine e può essere tentata⁽³⁹⁾, per quanto gli studi in merito siano insufficienti per trarre delle conclusioni^(1, 41). In modo simile l'infiltrazione in prossimità della radice di L2 e poi la radiofrequenza pulsata del ganglio di L2, data la constatazione che i dischi lombari sono innervati soprattutto dai gangli di L1 e L2 tramite tronco simpatico e ramo comunicante, potrebbe essere utile nella procedura diagnostico-terapeutica: anche in tale caso la letteratura è attualmente carente⁽¹⁾.



- A** rami comunicanti grigi
- B** faccette articolari
- C** spazio peridurale

Fig. 23 Possibili target infiltrativi e neuromodulativi. (Tratta ed elaborata da: *App Visible Body*).

Tecniche percutanee con azione sul disco

Qualora neanche i tentativi infiltrativi siano stati soddisfacenti, è allora possibile analizzare le caratteristiche del disco sospettato di DP alla RMN e valutare eventuali approcci intradiscalesi percutanei.

Esistono diverse strategie che mirano a ridurre la pressione nel NP, a rimuovere il materiale erniato, ad ablate i nocicettori dell'AF e intradiscalesi neoformati, a ridurre la flogosi e a "sigillare" le fissurazioni dell'AF.

Il vantaggio di queste procedure è la minima invasività, l'eventuale ripetibilità, la degenza molto breve e l'assenza di cicatrici post-chirurgiche. Questi interventi possono rimandare e talvolta evitare un approccio chirurgico più invasivo.

Evidenze scientifiche

Purtroppo la maggior parte di queste metodiche ha una bassa evidenza scientifica: non vi sono dati sufficienti per raccomandare o controindicare le tecniche intradiscalesi percutanee e spesso è difficile stabilire il trattamento più idoneo per quello specifico target; a questa prima criticità va aggiunto il rischio di pungere un DIV degenerato ma non patologico e di accelerarne così l'invecchiamento⁽¹⁴⁾. È questa la motivazione per cui tali procedure andrebbero effettuate solo dopo aver tentato degli approcci più conservativi.

Il razionale alla base della loro scelta non è sempre univoco e inequivocabile, e per certi versi potrebbe sembrare contraddittorio: rimuovere materiale discale o aggiungerne altro? Ha più senso tentare di ripristinare le caratteristiche biomeccaniche originarie o modulare il dolore percepito? Ha senso rimuovere nucleo polposo se la fissurazione interessa l'anulus a tutto spessore e studi hanno dimostrato (Fig. 24) che la pressione nella porzione interna del disco, in tal caso, è prossima allo zero⁽¹⁶⁾?

Indicazioni

Tra i criteri di inclusione: nel caso delle tecniche che agiscono sull'anulus il dolore è prevalentemente assiale con blanda irradiazione e con presenza di fissurazione evidente all'imaging; mentre nel caso delle tecniche di asportazione/decompressione le indicazioni sono soprattutto per un dolore da meccanismo compressivo che si proietta in territorio radicolare e in

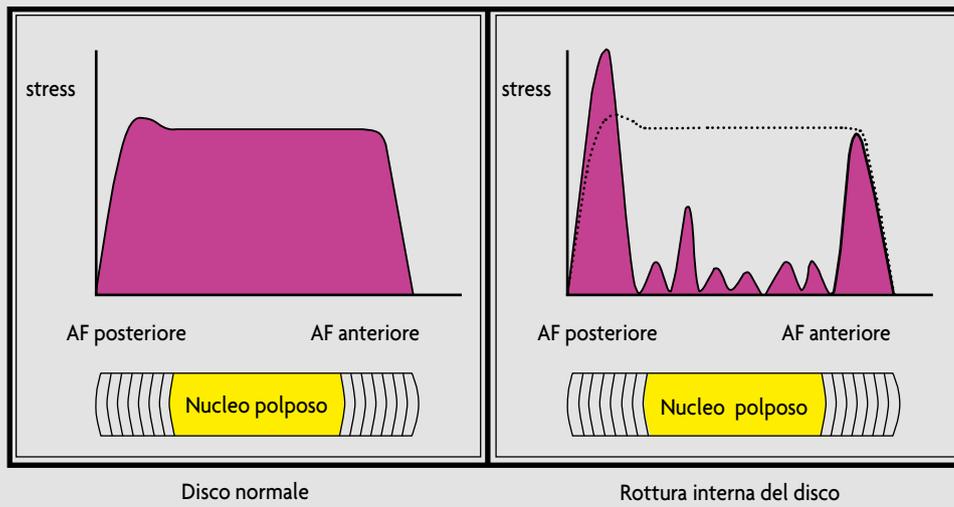


Fig. 24 Misura dello stress pressorio interno al DIV.

A sinistra: disco normale. La pressione è equamente distribuita tra AF anteriore e posteriore e NP.

A destra: rottura interna del disco. La matrice degradata non svolge più la funzione di ritenzione idrica e quindi di sostegno del carico assiale; pertanto la pressione è minima al centro del disco e aumenta molto a livello dell'AF, soprattutto la porzione posteriore⁽¹⁶⁾.

presenza di un disco che abbia mantenuto un'altezza di almeno il 50% rispetto all'originale, con un grado di fissurazione non superiore a IV di Dallas. Infine, sempre in linea teorica, la decisione sul disco su cui intervenire dovrebbe essere posta anche sulla base della discografia provocativa, sebbene su questo punto molti autori siano discordi.

Solitamente queste tecniche vengono controindicate in caso di mielopatia, deficit motori, stenosi severa del canale vertebrale, precedente chirurgia vertebrale del livello interessato (in particolare in riferimento al DIV, ma non solo), ernie discali estruse e migrate e se il paziente non ha prima tentato un approccio conservativo o ancora se il dolore è presente da poco tempo (in genere è candidabile se persiste da almeno 4-6 mesi).

● Procedura

L'antibiotico-profilassi è fortemente raccomandata (anche in caso di discografia), di solito con cefalosporina di prima generazione a dosaggio pieno, anche se uno studio ha dimostrato una maggior penetrazione della clindamicina all'interno del DIV e pertanto è un'opzione farmacologica da considerare⁽⁴²⁾. Ad ogni modo l'approccio in sterilità è fondamentale per ab-

battere il rischio di discite che, se si presenta, è sempre un problema serio da gestire, data la natura avascolare del disco e per la necessità di dover ricorrere a lunghe terapie antibiotiche se non, a volte, a un approccio più invasivo⁽¹⁶⁾. L'incidenza della discite resta molto bassa (0,25-0,7%), il batterio più frequentemente coinvolto è lo *S. aureus*.

Tutti i pazienti con dolore che tende ad aumentare entro una settimana da una procedura intradiscale andrebbero valutati clinicamente e, in casi dubbi, occorre approfondire con esami ematochimici (emocromo con formula, VES e PCR, procalcitonina) ed eventualmente con RMN con mezzo di contrasto⁽¹⁾ (Fig. 25). Tutte le tecniche intradiscale vengono effettuate sotto guida fluoroscopica o TC guidata e tutte si eseguono in anestesia locale con una blanda sedazione e in rigorosa asepsi.

La tecnica posteriore (dischi toraco-lombari) prevede un approccio posterolaterale (Fig. 26) a paziente prono, dopo aver posizionato l'amplificatore di brillantezza in modo da visualizzare le limitanti somatiche in asse; l'inserzione dell'ago si effettua in "tunnel vision" obliquando di 30-45° l'amplificatore dal lato da cui si desidera accedere, con l'accortezza di individuare il margine tra

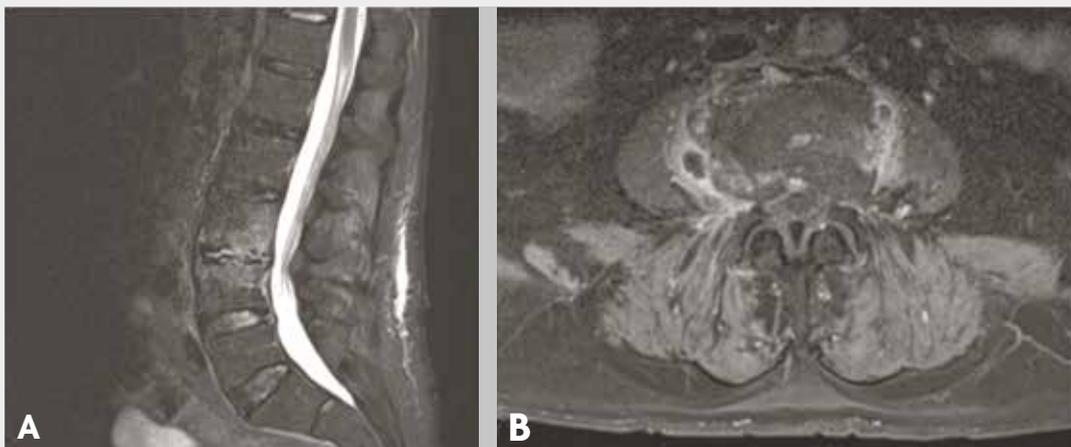


Fig. 25 Spondilodiscite L3-L4.

(A) Sequenza sagittale, T2 STIR: evidenza di edema del corpo vertebrale con iniziale stravolgimento dell'architettura; si noti anche l'edema del sottocute, fenomeno spesso presente in caso di infiammazione delle strutture profonde del rachide.

(B) Sequenza assiale, T1 con mezzo di contrasto: alterazioni morfologiche somatiche evidenti, con impregnazione che coinvolge anche il muscolo psoas e la muscolatura paravertebrale.

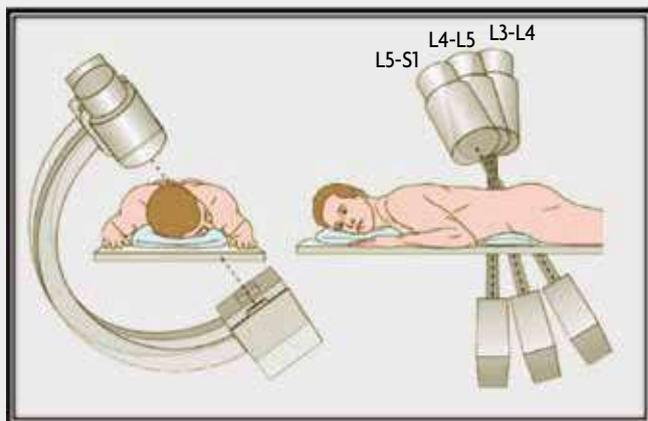


Fig. 26 Inclinazione dell'amplificatore di brillantezza per individuare il punto di accesso al disco lombare.

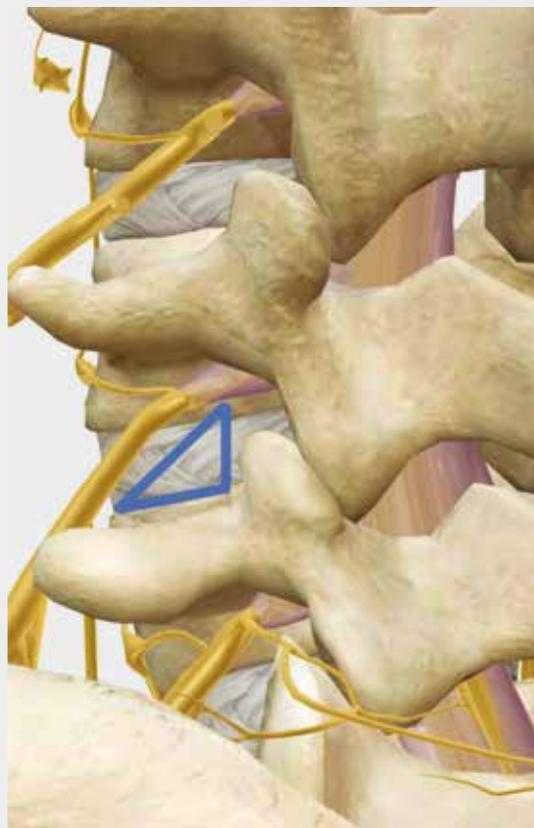


Fig. 27 Triangolo di sicurezza di Kambin.

Area di sicurezza per l'accesso al disco intervertebrale lombare, formato dal processo trasverso, dal bordo del processo articolare superiore e, virtualmente, dalla radice emergente. (Tratta ed elaborata da: App Visible Body).

processo articolare superiore e processo trasverso, onde procedere all'interno del "triangolo di sicurezza" (di Kambin) per ridurre il rischio di puntura accidentale della radice nervosa soprastante⁽⁴³⁾ (Fig. 27).

Dopo aver superato il processo articolare ci si ritrova nello spazio peridurale e si procede con prudenza fino ad avvertire la sensazione tattile – un aumento di resistenza – dell'anulus: si controlla quindi in antero-posteriore (Fig. 28) e latero-laterale la direzione dell'ago. Il target sarà indirizzato al centro del disco nella maggior parte dei casi.

Nel caso dell'approccio cervicale invece il paziente viene messo in posizione supina con un supporto sotto le spalle o il collo; l'approccio consigliato è sempre dal lato destro per ridurre i rischi di puntura accidentale dell'esofago. Dopo aver segnato con precisione sulla cute i reperti per raggiungere il disco da trattare e aver individuato la pulsazione carotidea (meglio ancora se individuata tramite ultrasuoni) e la trachea (Fig. 29), occorre mantenere una pressione delle dita tale da permettere di lateralizzare leggermente la carotide comune e medializzare la trachea, individuando così il disco che, in questo tratto

del rachide, è poco profondo e facilmente raggiungibile (Fig. 30). È possibile naturalmente visualizzare sotto guida ecografica i vasi sottostanti, per evitarli con maggior accuratezza nella fase di introduzione dell'ago. Una volta posizionato l'ago, quale che sia il segmento della colonna interessato, si procede con la tecnica scelta. Esamineremo le varie possibilità attualmente in uso più in dettaglio, ricordando che esistono numerose varianti e ditte costruttrici e pertanto, per semplificazione, verranno menzionate quelle corredate di letteratura più corposa o che presentano delle varianti utili da conoscere.

Nella maggior parte di queste tecniche l'effetto sul dolore si ottiene dopo circa un mese dalla procedura (per alcune di queste, come la medicina rigenerativa, anche più tardivamente) e può migliorare ulteriormente nel tempo.

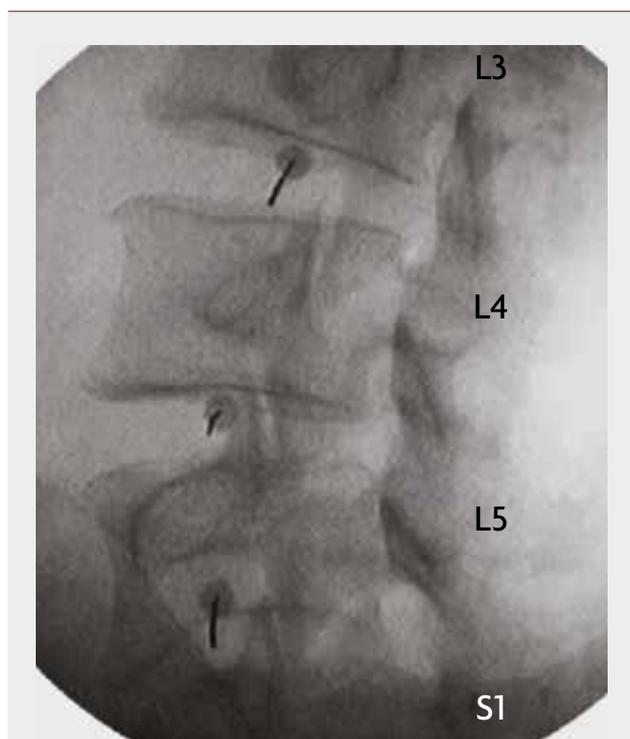


Fig. 28 Esempio di immagine posterolaterale per l'accesso al disco lombare.

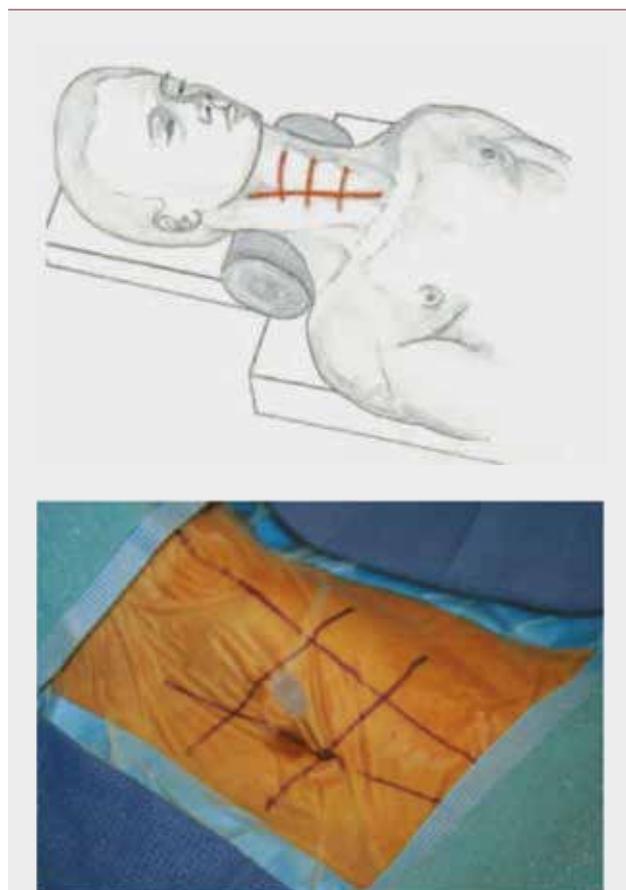


Fig. 29 Posizionamento del paziente per l'accesso anteriore ai dischi cervicali: il cuscino va posto sotto le spalle o il collo per facilitare l'esposizione; l'accesso da destra limita il rischio di pungere l'esofago.

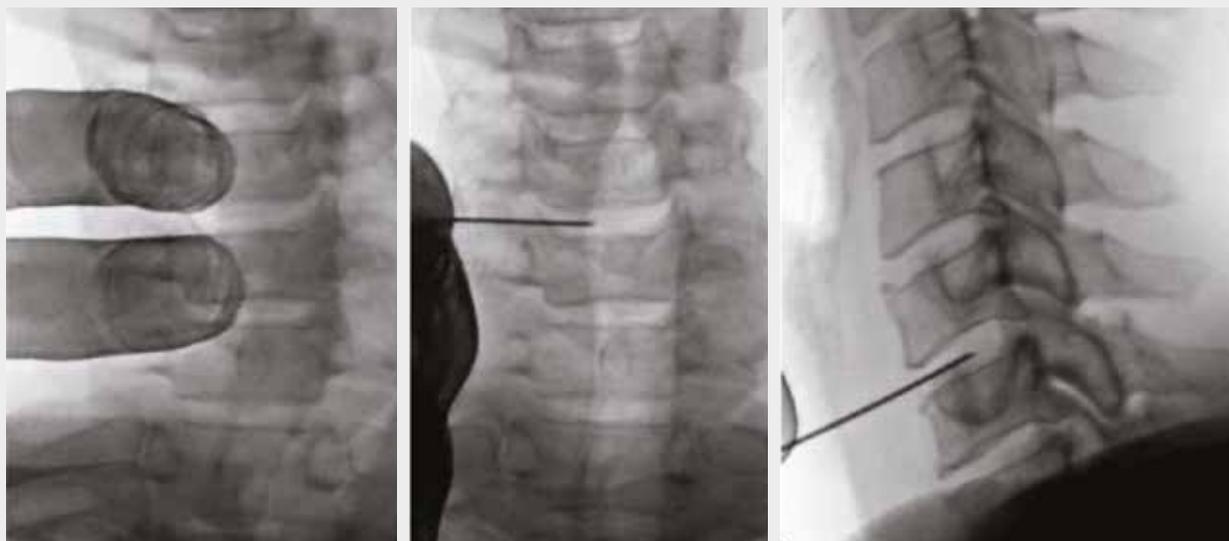


Fig. 30 Accesso anterolaterale destro al disco cervicale: la sequenza mostra, a sinistra, le dita posizionate in modo da dislocare il fascio vascolare lateralmente e la trachea medialmente; si inserisce quindi l'ago fino all'ingresso nel disco, per poi verificarne in L-L il corretto posizionamento.
(Per gentile concessione di DFINE).

Tutti i pazienti sottoposti a queste terapie subiscono una lesione – se non altro per il passaggio di un ago attraverso l'anulus – e pertanto devono restare a riposo, se possibile assoluto per 2-3 giorni; devono inoltre evitare di sollevare carichi assiali e flessioni del tronco per almeno 2 settimane: pazienti che effettuano lavori pesanti o attività lavorativa sedentaria per molte ore al giorno vanno preventivamente avvisati.

● Classificazione delle tecniche percutanee

Le metodiche attualmente utilizzate possono essere suddivise in quattro principali tipologie:

- 1) tecniche di asportazione/decompressione (nucleolisi/nucleotomia);
- 2) tecniche di termolesione dell'anulus posteriore (anuloplastica);
- 3) tecniche di riempimento (augmentation);
- 4) tecniche rigenerative.

Tecniche di asportazione/decompressione

Tali tecniche possono essere ulteriormente suddivise in due sottogruppi: la nucleolisi e la nucleotomia; la prima prevede l'iniezione di un composto nel DIV che ha l'obiettivo di dissolvere parte del NP, la seconda prevede la creazione di una piccola cavità nel NP tra-

mite diversi dispositivi.

Sono tecniche effettuate con l'intento di ridurre il volume del NP e, di conseguenza, la pressione da esso esercitata sull'AF: è imperativo pertanto che vi sia acqua all'interno del disco – ha poco senso in caso di black disc (disco “nero” per la completa perdita di acqua) – e ci si aspetta che il muro dell'AF sia intatto; le protrusioni foraminali hanno miglior outcome delle posteromediane⁽¹⁾. Di solito è sufficiente una minima riduzione di volume per ridurre la pressione.

Tra le indicazioni vi sono:

- nessun risultato da terapie conservative;
- dolore agli arti più intenso del dolore lombare;
- sintomi di coinvolgimento radicolare con distribuzione metamERICA e compatibili con le immagini di RMN;
- rilievi neurologici di sofferenza radicolare;
- presenza di erniazione/protrusione sottoligamentosa (ancora comunicante con il NP);
- altezza discale mantenuta per almeno il 60% di quella originaria.

Tra le controindicazioni invece troviamo:

- disordini della coagulazione non correggibili;
- gravidanza;
- sepsi in corso;

- allergia al mezzo di contrasto;
- patologie psichiatriche;
- stenosi ossea foraminale e del canale vertebrale;
- instabilità lombare o spondilolistesi;
- ernia calcificata;
- deficit neurologici marcati o sindrome della cauda;
- altezza del disco inferiore al 50% di quella originaria;
- ernia discale che occupa più del 50% del canale vertebrale;
- grado V della fissurazione dell'AF alla discografia.

● Nucleolisi

Rientrano in questa categoria la chimopapaina e l'ozono.

La chimopapaina è un enzima proteolitico isolato dalla papaya, che agisce sui proteoglicani del NP lasciando intatto il collagene; viene iniettato dopo aver miscelato la polvere in soluzione iniettabile, circa 1000-4000 UI per disco. La chemionucleolisi è stata usata per oltre 30 anni con buoni risultati, soprattutto nei pazienti giovani con leg raise test positivo⁽⁴⁾. L'anafilassi rappresenta la più grave complicanza, 1% dei casi. Una buona selezione del paziente, una tecnica appropriata, l'utilizzo di un test preoperatorio per l'ipersensibilità e la somministrazione di antistaminici riducono molto le complicanze⁽⁴⁾. È tuttavia una sostanza quasi completamente abbandonata sia per le complicanze che per problemi di difficile reperimento e di dosaggio, nonostante sia sembrata efficace in vari RCT⁽¹⁾.

La miscela di Ossigeno-Ozono (O₂-O₃) contiene un gas inerte con forte potere ossidante che sfrutta un'azione biochimica (miglior ossigenazione locale e ossidazione dei mediatori flogistici) e un'azione meccanica con disidratazione ossidativa (comparabile alla chimopapaina) ed "essiccazione" del NP, determinando quindi una riduzione della dimensione del NP e del dolore da ipossia locale⁽⁴⁴⁾. La discolisi sembra una metodica efficace ed economica⁽⁴⁵⁾, per quanto i dati in letteratura siano ancora insufficienti per trarre delle conclusioni^(1,4) (Fig. 31).

Discorso a parte merita il blu di metilene, un composto organico della classe degli eterociclici aromatici, noto antidoto per intossicazioni da cianuro e in caso di metaemoglobinemia (effetto riducente), testato da alcuni anni nel DP: i possibili meccanismi ipotizza-

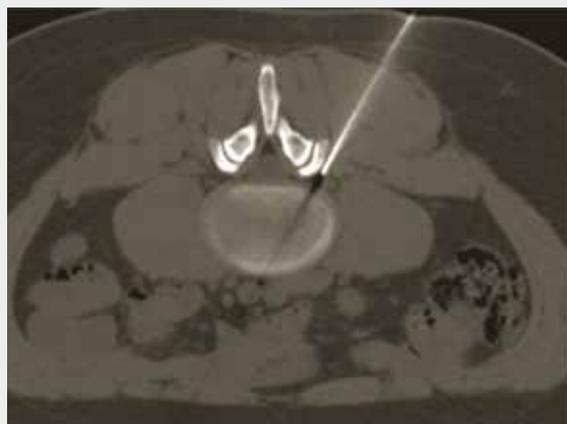


Fig. 31 Ozonoterapia intradiscale: accesso TC-guidato. (Tratta da: *sportmedicinesrl.it*.)

ti sono la denervazione dei nocicettori e l'inibizione della sintesi di ossido nitrico (che ha un importante ruolo pro-flogogeno)⁽⁴⁶⁾.

Una metanalisi mostrava dei buoni risultati, ma studi recenti hanno segnalato una scarsa efficacia^(38,39).

Una metanalisi del 2018⁽⁴⁶⁾ riporta 5 studi con effetti statisticamente significativi sul DP cronico (NRS) e sull'indice di disabilità (ODI) nel breve termine, ma già a 6 mesi non vi erano differenze significative rispetto al pre-trattamento; a ciò occorre aggiungere che le concentrazioni devono essere molto basse, per evitare l'effetto tossico e pro-apoptotico⁽⁴⁷⁾, quindi non può essere considerato un trattamento standard.

● Nucleotomia

In questa categoria rientrano la discectomia laser e al plasma, la coagulazione e la decompressione meccanica (dekompressor).

- **Discectomia laser (PLDD, Percutaneous Laser Disc Decompression)**

Il laser a Olmio (Ho:YAG) è attualmente uno dei laser più utilizzati grazie alla capacità di nucleotomia e decompressione; il fascio laser è pulsato, permettendo la dissipazione della temperatura, viene assorbito dai tessuti immediatamente prossimali alla punta del catetere (circa 3 mm) e convertito in calore.

La metodica permette la destrutturazione e liquefazione di parte del NP a temperature mai superiori a 45 °C (a differenza della vaporizzazione, che raggiunge i 100 °C). L'applicazione dura pochi minuti e può essere ripetuta al centro del NP e nella sede della protrusione/ernia.

Gli aghi introduttori per la tecnologia laser sono di piccolo diametro, tra i 18 e i 21G, riducendo il trauma dei tessuti che attraversano.

Il laser può essere agevolmente utilizzato anche per via endoscopica, rimuovendo grossi frammenti erniati o protrusi.

I laser a Neodimio e altri, di tipo continuo e con un fascio rettilineo e collimato che può raggiungere sedi distanti (anche 2 cm) da quella di applicazione, non vengono più utilizzati per i potenziali effetti collaterali, molto più significativi⁽⁴⁾.

L'evidenza di efficacia è moderata per il breve e limitata nel lungo termine; non vi sono trial randomizzati⁽⁴⁸⁾; uno studio ha mostrato la superiorità rispetto alla radiofrequenza intradiscale⁽⁴⁹⁾ (Fig. 32).

- **PDCT (Percutaneous Disc Coagulation Therapy)**

La metodica sfrutta una luce laser pulsata detta luce al plasma, che determina uno stato plasmatico di parte del NP e quindi l'evaporazione e poi la denaturazione proteica (che riduce la capacità di assorbire acqua) creando spazio; viene pertanto a ridursi la pressione intradiscale e la compressione su tessuti esterni. Anche in questo caso il fascio laser non è rettilineo ma sferico attorno alla punta (circa 3 mm) e a temperature non superiori ai 40 °C, inoltre anche qui il diametro degli aghi introduttori è 18-21G. L'applicazione dura circa 5 minuti e può essere ripetuta al centro del NP e in prossimità della protrusione/ernia⁽⁵⁰⁾.

- **Coblazione (PDD, Plasma Disc Decompression, nucleoplastica)**

La metodica prevede l'introduzione di un ago 17G e, tramite questo, di una sonda bipolare al plasma ad alta energia che determina un'ablazione del tessuto (energia a radiofrequenza e dissociazione molecolare) mentre si avvanza, e poi una coagulazione (denaturazione dei proteoglicani) quando la sonda torna indietro, denaturando il materiale discale; la procedura viene ripetuta 6 volte creando dei piccoli "tunnel" all'interno del NP e rimuovendone il 10% circa⁽⁴⁾.

Uno studio prospettico ha indicato che la discografia, le fissurazioni e la perdita di altezza non influenzano l'outcome⁽³⁶⁾.

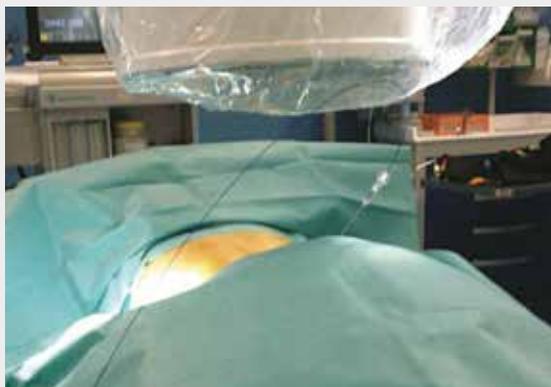


Fig. 32 A sinistra: sonda laser all'interno dell'ago introduttore; a destra: il display di un dispositivo laser a Olmio. (Per gentile concessione di SIAD).



Fig. 33 Coblazione. L'ablazione (avanzando) crea dei canali intradiscali; la coagulazione (retraendosi) denatura i proteoglicani. Si produce un gas inerte che fuoriesce dall'ago.

L'evidenza è limitata nel breve e lungo termine^(51, 52), non vi sono review sistematiche^(49, 53) (Fig. 33).

• **Decompressione meccanica discale (Dekompressor)**

La metodica utilizza una sonda che viene fatta ruotare all'interno del nucleo polposo aspirando per circa 15 secondi e poi spostandosi in altri punti fino a ri-



Fig. 34 Dekompressor: in basso a destra è messa in evidenza la vite di Archimede. (Tratta da stryker.com).

muoverne da 0,5 a 2 cc tramite una vite infinita o di Archimede.

L'evidenza di efficacia è limitata, una review sistematica mostra un'evidenza di tipo III⁽⁵⁴⁾ (Fig. 34).

Tecniche termolesive per l'anulus posteriore (anuloplastica)

I dispositivi appartenenti a questa categoria utilizzano un elettrocattetero riscaldato o una sonda a radiofrequenza: l'obiettivo finale comune è generare calore per coagulare le fibre di collagene. Vi rientrano tutte le tecniche che si pongono l'obiettivo di ridurre la sensibilità dell'AF posteriore, quindi in un sospetto di DP cronico, e/o di "sigillare" (per quanto possibile) le fissurazioni più significative, riducendo di conseguenza la fuoriuscita di ulteriore materiale discale e la flogosi e l'ingombro che questi potrebbe determinare; inoltre si ipotizza una maggior stabilità del segmento posteriore, legata ai cambiamenti strutturali del collagene coagulato⁽¹⁾.

Tra le più note ricorderemo l'IDET, l'RFA, la Biacuplastica, la Yes Disc, la TDD.

• **IDET (IntraDiscal Electrothermal Therapy)**

La procedura consiste nell'introduzione di un ago da 17G controlateralmente rispetto alla parte da trattare e quindi nell'inserzione di un catetere con punta flessibile di 5 cm che circonda il NP, dopo aver percorso le lamelle interne o intermedie dell'AF dal margine anteriore fino alla parte posteriore; una volta posizionata la punta nella posizione desiderata, la si riscalda fino a raggiungere progressivamente una temperatura di 90 °C, mantenuta poi per 5 minuti: la procedura di coagulazione ha una durata complessiva di circa 16 minuti. Le ipotesi di azione sono due: la denervazione dei nocicettori (in particolare dell'AF) e la modifica strutturale delle fibre collagene mediante calore con conseguente miglioramento della stabilità dell'AF⁽¹⁾ (Fig. 35). Tra le complicanze si menzionano: la rottura del catetere, lesioni nervose, ernia discale post-intervento, sindrome della cauda equina, lesione midollare, discite e ascesso peridurale⁽⁴⁾. A volte è necessario ricorrere a una sedazione più profonda nella fase attiva della coagulazione.

In dischi con grosse fissurazioni potrebbe essere impossibile posizionare lo strumento⁽¹⁾, inoltre un altro problema è determinato dal posizionamento “casuale” del catetere nell’AF: se ad esempio la fissurazione si trova nella porzione superiore, il catetere potrebbe raggiungere la porzione inferiore. Questo a volte richiede il posizionamento di un secondo catetere o è potenziale causa di insuccesso terapeutico. L’evidenza appare moderata, viene considerata comunque una tecnica con una buona efficacia e una relativa sicurezza^(1, 39, 48).

• Biacuplastica

Questa metodica utilizza un sistema bipolare, due elettrodi a radiofrequenza posizionati con 2 aghi introduttori da 17G intradiscali bilaterali sempre con angolazione 30-45° a livello dell’AF (Fig. 36).

Se si aumenta la potenza di erogazione si aumenta la densità di corrente e si estende la lesione creando un continuum tra i due poli (la distanza tra i due elettrodi dev’essere inferiore a 3 cm) e quindi, di fatto, un’unica lesione nell’AF posteriore.

Il tessuto raggiunge i 45 °C grazie alla tecnologia “co-

oled”, che amplia l’area di lesione ma riduce il rischio di lesioni nervose^(1, 55).

Le complicanze sono minori rispetto alle altre procedure di anuloplastica, sia per la minor invasività (si mantiene l’ago all’inizio dell’AF) che per la mancanza di un catetere da inserire, quindi evitando il rischio di rottura dello stesso. Naturalmente bisogna mettere in conto che il doppio accesso comporta tempi chirurgici più lunghi e maggior esposizione a radiazioni, oltre alla doppia infrazione dell’anulus. Tra i vantaggi di questa metodica vi è la possibilità di agire anche su dischi con fissurazioni molto severe, in cui un catetere potrebbe presentare difficoltà nel posizionamento interlamellare. Inoltre la carbonizzazione causata dalla radiofrequenza delle altre anuloplastiche viene evitata^(4, 55).

L’outcome, per quanto vi siano studi controversi, sembrerebbe buono anche a 6 mesi^(37, 55) e nel confronto con terapia medica convenzionale⁽⁵⁶⁾. Ad ogni modo è l’anuloplastica con la miglior evidenza disponibile da studi RCT⁽⁵⁷⁾.

• RFA

La Radiofrequency Annuloplasty (DiscTRODE) usa un ca-

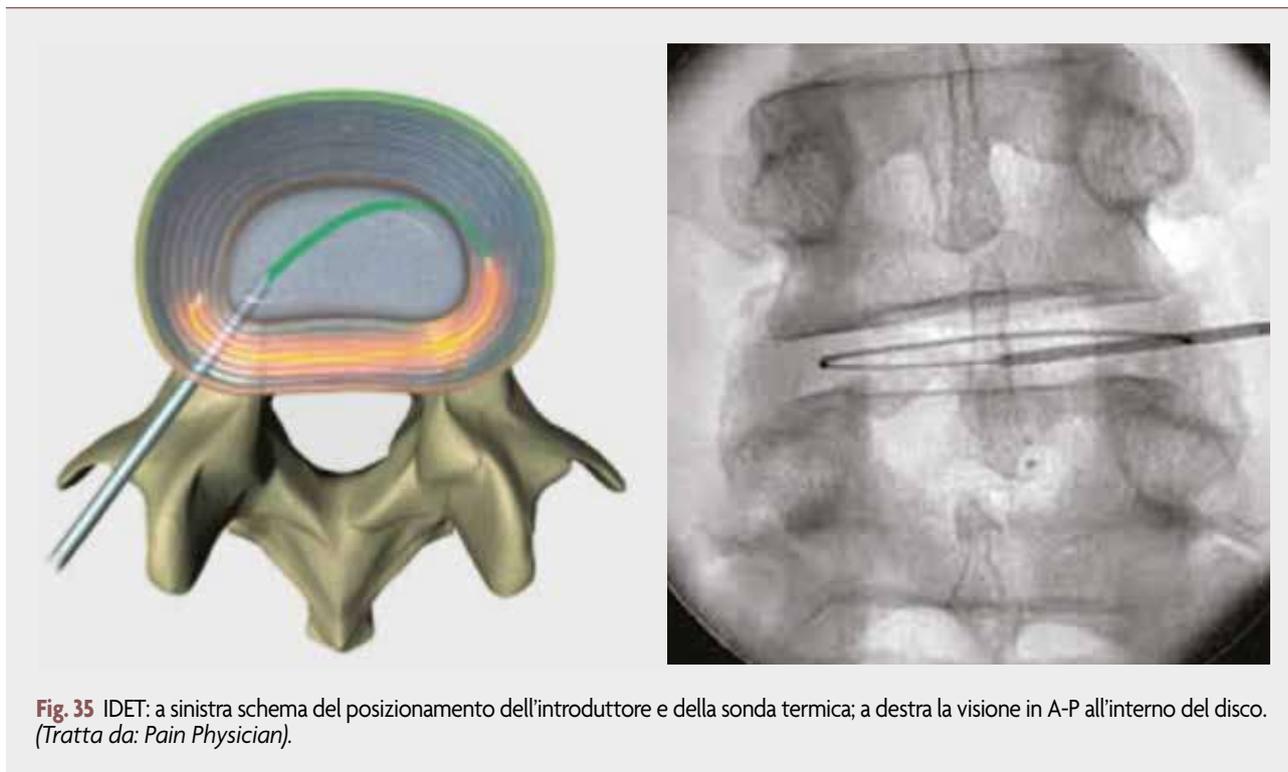


Fig. 35 IDET: a sinistra schema del posizionamento dell’introduttore e della sonda termica; a destra la visione in A-P all’interno del disco. (Tratta da: Pain Physician).

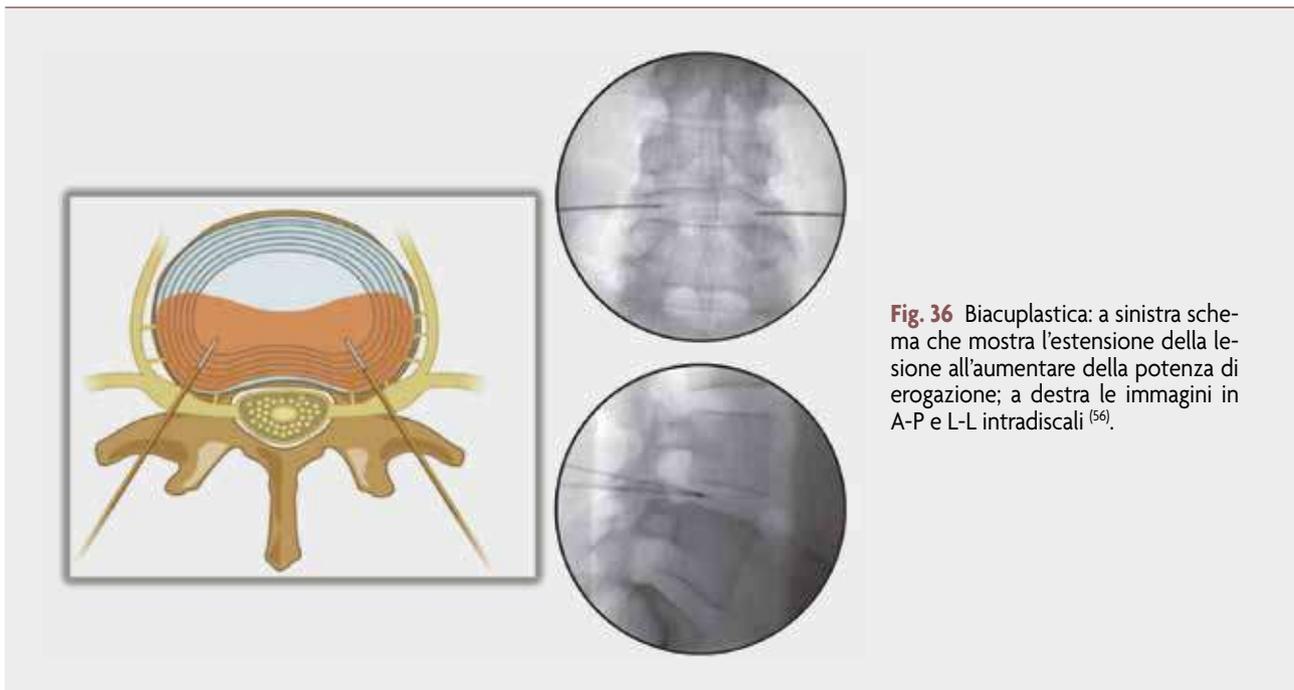


Fig. 36 Biacoplastica: a sinistra schema che mostra l'estensione della lesione all'aumentare della potenza di erogazione; a destra le immagini in A-P e L-L intradiscalari ⁽⁵⁶⁾.

tetere che viene portato nell'AF posteriore con accesso controlaterale e senza "circumnavigare" l'AF come fa invece l'IDET; genera calore per coagulare e decomprimere materiale discale.

Le complicanze sono simili a quelle descritte per l'IDET ⁽⁴⁾. L'evidenza per l'uso è scarsa e limitata al breve termine.

- **TDD (Targeted Disc Decompression)**

Anche questa tecnica è molto simile alla precedente; deriva dall'IDET, ma l'area "attiva" del catetere è molto più corta. L'obiettivo è l'area di transizione tra AF e NP a livello della protrusione contenuta.

Visto che si tratta di termocoagulazione il grado di idratazione del nucleo è, in linea di principio, non importante. Tuttavia la letteratura al riguardo è scarsa ⁽¹⁾.

- **YES DISC**

Il dispositivo agisce mediante elettrocoagulazione mono o bipolare che porta a una dissociazione molecolare come gas ionizzato, limitando il danno dei tessuti. L'introduttore da 19G, inserito controlateralmente al lato da trattare, ha il vantaggio di essere piccolo, ma soprattutto permette la curvatura della punta fino a 180°: questo garantisce maggior precisione nel raggiungimento della sede interessata; ha inoltre

il vantaggio di poter effettuare sia una coagulazione dell'AF che un'ablazione del NP (Fig. 37). Mancano tuttavia dati di letteratura a supporto.

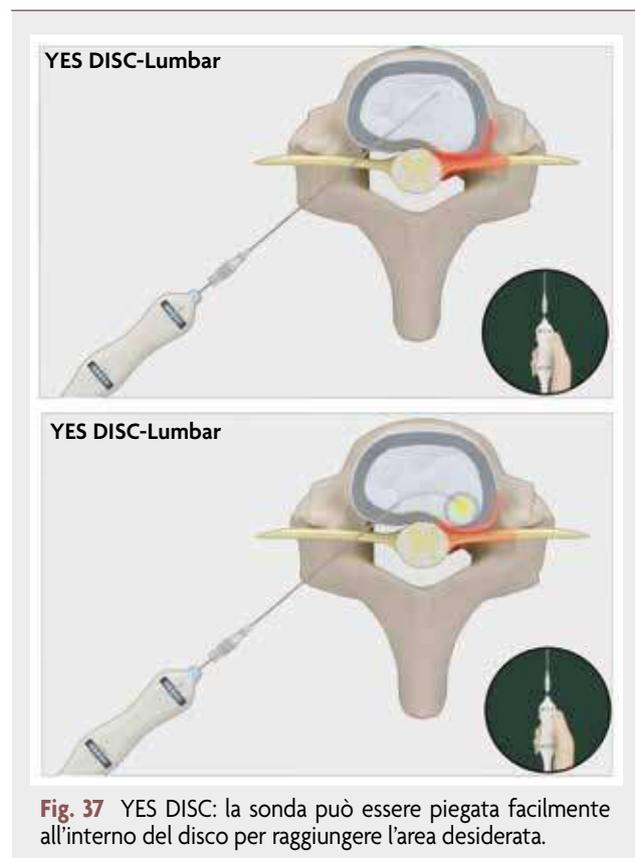


Fig. 37 YES DISC: la sonda può essere piegata facilmente all'interno del disco per raggiungere l'area desiderata.

Tecniche di riempimento (augmentation)

Queste tecniche prevedono l'iniezione di sostanze all'interno del NP che determinano una serie di effetti (di solito riempitivi, una "protesi molle", ma non solo) descritti di seguito.

Le tecniche più usate sono il Discogel e GelStix.

• Discogel

Il discogel è una sostanza contenente etanolo gelificato associato a tungsteno per permetterne la radioattività; produce un doppio effetto: meccanico, perché richiama acqua dai tessuti limitrofi e quindi riduce il volume di una protrusione o ernia (ancora in comunicazione col NP) creando una protesi morbida, e di chemionucleolisi/denervazione (simile alla chimopapaina) per effetto dell'etanolo. Il gel viene iniettato a un dosaggio di circa 0,2-0,3 ml nei dischi cervicali e 0,7-0,9 ml nei dischi lombari, lentamente (0,1 ml ogni 30-60 secondi circa) e verificando all'RX l'assenza di fuoriuscita (soprattutto per lo spazio peridurale). L'iniezione preventiva di mezzo di contrasto può prevenire leakage dello spazio peridurale che controindica la procedura.

Criteri di esclusione: mielopatia, deficit motori, stenosi severa, altezza minore del 50%, precedente chirurgia.

L'efficacia è per ora non chiaramente valutabile per l'attuale presenza di pochi studi⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ (Fig. 38).

• GelStix

L'idrogel, derivato del poliacrilonitrile, è un gel solubile in acqua che si sostituisce al NP grazie all'idrofilicità e alle proprietà reologiche simili; si iniettano con un ago da 18G 2-3 bastoncini disidratati che richiamano acqua creando una protesi molle (Fig. 39). L'idrogel migliora la funzionalità meccanica, aumenta il pH e la pressione osmotica e quindi aumenta l'accumulo di acqua. Uno studio del 2019 ha mostrato un miglioramento significativo di VAS e ODI anche a 12 mesi⁽⁶¹⁾. Occorre prestare particolare attenzione al leakage: se la sostanza fuoriesce nello spazio peridurale può provocare una grave peridurite e radicolopatia e comportare la necessità di chirurgia. L'iniezione preventiva di mezzo di contrasto può prevenire leakage dello spazio peridurale che controindicano la procedura: naturalmente anche la presenza di fissurazioni del terzo esterno dell'AF sono controindicazioni all'iniezione. Attualmente è in studio il nuovo Hydrafil, che in vitro ha mostrato un rischio di leakage sicuramente minore.

Tecniche rigenerative

• Medicina rigenerativa (PRP e mesenchimali)

L'idea che sottende l'uso di tali metodiche è molto buona, in quanto nessuna delle altre procedure discali



Fig. 38 Discogel: a sinistra la miscela appena aspirata; a destra l'iniezione intradisciale.



Fig. 39 Un bastoncino disidratato di GelStix.

agisce direttamente sui meccanismi fisiopatologici né sul tentativo di rallentare il processo degenerativo.

● PRP (Plasma Rich Platelet)

L'uso del PRP appare teoricamente interessante, se si parte dal presupposto che l'internal disc disruption provoca flogosi e neovascolarizzazione intradiscale; in vitro la procedura ha una forte evidenza di efficacia antiflogistica, infatti i fattori di crescita di cui sono ricchi i granuli alfa piastrinici sono fondamentali nel processo di guarigione e riparazione tissutale⁽⁶²⁾.

Non è possibile definirne l'efficacia, tuttavia uno studio RCT del 2016 ha dimostrato un miglioramento significativo negli indici di funzionalità e del dolore rispetto al gruppo di controllo, soprattutto dopo le 8 settimane e persistenti al follow-up di 1 anno⁽⁶³⁾.

I criteri di inclusione comprendono un DP da oltre 6 mesi, il fallimento di tecniche conservative e infiltrative, l'altezza residua del disco superiore al 50%, una protrusione discale inferiore a 5 mm, una discografia concordante con grado III-IV di Dallas e in assenza delle note controindicazioni (stenosi del canale vertebrale, peggiora chirurgia spinale, grado V della fissurazione ecc.).

● STEM CELL

La possibilità di rigenerare il tessuto discale e ripristinare le condizioni di partenza del DIV è affascinante, tuttavia raccogliere cellule vitali del NP e in quantità idonee è difficile: il NP è ipocellulare, le cellule sono già in parte degenerate e hanno una ridotta vitalità, per cui il trapianto può essere impossibile o molto

difficile, sebbene sebbene la soluzione rimanga interessante vista anche la avascolarità e quindi il ridotto rischio di rigetto.

In quest'ottica le cellule mesenchimali^(64, 65) (ad esempio Lipogems) possono invece contribuire al processo rigenerativo, riducendo il dolore nocicettivo, rallentando o invertendo il catabolismo e ripristinando il tessuto discale.

Le mesenchimali promuovono la sintesi di proteoglicani e collagene tipo II, stimolano la produzione di fattori di crescita, riducono la flogosi e il catabolismo, possono differenziarsi in condroblasti (e osteoblasti, adipociti) in vitro: quindi sono un ottimo strumento – sulla carta – in un ambiente cartilagineo e connettivale avascolare, in cui l'omeostasi metabolica è compromessa.

I primi studi clinici sembrano promettenti: la RMN in sequenza T2 ha mostrato l'aumento del contenuto di acqua nei dischi trattati a 2 anni di follow-up, pur senza mostrare modifiche in altezza del DIV, e il recupero di almeno 1 grado della scala di Pfirrmann nel 50% dei pazienti. Inoltre entro 3 mesi dal trattamento è stato riscontrato un miglioramento significativo del dolore⁽⁸⁰⁾. Recentemente sono state ottenute delle cellule di nucleo polposo da cordone ombelicale⁽⁶⁶⁾.

Tuttavia i dati di letteratura sono ancora troppo scarni per avere un'evidenza di rilievo; una metanalisi di RCT evidenzia un livello III (comparabile a iniezioni peridurali) e in un caso addirittura un livello IV⁽³⁸⁾ (Fig. 40).

In sintesi le tecniche intradiscale, con i limiti descritti, sono un'accettabile alternativa per ottenere un miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita, a fronte di un rischio chirurgico tutto sommato molto contenuto; date le problematiche diagnostiche e il rischio di accelerare un processo degenerativo – soprattutto in un disco che potrebbe non essere realmente patologico – è sempre bene considerare prima le alternative terapeutiche.

■ ALTRE TECNICHE PROPOSTE

Radioablazione del nervo basivertebrale

Un dolore spesso trascurato o mal interpretato è quello delle vertebre, in particolare dei piatti a diret-



Fig. 40 Schema illustrante il prelievo e la raccolta delle cellule mesenchimali da tessuto adiposo ⁽⁶⁵⁾.

to contatto con il DIV e innervati dal nervo basivertebrale.

In presenza di DDD molto importante (Pfarrmann classe IV-V) con alterazioni tipo Modic I-II e clinica coerente col livello interessato, se altre terapie conservative e infiltrative hanno fallito, è possibile prendere in considerazione l'ablazione del nervo basivertebrale ⁽⁶⁷⁾. La procedura consiste nell'inserire un ago introduttore nel corpo vertebrale secondo la metodica classica descritta per la cifoplastica (vedi capitolo 16) fino al centro del corpo vertebrale, a circa 1 cm dal muro posteriore. Questa è la sede dove converge il nervo basivertebrale, ramo del seno vertebrale, prima di diramare le proprie terminazioni sensitive verso i piatti somatici. Questi ultimi in effetti sono causa di dolore, specie lì dove la DDD è marcata e il DIV non espleta più la sua funzione di ammortizzatore, causando un trauma ripetitivo sulle CP e a livello dell'osso subcondrale. La RMN permette di identificare correttamente tali alterazioni: tuttavia alcuni autori hanno evidenziato che la presenza di una captazione dei piatti anche ad una

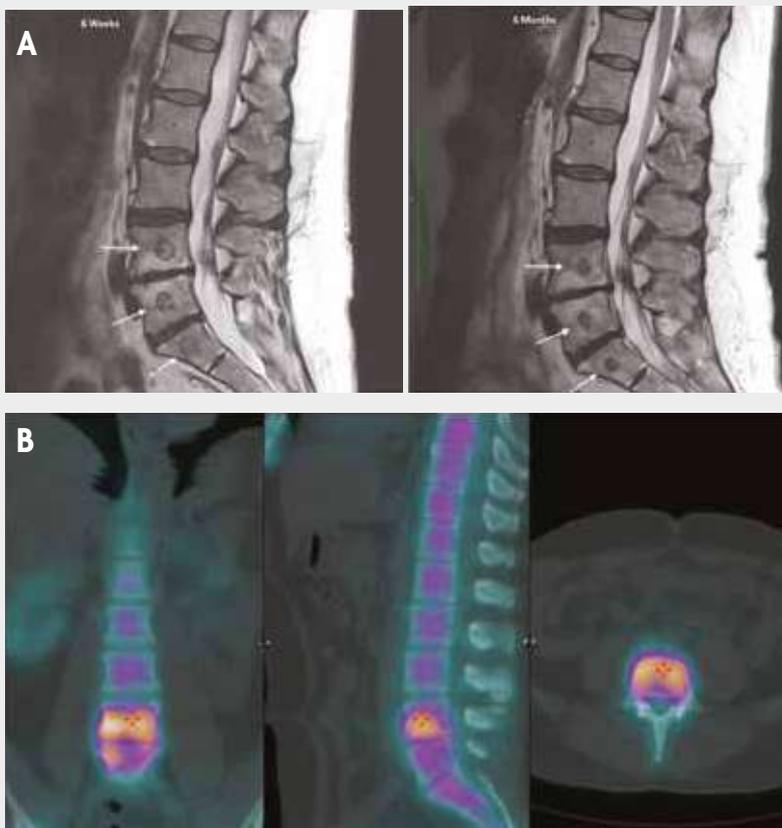


Fig. 41 Radioablazione del nervo basivertebrale. **(A)** Postumi a 6 settimane e 6 mesi (tratte da: Fischgrund JS, Rhyne A, Franke J, Sasso R, Kitchel S, Bae H, Yeung C, Truumees E, Schaufele M, Yuan P, Vajkoczy P, DePalma M, Anderson DG, Thibodeau L, Meyer B. Intraosseous basivertebral nerve ablation for the treatment of chronic low back pain: a prospective randomized double-blind sham-controlled multi-center study. *Eur Spine J.*). **(B)** Esempio di SPECT-TC per approfondimento diagnostico ⁽⁶⁸⁾.

SPECT-TC sembra maggiormente predittiva di risultati clinici importanti⁽⁶⁸⁾. La radioablazione basivertebrale è una metodica minimamente invasiva che, nel paziente correttamente selezionato – DP in presenza di Modic I (a volte anche II) e Pfirrmann IV-V, ancor più se con SPECT-TC positiva – può determinare un sensibile miglioramento sintomatologico e della qualità di vita⁽⁶⁹⁾ (Fig. 41).

Tecniche di neurostimolazione

● SCS classica

Per quanto sia noto che la neurostimolazione classicamente sia molto meno efficace sul dolore assiale, alcuni algoritmi di stimolazione, come HFS (High Frequency Stimulation), Contour (Boston), DTM (Medtronic) e altri ancora presentano tassi di successo superiori^(70, 71).

● Neurostimolazione del DRG

Uno studio prospettico ha evidenziato che la stimolazione del ganglio della radice dorsale di L2⁽⁷²⁾ bilateralmente sembra determinare un miglioramento significativo sul dolore; tuttavia gli studi sono insufficienti per trarre delle conclusioni.

Cenni di chirurgia

Per quanto esuli da questo testo, ricorderemo solo alcuni dei principali interventi chirurgici utilizzati nelle discopatie.

● Discectomia e microdiscectomia

La microdiscectomia e la discectomia a cielo aperto sono il gold standard delle tecniche chirurgiche per le ernie del disco sintomatiche: l'obiettivo è la rimozione della parte di DIV che comprime le radici nervose e/o il midollo spinale; la prima utilizza un microscopio per permettere un risultato sovrapponibile alla discectomia classica ma riducendo l'invasività⁽⁷³⁾.

La minidiscectomia utilizza tecnologie che permettono una ulteriore riduzione dell'incisione chirurgica e della dissezione dei tessuti, e ha il potenziale vantaggio di minor sanguinamento, minor dolore post-operatorio (ma qui le differenze sono poco significative), tempi di ospedalizzazione e di ritorno all'attività lavorativa più brevi (anche questi due poco significati-

vi). D'altro canto la curva di apprendimento di questa metodica è più lunga⁽⁷⁴⁾. In modo simile si comporta la discectomia endoscopica con approccio interlaminare e transforaminale (rischi e tempi di recupero minori, curva di apprendimento rapida): secondo alcuni autori la discectomia endoscopica ha il potenziale di divenire nuovo gold standard per la gestione delle ernie discali sintomatiche⁽⁷⁵⁾.

I fallimenti della discectomia sono rari, ma obesità, sesso femminile, chirurgia di più livelli e revisioni di discectomie presentano un maggior rischio di fallimento⁽⁷⁶⁾.

● Fusione intervertebrale

Per quanto riguarda la fusione intervertebrale (anteriore/posteriore/transforaminale) – che resta il gold standard chirurgico per il DP cronico – un RCT ha dimostrato che è superiore alla terapia non chirurgica⁽⁷⁷⁾, tuttavia l'intervento chirurgico dovrebbe essere considerato sempre l'ultima spiaggia⁽⁵⁷⁾ in quanto non sempre determina un miglioramento clinico, può determinare serie complicanze e in un follow-up a lungo termine ha dimostrato di accelerare la degenerazione di segmenti adiacenti, ipersollecitati a causa della mancata mobilità del segmento interessato⁽⁷⁸⁾.

Da considerare inoltre che un'analisi comparativa ha mostrato una superiorità delle iniezioni peridurali, se paragonate alla fusione⁽³⁸⁾.

Se si paragonano in un follow-up a lungo termine la discectomia e la fusione, l'outcome funzionale sembra essere buono per entrambe ma migliore per la discectomia; la recidiva erniaria e l'instabilità sono più frequenti dopo la discectomia, mentre la degenerazione di segmenti adiacenti è più frequente in caso di fusione⁽⁷⁹⁾.

● Protesi discali

La possibilità di posizionare una protesi discale è sicuramente da segnalare, in quanto il rationale è riportare l'altezza del disco e la biomeccanica quasi ai livelli originari, con beneficio per la stabilità e la mobilità del segmento, vicariando la capacità di carico. La tecnica prevede la rimozione completa del tessuto discale e quindi dello stimolo infiammatorio e autoimmune; in particolare sostituendo il NP o anche l'anulus (ADR,

Artificial Disc Replacement). La sostituzione del solo NP mantiene meglio la biomeccanica discale, ma richiede l'integrità dell'AF onde evitare il prollasso della protesi.

Tuttavia non vi sono ancora prove sufficienti per indicare che sia meglio della fusione nel lungo termine; un RCT ne ha dimostrato sicurezza ed efficacia a 2 anni, ma un'analisi comparativa con iniezioni peridurali non ha dimostrato un'efficacia superiore⁽³⁸⁾.

In conclusione, se da un lato la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione solo alla fine di un percorso più conservativo, occorre valutare con attenzione la prognosi globale di quel segmento vertebrale (per esempio l'instabilità progressiva, l'usura delle articolazioni e il sovraccarico di altri comparti), nonché i casi di dolore non controllabile in altro modo: per queste condizioni un approccio chirurgico potrebbe rivelarsi indispensabile e garantire una prognosi migliore nel lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- Kallewaard JW, Terheggen MA, Groen GJ, Sluifjter ME, Derby R, Kapural L, Mekhail N, van Kleef M. 15. Discogenic low back pain. *Pain Pract.* 2010 Nov-Dec;10(6):560-79. Epub 2010 Sep 6.
- Geurts JW, Willems PC, Kallewaard JW, van Kleef M, Dirksen C. The Impact of Chronic Discogenic Low Back Pain: Costs and Patients' Burden. *Pain Res Manag.* 2018 Oct 1;2018:4696180.
- Malik KM, Cohen SP, Walega DR, Benzon HT. Diagnostic criteria and treatment of discogenic pain: a systematic review of recent clinical literature. *Spine J.* 2013 Nov;13(11):1675-89. Epub 2013 Aug 28.
- Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract.* 2008 Jan-Feb;8(1):18-44.
- Simon J, McAuliffe M, Shamim F, Vuong N, Tahaei A. Discogenic low back pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014 May;25(2):305-17. Epub 2014 Feb 28.
- Yang G, Liao W, Shen M, Mei H. Insight into neural mechanisms underlying discogenic back pain. *J Int Med Res.* 2018 Nov;46(11):4427-4436. Epub 2018 Oct 1.
- Kim HS, Wu PH, Jang IT. Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review of Literature. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 21;21(4):1483.
- Rigaud J, Riant T, Labat JJ, Guerineau M, Robert R. Is section of the sympathetic rami communicantes by laparoscopy in patients with refractory low back pain efficient? *Eur Spine J.* 2013 Apr;22(4):775-81. Epub 2012 Sep 29.
- Nelson AM, Nagpal G. Interventional Approaches to Low Back Pain. *Clin Spine Surg.* 2018 Jun;31(5):188-196.
- Liu Q, Tawackoli W, Pelled G, Fan Z, Jin N, Natsuaki Y, Bi X, Gart A, Bae H, Gazit D, Li D. Detection of low back pain using pH level-dependent imaging of the intervertebral disc using the ratio of R1 ρ dispersion and -OH chemical exchange saturation transfer (RROC). *Magn Reson Med.* 2015 Mar;73(3):1196-205. Epub 2014 Apr 2.
- Mosley GE, Evashwick-Rogler TW, Lai A, Iatridis JC. Looking beyond the intervertebral disc: the need for behavioral assays in models of discogenic pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Dec;1409(1):51-66. Epub 2017 Aug 10.
- Battié MC, Haynor DR, Fisher LD, Gill K, Gibbons LE, Videman T. Similarities in degenerative findings on magnetic resonance images of the lumbar spines of identical twins. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 Nov;77(11):1662-70.
- Battié MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K. 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995 Dec 15;20(24):2601-12.
- Sambook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):366-72.
- Pope MH. Biomechanics of the lumbar spine. *Ann Med.* 1989 Oct;21(5):347-51.
- Bogduk N, Aprill C, Derby R. Lumbar discogenic pain: state-of-the-art review. *Pain Med.* 2013 Jun;14(6):813-36. Epub 2013 Apr 8.
- Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, Murtagh FR, Gabriel Rothman SL, Sze GK. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J.* 2014 Nov 1;14(11):2525-45. Epub 2014 Apr 24.
- Consiglio Direttivo SICV&GIS 2014-2016. Linea guida per la diagnosi ed il trattamento dell'ernia del disco lombare con radicolopatia, *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, 2016;42:118-136.
- Meyr AJ, Diprimio R. Lower-extremity sclerotomes: clinical applications and the modified mayo block. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2009 May-Jun;99(3):232-5.
- Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc.* 2015 Dec;90(12):1699-718.
- Wilke, H., Neef, P., Caimi, M., Hoogland, T., & Claes, L. E. (1999). New In Vivo Measurements of Pressures in the Intervertebral Disc in Daily Life. *Spine*, 24(8), 755-762.
- Nachemson AL. Disc pressure measurements. *Spine (Phila Pa 1976).* 1981 Jan-Feb;6(1):93-7.
- Andersson BJ, Ortengren R, Nachemson A, Elfström G. Lumbar disc pressure and myoelectric back muscle activity during sitting. IV. Studies on a car driver's seat. *Scand J Rehabil Med.* 1974;6(3):128-33.
- Yrjämä M, Vanharanta H. Bony vibration stimulation: a new, non-invasive method for examining intradiscal pain. *Eur Spine J.* 1994;3(4):233-5.
- An G, Guan Y, Wan R, Wei T, Shi X, Liu J, Huang T, Liu K, Wang Y. Pathomechanism of Lower-level Discogenic Groin Pain and Clinical Outcomes of Percutaneous Endoscopic Discectomy for the Treatment of Discogenic Groin Pain. *Pain Physician.* 2021 May;24(3):E289-E297.
- Slipman CW, Plastaras C, Patel R, Isaac Z, Chow D, Garvan C, Pauza K, Furman M. Provocative cervical discography symptom mapping. *Spine J.* 2005 Jul-Aug;5(4):381-8.
- Tang YZ, Shannon ML, Lai GH, Li XY, Li N, Ni JX. Anterior herniation of lumbar disc induces persistent visceral pain: discogenic visceral pain: discogenic visceral pain. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(24):4691-5.
- Fogwe DT, Petrone B, Mesfin FB. Thoracic Discogenic Syndrome. 2021 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- Urits I, Burshstein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, Viswanath O, Jones MR, Sidransky MA, Spector B, Kaye AD. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Mar 11;23(3):23.

30. Carragee EJ, Don AS, Hurwitz EL, Cuellar JM, Carrino JA, Herzog R. 2009 ISSLS Prize Winner: Does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc: a ten-year matched cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Oct 1;34(21):2338-45. Erratum in: *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Jun 15;35(14):1414. Carrino, John [corrected to Carrino, John A].
31. Singh V, Manchikanti L, Onyewu O, Benyamin RM, Datta S, Geffert S, Parr AT, Falco FJ. An update of the appraisal of the accuracy of thoracic discography as a diagnostic test for chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2012 Nov-Dec;15(6):E757-75.
32. Onyewu O, Manchikanti L, Falco FJ, Singh V, Geffert S, Helm S 2nd, Cohen SP, Hirsch JA. An update of the appraisal of the accuracy and utility of cervical discography in chronic neck pain. *Pain Physician*. 2012 Nov-Dec;15(6):E777-806.
33. Pfirrmann CW, Metzendorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Sep 1;26(17):1873-8.
34. Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, Karppinen J, Lotz JC. Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J*. 2016 Nov;25(11):3723-3734. Epub 2016 Feb 25.
35. Hebelka H, Brisby H, Hansson T. Comparison between pain at discography and morphological disc changes at axial loaded MRI in patients with low back pain. *Eur Spine J*. 2014 Oct;23(10):2075-82. Epub 2014 Jun 24.
36. Kumar NS, Shah SM, Tan BW, Juned S, Yao K. Discogenic axial back pain: is there a role for nucleoplasty? *Asian Spine J*. 2013 Dec;7(4):314-21. Epub 2013 Nov 28.
37. Lu Y, Guzman JZ, Purmessur D, Iatridis JC, Hecht AC, Qureshi SA, Cho SK. Nonoperative management of discogenic back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jul 15;39(16):1314-24.
38. Manchikanti L, Staats PS, Nampiaparampil DE, Hirsch JA. What is the Role of Epidural Injections in the Treatment of Lumbar Discogenic Pain: A Systematic Review of Comparative Analysis with Fusion. *Korean J Pain*. 2015 Apr;28(2):75-87. Epub 2015 Apr 1.
39. Itz CJ, Willems PC, Zeilstra DJ, Huygen FJ; Dutch Society of Anesthesiologists; Dutch Orthopedic Association; Dutch Neurosurgical Society. Dutch Multidisciplinary Guideline for Invasive Treatment of Pain Syndromes of the Lumbosacral Spine. *Pain Pract*. 2016 Jan;16(1):90-110. Epub 2015 Jun 1.
40. Park DY, Choi I, Kim TG, Kim WJ, Shin IY, Khil EK. Gray Ramus Communicans Nerve Block for Acute Pain Control in Vertebral Compression Fracture. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 23;57(8):744.
41. Sluijter ME. The use of radiofrequency lesions for pain relief in failed back patients. *Int Disabil Stud*. 1988;10(1):37-43.
42. Capoor MN, Lochman J, McDowell A, Schmitz JE, Solansky M, Zapletalova M, Alamin TF, Coscia MF, Garfin SR, Jancalek R, Ruzicka F, Shamie AN, Smrcka M, Wang JC, Birkenmaier C, Slaby O. Intervertebral disc penetration by antibiotics used prophylactically in spinal surgery: implications for the current standards and treatment of disc infections. *Eur Spine J*. 2019 Apr;28(4):783-791. Epub 2018 Dec 1. Erratum in: *Eur Spine J*. 2019 Jun;28(6):1546-1547.
43. Cianfoni A, Boulter D J et al. Guidelines to imaging landmarks for Interventional Spine Procedures: Fluoroscopy and CT Anatomy. 2011. *Neurographics* 01:38-47.
44. Hashemi M, Poorfarokh M, Mohajerani SA, Jalili P, Akhyani V, Barikani A, Farivar F. Injection of intradiscal o2-o3 to reduce pain and disability of patients with low back pain due to prolapsed lumbar disk. *Anesth Pain Med*. 2014 Nov 21;4(5):e19206.
45. Rahimzadeh P, Imani F, Ghahremani M, Faiz SHR. Comparison of percutaneous intradiscal ozone injection with laser disc decompression in discogenic low back pain. *J Pain Res*. 2018 Jul 31;11:1405-1410.
46. Guo X, Ding W, Liu L, Yang S. Intradiscal Methylene Blue Injection for Discogenic Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Pain Pract*. 2019 Jan;19(1):118-129. Epub 2018 Aug 30.
47. Zhang L, Liu Y, Huang Z, Nan L, Wang F, Zhou S, Wang J, Feng X. Toxicity Effects of Methylene Blue on Rat Intervertebral Disc Annulus Fibrosus Cells. *Pain Physician*. 2019 Mar;22(2):155-164.
48. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S, Sehgal N, Shah RV, Singh V, Benyamin RM, Patel VB, Buenaventura RM, Colson JD, Cordner HJ, Epter RS, Jasper JF, Dunbar EE, Atluri SL, Bowman RC, Deer TR, Swicegood JR, Staats PS, Smith HS, Burton AW, Kloth DS, Giordano J, Manchikanti L; American Society of Interventional Pain Physicians. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2007 Jan;10(1):7-111.
49. Park CH, Lee KK, Lee SH. Efficacy of transforaminal laser annuloplasty versus intradiscal radiofrequency annuloplasty for discogenic low back pain. *Korean J Pain*. 2019 Apr 1;32(2):113-119.
50. Kim SH, Kim SC, Cho KH. Clinical outcomes of percutaneous plasma disc coagulation therapy for lumbar herniated disc diseases. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012 Jan;51(1):8-13. Epub 2012 Jan 31.
51. Ceylan A, Aşık I. Percutaneous navigable intradiscal decompression in treatment of lumbar disc herniation: a single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2019;49(2):519-524. Published 2019 Apr 18.
52. Khaled Saeed, Ebrahim et al. Percutaneous image guided lumbar disc nucleoplasty: a minimal invasive technique for lumbar disc decompression. *Pan Arab Journal of Neurosurgery*. 2010; 14 (2): 51-55.
53. Zhang L, Ding XL, Zhao XL, Wang JN, Li YP, Tian M. Fluoroscopy-guided Bipolar Radiofrequency Thermoablation Treatment for Discogenic Low Back Pain. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2313-8.
54. Singh V, Benyamin RM, Datta S, Falco FJ, Helm S 2nd, Manchikanti L. Systematic review of percutaneous lumbar mechanical disc decompression utilizing Dekompressor. *Pain Physician*. 2009 May-Jun;12(3):589-99.
55. Helm II S, Simopoulos TT, Stojanovic M, Abdi S, El Terany MA. Effectiveness of Thermal Annular Procedures in Treating Discogenic Low Back Pain. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):447-470.
56. Desai MJ, Kapural L, Petersohn JD, Vallejo R, Menzies R, Creamer M, Goffeld M. A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-label Clinical Trial Comparing Intradiscal Biacuplasty to Conventional Medical Management for Discogenic Lumbar Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Jul 1;41(13):1065-1074.
57. Zhao L, Manchikanti L, Kaye AD, Abd-Elsayed A. Treatment of Discogenic Low Back Pain: Current Treatment Strategies and Future Options-a Literature Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Nov 9;23(11):86.
58. Eloqayli H. Cervical Discogenic Pain Treatment with Percutaneous Jellified Ethanol: Preliminary Experience. *Biomed Res Int*. 2019 Mar 13;2019:2193436.
59. de Sèze M, Saliba L, Mazaux JM. Percutaneous treatment of sciatica caused by a herniated disc: an exploratory study on the use of gaseous discography and Discogel® in 79 patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013 Mar;56(2):143-54.
60. Latka K, Kozłowska K, Waligora M, Kolodziej W, Olbrycht T, Chowaniec J, Hendryk S, Latka M, Latka D. Efficacy of DiscoGel in Treatment of Degenerative Disc Disease: A Prospective 1-Year Observation of 67 Patients. *Brain Sciences*. 2021; 11(11):1434.
61. Ceylan A, Aşık I, Özgencil GE, Erken B. Clinical results of intradiscal hydropgel administration (GelStix) in lumbar degenerative disc disease. *Turk J Med Sci*. 2019 Dec 16;49(6):1634-1639.
62. Monfett M, Harrison J, Boachie-Adjei K, Lutz G. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *Int Orthop*. 2016 Jun;40(6):1321-8. Epub 2016 Apr 12.
63. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE. Lumbar Intradiscal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM R*. 2016 Jan;8(1):1-10; quiz 10. Epub 2015 Aug 24.
64. Urits I, Capuco A, Sharma M, Kaye AD, Viswanath O, Cornett EM, Orhurhu V. Stem Cell Therapies for Treatment of Discogenic Low Back Pain: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 29;23(9):65.
65. Tremolada C, Colombo V, Ventura C. Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. *Curr Stem Cell Rep*. 2016;2(3):304-312. Epub 2016 Jul 13.
66. Buck D. Amniotic Umbilical Cord Particulate for Discogenic Pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2019 Dec 1;119(12):814-819.

67. Urits I, Noor N et al. Basivertebral Nerve Ablation for the Treatment of Vertebrogenic Pain. *Pain Ther.* 2021 Jun;10(1):39-53.
68. De Vivo AE, D'Agostino G, Manfrè L et al. Intra-osseous basivertebral nerve radiofrequency ablation (BVA) for the treatment of vertebrogenic chronic low back pain. *Neuroradiology.* 2021 May;63(5):809-815.
69. Khalil JG, Smuck M, Koreckij T, Keel J, Beall D, Goodman B, Kalapos P, Nguyen D, Garfin S; INTRACEPT Trial Investigators. A prospective, randomized, multicenter study of intraosseous basivertebral nerve ablation for the treatment of chronic low back pain. *Spine J.* 2019 Oct;19(10):1620-1632. Epub 2019 Jun 20.
70. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, Levy RM, Abejon D, Buchser E, Burton A, Buvanendran A, Candido K, Caraway D, Cousins M, DeJongste M, Diwan S, Eldabe S, Gatzinsky K, Foreman RD, Hayek S, Kim P, Kinfe T, Kloth D, Kumar K, Rizvi S, Lad SP, Liem L, Linderoth B, Mackey S, McDowell G, McRoberts P, Poree L, Prager J, Raso L, Rauck R, Russo M, Simpson B, Slavin K, Staats P, Stanton-Hicks M, Verrills P, Wellington J, Williams K, North R; Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation.* 2014 Aug;17(6):515-50; discussion 550.
71. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Brown LL, Yearwood TL, Bundschu R, Burton AW, Yang T, Benyamin R, Burgher AH. Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2015 Oct;123(4):851-60.
72. Kallewaard JW, Edelbroek C, Terheggen M, Raza A, Geurts JW. A Prospective Study of Dorsal Root Ganglion Stimulation for Non-Operated Discogenic Low Back Pain. *Neuromodulation.* 2020 Feb;23(2):196-202. Epub 2019 Mar 1.
73. Chen KT, Tseng C, Sun LW, Chang KS, Chen CM. Technical Considerations of Interlaminar Approach for Lumbar Disc Herniation. *World Neurosurg.* 2021 Jan;145:612-620. Epub 2020 Jul 3.
74. Rasouli MR, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F, Moradi-Lakeh M, Chou R. Minimally invasive discectomy versus microdiscectomy/open discectomy for symptomatic lumbar disc herniation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 4;(9):CD010328.
75. Muthu S, Ramakrishnan E, Chellamuthu G. Is Endoscopic Discectomy the Next Gold Standard in the Management of Lumbar Disc Disease? Systematic Review and Superiority Analysis. *Global Spine J.* 2021 Sep;11(7):1104-1120. Epub 2020 Sep 16.
76. Samuel AM, Morse K, Lovecchio F, Maza N, Vaishnav AS, Katsuura Y, Iyer S, McAnany SJ, Albert TJ, Gang CH, Qureshi SA. Early Failures After Lumbar Discectomy Surgery: An Analysis of 62 690 Patients. *Global Spine J.* 2021 Sep;11(7):1025-1031. Epub 2020 Jul 17.
77. Ohtori S, Koshi T, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, Suzuki M, Orita S, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Takaso M, Kuniyoshi K, Aoki Y, Ishikawa T, Arai G, Miyagi M, Kamoda H, Suzuki M, Nakamura J, Toyone T, Takahashi K. Surgical versus nonsurgical treatment of selected patients with discogenic low back pain: a small-sized randomized trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Mar 1;36(5):347-54.
78. Nakashima H, Kawakami N, Tsuji T, Ohara T, Suzuki Y, Saito T, Nohara A, Tauchi R, Ohta K, Hamajima N, Imagama S. Adjacent Segment Disease After Posterior Lumbar Interbody Fusion: Based on Cases With a Minimum of 10 Years of Follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015 Jul 15;40(14):E831-41.
79. Gupta A, Chhabra HS, Nagarjuna D, Arora M. Comparison of Functional Outcomes Between Lumbar Interbody Fusion Surgery and Discectomy in Massive Lumbar Disc Herniation: A Retrospective Analysis. *Global Spine J.* 2021 Jun;11(5):690-696. Epub 2020 May 19.
80. Grossi P, Giarratana S, Cernei S, Grossi S, Doniselli FM. Low back pain treated with disc decompression and autologous micro-fragmented adipose tissue: a case report. *Cell R4 2016; 4(1): e1772.*

La neuromodulazione chimica nel trattamento del dolore cronico e della spasticità

■ INTRODUZIONE

In una grande percentuale di pazienti affetti da dolore cronico non correlato a neoplasia e in più del 30% dei pazienti portatori di neoplasia, il dolore ha una intensità di grado elevato (tra 7 e 10 in una scala numerica – NRS – da 0 a 10). Nella grande maggioranza dei malati, questo dolore può essere adeguatamente controllato con la sola terapia farmacologica, somministrata per via orale. Un numero comunque non esiguo di pazienti manifesta invece in risposta alla somministrazione di analgesici effetti collaterali non tollerabili, tali da limitare la possibilità di incrementare il dosaggio o da rendere necessaria la sospensione della terapia farmacologica. Ciò riguarda sia il trattamento con oppioidi maggiori sia il trattamento con molecole ad azione centrale con meccanismo non oppioide (antidepressivi, anticonvulsivanti, neurolettici).

Così pure, in quasi tutti i pazienti affetti da spasticità secondaria a lesioni cerebrali o spinali, l'ipertono muscolare di grado più o meno grave può provocare una serie di problematiche tra le quali dolore intenso, correlato o meno a spasmi, e incapacità nella deambulazione e nello svolgere le comuni attività quotidiane (igiene personale, vestizione, ecc.) condizionanti i livelli minimi di autonomia^(1, 2).

La terapia farmacologica della spasticità è generalmente limitata all'uso di trattamenti sintomatici atti a diminuire l'attività colinergica periferica nella giunzione neuromuscolare (tossina botulinica), all'inibizione del rilascio di calcio nel reticolo sarcoplasmatico (dantrolene sodico) o all'uso di miorilassanti centrali (baclofene, diazepam, clonidina)⁽³⁾. Questi trattamenti devono essere somministrati in modo

continuativo e protratto nel tempo, generalmente causando ipotonia permanente, disestesie e frequente causalgia⁽⁴⁾. Per questo tipo di quadri patologici, la somministrazione di farmaci anestetici locali, oppiacei o farmaci miorilassanti per via spinale può rappresentare una valida scelta terapeutica soprattutto nei malati refrattari a trattamenti con farmaci sistemici o nei quali vi sia bassa tollerabilità con comparsa di effetti collaterali non sostenibili.

Cenni storici

La storia dell'anestesia peridurale e intratecale ha avuto uno sviluppo parallelo a quello dell'anestesia generale. Il pioniere dell'anestesia intratecale è considerato Bier, che nel 1899 utilizzò a tale scopo cocaina. Il chirurgo rumeno Racoviceanu-Pitesti fu il primo a pubblicare la sua esperienza con l'uso di oppioidi per via intratecale, ma il primo utilizzo degli oppiacei per via peridurale a scopo antalgico nel dolore cronico fu pubblicato su Lancet nel 1979 da Behar, e Yaksh nel 1976 descrisse l'azione analgesica potente e duratura di pochi microgrammi di morfina nello spazio intratecale. Oggi l'uso epidurale e intratecale di oppioidi è ormai entrato nella routine della pratica clinica per l'analgesia intra e postoperatoria ed è diventato, negli ultimi trent'anni, uno standard nel trattamento del dolore cronico.

L'utilizzo intensivo degli oppiacei per via spinale ha aperto la strada alla somministrazione subaracnoidea di alcune molecole ad azione antalgica diretta (ad es. anestetici locali) e ad azione miorilassante. L'utilizzo di farmaci miorilassanti centrali per via intratecale nella spasticità refrattaria rappresenta oggi il gold standard per il trattamento di questa patologia⁽⁵⁾.

■ INDICAZIONE ALLA NEURO-MODULAZIONE SUBARACNOIDEA

La via subaracnoidea – anche definita spinale – per la somministrazione di farmaci analgesici, miorilassanti o adiuvanti, è riservata ai pazienti che lamentano dolore intrattabile con gli analgesici per via sistemica, inclusi gli oppioidi “forti” (appartenenti al terzo gradino della scala analgesica OMS) e in cui l’incremento di dosaggio non possa essere effettuato per la comparsa di effetti collaterali intollerabili, solitamente di tipo gastroenterico o sul sistema nervoso centrale. La somministrazione spinale di farmaci consente, infatti, di concentrare i principi attivi stessi in sede midollare con distribuzione prevalentemente segmentaria, permettendo conseguentemente una significativa riduzione del dosaggio totale del farmaco somministrato, con una conseguente minimizzazione della sua azione periferica.

Selezione dei pazienti

Gli oppioidi esplicano la maggior azione antalgica a livello presinaptico, sulle fibre nervose afferenti al midollo. Per questo motivo la localizzazione segmentaria del dolore è uno degli aspetti clinici preferenziali nella scelta di questo trattamento. In particolare, per le minori difficoltà di posizionamento del catetere, la somministrazione spinale di analgesici è indicata principalmente per le seguenti tipologie di dolore:

- pelvico-perineale-rettale;
- agli arti inferiori;
- a distribuzione dermatomera a livello dorsale;
- agli arti superiori.

I dolori con componente neuropatica rispondono meglio a questo trattamento che alla somministrazione degli analgesici per via orale o per via sistemica, anche per la possibilità di poter combinare agli analgesici oppioidi alcuni farmaci adiuvanti particolarmente indicati nel trattamento del dolore neuropatico, quali anestetici locali e clonidina. Questo trattamento è inoltre indicato in patologie caratterizzate da ostruzione del transito intestinale, frequenti nei tumori ginecologici e gastrointestinali, dove la somministrazione di oppioidi ad alto dosaggio per via orale o sistemica causa un rallentamento significativo

della peristalsi e precipitare di una condizione di occlusione intestinale.

Controindicazioni alla tecnica

Nel trattamento del dolore cronico la scelta della via spinale avviene di solito dopo che il paziente ha provato, per periodi prolungati, un trattamento con oppioidi per via orale o sistemica. In tali casi si sviluppa una tolleranza verso la maggior parte degli effetti collaterali, che si mantiene anche con la somministrazione spinale. La maggior parte di tali effetti è secondaria a un’azione sistemica di questa classe di farmaci e si manifesta anche nella somministrazione per altre vie. In alcuni casi, invece, si suppone un’azione diretta su strutture nervose midollari o intracraniche, raggiunte direttamente con questa metodica di somministrazione.

Oltre a queste controindicazioni farmaco-specifiche, vi sono quelle assolute generali, relative alla somministrazione intratecale di farmaci e al posizionamento di un catetere spinale, schematicamente riassumibili in:

- infezioni localizzate nel punto di inserzione del catetere spinale;
- setticemie;
- disturbi della coagulazione, sia patologici (emofilia, variazioni patologiche di INR e TP) sia secondari (pazienti in terapia anticoagulante orale, che deve essere preventivamente sospesa prima di sottoporre il paziente all’impianto);
- intolleranza farmacologica nei confronti del farmaco.

■ NOTE DI ANATOMIA

Note generali

Conoscenze anatomiche e familiarità con i materiali e le diverse tecniche sono elementi essenziali per la buona riuscita di qualsiasi tipo di anestesia locoregionale, comprese le tecniche di neuromodulazione chimica spinale.

L’accesso con un ago agli spazi perimidollari (peridurale o subaracnoideo) è reso possibile dal fatto che l’impilamento delle singole vertebre lascia posteriormente delle soluzioni di continuo della struttura os-

sea, i cosiddetti forami interlaminari⁽⁶⁾. In una sezione sagittale della vertebra (Fig. 1), l'ago deve superare, nel suo passaggio, oltre la cute e i sottostanti tessuti molli, le diverse resistenze rappresentate dal legamento sovraspinoso, dal legamento interspinoso e, infine, dal legamento giallo sotteso tra le lamine di vertebre contigue. Al di là del legamento giallo si incontra il canale vertebrale in cui, procedendo dall'esterno verso l'interno, distinguiamo: il tessu-

to lasso epidurale con i vasi midollari, la dura madre accollata all'aracnoide, lo spazio subaracnoideo che ospita il liquido cefalorachidiano e, infine, il midollo spinale rivestito dalla sottile pia madre (Fig. 2). Ai lati dello spazio epidurale si dipartono dal midollo le radici ventrali e dorsali, che all'altezza dei forami intervertebrali si uniscono a formare i nervi spinali. Il midollo spinale ha forma cilindrica più grossa a livello cervicale e lombare in corrispondenza dei

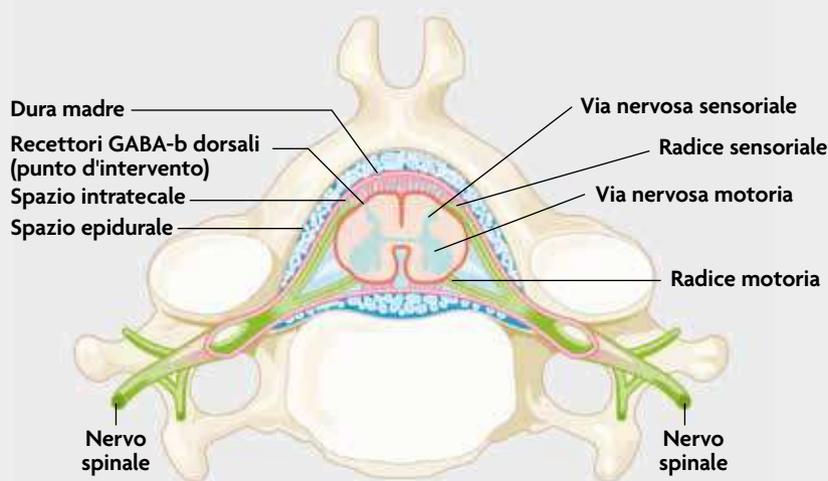


Fig. 1 Sezione di una vertebra.

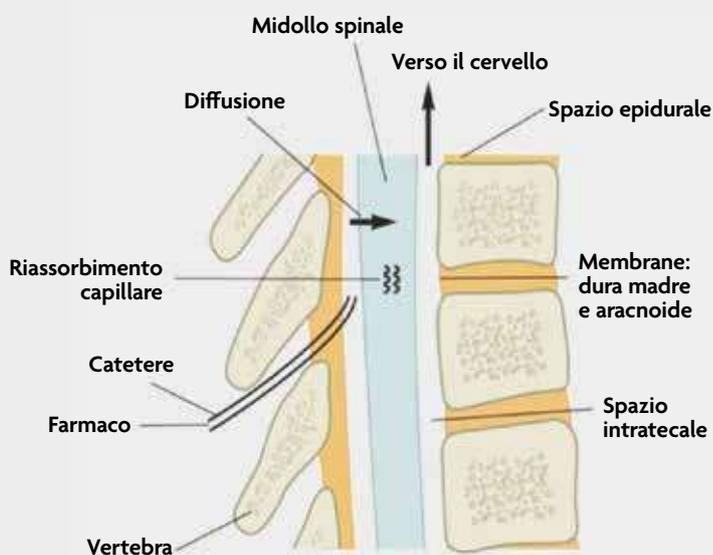


Fig. 2 Posizionamento del catetere subaracnoideo (V.A. Guardamagna, IEO, Milano).

nervi destinati agli arti. Termina a livello L1-L2 con il filum terminale, che si ancora alla prima vertebra coccigea, mentre la dura madre si estende fino alla seconda o terza vertebra sacrale, raccogliendo al suo interno la cauda equina, costituita dalle radici spinali che si dipartono dal terzo segmento lombare in poi. Una sezione trasversa del midollo spinale mostra internamente una sostanza grigia a forma di H, che è espressione dei corpi delle cellule nervose, ed esternamente una sostanza bianca, formata dalle fibre nervose ascendenti e discendenti. Le “braccia” della H sono denominate corna anteriori e corna posteriori. Le radici spinali anteriori, motorie, fuoriescono dalle corna anteriori, mentre le posteriori, sensitive, comprese le vie di trasmissione della sensibilità dolorifica, entrano nel midollo attraverso le corna posteriori. A livello toracico e lombare, da una colonna fraposta tra le due corna, hanno origine fibre simpatiche che fuoriescono dal midollo attraverso le corna anteriori e si connettono, dopo essere entrate a far parte del nervo spinale, con i gangli della catena del simpatico attraverso i rami comunicanti bianchi. Da questi gangli originano cellule motorie effettrici simpatiche che attraverso i rami comunicanti grigi si ricollegano al nervo spinale per poi distribuirsi ai visceri.

Salvo il caso che fibre di diversi nervi si uniscano a formare plessi nervosi, è facile riconoscere, per quanto riguarda l'innervazione metamERICA del tronco, che essa corrisponde a una organizzazione centrale. A livello viscerale la metamERIA è in parte inficiata dai numerosi collegamenti che si creano tra le fibre del sistema nervoso vegetativo. Riguardo le fibre nervose, diverso è il loro calibro e alcune sono prive di mielina. Per una caratteristica sensibilità all'azione degli anestetici locali, le sottili fibre simpatiche mieliniche pregangliari sono le prime a essere bloccate e le ultime a riprendere la loro funzione. In modo opposto si comportano le spesse fibre motorie; le fibre sensitive hanno un comportamento intermedio. Queste differenze anatomiche chiariscono il fatto che, per ogni livello di blocco sensitivo, il blocco neurovegetativo è più alto di circa due segmenti e quello motorio più basso di due o tre segmenti.

Reperi

Per praticare un'anestesia rachidea il meno possibile invasiva, così pure per impiantare un catetere epidurale o subaracnoideo nella posizione più idonea in relazione alla sede del dolore o al livello della spasticità, occorre individuare i metameri di interesse specifico; l'utilizzo di specifici reperi può essere utile, in mancanza o in aggiunta al mezzo fluoroscopico (Fig. 3): ogni apofisi spinosa lo è per la corrispondente vertebra; per i livelli vertebrali, è utile da ricordare che: la congiungente le creste iliache individua il corpo della vertebra L4; la spina e la punta della scapola individuano, rispettivamente, le vertebre T3 e T7; la prominenza dell'apofisi spinosa di C7 individua facilmente il corrispondente corpo vertebrale.



Fig. 3 Individuazione dei reperi anatomici con l'ausilio della fluoroscopia (V.A. Guardamagna, IEO, Milano).

NOTE DI TECNICA

Nelle tecniche di accesso allo spazio subaracnoideo, grande importanza riveste il posizionamento del paziente. Infatti la flessione anteriore della colonna vertebrale, nel paziente in decubito prono (Fig. 4), comporta un allargamento degli spazi intervertebrali posteriori e favorisce l'accesso al canale rachideo.

Nell'evenienza che il paziente debba assumere, sul letto operatorio, un decubito laterale, occorre prestare ancora maggior attenzione alla posizione del paziente stesso, al fine di evitare una torsione della colonna che si spinge in senso craniale a partire dalle ultime vertebre toraciche. Sarà importante, anche in

questo caso, far assumere il più possibile al paziente una posizione con flessione dorsale (cosiddetta "posizione fetale", Fig. 5).

Le apofisi spinose hanno una diversa angolazione ai vari livelli della colonna: a livello lombare hanno un andamento pressoché rettilineo, a livello toracico



Fig. 4 Paziente in decubito prono (V.A. Guardamagna, IEO, Milano).



Fig. 5 Paziente in decubito laterale (V.A. Guardamagna, IEO, Milano).

l'inclinazione aumenta in modo significativo per poi ridursi a livello cervicale. Talvolta risulta impossibile il raggiungimento dello spazio intratecale per via mediana, a causa di calcificazioni dei legamenti posteriori, per cui si rende necessario un approccio paramediano con l'ago di introduzione (Figg. 3, 6).

Questa via è peraltro raccomandata in letteratura^(7,8), onde evitare il rischio di "pinzamento" del catetere peridurale tra i due processi spinosi durante i movimenti di flessione-estensione del rachide. In alcuni casi può essere utile considerare un approccio alternativo, definito "approccio di Taylor", che consiste nell'utilizzare l'ampio forame interlaminare che si forma tra l'ultima vertebra lombare e la prima vertebra sacrale.

Se l'accesso per via mediana non risultasse agevole a causa della presenza di grossi osteofiti, gli operatori esperti curvano preventivamente l'ago di Tuohy, facendogli assumere una cosiddetta forma "a scimitarra", più adeguata per superare l'ostacolo anatomico. Tale tecnica è utilizzata, sempre da operatori esperti, anche nell'accesso paramediano. L'accesso paramediano è ancora utilizzato a livello medio toracico in caso di processi spinosi vertebrali molto angolati.

L'anestesia subaracnoidea ha suscitato in tempi recenti un rinnovato interesse, dopo l'introduzione in commercio di aghi che terminano a "punta di matita" e dotati di un calibro talmente piccolo da necessitare di un altro ago introduttore, un ago-guida corto e di calibro tale da permettere l'introduzione dell'ago subaracnoideo. Gli aghi da 22 e 23 Gauge vengono utilizzati

senza l'ausilio di introduttore, ma aghi più fini (dai 25 Gauge in su) esigono un introduttore che ne faciliti la progressione e protegga la punta. Una punta, anche di ago 27 Gauge, se piegata o accartocciata può lacerare e sfrangiare la dura madre.

Il livello dell'anestesia o della analgesia dipende da molteplici fattori, quali posizione e altezza del paziente, pressione addominale, livello e velocità dell'iniezione, direzione della punta dell'ago, volume e barietà del farmaco. Nel tratto cervicale e toracico sono spesso utilizzati aghi di tipo tradizionale e di calibro più grande onde ottenere l'immediata percezione di essere giunti nello spazio subaracnoideo. Ciò evita la cefalea post-puntura durale, poiché a tali livelli la dura è più spessa e la pressione idrostatica è notevolmente inferiore a quella presente a livello lombare. A livello lombare è invece più opportuno utilizzare gli aghi a punta di matita, anche in considerazione della estrema mobilità della cauda equina, riducendo il rischio di provocare lesioni alle radici nervose.

L'accesso dell'ago allo spazio subaracnoideo è testimoniato da una perdita di resistenza e dall'improvviso reflusso di liquido cefalorachidiano (Fig. 7A), usualmente limpido e a temperatura corporea (37-37,5 °C). Nei casi dubbi, può essere opportuno eseguire con estrema delicatezza una prova di aspirazione, collegando una siringa con ago di piccolo calibro (26 G) all'interno del lume del segmento distale del catetere spinale, facendo attenzione a non lederlo, fino alla fuoriuscita del liquor (Fig. 7B).

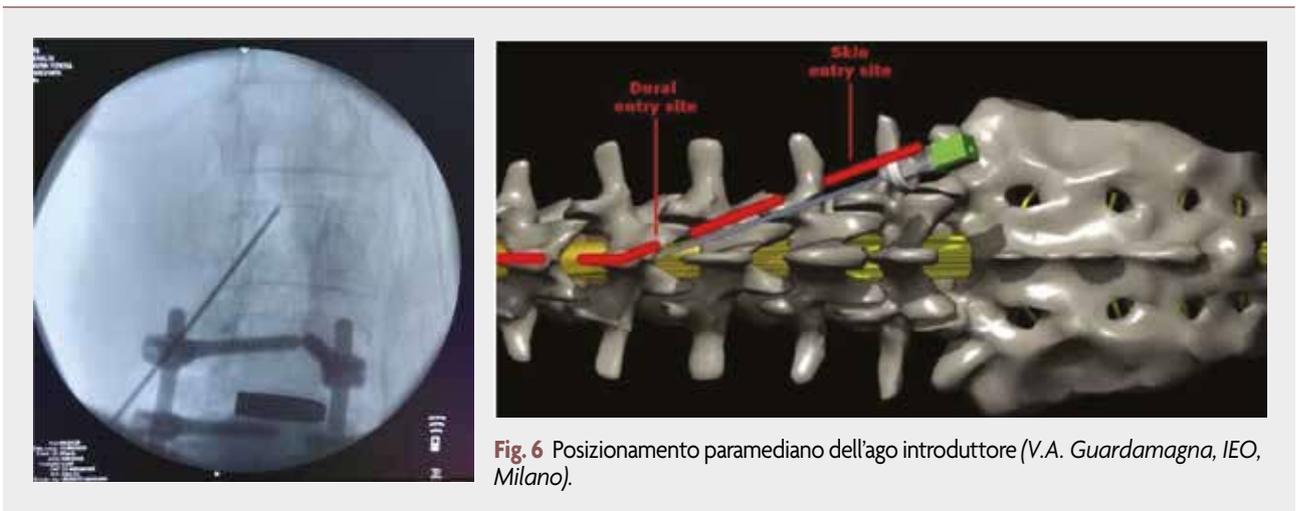


Fig. 6 Posizionamento paramediano dell'ago introduttore (V.A. Guardamagna, IEO, Milano).

Dopo che il catetere viene inserito nello spazio intratecale del rachide voluto, si opera la tunnellizzazione dello stesso per via sottocutanea, facendolo procedere fino alla regione prescelta per l'impianto della pompa intratecale (di solito anteriormente fino alla regione addominale oppure posteriormente fino alla regione glutea) dove, in una tasca sottocutanea confezionata scollando adeguatamente il tessuto sottocutaneo, troverà alloggiamento la pompa telemetrica totalmente impiantabile che verrà ad esso collegata (Fig. 8A). Prima di collegare il catetere alla pompa, è necessario verificare telemetricamente che la pompa stia già funzionando e settare i parametri di infusione desiderati. A questo punto si preme con forza il connettore in gomma al silicone alla punta metallica dell'accessorio della pompa e, per alcuni modelli, si

rende necessario assicurare il connettore con una legatura non riassorbibile. Una volta verificata la tenuta della connessione si procede a collocare la pompa nella tasca sottocutanea, avendo cura di fissarla con fili non riassorbibili alla fascia muscolare sottostante (Fig. 8B). Si procede infine alla sutura sottocutanea e cutanea (Fig. 8C) e alla medicazione a piatto sterile. Si raccomanda di non impiantare la pompa a una profondità superiore ai 3 cm, per facilitare le successive operazioni di programmazione telemetrica e la procedura di refill del serbatoio per via percutanea (si veda oltre). Nei pazienti con pannicolo adiposo addominale particolarmente rappresentato, si raccomanda di posizionare la pompa in regione lombare, in sede glutea, al fine di evitare i possibili sposizionamenti o una eccessiva profondità di impianto⁽¹⁰⁾.

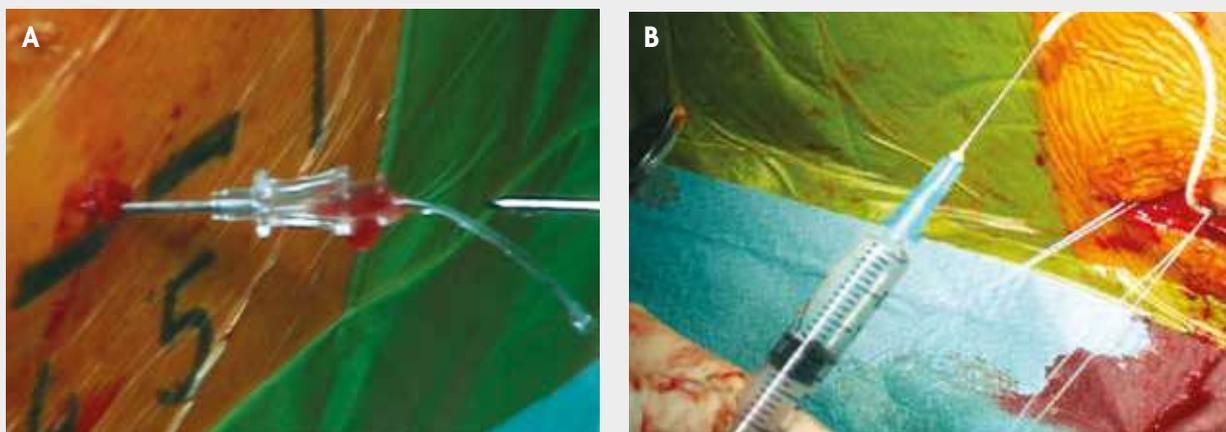


Fig. 7 A. Tecnica operatoria: la fuoriuscita del liquido cefalorachidiano a riprova del corretto posizionamento dell'ago nello spazio subaracnoideo. B. Prova di aspirazione del liquor (V.A. Guardamagna, IEO, Milano).

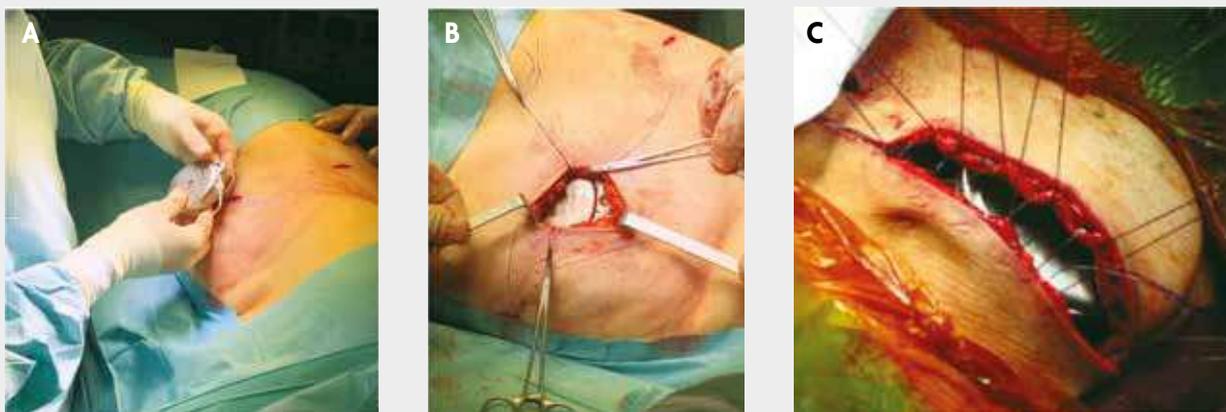


Fig. 8 Tecnica operatoria: posizionamento e fissaggio della pompa nella tasca sottocutanea (V.A. Guardamagna, IEO, Milano).

■ MATERIALI

Sistemi infusivi totalmente impiantabili

Le pompe o microinfusori impiantabili sono sistemi di erogazione intratecale di farmaci ad azione analgesica (morfina, ziconotide, anestetici, farmaci bloccanti i canali del calcio), oppure miorilassanti centrali (baclofene), che vengono periodicamente riforniti mediante l'introduzione di un ago nel serbatoio attraverso un apposito setto di accesso palpabile sottocute, con una procedura semplice ed eseguibile ambulatorialmente. È segnalata in letteratura la possibilità di utilizzare uno strumento ecografico per il reperimento della porta di accesso al serbatoio, durante le fasi di refill, in caso di difficile reperimento della stessa (pannicolo adiposo abbondante, piccoli spostamenti del device all'interno della tasca, eventuale presenza di falda di sieroma)⁽¹⁰⁾. Il materiale di costruzione è il titanio e, negli ultimi anni, sono stati sviluppati materiali e tecnologie completamente compatibili con i sistemi diagnostici di risonanza magnetica (RMN), anche *total body*, con sicurezza garantita fino a campi magnetici di intensità 3 tesla (in caso di pompe Synchromed II Medtronic®) o 1,5 tesla (pompa Prometra®). I moderni sistemi infusionali sono caratterizzati dalla presenza di un serbatoio di diverse capacità (usualmente 20 o 40 ml) e dalla presenza di una porta secondaria di accesso diretto al catetere, utilizzabile per la somministrazione di boli di farmaco direttamente al catetere e, quindi, direttamente allo spazio liquorale; le porte secondarie sono dotate di sistemi di sicurezza studiati per evitare l'accidentale iniezione di farmaco durante la procedura di refill periodico, sistemi costituiti da reticoli metallici con fori di diametro nettamente inferiore al calibro dell'ago da utilizzare per il refill, oppure da membrane posizionate molto più vicino al fondo della camera metallica della pompa rispetto alla normale porta d'accesso al serbatoio, tanto da non poter ricevere il farmaco anche se inavvertitamente punte con l'ago di Huber fornito con i set di ricarica.

Le pompe possono essere di diverso tipo:

● Pompe programmabili

Si tratta di devices programmabili a meccanismo peristaltico oppure con funzionamento "a valvola", miniaturizzate, con serbatoi di diversa capienza (18, 20,

40 ml), alimentate elettricamente e controllate da un microprocessore, programmabili dall'esterno in radiotelemetria mediante un programmatore dedicato. Questo tipo di pompa consente diverse modalità di infusione (bolo singolo, boli differiti, infusione continua, infusione circadiana) a seconda della esigenza del paziente (esempi: pompa Synchromed II® Pump, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA; Prometra® Intrathecal Drug Delivery System, Flowonix Medical Inc., Mount Olive, NJ, USA); anziché incrementare o diminuire la quantità di infusione continua del farmaco, la pompa può essere programmata a infondere una singola dose di farmaco, una dose a determinati orari oppure quella che viene definita somministrazione continua complessa, vale a dire una velocità di infusione di base costante, interrotta da incrementi di dosaggio in momenti particolari della giornata, individuati e programmati dal medico su indicazione del paziente o dei familiari (Fig. 9).



Fig. 9 Sezione di una pompa telemetrica Synchromed II. (Per gentile concessione di Medtronic Inc, USA).

• Pompe a flusso fisso o costante

Sono pompe che infondono il farmaco in modo costante mediante propulsione a gas; anche in questo tipo di pompe si possono avere a disposizione serbatoi a volumi differenti (20 ml, 60 ml) e flussi di infusione da 0,5 ml/die a 1,5 ml/die. In questo tipo di pompe, la modifica del dosaggio di farmaco da infondere prevede la modifica della concentrazione del farmaco stesso nel serbatoio (la procedura richiede ogni volta un rifornimento del serbatoio con una preparazione a differente concentrazione). Esempio di pompa a flusso fisso: The Codman 3000® (Codman and Shurtleff, Inc., Raynham, MA, USA) (Fig. 10).

• Pompe per infusione di boli singoli

Si tratta di pompe per infusione di boli singoli da 1 ml ciascuno, attivabili dal paziente con una semplice pressione sull'erogatore sottocutaneo. Non saranno argomento di trattazione in questa revisione.

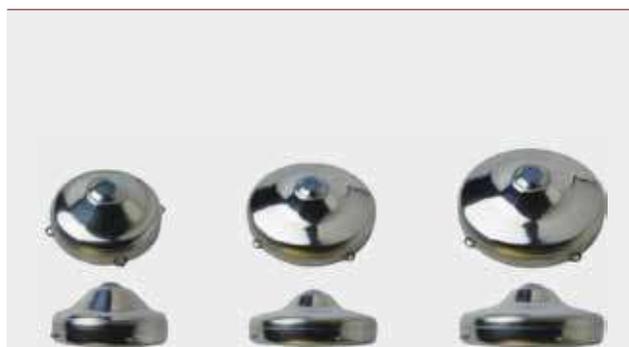
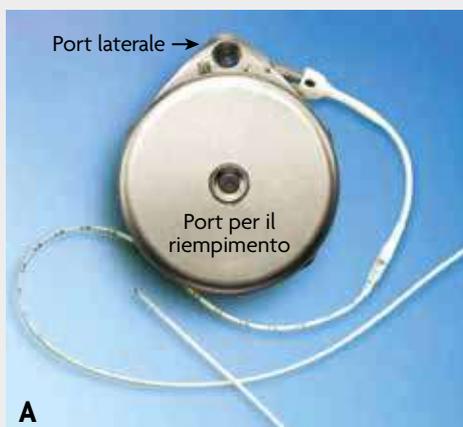


Fig. 10 Pompa a flusso fisso (Per gentile concessione di Codman Neuro).

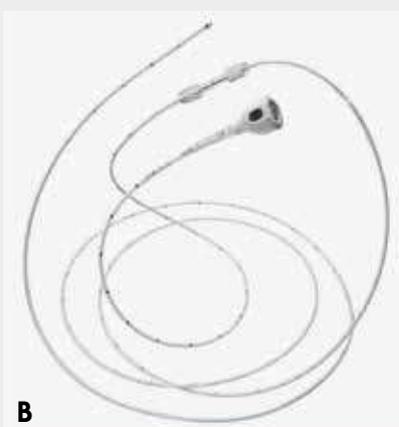
Cateteri spinali

Le sezioni del corpo del catetere (una sezione distale dalle pareti sottili e una sezione prossimale dalle pareti più spesse) sono costituite da gomma al silicone (in alcuni casi radiopaca) che ha caratteristiche di elasticità, flessibilità, resistenza e adattabilità. Il connettore della pompa sulla sezione prossimale facilita la connessione alla pompa stessa ed evita la sollecitazione sul segmento del catetere vicino alla connessione. La sezione distale è marcata ogni centimetro per la lunghezza di 20 centimetri, facilitandone la collocazione; a questo si aggiunge la presenza di un filo-guida metallico nel lume, per garantire una ulteriore rigidità e il controllo delle estremità del catetere durante le procedure di impianto (Fig. 11).

Con un ago di Tuohy di grande calibro (14 G), si pratica una puntura lombare spinale, usualmente tra L1 e L2 oppure tra L2 e L3, fino al rinvenimento del liquor cefalorachidiano (Fig. 7B), introducendo quindi il catetere nello spazio intratecale e facendolo risalire fino al livello desiderato (usualmente tra D8 e D12 per i dolori al bacino e agli arti inferiori; a livello superiore per il controllo della sintomatologia dolorosa di altri distretti, in particolare alto dorsale per i dolori dorsali e pettorali, cervicale per i dolori localizzati agli arti superiori). La posizione esatta della punta del catetere viene confermata per mezzo di fluoroscopia con intensificatore di brillantezza o con raggi X. È importante conoscere la lunghezza esatta del catetere impiantato, parametro fondamentale per il calcolo della quantità di farmaco da introdurre durante il primo riempimento.



A



B

Fig. 11 Pompa (A) e catetere spinale (B). (A, tratta da S.D. Waldman, *Atlante di Gestione Interventistica del Dolore*, 5ª ed. – Antonio Delfino Editore, Roma. B, per gentile concessione di Medtronic Inc, USA).

■ COMPLICANZE ED EFFETTI COLLATERALI DELLA NEUROMODULAZIONE SPINALE

L'obiettivo di un test di screening da effettuare prima di procedere all'impianto definitivo è quello di prevenire eventuali effetti collaterali e verificare la tollerabilità del paziente nei confronti del farmaco da impiegare. Inoltre, alcuni pazienti possono tollerare il farmaco durante la fase test, ma possono manifestare in seguito intolleranza nel lungo termine, o addirittura palesare effetti avversi alla terapia in pompa. Un recente studio su oltre 300 pazienti, trattati con terapia intratecale per dolore cronico non oncologico, ha stimato che gli effetti collaterali segnalati dai pazienti sono stati ridotti in seguito all'impianto di pompa. Il 72% ha dichiarato di essere più vigile e lucido rispetto alle terapie sistemiche. Più della metà dei pazienti (57,8%) ha riferito di non avere effetti collaterali da IDD e, nel complesso, il 93,4% ha riportato effetti collaterali gestibili. Dei pazienti che hanno riportato effetti collaterali, la stitichezza era la più comune (38,11% dei 307 intervistati)⁽¹¹⁾. Gli effetti avversi riportati con maggior frequenza in letteratura nel trattamento a lungo termine con analgesia intratecale sono principalmente rappresentati da: stipsi, nausea e vomito, ritenzione urinaria, prurito^(11, 12, 13). Il quadro di depressione respiratoria viene riportato solo molto raramente nelle casistiche più numerose e non è mai di grado tale da produrre rischio per la vita. Sedazione e confusione mentale, frequenti con l'assunzione sistemica degli oppiacei, si manifestano solo raramente con dosaggi equianalgesici, di solito notevolmente inferiori, tipici della somministrazione per via spinale. Al passaggio dalla somministrazione per via sistemica a quella per via spinale possono manifestarsi sintomi da astinenza, che possono essere prevenuti con la graduale sospensione del farmaco oppiaceo sistemico nei giorni successivi all'impianto del sistema di infusione intratecale⁽¹⁴⁾. Nelle osservazioni per periodi prolungati, dopo anni di trattamento con oppiacei anche per via intratecale, sono descritti casi di squilibrio ormonale (casi di amenorrea in giovani donne e di impotenza in giovani maschi), oltre che di osteoporosi secondaria. Gli effetti collaterali della somministrazione spinale di clonidina sono stati

estesamente indagati: ipotensione (prevalentemente ortostatica) e bradicardia (clinicamente poco rilevante); entrambi gli effetti sono stati identificati come dose-dipendenti, richiedendo quindi attenzione nella titolazione del farmaco. Si analizzeranno nel capitolo successivo i singoli farmaci.

Rimane aperta una importante problematica relativa alle interferenze biologiche degli oppiacei nell'utilizzo cronico⁽¹⁵⁾, che riguardano il sistema immunitario e il sistema endocrino. Non sono note implicazioni cliniche collegate alla inibizione linfocitaria da infusione intratecale (IDD) di morfina, mentre lo sono quelle relative alla interferenza con il sistema ipotalamo-ipofisi in senso inibitorio: ipocortisolemia, deficienza di ormone della crescita (Growth Hormone, GH) e ipogonadismo ipogonadotropo, che si manifestano con disturbi della sfera sessuale, come decremento della libido più evidente nei pazienti di sesso maschile e impotenza; questi disturbi sono suscettibili di miglioramento con un trattamento ormonale sostitutivo, ma vanno tenuti in seria considerazione nella selezione del paziente da impiantare per una terapia cronica con oppiacei. Accanto a queste complicanze farmaco-relate, ve ne sono altre dipendenti dai device. Tra queste, in termini di prevalenza (10%)⁽¹⁶⁾ va segnalata la formazione di masse fibrose infiammatorie all'estremità del catetere ("tip granuloma"), riscontrata a seguito di infusione intratecale continua di morfina o idromorfone a lungo termine, con o senza adiuvanti; tale complicanza non si verifica in corso di infusione cronica di baclofene e di ziconotide ed è stata oggetto di studi clinici che hanno portato alla stesura di brevi linee guida a cui attenersi per ridurre al massimo il rischio – come segnalato dalla Polyanalgesic Consensus Conference 2017 (PACC) – e che prevedono il posizionamento dell'estremità del catetere a livello alto lombare, l'impiego di oppiacei a dosaggio e concentrazioni minime efficaci e un attento follow-up e monitoraggio neurologico^(16, 17). Per ciò che concerne le complicanze tecniche, va segnalata l'alta incidenza, riportata in letteratura, di malfunzionamenti del sistema impiantato (Tab. 1)⁽⁷⁾, in decisa diminuzione a seguito dei miglioramenti tecnologici degli ultimi anni.

TAB 1 - COMPLICANZE DEI SISTEMI IMPIANTABILI PER SOMMINISTRAZIONE INTRATECALE DI FARMACI ⁽⁷⁾

Legate al sistema	Legate alla procedura
<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni dell'apparecchio (27%) • Ostruzione/occlusione del catetere (19%) • Problemi legati al catetere (18%) • Migrazione/spostamento del catetere (12%) • Attorcigliamento del catetere (11%) • Guasto meccanico della pompa o della batteria (5%) • Rottura del catetere (4%) • Rimozione (permanente) della pompa (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Errato posizionamento della pompa (17%) • Infezione della ferita (12%)

■ I FARMACI UTILIZZATI

La dose appropriata di farmaco da utilizzare per via spinale è altamente individualizzata e dipende, oltre dal quadro clinico di base, da età e peso del paziente, dal tipo di patologia e/o di dolore e dal dosaggio del preesistente trattamento farmacologico pre-impianto. Nella scelta del farmaco, vanno tenute in considerazione anche le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di ogni medicinale (Tab. 2).

Baclofene

Il baclofene – acido 4-ammino-3-(4-clorofenil)butanoico –, molecola ad azione gabaergica, è un farmaco approvato dalla FDA per la somministrazione intratecale nel trattamento avanzato della spasticità sia di origine spinale sia cerebrale. C'è mancanza di evidenza clinica di efficacia nell'impiego come analgesico di prima linea, se non in associazione con oppiacei ⁽¹⁸⁾, mentre c'è evidenza clinica di efficacia nel trattamento di sindromi dolorose provocate da spasticità, rigidità e crampi muscolari ^(18, 19, 20). Proprio allo scopo di ottimizzare il rapporto efficacia/effetti collaterali, soprattutto di tipo centrale, è stato implementato l'utilizzo di baclofene per via intratecale. L'effetto terapeutico specifico si differenzia a seconda della gravità del quadro clinico: nel paziente medio/lieve, i risultati attesi sono una riduzione dell'ipertono generalizzato, un miglioramento della funzione globale e della motricità distrettuale;

nel paziente grave, l'utilizzo di baclofene è mirato invece all'ottenimento di riduzione dell'ipertono, con conseguente miglioramento della postura, che permetterà migliori cure igieniche e terapie fisiche e il controllo della sintomatologia dolorosa.

Farmaci oppiacei

L'efficacia dei farmaci oppiacei per via intratecale è sostenuta da robusta evidenza clinica, in particolare molti studi ne hanno valutato l'efficacia della somministrazione intratecale utilizzando una serie di indicatori di efficacia, confermando la diminuzione di sintomi specifici nel breve termine, mentre migliora l'outcome dei pazienti nel lungo termine tramite indicatori quali la funzionalità generale del paziente (misurata, ad esempio, per mezzo di scale di valutazione funzionale quali la ADL – attività di vita quotidiana e capacità lavorativa), tono dell'umore, soddisfazione verso il trattamento, qualità di vita ⁽²¹⁾. È stato altresì dimostrato che la via intratecale non è condizionata dai fenomeni di tolleranza e dipendenza che caratterizzano la somministrazione a lungo termine di oppiacei per via sistemica ^(13, 15). Morfina, metadone, idromorfone, fentanyl e sufentanyl sono i farmaci oppiacei che nelle diverse esperienze riportate in letteratura sono stati impiegati nella neuromodulazione spinale chimica, da soli o in associazione con farmaci adiuvanti (in particolare bupivacaina e clonidina). Altri studi hanno messo

in evidenza che l'impiego di morfina cloridrato in infusione continua con pompa telemetrica totalmente impiantata ha dato riduzione precoce del dolore prevalentemente nocicettivo dal 78% al 57% e del 75% circa nel dolore da deafferentazione, con effetto a lungo termine; più deludenti i risultati ottenuti su pazienti con dolore prettamente neuropatico, in cui si è rilevato un pain relief significativo solo nel 37% dei casi^(11, 13). La natura multidimensionale del dolore cronico nel paziente non oncologico spiega di per sé l'utilizzo di numerose opzioni di trattamento, molto variabili sia in termini di costi sia di invasività. In generale l'uso di trattamenti meno invasivi e poco costosi per il controllo del dolore dovrebbe essere raccomandato, sebbene il trattamento intratecale sia caratterizzato da un chiaro razionale e da una sostenibilità economica evidenziata da studi di farmaco-economia^(22, 23).

Anestetici locali

La tecnica di blocco spinale comporta l'iniezione di anestetici locali nel fluido cerebrospinale, in corrispondenza della sezione inferiore dell'osso dorsale, per fermare temporaneamente la trasmissione degli impulsi nervosi e, quindi, anche la sensazione di dolore da una parte del corpo ai nuclei encefalici, sede della percezione del dolore. L'utilizzo di anestetici locali per via intratecale trova il suo razionale soprattutto nel fatto che questi farmaci, in particolare bupivacaina e ropivacaina, siano in grado di potenziare e prolungare l'effetto dell'analgésico a cui vengono associati. Nella pratica clinica maggiore evidenza hanno le associazioni morfina-bupivacaina, fentanyl-bupivacaina e idromorfone-bupivacaina, trovando tra l'altro indicazione specifica in quelle forme dolorose in cui la componente neuropatica è prevalente⁽²⁶⁾. Studi molto recenti hanno sottolineato quanto la bupivacaina sia da preferire alla ropivacaina, sia in termini di efficacia sia di contenimento dei costi⁽²⁷⁾. La novità in campo di anestetici locali è infatti rappresentata, più che da nuove molecole, dal tentativo di prolungare il loro effetto anestesilogico somministrandoli contemporaneamente ad altri analgesici o in soluzioni contenenti un carrier lipidico di molecole. Il razionale di questi studi deriva, nel primo caso, dalla scoperta di mec-

canismi d'azione secondari posseduti dagli anestetici che potrebbero essere potenziati da altri farmaci (ad esempio calcio antagonisti) e, nel secondo caso, dal fatto che il carrier lipidico potrebbe svolgere la funzione di serbatoio del farmaco, consentendo alla soluzione iniettata di agire come se fosse una soluzione a rilascio continuo⁽²⁴⁾.

La possibilità di controllare la distribuzione intratecale degli anestetici locali per restringere il blocco subaracnoideo a livello del lato chirurgico è ancora controverso. Numerosi autori sostengono che non sia assolutamente possibile controllare la distribuzione di un blocco subaracnoideo, tuttavia, altri studi hanno descritto l'uso di una anestesia spinale "unilaterale" in pazienti sottoposti a interventi che coinvolgono un solo lato⁽²⁵⁾.

Ziconotide

Lo ziconotide acetato è un farmaco idrofilico di impiego recente nella neuromodulazione chimica nel trattamento del dolore cronico, sia nel paziente oncologico sia in quello non oncologico; l'uso intratecale per infusione continua è stato approvato dalla FDA nel 2005, unico farmaco autorizzato dalla FDA per analgesia in pazienti intolleranti o refrattari ad analgesici per via sistemica o alla morfina per via intratecale⁽²⁸⁾.

Si tratta di un potente analgesico non-oppioido, non-anestetico, classificato come "orphan drug" e costituisce una nuova, valida alternativa per il trattamento del dolore cosiddetto difficile^(29, 30); in letteratura sono riportate esperienze che utilizzano il farmaco in monoterapia e altre in associazione con altri analgesici, nella fattispecie con oppioidi e/o anestetici, sempre con evidente efficacia^(31, 32, 33).

Dal punto di vista biomolecolare, si tratta della forma sintetica di una tossina, la conotossina Omega, isolata ed estratta nel 1980⁽³⁴⁾ dal veleno di un mollusco marino, il *Conus magus*, che la utilizza allo scopo di paralizzare le sue prede; si tratta, nello specifico, di un "25 aminoacid polybasic peptide" che agisce attivando i recettori sensibili alla capsaicina e opera bloccando selettivamente i canali del calcio di tipo N voltaggio-dipendenti nelle fibre A- δ e fibre C delle corna dorsali del midollo spinale⁽³⁵⁾. Il blocco selettivo di questi canali inibisce la liberazione di neurotrasmettitori delle

afferenze nocicettive, con conseguente blocco della trasmissione dolorifica.

A causa dei molteplici effetti collaterali, esistono limitazioni specifiche al suo utilizzo. È raccomandato testare efficacia e tollerabilità del paziente mediante un singolo bolo intratecale (trial), prima di procedere con l'impianto, monitorando il paziente per almeno 8 ore. Il dosaggio raccomandato per il bolo trial è compreso tra 1 mcg e 2 mcg. Nei pazienti con buon profilo di efficacia e tollerabilità, la somministrazione intratecale continua va iniziata con un dosaggio di 1,2 mcg/die ed è opportuno quindi procedere con gradualità nella titolazione, con incrementi giornalieri massimi di 1,2 mcg, fino al dosaggio massimo raccomandato di 19,2 mcg/die⁽³⁶⁾. La FDA ha emesso un warning sull'utilizzo di ziconotide in pazienti con pregressa o attuale patologia psichiatrica (in particolare stati psicotici). Non sono riportate sindromi astinenziali alla eventuale sospensione, anche improvvisa, del farmaco. Gli effetti collaterali più comuni riportati sono: nausea, edema, diarrea, stipsi, sopore, atassia, cefalea, sindromi vertiginose, ritenzione urinaria, ipotensione, variazioni di umore e dello stato cognitivo. Raramente si riportano allucinazioni, delirio e paranoia, rabdomiolisi, meningiti. Viene infine frequentemente riportato un incremento plasmatico delle creatin-chinasi (CK), non associato a debolezza muscolare, per cui è opportuno un monitoraggio mensile delle CK. Particolare attenzione va prestata in caso di concomitante somministrazione di antidepressivi orali e anticonvulsivanti, per possibile incrementato rischio di reazioni avverse⁽³⁷⁾.

Clonidina

Farmaci alfa-agonisti come adrenalina e fenilefrina (phenylephrine) sono da sempre utilizzati in corso di anestesi spinali per prolungare l'effetto del blocco anestetico. Il meccanismo alfa-2 adrenergico dell'analgesia è stato studiato per oltre 100 anni; il primo anestetico spinale, la cocaina, determina analgesia principalmente per la sua azione anestetica locale ma anche perché amplifica la stimolazione noradrenergica degli alfa-2 adrenocettori⁽³⁸⁾. In epoca recente, la clonidina, un alfa-2 agonista lipofilo, è stata utilizzata a questo scopo per via spinale (unico alfa-2 agonista

autorizzato da FDA per uso intratecale) e ha dimostrato una spiccata azione analgesica, in particolare in forme di dolore neuropatico neurassiali. La stimolazione alfa-2 provoca una attivazione dei recettori delle corna posteriori del midollo spinale, causando un blocco dei canali del calcio e del potassio⁽³⁹⁾, inibendo i nocicettori e la sostanza P. Gli effetti simpaticolitici centrali della clonidina, in particolare sedazione, depressione e insonnia, ne limitano in parte l'utilizzo nella pratica clinica⁽⁴⁰⁾. In letteratura viene riportata efficacia dell'utilizzo di clonidina intratecale nel trattamento di forme severe di dolore nel paziente oncologico, seppur gravato da un lentissimo processo di titolazione necessario per ottimizzare gli effetti collaterali^(33, 41). Il dosaggio iniziale raccomandato è 40-100 mcg/die e il dosaggio massimo è di 600 mcg/die⁽¹⁷⁾, da raggiungere con lenta titolazione.

Nuove molecole

I recenti progressi nella comprensione della fisiopatologia e farmacologia del dolore ci hanno spinto verso quella che è stata da tempo definita "analgesia multimodale". Si tratta di un approccio terapeutico che, sfruttando il potenziale analgesico di più molecole con differente effetto, permette un utilizzo di bassi dosaggi di ciascuna di esse, evitando gli effetti collaterali tipici di una terapia monofarmacologica. Numerosi trials clinici hanno dimostrato, negli ultimi anni, la validità del razionale di questo approccio. Ciò ha dato notevole impulso alla ricerca di nuove molecole capaci di agire, direttamente o indirettamente, sui circuiti, in particolar modo centrali, coinvolti nella percezione e trasmissione del dolore. La somministrazione intratecale di queste molecole, spesso non sufficientemente potenti dopo somministrazione sistemica, si presta particolarmente bene, per ragioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, ai test clinici necessari per una appropriata ricerca di efficacia. Il razionale della ricerca di nuove molecole per somministrazione spinale, specialmente come adiuvanti degli anestetici locali, si basa sul gran numero di proteine calmodulina-sensibili, della Na/K adenosina-trifosfatasi, della Ca/Mg adenosina-trifosfatasi, della fosfolipasi A2, della fosfolipasi C, dei canali del calcio. A

queste molecole se ne aggiungono altre che agirebbero su recettori non coinvolti nell'azione degli anestetici locali, ma comunque importanti nel processo

di trasmissione del dolore a livello midollare. Si tratta della neostigmina, della somatostatina, dell'adenosina e di agonisti dei recettori A2 e della serotonina.

TAB. 2 - CARATTERISTICHE DEI FARMACI PER USO INTRATECALE.

(Tratta da: Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016;34 (27):3325-3345)

Farmaco	Lipofilo vs idrofilo	Insorgenza dell'effetto (min)	Durata dell'effetto (ore)	Dose iniziale	Dose massima	Meccanismo d'azione	Effetti avversi comuni
Morfina	Idrofilo	30-60	6-24	0.1-0.5 mg/giorno	15 mg/giorno	Agonismo dei recettori oppioidi mu, kappa e gamma a livello della sostanza gelatinosa del corno dorsale del midollo spinale	Prurito, edema periferico, sedazione, depressione respiratoria, costipazione, ritenzione urinaria, riduzione degli steroidi sessuali
Idromorfone	Idrofilo	30-60	6-24	0.02-0.5 mg/giorno	10 mg/giorno		
Fentanil	Lipofilo	5-10	2-4	25-75 mcg/giorno	Nessun limite noto		
Sufentanil	Lipofilo	<10	2-6	10-20 mcg/giorno	Nessun limite noto	Antagonista dei canali intracellulari del sodio, previene la depolarizzazione	Ritenzione urinaria, parestesia, paresi, ipotensione ortostatica
Bupivacaina	Lipofilo	5-10	2-3	1-4 mg/giorno	10 mg/giorno		
Ziconotide	Idrofilo	60-120	4-24	0.5-2.4 mcg/giorno	19.2 mcg/giorno	Antagonista reversibile dei canali del calcio sensibili al voltaggio a livello dei corni dorsali del midollo spinale	Vertigini, nausea, sonnolenza, confusione, alterazioni della vista, ritenzione urinaria
Clonidina	Lipofilo	25-30	0.6-1.3	40-100 mcg/giorno	40-600 mcg/giorno	Agonista alfa-2 che agisce a livello di neuroni pre- e post-sinaptici nel midollo spinale probabilmente mediante l'inibizione delle citochine proinfiammatorie	Sedazione, ipotensione, bradicardia

■ TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO CON NEUROMODULAZIONE CHIMICA SPINALE

Un grande numero di pazienti soffre di dolore cronico di grado severo: lo studio "Pain in Europe", condotto nel 2006 su oltre 40.000 pazienti, ha stimato che il 19% della popolazione europea soffre di dolore cronico⁽⁴²⁾; oltre la metà di questi pazienti riferisce dolore di grado da moderato a severo (superiore a 5 in una scala numerica da 0 a 10), spesso nonostante il trattamento con oppioidi maggiori. In questi pazienti, i farmaci spinali, compresa la morfina, rappresentano una ulteriore possibilità terapeutica: qualcuno ha definito questa possibilità come un "quarto gradino" della scala analgesica dell'OMS del 1986⁽⁴³⁾. Una moderna visione della Terapia del Dolore colloca invece le tecniche di neuromodulazione in uno stadio

precoce del trattamento farmacologico, in quanto, in rapporto alle problematiche a lungo termine correlate all'uso cronico di oppioidi, quali tolleranza, dipendenza, abuso, effetti sul sistema immunitario e sulla modulazione ormonale, la somministrazione subaracnoidea è gravata da minori effetti collaterali e si avvale di una tecnica ormai codificata e sicura. La fisiopatologia dell'impulso doloroso origina nei neuroni sensitivi periferici, definiti nocicettori. Per semplificare, lo stimolo doloroso viene trasmesso da questi neuroni fino alle corna dorsali del midollo spinale, dove neuroni sensitivi rilasciano neurotrasmettitori che agiscono sui dendriti dei neuroni ascendenti, inviando lo stimolo ai centri superiori, nuclei della base prima e corteccia cerebrale dopo, dove viene elaborato come sensazione dolorosa. Ruolo chiave nella neurotrasmissione del dolore è

rappresentato dalla sostanza P^(44, 45). Gli oppiacei inibiscono il rilascio della sostanza P e di altri neurotrasmettitori legandosi ai recettori mu, kappa e delta per gli oppiacei⁽⁴⁶⁾. Questo meccanismo, effettivamente, blocca il messaggio dolorifico prima che questo raggiunga le strutture cerebrali e venga codificato come tale. Recenti review hanno confermato una evidenza di efficacia della tecnica di neuromodulazione chimica intratecale nel trattamento del dolore cronico non oncologico⁽⁴⁷⁾ e nel paziente oncologico⁽²¹⁾.

Segue ora una breve descrizione di quadri clinici complessi, caratterizzati dalla presenza di un quadro di dolore cronico moderato-severo, il cui trattamento spesso trova indicazione nella somministrazione intratecale di farmaci analgesici.

Failed Back Surgery Syndrome

La Failed Back Surgery Syndrome (FBSS), nota anche con il termine di sindrome post-laminectomia (PLS), è rappresentata da un quadro algico radicolare residuo e persistente nonostante ripetuti interventi chirurgici sul rachide o altri interventi atti a ridurre algie rachidee o a riparare deficit neurologici, come manipolazioni o blocchi nervosi. Esempi di interventi che possono fallire causando quadri di dolore cronico includono: discectomie, stabilizzazioni vertebrali, decompressione chirurgica o interventi per riduzione di quadri di stenosi spinale.

Nonostante la sua prevalenza nel 10-40% dei pazienti sottoposti a chirurgia della colonna vertebrale, la gestione farmacologica e interventistica ambulatoriale rimane scarsamente caratterizzata⁽⁴⁸⁾. La terapia intratecale è un'efficace modalità di gestione interventistica del dolore spesso utilizzata nei pazienti post-laminectomia con lombalgia cronica refrattaria. Viene spesso utilizzata una combinazione di bupivacaina intratecale con un oppioide. Recentemente, in alcuni studi pubblicati, autori hanno sostituito la usuale associazione anestetico locale (AL) + morfina con AL + fentanyl, ottenendo una efficacia maggiore e limitando la comparsa di granuloma della punta del catetere, effetto avverso spesso associato all'utilizzo cronico di morfina intratecale, in particolare ad alti dosaggi⁽⁴⁹⁾.

Crolli vertebrali in osteoporosi

L'osteoporosi è un termine che si riferisce a un gruppo di condizioni cliniche caratterizzate dalla perdita di massa (densità) ossea (BMD), dovuta sia a una riduzione della formazione dell'osso (tipo I), sia a un aumento del rimaneggiamento osseo per rimozione del calcio dal tessuto osseo stesso (tipo II). La perdita di massa ossea ne aumenta ovviamente la fragilità e, di conseguenza, aumenta il rischio di fratture anche per traumi minimi. L'osteoporosi è primariamente un disturbo della donna post-menopausa, interessando dall'85% al 90% delle donne dopo i settant'anni; può comunque essere secondario a disturbi endocrini, come ad esempio la sindrome di Cushing, o a un'artrite reumatoide. Nella fattispecie, il dolore cronico può essere secondario a crolli vertebrali, a fratture di bacino o di femore dell'osso osteoporotico. Questo tipo di fratture può causare dolore cronico e disabilità in circa il 25% dei pazienti e dolore intrattabile dal 10 al 15%. Le fratture da fragilità sono dolorose, debilitanti, spesso cambiano la vita e rappresentano circa il 2,5% della spesa sanitaria⁽⁵⁰⁾. I crolli vertebrali sono responsabili di dolore dorso-lombare, talvolta irradiato; i sintomi comprendono un'improvvisa insorgenza di sintomatologia dolorosa acuta e la comparsa di marcata contrattura della muscolatura paravertebrale, condizionanti immobilizzazione della colonna. Non infrequenti sono sintomi sistemici quali occlusione intestinale o ileo paralitico, dovuti a un considerevole aumento dell'attività simpatica spesso associato. Il rischio di crolli vertebrali è molto più alto in pazienti con osteoporosi tipo I, che implica un rapido rimaneggiamento osseo. Donne in post-menopausa con pelle chiara e bassa statura sono solitamente ad alto rischio di osteoporosi tipo I e quindi di crolli vertebrali. Il tipo II è solitamente meno distruttivo, in quanto il rimaneggiamento osseo avviene più lentamente, e più frequenti sono le fratture di femore anziché i crolli vertebrali. Il trattamento è mirato alla riduzione del dolore e alla prevenzione di future fratture; include supporti esterni per limitare la mobilità (tutori, corsetti), fissazione interna (interventi chirurgici di stabilizzazione), tecniche mininvasive di radiologia interventistica (vertebroplastica, cifoplastica, cemen-

toplastica) e, soprattutto, analgesici. I trattamenti fisioterapici sono la chiave per prevenire nuove fratture e tra le terapie per rafforzare l'osso vanno ricordati i bifosfonati, il calcio, terapie sostitutive con estrogeni (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM)⁽⁵¹⁾, calcitonina, anticorpi monoclonali.

Aracnoiditi

Con il termine di aracnoidite si descrive una condizione clinica che inizia con un'infiammazione dell'aracnoide e che secondariamente provoca la comparsa di tessuto cicatriziale fibrotico che fa aderire i nervi alla membrana aracnoidea. Questo danno interrompe il flusso del liquido cefalorachidiano intorno al nervo. I sintomi precoci di questa condizione clinica possono essere alcuni o tutti dei seguenti: dolore severo delle regioni inferiori del dorso e degli arti inferiori, sintomi neurologici positivi o negativi quali ipoestesia, anestesia, allodinia o disestesie, distalmente agli arti inferiori (severo dolore neuropatico), disfunzioni vescicali, cefalea severa. Con l'evolvere della condizione patologica, i sintomi aumentano di intensità e cronicizzano; il paziente presenta gravi disturbi neurologici e perdita dell'autonomia. Cause note e frequenti sono: tumori del SNC, meningiti, ascessi, esiti di chirurgia spinale, tubercolosi, traumi; importante epidemiologicamente il capitolo delle aracnoiditi post-procedurali, a seguito di mielografie, radicolografie, infiltrazioni epidurali, punture lombari.

Dolore viscerale

La gestione del dolore viscerale è un grave problema clinico nei pazienti affetti da disturbi gastrointestinali⁽⁵²⁾. Il dolore addominale è frequentemente provocato da processi infiammatori intestinali prolungati, come nei casi di malattie infiammatorie intestinali (IBD)⁽⁵³⁾. La pancreatite cronica o i tumori del pancreas, ad esempio, rappresentano le sindromi dolorose più difficili da trattare. Il quadro algico derivante è dovuto alla compressione e/o infiltrazione di plessi nervosi (in particolare il plesso celiaco), oppure alla occlusione e/o flogosi dei dotti pancreatici; ne consegue una sintomatologia dolorosa tipicamente mista neuropatica/nocicettiva, di grado generalmente

severo (NRS superiore a 7 in una scala 0-10), di solito scarsamente rispondente alla terapia con oppiacei, per cui vengono richiesti dosaggi progressivamente crescenti caratterizzati da notevoli effetti collaterali⁽⁵⁴⁾. In questo quadro clinico l'infusione intratecale di oppiacei associati o meno ad anestetici locali rappresenta un'alternativa raccomandabile: si pensi che uno studio recente, condotto su oltre 3.300 pazienti, ha evidenziato quanto la sopravvivenza media dei pazienti con carcinoma del pancreas che vengono sottoposti a neurolisi del plesso celiaco sia significativamente inferiore a quella dei pazienti trattati con oppiacei⁽⁵⁵⁾. Altri esempi di dolore viscerale tipicamente refrattario alle terapie convenzionali sono rappresentati dai tumori pelvici o del tratto gastroenterico.

Complex Regional Pain Syndrome - CRPS

“Complex Regional Pain Syndrome” (CRPS) – ovvero sindrome del dolore regionale complesso – è un termine introdotto solo recentemente dalla IASP (International Association for the Study of Pain) per indicare quella condizione in precedenza definita Distrofia Simpatico-Riflessa (Reflex Sympathetic Dystrophy, RSD) altrimenti nota come causalgia. Questa patologia è caratterizzata da un disturbo doloroso severo e debilitante che si verifica dopo una lesione a un arto⁽⁵⁶⁾. Sintomi tipici includono sensibilità cutanea dolorosa limitata agli arti, gonfiore, cambiamenti di colore, temperatura, disturbi motori, sensazione di disconnessione con l'arto interessato⁽⁵⁷⁾. Il dolore e la disfunzione motoria sono le caratteristiche a lungo termine più dominanti della CRPS che persiste nel 51-89% dei pazienti a 12 mesi o più, determinanti una disabilità fisica e sociale che spesso impedisce il ritorno al lavoro nel 30-40% dei casi⁽⁵⁸⁾.

Una volta diagnosticata, la CRPS viene meglio trattata con una precoce terapia fisica. Il controllo del dolore fa parte integrante del trattamento. La somministrazione di farmaci deve sempre essere accompagnata da tecniche di anestesia loco-regionale al fine di fornire un completo recupero fisico; ciò comprende somministrazione di farmaci per via orale, endovenosa, epidurale e intratecale; in quest'ultimo caso risulta

fondamentale la targhettizzazione del posizionamento dermatomero della punta del catetere spinale; l'utilizzo di farmaci lipofili o ad alto peso molecolare (vedi, ad esempio, gli anestetici locali come la bupivacaina iperbarica) permette una somministrazione contro il dolore neuropatico direttamente a livello dei recettori spinali del dermatomero di competenza.

Il dolore oncologico

Il dolore nel malato oncologico si accompagna alla malattia in tutte le fasi, dalla diagnosi al trattamento attivo, fino allo stadio metastatico e terminale, con un notevole impatto sulla qualità di vita, ma anche sulla qualità e, talvolta, quantità di cura del paziente⁽⁵⁹⁾. È stato stimato che il 55% dei pazienti durante i trattamenti attivi oncologici riferisca dolore, come pure il 39% dei pazienti dopo i trattamenti attivi e il 66% dei pazienti in fase metastatica, avanzata o terminale di malattia⁽⁶⁰⁾. Non è infrequente che il paziente non possa sostenere programmi di radioterapia o cicli di chemioterapia proprio a causa di sintomatologia dolorosa severa e di difficile controllo. Il cardine del trattamento del dolore nel paziente oncologico è costituito senza dubbio dalla terapia farmacologica, in particolare dall'utilizzo di farmaci oppiacei. Si ricorda che i comuni effetti collaterali correlati all'utilizzo cronico di farmaci oppiacei sono, in ordine di frequenza, stipsi (incidenza dal 50% al 90% delle casistiche), xerostomia (40%), delirium (10-80%), allucinazioni (14%), mioclono (9%), vertigini (3%), convulsioni (1,5%), depressione respiratoria e ritenzione urinaria (con incidenza per entrambe inferiore all'1% dei casi)⁽⁶¹⁾. L'utilizzo cronico degli oppiacei è inoltre caratterizzato da altre complicazioni quali la tolleranza, un effetto per il quale ogni far-

maco oppiaceo necessita di continui incrementi di dosaggio per ottenere la stessa efficacia analgesica nel tempo⁽⁶²⁾, e la dipendenza fisica, caratterizzata da sintomi da astinenza alla sospensione del farmaco oppiaceo, coinvolgente una iperattività autonoma e somatica. Un altro importante aspetto da tenere in considerazione con l'utilizzo cronico dei farmaci oppiacei è l'effetto immunomodulante, dimostrato già nel 1890 da Centacuzene con studi preclinici di utilizzo di morfina in animali da esperimento. Il ruolo dei diversi recettori centrali degli oppioidi (κ , δ , μ) nella modulazione della risposta immunitaria è variabile: in particolare l'effetto degli oppiacei, specialmente della morfina, sui recettori μ è correlata alla attività delle cellule NK (Natural Killer), alla secrezione di citochine e alla attivazione della fagocitosi da parte dei macrofagi^(63, 64).

Le linee guida per il trattamento del dolore nel paziente oncologico raccomandano l'utilizzo di tecniche invasive, tra cui la neuromodulazione chimica, nei pazienti non responder ai farmaci analgesici oppiacei (casi di dolore "difficile" o "refrattario") (Tab. 3), o nella evenienza di effetti collaterali non gestibili⁽⁵⁰⁾, ipotizzando, ad esempio, l'esistenza di un "quarto gradino" della scala analgesica WHO⁽⁴³⁾. In tal senso, la somministrazione intratecale di farmaci rappresenta una alternativa sicura e di provata efficacia, grazie anche ai miglioramenti tecnologici dei device di infusione degli ultimi anni. Le evidenze in letteratura raccomandano un utilizzo precoce di questo tipo di trattamento, in particolare nei pazienti affetti da patologia oncologica in fase avanzata⁽²¹⁾ (Tab. 4). L'utilizzo della infusione intratecale di analgesici nel trattamento del dolore da cancro necessiterà di una trattazione a parte.

TAB. 3 - EVIDENZA DI EFFICACIA DELLE TECNICHE DI INFUSIONE INTRATECALE DI FARMACO NELLA GESTIONE DEL DOLORE ONCOLOGICO ⁽²¹⁾

PUNTI CHIAVE

- L'impiego di farmaci intratecali rappresenta un trattamento efficace per il dolore oncologico refrattario
- Studi recenti evidenziano questa efficacia
- L'evoluzione tecnologica dei dispositivi ha facilitato l'impiego e la riduzione dei tassi di complicanze
- L'IDDS è largamente raccomandato
- È necessario un cambio di paradigma in modo che la tecnica di infusione intratecale venga presa in considerazione più precocemente per i pazienti oncologici, in particolare nello stadio avanzato della malattia

TAB. 4 - RACCOMANDAZIONI PER LA STRATEGIA DI SOMMINISTRAZIONE COMBINATA DI FARMACI INTRATECALI PER IL DOLORE ONCOLOGICO, ADATTATO DALLE LINEE GUIDA PACC 2017⁽¹⁷⁾

Tipo di dolore	Livello di raccomandazione	Combinazione di farmaci specifici
Dolore localizzato o altra condizione terminale – dolore correlato	Linea 1B	Morfina o fentanil + bupivacaina
	Linea 2	Idromorfone o fentanil o morfina + clonidina Morfina o idromorfone o fentanil + ziconotide
Cancro diffuso o altra condizione terminale – dolore correlato	Linea 1B	Morfina o idromorfone + bupivacaina
	Linea 2	Idromorfone o morfina + clonidina Morfina o idromorfone+ ziconotide
Localizzato non oncologico – dolore correlato	Linea 1B	Fentanil + bupivacaina
	Linea 2	Fentanil + clonidina Idromorfone o Morfina + bupivacaina Fentanil + bupivacaina + clonidina
Diffuso non oncologico – dolore correlato	Linea 1B	Morfina + idromorfone + bupivacaina

BIBLIOGRAFIA

- Meythaler JM. Use of intrathecally delivered medications for spasticity and dystonia in acquired brain injury. In: Yaksh TL. Spinal Drug Delivery. New York, NY: Elsevier; 1999:513-554.
- Katz RT. Management of spasticity. Am J Phys Med Rehabil. 1988; 67:108-116.
- Meythaler JM, McCary A, Hadley MN. Intrathecal Baclofen for spastic hypertonia in adult brain injury. Perspect Neurosurgery. 1996; 7:99-107.
- Benedetti C. Supportive Care in cancer: a general overview. Oncology (Williston Park). 2003 Feb; 17(2 Suppl 2): 7-8. Review.
- Brill S. et al. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. European Journal of Anaesthesiology, Vol20, Number 9, September 2003:682-689(8).
- Balboni GC (2000) Anatomia umana. Edi Ermes, Milano
- Turner JA, Sears JM, Loeser JD. Programmable intrathecal opioid delivery systems for chronic noncancer pain: a systematic review of effectiveness and complications. Clin J Pain. 2007 Feb;23(2):180-95.
- Follett KA, Burchiel K, Deer T, Dupen S, Prager J, Turner MS, Coffey RJ. Prevention of intrathecal drug delivery catheter-related complications. Neuromodulation. 2003 Jan;6(1):32-41.
- Synchromed II Programmable Infusion System Clinical Reference Guide: Surgical Procedures, Medtronic, April, 2006: p. 15. (Foto p.8)
- Dupoiron D. Intrathecal therapy for pain in cancer patients. Curr Opin Support Palliat Care. 2019 Jun;13(2):75-80.
- Schultz DM, Orhurhu V, Khan F, Hagedorn JM, Abd-Elsayed A. Patient Satisfaction Following Intrathecal Targeted Drug Delivery for Benign Chronic Pain: Results of a Single-Center Survey Study. Neuromodulation. 2020 Oct;23(7):1009-1017. Epub 2020 May 6.
- Shaladi A, Saltari MR, Piva B et al. Continuous intrathecal morphine infusion in patients with vertebral fractures due to osteoporosis. Clin J Pain 2007;23: 511-517.
- Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. Surg Neurol 2001;55:79-86; discussion 86-8.
- Rawal N. Klinischer Einsatz der rückenmarknahen Opioidanalgesie, Teil 2 [The clinical use of spinal opioids, part 2]. Schmerz. 1996 Oct 28;10(5):226-36. German.
- Collett BJ. Opioid tolerance: The clinical perspective. Br J Anaesth 1998; 81:58- 68
- Coffey RJ, Burchiel K. Inflammatory mass lesions associated with intrathecal drug infusion catheters: report and observations on 41 patients. Neurosurgery. 2002 Jan;50(1):78-86; discussion 86-7.
- Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines Neuromodulation 2017; 20:96-132.
- Gatscher S, Becker R, Uhle E, Bertalanffy H. Combined intrathecal baclofen and morphine infusion for the treatment of spasticity related pain and central deafferentation pain. Acta Neurochir Suppl. 2002;79:75-6.
- Ordia JI, Fischer E, Adamski E, Spatz EL. Continuous intrathecal baclofen infusion delivered by a programmable pump for the treatment of severe spasticity following traumatic brain injury. Neuromodulation. 2002 Apr;5(2):103-7.
- Medical Advisory Secretariat. Intrathecal baclofen pump for spasticity: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2005;5(7):1-93. Epub 2005 May 1.
- Dupoiron D. Current Opinion in Supportive and Palliative Care13(2):75-80, June 2019.
- Scarfo KA, Leary OP, Gaudet D, Carayannopoulos AG, Grande G. Transition from Compounded to Monotherapy Intrathecal Pain Medication Reduces Drug Costs: Retrospective Analysis of Patient Billing Data. Pain Physician. 2021 Sep;24(6):489-494.
- Tang J, Churilov L, Tan CO, Hu R, Pearce B, Cosic L, Christophi C, Weinberg L. Intrathecal morphine is associated with reduction in postoperative opioid requirements and improvement in postoperative analgesia in patients undergoing open liver resection. BMC Anesthesiol. 2020 Aug 19;20(1):207.
- Langerman L, Grant GJ, Zakowski M, Golomb E, Ramanathan S, Turndorf H. Prolongation of epidural anesthesia using a lipid drug carrier with procaine, lidocaine, and tetracaine. Anesth Analg. 1992 Dec;75(6):900-5.
- Eisenach JC, Tong CY. Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha 2-adrenergic agonists. Anesthesiology. 1991 Apr;74(4):766-71.
- Hayek SM, Veizi E, Hanes M. Intrathecal Hydromorphone and Bupiva-

- caine Combination Therapy for Post-Laminectomy Syndrome Optimized with Patient-Activated Bolus Device. *Pain Med.* 2016 Mar;17(3):561-571. Epub 2015 Dec 14.
27. Bienfait F, Jubier-Hamon S, Seegers V, Pluchon YM, Lebrech N, Jaoul V, Boré F, Delorme T, Robert J, Bellanger M, Sorrieu J, Dupouiron D. First Evaluation Switching From Ropivacaine to Highly Concentrated Bupivacaine in Intrathecal Mixtures for Cancer Pain. *Neuromodulation.* 2021 Oct;24(7):1215-1222. Epub 2021 Jun 28.
 28. Deer TR, Pope JE, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal Therapy for Chronic Pain: A Review of Morphine and Ziconotide as Firstline Options. *Pain Med.* 2019 Apr 01;20(4):784-798.
 29. Klotz U. Ziconotide--a novel neuron-specific calcium channel blocker for the intrathecal treatment of severe chronic pain--a short review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Oct;44(10):478-83.
 30. Prommer E. Ziconotide: a new option for refractory pain. *Drugs Today (Barc).* 2006 Jun;42(6):369-78.
 31. Thompson JC, Dunbar E, Laye RR. Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician.* 2006 Apr;9(2):147-52.
 32. Wermeling DP. Ziconotide, an intrathecally administered N-type calcium channel antagonist for the treatment of chronic pain. *Pharmacotherapy.* 2005 Aug;25(8):1084-94.
 33. Dupouiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, et al. Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: A multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain Physician* 2012; 15:395-403
 34. McIntosh M, Cruz LJ, Hunkapiller MW, Gray WR, Olivera BM. Isolation and structure of a peptide toxin from the marine snail *Conus magus*. *Arch Biochem Biophys.* 1982 Oct 1;218(1):329-34.
 35. Swandulla D, Carbone E, Lux HD. Do calcium channel classifications account for neuronal calcium channel diversity? *Trends Neurosci.* 1991 Feb;14(2):46-51.
 36. Wie CS, Derian A. Ziconotide. [Updated 2021 Jul 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459151/>
 37. Smith HS, Deer TR. Safety and efficacy of intrathecal ziconotide in the management of severe chronic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Jun;5(3):521-34.
 38. Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. Stereospecific potentiation of opiate analgesia by cocaine: predominant role of noradrenaline. *Pain.* 1987 Jan;28(1):129-138.
 39. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesth Prog* 2015; 62:31-39
 40. Yaksh TL, Fisher CJ, Hockman TM, Wiese AJ. Current and future issues in the development of spinal agents for the management of pain. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15:232-259.)
 41. Gregson CL, Compston JE. New national osteoporosis guidance-implications for geriatricians. *Age Ageing.* 2022 Apr 1;51(4):afac044.
 42. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006 May;10(4):287-333. Epub 2005 Aug 10.
 43. World Health Organization WHO (1986) Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva, Switzerland
 44. Smith MD, Yang XH, Nha JY, Buccafusco JJ. Antinociceptive effect of spinal cholinergic stimulation: interaction with substance P. *Life Sci.* 1989;45(14):1255-61.
 45. Ono H, Mishima A, Ono S, Fukuda H, Vasko MR. Inhibitory effects of clonidine and tizanidine on release of substance P from slices of rat spinal cord and antagonism by alpha-adrenergic receptor antagonists. *Neuropharmacology.* 1991 Jun;30(6):585-9.
 46. Hayes SR, Vogelsang J. Opiate receptors and analgesia: an update. *J Post Anesth Nurs.* 1991 Apr;6(2):125-8.
 47. Njee TB, Irthum B, Roussel P, Peragut JC. Intrathecal morphine infusion for chronic non-malignant pain: a multiple center retrospective survey. *Neuromodulation.* 2004 Oct;7(4):249-59.
 48. Zhu A, Chiu RG, Nunna RS, Zhao JW, Hossa J, Behbahani M, Mehta AI. Gender Disparities in Outpatient Management of Postlaminectomy Syndrome. *Int J Spine Surg.* 2022 Apr;16(2):373-377.
 49. Ade T, Roh J, Sharma G, Mohan M, DeLozier SJ, Janes JL, Hayek SM. Comparative Effectiveness of Targeted Intrathecal Drug Delivery Using a Combination of Bupivacaine with Either Low-Dose Fentanyl or Hydromorphone in Chronic Back Pain Patients with Lumbar Postlaminectomy Syndrome. *Pain Med.* 2020 Sep 1;21(9):1921-1928.
 50. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain* 2007; 23:793-798)
 51. Del Real Á, Valero C, Olmos JM, Hernández JL, Riancho JA. Pharmacogenetics of Osteoporosis: A Pathway Analysis of the Genetic Influence on the Effects of Antiresorptive Drugs. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 2;14(4):776.
 52. Lucarini E, Parisio C, Branca JVV, Segnani C, Ippolito C, Pellegrini C, Antonoli L, Fornai M, Micheli L, Pacini A, Bernardini N, Blandizzi C, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. Deepening the Mechanisms of Visceral Pain Persistence: An Evaluation of the Gut-Spinal Cord Relationship. *Cells.* 2020 Jul 24;9(8):1772.
 53. Schirbel A.; Reichert A.; Roll, S.; Baumgart, D.C.; Büning, C.; Wittig, B.; Wiedenmann, B.; Dignass, A.; Sturm, A. Impact of pain on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010, 16, 3168-3177.
 54. du Plessis M, Loukas M. A Comprehensive study of the Abdominal Ganglia Part 1: Celiac, phrenic and superior mesenteric ganglia. *Clin Anat.* 2022 Apr 28.
 55. Zylberberg HM, Nagula S, Rustgi SD, Aronson A, Kessel E, Kumta NA, DiMaio CJ, Lucas AL. Celiac Plexus Neurolysis Is Associated With Decreased Survival in Patients With Pancreatic Cancer: A Propensity Score Analysis. *Pancreas.* 2022 Feb 1;51(2):153-158.
 56. Goebel A, Barker CH T-SL et al (2018). Complex regional pain syndrome in adult's. 2nd edition. London; Royal college of Physicians; <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/complex-regional-pain-syndromeadults>
 57. Alam OH, Zaidi B, Pierce J, Moser SE, Hilliard PE, Golmirzaie G, et al. (2019). Phenotypic features of patients with complex regional pain syndrome compared with those with neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med.* 44(9):881-5
 58. Johnson S, Cowell F, Gillespie S, Goebel A. Complex regional pain syndrome what is the outcome? - a systematic review of the course and impact of CRPS at 12 months from symptom onset and beyond. *Eur J Pain.* 2022 Apr 18. Epub ahead of print.
 59. Kroenke K, Theobald D, Wu J, et al. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:327e341.
 60. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016 Jun;51(6):1070-1090.e9. Epub 2016 Apr 23.
 61. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.
 62. Aloisi AM, Pari G, Ceccarelli I, Vecchi I, Ietta F, Lodi L, Paulesu L. Gender-related effects of chronic non-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Pain.* 2005 May;115(1-2):142-51.
 63. Peterson PK, Molitor TW, Chao CC. The opioid-cytokine connection. *J Neuroimmunol* 1998; 83:63-69. 37.
 64. Chuang TK, Killam KF Jr, Chuang LF, Kung HF, Sheng WS, Chao CC, Yu L, Chuang RY. Mu opioid receptor gene expression in immune cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216:922-930.

Ortobiologici nel trattamento del dolore muscoloscheletrico

■ INTRODUZIONE

I trattamenti ortobiologici prevedono l'impiego di materiali biologici al fine di migliorare la guarigione di ossa, cartilagini, muscoli, tendini e legamenti danneggiati⁽¹⁾. Questi, negli ultimi anni, hanno guadagnato popolarità come terapie non chirurgiche per il trattamento di patologie a carico dell'apparato muscoloscheletrico e nello specifico includono prodotti cellulari derivati dal tessuto adiposo quali il tessuto adiposo microframmentato (Microfat) e la frazione stromale vascolare del tessuto adiposo (SVF), o dal midollo osseo come il midollo osseo concentrato (BMAC) o prodotti one-step derivati dalle piastrine (il più comune dei quali è il plasma ricco di piastrine, PRP). Seppur più complessi da gestire sotto il profilo regolatorio e decisamente più costosi, anche i prodotti composti da cellule staminali/stromali mesenchimali espanse derivate dal tessuto adiposo (ASC) o dal midollo osseo (BMSC) possono essere utilizzati per il trattamento di queste patologie. Ciò che accomuna questi prodotti è la capacità di rilasciare molecole bioattive come fattori solubili nonché esosomi e microvescicole che a loro volta contengono DNA, proteine o peptidi, lipidi, organelli, mRNA e miRNA⁽²⁾ con attività anti-apoptotica, anti-cicatriziale, trofica e immunomodulatoria. I prodotti ortobiologici agiscono dunque favorendo il processo di guarigione, intervenendo sia a livello della promozione della proliferazione cellulare del tessuto coinvolto⁽³⁾, sia a livello della modulazione del processo infiammatorio in atto^(4,5) promuovendo il ripristino dell'omeostasi tissutale e trasformando il microambiente infiammatorio in un microambiente pro-rigenerativo.

L'infiammazione è una caratteristica frequente in patologie muscoloscheletriche come l'artrosi, la tendino-

patia e le lesioni muscolari ed è spesso causa dell'insorgenza delle cascate degenerative che provocano nel lungo termine la distruzione tissutale. Un esempio è dato dall'infiltrazione delle cellule immunitarie, principalmente macrofagi⁽⁶⁾, nel tessuto sinoviale, cruciale nell'induzione della degradazione articolare, che porta soprattutto alla formazione di un microambiente infiammatorio cronico che è tipico degli stadi iniziali dell'artrosi⁽⁷⁾. Sulla base di queste premesse, l'inibizione dei meccanismi proinfiammatori conduce a un miglioramento dello stato del dolore dei pazienti affetti da diverse patologie muscoloscheletriche. Pertanto l'impiego degli ortobiologici rappresenta una strategia promettente per lo sviluppo di nuove terapie finalizzate alla gestione del dolore.

■ PARTE I: MECCANISMO DI AZIONE DEGLI ORTOBIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA MUSCOLOSCHIELETRICA

Meccanismo di azione delle cellule mesenchimali/stromali

Le cellule staminali/stromali mesenchimali (MSC) costituiscono un sottoinsieme eterogeneo di cellule che possono essere isolate da diversi tessuti adulti e che derivano da una sottopopolazione di periciti. Le MSC infatti risiedono in sede perivascolare, sono capaci di stabilizzare i vasi sanguigni e contribuire all'omeostasi dei tessuti sia in condizioni fisiologiche, sia patologiche^(8,9). Le MSC sono in grado di riconoscere i segnali del danno tissutale e di attivarsi per rilasciare molecole bioattive capaci di modulare la risposta immunitaria locale, stabilendo un microambiente pro-rigenerativo

⁽⁸⁾, stimolando l'angiogenesi, promuovendo la proliferazione dei progenitori tessuto-specifici e inibendo l'apoptosi cellulare e la fibrosi tissutale. Inoltre, le MSC sono in grado di riconoscere e dirigersi verso tessuti danneggiati distanti (homing), dove esercitano queste attività medicinali, grazie alla capacità di rilevare i segnali ambientali e rispondere modulando l'ambiente del tessuto degradato ⁽⁸⁾. Questa prospettiva ha cambiato radicalmente l'interpretazione del loro ruolo terapeutico. Infatti, l'uso tradizionale delle MSC intese come strumento capace di differenziarsi in diversi tipi di cellule, in base all'ambiente in cui si trovano, è stato recentemente arricchito da questa nuova visione che le ritiene in grado di rispondere adeguatamente agli stimoli dell'ambiente circostante. In quest'ottica, la sopravvivenza a lungo termine nel sito di utilizzo delle MSC non è più un requisito strettamente correlato alla loro efficacia. A sostegno del potenziale rigenerativo delle MSC dato dall'azione delle molecole che esse rilasciano nell'ambiente circostante (attività paracrina) vi sono studi che dimostrano un miglioramento della funzione tissutale dopo l'infusione di terreno di coltura condizionato derivato da MSC rispetto all'impiego diretto delle cellule ⁽¹⁰⁾. Pertanto, la caratterizzazione dei fattori secreti dalle MSC sta conquistando sempre più l'interesse nel settore della ricerca traslazionale. L'ampia gamma di fattori secreti con proprietà anti-cicatriziali, anti-apoptotici, mitogeni, angiogenici, immunomodulatori e antimicrobici ⁽¹¹⁾, come citochine e chemochine o lipidi ⁽¹²⁾ viene racchiusa nel termine sempre più popolare di "secretoma". Tra le varie componenti del secretoma, particolare interesse è stato rivolto alle vescicole extracellulari (EV) ⁽¹³⁾ in grado di incorporare diversi tipi di molecole come DNA, mRNA, miRNA, pre-miRNA, ncRNA e proteine ⁽¹⁴⁾. Il recente avvento delle tecniche "omiche" ha permesso una migliore caratterizzazione delle EV favorendo lo sviluppo di studi sul loro ruolo nella regolazione di diversi processi biologici ⁽¹⁵⁾. Coerentemente, le EV delle MSC hanno mostrato un ruolo immunosoppressivo su molti tipi di cellule immunitarie ⁽¹⁶⁾. Ad esempio, il trattamento *in vitro* delle cellule T ha determinato una marcata diminuzione della loro proliferazione e una diminuzione della secrezione di IFN- γ e TNF- α ⁽¹⁷⁾, e un'effi-

ciente soppressione dell'infiammazione *in vivo* ⁽¹⁸⁾. Nel complesso, sebbene siano necessari ulteriori studi in merito alla sicurezza e alla durata dell'effetto terapeutico delle EV, quelle derivanti da MSC rappresentano i candidati più promettenti per una progettazione di terapie innovative prive di cellule. Per di più, rispetto agli approcci basati sull'impiego diretto di cellule, la loro produzione è più competitiva in termini di rapporto costo-efficacia ⁽¹⁹⁾. Studi *in vitro* sulle EV da ASC hanno dimostrato che esse hanno effetti positivi nella rigenerazione di diversi tessuti come quello cardiaco, epatico, neurologico ed epidermico ⁽²⁰⁾. Ciò ha suggerito il fatto che tali terapie possano essere potenzialmente utili per il trattamento di patologie ortopediche e di fatto sarebbero in grado di attenuare la risposta infiammatoria e la degenerazione tissutale di tendini e cartilagine ^(21, 22).

• MSC e apparato muscoloscheletrico

Le caratteristiche terapeutiche delle MSC le hanno rese un valido strumento terapeutico nel trattamento di malattie dell'apparato muscoloscheletrico su base infiammatoria come l'artrosi. È stato dimostrato che le MSC modulano la funzione del sistema immunitario tipicamente disregolato durante l'infiammazione articolare, sopprimendo i linfociti B e inibendo la proliferazione dei linfociti T, oltre ad attirare le cellule T regolatorie e promuovere il rilascio di fattori antinfiammatori ⁽²³⁾. Inoltre, le MSC promuovono la transizione dal fenotipo macrofagico proinfiammatorio M1 a quello antinfiammatorio dei macrofagi M2 attraverso la prostaglandina E2. Una volta secreta, la prostaglandina interagisce con il recettore EP4 presente sulla superficie dei macrofagi stimolati M1, provocando in questi l'inibizione del rilascio di citochine con forte attitudine proinfiammatoria, come il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e l'interleuchina- 1β (IL- 1β), e aumentano l'espressione di mediatori antinfiammatori come IL-10 da parte dei macrofagi M2 ⁽²⁴⁾. Attraverso questo meccanismo, le MSC eviterebbero, nell'artrosi precoce, la degenerazione cartilaginea mediata dai macrofagi, prevenendo sia l'attivazione di enzimi degradanti la matrice come le metalloproteasi (MMP) e le aggreganasi, sia l'inibizione della sintesi delle pro-

teine della matrice da parte dei condrociti⁽⁷⁾. Per di più le MSC esprimono bassi livelli di molecole MHC di classe I e mancano completamente dell'espressione di quelle MHC di classe II. Questa caratteristica le rende scarsamente immunogeniche e offre alcuni vantaggi in termini di applicazioni cliniche⁽²⁵⁾ in quanto è possibile utilizzare terapie a base di MSC sia autologhe sia allogeniche⁽²⁶⁾. Le competenze illustrate fin qui in merito al ruolo delle MSC nell'indurre il processo di ripristino omeostatico e di limitare l'infiammazione del microambiente in cui si trovano, di regolare la risposta immunitaria e di favorire la guarigione e la rigenerazione tissutale pongono le basi nell'indurre un miglioramento complessivo del tessuto e quindi della sintomatologia dolorosa⁽²⁷⁾. Diversi studi clinici hanno dimostrato infatti come le MSC o il secreto-ma delle stesse siano in grado di alleviare il dolore di pazienti affetti da artrosi⁽²⁸⁾ o da patologie discali. In un recente report, in casi selezionati di pazienti con sintomatologia lombalgica da degenerazione discale, con un profilo di idratazione ancora valido (scala di Pfirman I-II), è stato dimostrato come l'impianto di MSC intradiscali sia risultato efficace in termini di miglioramento del dolore⁽²⁹⁾.

Meccanismo di azione dei derivati piastrinici

I derivati piastrinici sono prodotti ricavati mediante centrifugazione di sangue periferico al fine di ottenere una maggiore concentrazione di piastrine rispetto ai valori basali. Questi prodotti si differenziano essenzialmente per la concentrazione di piastrine e leucociti e per le caratteristiche della rete di fibrina impiegata per imprigionare il concentrato piastrinico e leucocitario stesso. Il vantaggio dell'impiego dei derivati piastrinici in diversi ambiti clinici è influenzato dalle proprietà intrinseche delle piastrine, che sono generalmente note per il loro contributo alla coagulazione e all'emostasi. Le piastrine inoltre, raggiungono per prime il sito di danno e sono implicate in diversi processi biologici, tra cui la secrezione di fattori di crescita, chemochine e citochine che agiscono a favore del ripristino tissutale⁽³⁰⁾. Nello specifico, le piastrine contengono granuli α , granuli densi e granuli lisosomiali. Dai granuli α vengono rilasciati i fattori di

crescita come quello derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1), il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e il fattore di crescita trasformante (TGF)⁽³¹⁾. Dagli stessi granuli vengono rilasciate le chemochine che inducono il reclutamento e la proliferazione di cellule staminali adulte come le cellule progenitrici CD34-positive, le MSC, le cellule muscolari lisce (SMC) e progenitori endoteliali, che migrano nel sito danneggiato assumendo un ruolo primario nel processo di regolazione dell'apoptosi e della sopravvivenza cellulare⁽³²⁾. Vengono anche rilasciati il fattore piastrinico 4 (PF4), la proteina basica pro-piastrinica e la P-selectina, coinvolte nella stimolazione della chemiotassi, della proliferazione e della maturazione cellulare, nonché nella modulazione delle molecole infiammatorie⁽³³⁾. I granuli densi contengono ADP, ATP, serotonina, dopamina, polifosfati, istamina ed epinefrina che modificano l'attivazione piastrinica e la formazione di trombi. Ancora più importante, molti di questi elementi sono in grado di modificare il comportamento delle cellule immunitarie⁽³⁴⁾. Oltre alla risposta immediata al tessuto danneggiato, le piastrine hanno infatti un ruolo fondamentale nel comunicare e modulare la risposta immunologica, stabilendo un equilibrio tra danno e riparazione tissutale. L'istamina e la serotonina aumentano la permeabilità dei capillari, consentendo la migrazione delle cellule coinvolte nel processo infiammatorio, come i macrofagi⁽³⁵⁾. Infine, i granuli lisosomiali contengono idrolasi, catepsina D ed E, elastasi e lisozima e molte altre proteine il cui ruolo fisiologico non è stato ancora ben caratterizzato⁽³⁶⁾. L'esame dei meccanismi dinamici delle piastrine fa luce su come possano agire all'interno dei derivati piastrinici nella gestione del dolore. In circostanze fisiologiche, le piastrine rimangono intatte, circolando vicino alla parete del vaso. Una volta che la parete endoteliale è danneggiata, le piastrine vengono attivate per secernere il loro contenuto bioattivo innescando una cascata di eventi e segnalazioni che culmina nella formazione del coagulo e nell'emostasi⁽³⁰⁾. Le proprietà anti-apoptotiche sono un altro modo in cui le piastrine possono promuovere la riparazione dei tessuti. Questo meccanismo è esercitato attraverso l'attività di diversi mediatori tra cui

HGF, fattore 1 derivato dalle cellule stromali (SDF-1), serotonina, ADP e HMGB1⁽³⁷⁾.

● Derivati piastrinici e apparato muscoloscheletrico

L'uso dei derivati piastrinici è stato specificamente esplorato nella medicina rigenerativa tra cui anche in ambito ortopedico, sia a livello preclinico⁽³⁸⁾, sia a livello clinico⁽³⁹⁾. Uno degli aspetti più dibattuti sull'impiego dei derivati piastrinici riguarda il ruolo dei leucociti presenti in concentrazioni diverse nei vari tipi di prodotto. Alcuni studi sostengono che la loro presenza facilita la guarigione grazie alla capacità di regolare il processo infiammatorio e di rilascio di chemochine, citochine antinfiammatorie e peptidi oppioidi in grado di inibire il processo del dolore. Altri studi sostengono invece che i leucociti potenzino l'azione infiammatoria del sito in cui il PRP viene iniettato⁽⁴⁰⁾. *In vitro*, il PRP con alte concentrazioni sia di piastrine sia di leucociti ha determinato un aumento significativo della mortalità dei sinoviociti, una maggiore produzione di mediatori proinfiammatori e un abbassamento dell'espressione dei mediatori anticatabolici come l'HGF e l'inibitore tissutale della metalloproteinasi-4 (TIMP-4). Allo stesso tempo però ha portato a un maggior rilascio di fattori di crescita e citochine e a una maggiore produzione di acido ialuronico da parte dei sinoviociti, rispetto al PRP povero di leucociti (LP-PRP)⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Dall'altra parte alcuni studi hanno mostrato che il PRP con una concentrazione relativamente bassa di piastrine e pochissimi leucociti ha favorito una maggiore crescita cellulare e attivato maggiormente le vie anaboliche in termini di produzione di collagene di tipo II e aggregano⁽⁴³⁾, mentre altri hanno mostrato risultati simili rispetto al plasma povero di piastrine (PPP), suggerendo così che la minore concentrazione piastrinica può portare a un significativo abbassamento del rilascio di molecole bioattive che sfocia in una diminuzione degli effetti complessivi⁽⁴¹⁾. Indipendentemente dal contenuto leucocitario, l'effetto rigenerativo e il potenziale antinfiammatorio del PRP nel processo di guarigione dei tessuti hanno posto le basi per lo sviluppo di numerosi studi finalizzati all'utilizzo del PRP come potenziale tratta-

to per molteplici problematiche muscoloscheletriche come le lesioni muscolari e tendinee legate allo sport, e le malattie degenerative delle articolazioni, incluso il trattamento del dolore⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Sempre più studi supportano il complesso ruolo del PRP nella modulazione dell'infiammazione nell'ambiente articolare. In particolare, l'analisi quantitativa dei biomarcatori supporta l'effetto antinfiammatorio del PRP, mostrando una significativa riduzione dei marcatori proinfiammatori come TNF- α , IL-1 β e PGE2 nel liquido sinoviale dei modelli animali di artrosi analizzati⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. L'effetto antinfiammatorio può essere in gran parte correlato all'inibizione della via NF- κ B, fondamentale nella patogenesi dell'osteoartrosi. Questo effetto può essere promosso dall'aumentata produzione da parte dei sinoviociti di IGF-1 e HGF, potenti inibitori della via NF- κ B. Questo meccanismo d'azione è stato confermato in uno studio *in vivo* su un modello di osteoartrosi di ratto, in cui il PRP ha portato a una riduzione della via di segnalazione di NF- κ B, riducendo l'espressione di diverse proteine NF- κ B⁽⁴⁸⁾. Alcuni studi clinici hanno dimostrato come il PRP sia in grado di alleviare il dolore e migliorare la funzione articolare di pazienti artrosici fino a 12 mesi di follow-up anche rispetto ad altri trattamenti infiltrativi come l'acido ialuronico, l'ozono, i corticosteroidi o la soluzione salina impiegata come placebo⁽⁴⁷⁾. Si ritiene che gli effetti terapeutici del trattamento intra-articolare con derivati piastrinici siano mediati anche dalle loro proprietà di modulazione biomeccanica. Essi infatti inducono un aumento della secrezione della proteina della zona superficiale (SZP) da parte di cellule derivate dalla membrana sinoviale e dalla cartilagine e per di più è stata dimostrata la presenza di SZP endogeno all'interno del PRP⁽⁵¹⁾. Le proprietà lubrificanti del PRP di volontari sani su cartilagine articolare bovina hanno mostrato una riduzione dell'attrito rispetto alla soluzione salina o all'acido ialuronico, raggiungendo un coefficiente di attrito simile a quello del liquido sinoviale. Anche in questo caso, come per le MSC, il PRP possiede il potenziale per migliorare la funzione delle cellule dei tessuti danneggiati, ed è in grado di alleviare il dolore di pazienti affetti da patologie muscoloscheletriche⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

■ PARTE II: PREPARAZIONE E PRODUZIONE DI ORTOBIOLOGICI

Tessuto adiposo: SFV, Microfat e ASC

Il tessuto adiposo è costituito da una struttura altamente vascolarizzata, al cui interno vi sono diverse popolazioni cellulari come adipociti maturi, preadipociti, fibroblasti, cellule muscolari lisce vascolari, cellule endoteliali, monociti/macrofagi residenti e linfociti, così come cellule progenitrici e MSC. Grazie ai loro effetti terapeutici, la presenza di MSC all'interno del tessuto adiposo ha recentemente attirato un'attenzione clinica significativa⁽⁵⁵⁾. Uno dei vantaggi nell'impiego del tessuto adiposo è la facilità con cui può essere reperito e manipolato per ottenere sospensioni cellulari quali la SVF o il Microfat⁽⁵⁶⁾ mediante la cosiddetta “manipolazione minima”, che non determina un'attivazione o proliferazione cellulare e che differisce dalla “manipolazione estensiva”, in cui il processo invece agisce a livello delle capacità biologiche della cellula. La SVF del tessuto adiposo è definita come una popolazione eterogenea di cellule comprendente tutti i diversi tipi di cellule residenti nel tessuto, ad esclusione degli adipociti maturi. Il processo per ottenere SVF, spesso basato sulla digestione enzimatica dei tessuti, può anche essere ottenuto mediante dissociazione meccanica, che seppur meno efficiente in termini di recupero cellulare è attualmente favorita principalmente per ragioni regolatorie. Il Microfat, invece, è ottenuto solo per manipolazione meccanica, ed è composto da microcluster di tessuto adiposo che variano da decine a poche centinaia di micrometri di diametro, privi di sangue e residui oleosi, contenenti tutte le cellule del tessuto adiposo, inclusi gli adipociti, all'interno della loro nicchia nativa⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾. Il Microfat inoltre preserva sia la composizione cellulare sia la micro-architettura del tessuto originario⁽⁵⁹⁾. Le cellule della SVF e del Microfat possiedono simili capacità di proliferazione e di espressione del CD90, tipico marcatore delle MSC; tuttavia, la proporzione di cellule positive per CD34 e CD45 (marcatori di cellule staminali ematopoietiche) sembra essere più alta nella SVF rispetto a Microfat⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾, a causa della maggiore contaminazione di sangue nella SVF. Entrambi i prodotti hanno mostrato, in diversi studi clinici riguar-

danti il trattamento di patologie muscoloscheletriche, un buon potenziale antinfiammatorio e immunomodulatorio e capacità riparative *in vivo*⁽⁶²⁾ associata a un buon profilo di sicurezza⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Il tessuto adiposo può essere impiegato efficacemente anche per approcci terapeutici che si basano sull'impiego di “medicinali per terapie avanzate”. Un esempio è dato dalle terapie che prevedono l'impiego di cellule opportunamente isolate ed espanse *in vitro*⁽⁶⁶⁾, come le ASC che all'interno del tessuto adiposo rivestono un ruolo di primaria importanza per le loro capacità rigenerative. Il processo inizia con l'isolamento enzimatico della SVF, per poi procedere ulteriormente con l'espansione *in vitro* in opportuni terreni di coltura portando alla perdita della struttura adiposa nativa e al raggiungimento di una popolazione omogenea di cellule espanse che può essere rigorosamente caratterizzata in termini di marcatori cellulari, morfologia e profili secretori.

Midollo osseo: BMAC e BMSC

Il midollo osseo, oltre a essere composto da una grande quantità di piastrine, fattori di crescita, globuli bianchi e globuli rossi, contiene cellule con funzione ematopoietica (HSCs), funzione angiogenetica/vasculogenetica (EPC) e infine le MSC⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾. In particolare le prime MSC sono state identificate proprio nel midollo osseo⁽⁷²⁾, che per la facilità con cui ad oggi può essere reperito, se pur in modo più invasivo rispetto all'ottenimento delle ASC da tessuto adiposo, rappresenta una fonte comunemente utilizzata per ottenere questo tipo di cellule. Dal momento che il contenuto di BMSC nel midollo osseo varia da circa lo 0.001 allo 0.02% della popolazione cellulare totale contro un 2% di ASC nel tessuto adiposo^(55, 73-75), al fine di ottenere un numero adeguato di cellule, nelle procedure one-step a manipolazione minima il midollo osseo viene utilizzato sotto forma di concentrato (BMAC). Il BMAC è ampiamente utilizzato nella pratica clinica nel trattamento di pseudoartrosi o difetti di consolidamento osseo, di necrosi asettiche e di patologie articolari come le lesioni cartilaginee focali e, più recentemente, di patologie di natura degenerativa^(76, 77). Il BMAC si ottiene a partire dall'aspirato midollare normalmente prelevato dalla cresta iliaca che vie-

ne centrifugato in gradiente di densità allo scopo di ottenere una maggiore concentrazione cellulare, piastrinica e di fattori di crescita rispetto al prodotto di partenza. Tra i fattori di crescita che vengono concentrati un ruolo interessante è ricoperto dal TGF- β e dalle BMP2 e BMP7 che presentano effetti anabolici e antinfiammatori, e dall'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 (IL-1RA) che inibendo il catabolismo dell'IL-1 può essere responsabile del benefico sollievo dal dolore sintomatico⁽⁷⁴⁾. Il midollo osseo può anche essere utilizzato come fonte per l'isolamento e l'espansione di cellule BMSC, analogamente a quanto descritto per le ASC^(77,79). Sebbene le BMSC espanse siano state ampiamente esplorate in ambito preclinico, il loro uso è estremamente limitato nella pratica clinica, sia in Europa sia negli Stati Uniti a causa delle rigide normative e dei problemi legati alla manipolazione e all'espansione cellulare⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Le BMSC vengono isolate in base alla loro capacità di aderire alla plastica; tuttavia, questa strategia di isolamento porta alla contaminazione con cellule ematopoietiche (che però vengono perse con l'avanzare dei passaggi in coltura) e con cellule mononucleari del midollo osseo che rendono la popolazione di partenza abbastanza eterogenea⁽⁸²⁾. Per ovviare a questo problema e per stabilire se una popolazione cellulare è costituita da MSC, sono stati definiti dei criteri di selezione che consistono nella capacità di aderire alla plastica in condizioni di coltura standard, mostrare positività per l'espressione dei marcatori di superficie CD105, CD73, e CD90 e negatività per i marcatori CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19, e per l'antigene leucocitario umano (HLA)-DR⁽⁸³⁾. Questo riduce la possibilità di contaminazione con cellule non MSC, migliorando la purezza del prodotto finale.

Derivati piastrinici

Uno dei maggiori limiti pratici nel campo dell'utilizzo dei derivati piastrinici deriva dal fatto che gli studi includono formulazioni ottenute con metodi diversi, risultanti in prodotti differenti in termini di composizione e caratteristiche, sebbene tutti vengano impropriamente chiamati PRP. Ciò rende spesso difficile e contraddittorio il confronto dei risultati tra studi diversi. In risposta a ciò, sono stati proposti diversi sistemi di classificazione per riportare i parametri più rilevanti del PRP e, negli ultimi anni, queste classificazioni sono diventate più sofisticate includendo caratteristiche come presenza di eritrociti, efficienza di recupero o tipo di centrifugazione⁽⁸⁴⁾. I derivati piastrinici includono il plasma ricco di piastrine (PRP), la colla di fibrina (FG), il gel piastrinico (PG) e il plasma ricco di fattori di crescita (PRGF). Inoltre vi sono prodotti che non fondano il loro razionale sul contenuto piastrinico ma su altre componenti del sangue, tra cui la fibrina ricca di piastrine (PRF), il siero iperacuto (HAS), i lisati piastrinici (PL), il siero autologo condizionato (ACS), il plasma autologo condizionato (ACP) e la soluzione proteica autologa (APS). Tutti questi prodotti, principalmente ottenibili mediante kit commerciali monouso ma anche attraverso la produzione in centri trasfusionali, vengono utilizzati per il trattamento di diverse patologie a carico dell'apparato muscoloscheletrico. Ad eccezione di poche tipologie di derivati che sono indicate per un uso specifico, tutte le altre vengono impiegate indistintamente per il trattamento di condizioni e tessuti diversi, modificando solo il protocollo di utilizzo (numero di somministrazioni, intervallo, volume). I derivati piastrinici, data la loro praticità e facilità di utilizzo, nonché il loro costo più contenuto rispetto alle terapie cellulari sopra descritte, sono sicuramente gli ortobiologici più utilizzati.

BIBLIOGRAFIA

- McInnis KC, Chen ET, Finnoff JT, Roh EY, Borg Stein J. Orthobiologics for the Hip Region: A Narrative Review. *PM R*. 2020 Oct;12(10):1045-1054.
- Qiu G, Zheng G, Ge M, Wang J, Huang R, Shu Q, Xu J. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:320.
- Jeyakumar V, Niculescu-Morzea E, Bauer C, Lacza Z, Nehrer S. Platelet-Rich Plasma Supports Proliferation and Redifferentiation of Chondrocytes during In Vitro Expansion. *Front Bioeng Biotechnol*. 2017; Dec 6;5:75.
- Zhu Y, Yuan M, Meng HY, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthr Cartil*. 2013;21(11):1627-1637.
- Zhou Y, Wang JHC. PRP treatment efficacy for tendinopathy: a review of basic science studies. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-8.
- Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Catterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(3):647-57.
- Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(9):1263-7.
- Caplan AL, Correa D. The MSC: An injury drugstore. *Cell Stem Cell*. Cell Press; 2011;11-5.
- Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen C-W, Corselli M, Park TS, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3:301-13.
- Gnecchi M, Danieli P, Malpasso G, Ciuffreda MC. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cells in tissue repair. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc.; 2016;123-46.
- Murphy MB, Moncivais K, Caplan AL. Mesenchymal stem cells: Environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental and Molecular Medicine*. Nature Publishing Group; 2013;e54.
- Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2014; 260.
- Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles*. Taylor and Francis Ltd.; 2018;7.
- Hong P, Yang H, Wu Y, Li K, Tang Z. The functions and clinical application potential of exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells: A comprehensive review. *Stem Cell Research and Therapy*. BioMed Central Ltd. 2019;1-12.
- Zhang M, Zhang F, Sun J, Sun Y, Xu L, Zhang D, et al. The condition medium of mesenchymal stem cells promotes proliferation, adhesion and neuronal differentiation of retinal progenitor cells. *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2017;657:62-8.
- Burrello J, Monticone S, Gai C, Gomez Y, Kholia S, Camussi G. Stem cell-derived extracellular vesicles and immune-modulation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
- van den Akker F, Vrijzen KR, Deddens JC, Buikema JW, Mokry M, van Laake LW, et al. Suppression of T cells by mesenchymal and cardiac progenitor cells is partly mediated via extracellular vesicles. *Heliyon*. Elsevier Ltd. 2018;4.
- Cosenza S, Toupet K, Maumus M, Luz-Crawford P, Blanc-Brude O, Jorgensen C, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis. *Theranostics*. Ivyspring International Publisher. 2018;8:1399-410.
- Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res*. 2019 Apr 4;7:8.
- Lee M, Ban JJ, Yang S, Im W, Kim M. The exosome of adipose-derived stem cells reduces β -amyloid pathology and apoptosis of neuronal cells derived from the transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Research*. Elsevier B.V. 2018;1691:87-93.
- Shen H, Yoneda S, Abu-Amer Y, Guilak F, Gelberman RH. Stem cell-derived extracellular vesicles attenuate the early inflammatory response after tendon injury and repair. *Journal of Orthopaedic Research*. John Wiley and Sons Inc. 2020;38:117-27.
- Mianehsaz E, Mirzaei HR, Mahjoubin-Tehran M, Rezaee A, Sahebnaasagh R, Pourhanifeh MH, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: A new therapeutic approach to osteoarthritis? *Stem Cell Res Ther*. 2019 Nov 21;10(1):340.
- Rawat S, Gupta S, Mohanty S. Mesenchymal Stem Cells Modulate the Immune System in Developing Therapeutic Interventions. *Immune Response Activation and Immunomodulation*. IntechOpen; 2019.
- Ylostalo JH, Bartosh TJ, Coble K, Prockop DJ. Human mesenchymal stem/stromal cells cultured as spheroids are self-activated to produce prostaglandin E2 that directs stimulated macrophages into an anti-inflammatory phenotype. *Stem cells*. 2012;30(10):2283-96.
- Lopa S, Colombini A, Moretti M, de Girolamo L. Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2019;27(6):2003-20.
- Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circulation research*. 2007;100(9):1249-60.
- Keshkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Mar 9;9(1):63.
- Hwang JJ, Rim YA, Nam Y, Ju JH. Recent Developments in Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Front Immunol*. 2021;12:631291.
- Grossi P, Giarratana S, Cernei S, Grossi S, Doniselli F. M. Low back pain treated with disc decompression and autologous micro-fragmented adipose tissue: a case report. *CellR4* 2016; 4 (1): e1770.
- Goleniewska EM, & Poole AW. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Reviews*. 2014;29(3), 153-162.
- Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny Ł, Zabrzynski J, Gagat M, Moba-sheri A, Jeka S. The Effect of Platelet-Rich Plasma on the Intra-Articular Microenvironment in Knee Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2021; May 23;22(11):5492.
- Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten M, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, Abolmaali N. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355;1222-1232.
- Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: A milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012;28:429-439.
- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21,7794.
- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am. J. Surg*. 1993;165,728-737.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb. Haemost*. 2004; 91,4-15.
- Gawaz M, & Vogel S. Platelets in tissue repair: control of apoptosis and interactions with regenerative cells. *The American Society of Hematology: Blood*. 2013; 122(15),2550-2554.
- Boffa A, Salerno M, Merli G, De Girolamo L, Laver L, Magalon J, Sánchez M, Tischer T, Filardo G. Platelet-rich plasma injections induce disease-modifying effects in the treatment of osteoarthritis in animal models. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021; Dec;29(12):4100-4121.
- Garbin LC, Olver CS. Platelet-Rich Products and Their Application to

- Osteoarthritis. *J Equine Vet Sci.* 2020;86:102820.
40. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 May 8;4(1):3-9.
 41. Assirelli E, Filardo G, Mariani E, Kon E, Roffi A, Vaccaro F, et al. Effect of two different preparations of platelet-rich plasma on synoviocytes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015; 23:2690-2703.
 42. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med.* 2014; 42:1204-1210.
 43. Cavallo C, Filardo G, Mariani E, Kon E, Marcacci M, Pereira Ruiz MT, et al. (2014) Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96:423-429.
 44. Hsu WK, Mishra A, Rodeo SR, Fu F, Terry MA, Randelli P, et al. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21:739-48.
 45. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, Cole BJ, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence. *Arthroscopy.* 2013;29:1399-409.
 46. Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:204;
 47. Cunha S. The role of platelet rich plasma in pain management and decrease in opioid use. *Nurse Anesthesia Capstones.* 2017.
 48. Xin F, Wang H, Yuan F, Ding Y. Platelet-Rich Plasma Combined with Alendronate Reduces Pain and Inflammation in Induced Osteoarthritis in Rats by Inhibiting the Nuclear Factor-Kappa B Signaling Pathway. *Biomed Res Int.* 2020;28:8070295.
 49. Yin WJ, Xu HT, Sheng JG, An ZQ, Guo SC, Xie XT, et al. Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. *Med Sci Monit.* 2016; 22:1280-1290.
 50. Yin J, Xu Z, Liu J. Alleviation of synovitis caused by joint instability with application of platelet-rich plasma. *Thromb Res.* 2020;186:20-25.
 51. Sakata R, McNary SM, Miyatake K, Lee CA, Van den Bogaerde JM, Marder RA, Reddi AH. Stimulation of the superficial zone protein and lubrication in the articular cartilage by human platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2015;43:1467-1473.
 52. Taniguchi Y, Yoshioka T, Kanamori A, Aoto K, Sugaya H, Yamazaki M. Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial. *Nagoya J Med Sci.* 2018; Feb;80(1):39-51.
 53. Garcia FL, Williams BT, Polce EM, Heller DB, Aman ZS, Nwachukwu BU, Nho SJ, Chahla J. Preparation Methods and Clinical Outcomes of Platelet-Rich Plasma for Intra-articular Hip Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Orthop J Sports Med.* 2020; Oct 29;8(10):2325967120960414.
 54. Vander Doelen T, Jelley W. Non-surgical treatment of patellar tendinopathy: A systematic review of randomized controlled trials. *J Sci Med Sport.* 2020; Feb;23(2):118-124.
 55. Mazini L, Rochette L, Amine M, Malka G. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG. 2019;20:2523.
 56. Casteilla L, Dani C. Adipose tissue-derived cells: From physiology to regenerative medicine. *Diabetes and Metabolism.* Elsevier Masson SAS. 2006; 32(5):393-401.
 57. Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *SpringerPlus.* SpringerOpen. 2015;4:1-9.
 58. Shah FS, Wu X, Dietrich M, Rood J, Gimble JM. A non-enzymatic method for isolating human adipose tissue-derived stromal stem cells. *Cytotherapy.* Elsevier Inc.; 2013;15:979-85.
 59. Vezzani B, Shaw I, Lesme H, Yong L, Khan N, Tremolada C, et al. Higher Pericyte Content and Secretory Activity of Microfragmented Human Adipose Tissue Compared to Enzymatically Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7:876-86.
 60. Carelli S, Messaggio F, Canazza A, Hebda DM, Caremoli F, Latorre E, et al. Characteristics and Properties of Mesenchymal Stem Cells Derived from Microfragmented Adipose Tissue. *Cell Transplant.* SAGE Publications Inc. 2015;24:1233-52.
 61. Rodriguez J, Pratta A-S, Abbassi N, Fabre H, Rodriguez F, Debad C, et al. Evaluation of Three Devices for the Isolation of the Stromal Vascular Fraction from Adipose Tissue and for ASC Culture: A Comparative Study. *Stem Cells International.* Hindawi. 2017;9289213.
 62. Leto Barone AA, Khalifian S, Lee WPA, Brandacher G. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells: fact or fiction? *BioMed research international.* 2013.
 63. Koh YG, Choi YJ. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *Knee.* 2012;19:902-7.
 64. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* Springer Verlag. 2015;23:1308-16.
 65. Comella K, Blas JAP, Ichim T, Lopez J, Limon J, Moreno RC. Autologous Stromal Vascular Fraction in the Intravenous Treatment of End-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Phase I Trial of Safety and Tolerability. *Journal of Clinical Medicine Research.* Elmer Press, Inc. 2017;9:701-8.
 66. Nielsen FM, Riis SE, Andersen JI, Lesage R, Fink T, Pennisi CP, et al. Discrete adipose-derived stem cell subpopulations may display differential functionality after in vitro expansion despite convergence to a common phenotype distribution. *Stem Cell Research and Therapy.* BioMed Central Ltd. 2016;7:1-13.
 67. Cotter EJ, Wang KC, Yanke A B, & Chubinskaya S. Bone marrow aspirate concentrate for cartilage defects of the knee: from bench to bedside evidence. *Cartilage.* 2018;9(2), 161-170.
 68. Schäfer R, DeBaun MR, Fleck E, Centeno CJ, Kraft D, Leibacher J, et al. Quantitation of progenitor cell populations and growth factors after bone marrow aspirate concentration. *J Transl Med.* 2019;17(1):115.
 69. Harrell, D. B., Caradonna, E., Mazzucco, L., Gudenus, R., Amann, B., Prochazka, V., ... & Hernigou, P. (2015). Non-hematopoietic essential functions of bone marrow cells: a review of scientific and clinical literature and rationale for treating bone defects. *Orthopedic reviews,* 7(4).
 70. Gianakos A L, Sun L, Patel J N, Adams D M, & Liporace FA. Clinical application of concentrated bone marrow aspirate in orthopaedics: a systematic review. *World journal of orthopedics.* 2017;8(6):491.
 71. Imam MA, Mahmoud SSS, Holton J, Abouelmaati D, Elsherbini Y, Snow M. A systematic review of the concept and clinical applications of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Orthopaedics. *SICOT J.* 2017;3:17.
 72. Friedenstein AJ, Piatetzky S II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol.* 1966;16: 381-390.
 73. Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, Jaiswal R K, Douglas R, Mosca J D, ... & Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999; 284:541: 143-147.
 74. Chahla J, Mannava S, Cinque ME, Geeslin AG, Codina D, LaPrade RF. Bone Marrow Aspirate Concentrate Harvesting and Processing Technique. *Arthrosc Tech.* 2017;6(2):e441-e445.
 75. Alvarez-Viejo M, Menendez-Menendez Y, Blanco-Gelaz MA, Ferrero-Gutierrez A, Fernandez-Rodriguez MA, Gala J, et al. Quantifying Mesenchymal Stem Cells in the Mononuclear Cell Fraction of Bone Marrow Samples Obtained for Cell Therapy. *Transplantation Proceedings.* 2013;45:434-9.
 76. Madry H, Gao L, Eichler H, Orth P, Cucchiari M. Bone Marrow Aspirate Concentrate-Enhanced Marrow Stimulation of Chondral Defects. *Stem Cells Int.* 2017;1609685.
 77. Cottom JM, Plemmons BS. Bone Marrow Aspirate Concentrate and Its Uses in the Foot and Ankle. *Clin Podiatr Med Surg.* 2018;35(1):19-26.
 78. Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findin-

- gs to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(8):1717-29.
79. Pagani S, Borsari V, Veronesi F, Ferrari A, Cepollaro S, Torricelli P, Filardo G, Fini M. Increased chondrogenic potential of mesenchymal cells from adipose tissue versus bone marrow-derived cells in osteoarthritic in vitro models. *J Cell Physiol.* 2017;232:1478–1488.
80. Turner L, Knoepfler P. Selling stem cells in the USA: assessing the direct-to-consumer industry. *Cell Stem Cell.* 2016;19:154–157.
81. Song L, Tuan RS. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *FASEB J.* 2004;18:980–982.
82. Jarocha D, Lukasiewicz E, Majka M. Advantage of mesenchymal stem cells (MSC) expansion directly from purified bone marrow CD105+ and CD271+ cells. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008;46(3):307-14.
83. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7.
84. Kon, E., Di Matteo, B., Delgado, D., Cole, B. J., Dorotei, A., Dragoo, J. L. Sánchez, M. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020 Dec; 20(12):1447-1460.

Innovazioni tecnologiche nel trattamento del dolore muscoloscheletrico

■ INTRODUZIONE

Il dolore cronico muscoloscheletrico colpisce milioni di persone nel mondo e ne rappresenta una delle principali cause di disabilità. Spesso le terapie farmacologiche e non farmacologiche a disposizione non sono sufficientemente efficaci per affrontare e gestire adeguatamente questa condizione. La necessità di una terapia efficace anche a medio-lungo termine ha portato negli ultimi tempi ad una ricerca e ad uno sviluppo di nuove tecnologie per la medicina del dolore. La recente implementazione delle tecnologie di telemedicina e teleconsulto, offrono nuove possibilità di migliorare fortemente la qualità dell'assistenza sanitaria; inoltre, grazie ai nuovi algoritmi di intelligenza artificiale si stanno studiando e mettendo a punto anche nel nostro Paese nuove terapie digitali e nuove *app* su sistemi talvolta indossabili per la gestione del dolore cronico, in cui il paziente diventa protagonista del suo percorso clinico.

Il rapido sviluppo di sistemi basati sull'intelligenza artificiale sta rivoluzionando la sanità, grazie alla possibilità di analizzare una enorme quantità di dati in modo rapido e preciso e consentire di applicare modelli predittivi per diagnosi più rapide e per una migliore scelta dei percorsi clinici e dei trattamenti a cui i pazienti possono essere sottoposti.

Inoltre, se la realtà virtuale era stata inizialmente sviluppata prevalentemente a fini ludici, oggi si stanno studiando le sue applicazioni in diversi campi, dalla psicologia alle neuroscienze, dalla chirurgia alla gestione del dolore acuto e cronico. Infatti nelle situazioni in cui il dolore cronico diventa difficile e i meccanismi fisiologici di modulazione risultano talmente alterati e complessi da condizionare la sua percezione al punto da ritenere

fino a pochi mesi fa una condizione dolorosa intrattabile, oggi si stanno sperimentando proprio applicazioni di realtà virtuale e di realtà aumentata che secondo gli ultimi lavori internazionali sembrano ridurre efficacemente la sofferenza ed il dosaggio dei farmaci, inclusi gli oppiacei, migliorando così la qualità di vita dei pazienti. Mentre alcune di queste tecnologie hanno già dimostrato la loro efficacia in letteratura, molte sono ancora in fase di sperimentazione.

■ L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE E LE SUE APPLICAZIONI IN MEDICINA E NELLA GESTIONE DEL DOLORE

Definizione

L'Intelligenza artificiale (Artificial Intelligence-AI) è una "disciplina appartenente all'informatica che studia fondamenti teorici, le metodologie e le tecniche che consentono la progettazione di sistemi di *hardware* e sistemi di programmi *software* capaci di fornire all'elaboratore elettronico prestazioni che, ad un osservatore comune, sembrerebbero essere di pertinenza esclusiva dell'intelligenza umana" (Marco Somalvico-fondatore della Associazione Italiana per l'Intelligenza Artificiale-1987).

Si tratta di una tecnologia modellata sulla base della rete neurale del cervello che utilizza più livelli di informazione (tra cui algoritmi, corrispondenza di schemi, regole, *deep learning* e *cognitive computing*) per imparare ad interpretare i dati.

Tra le principali funzioni dell'intelligenza artificiale ricordiamo la possibilità di archiviazione di dati in *cloud*, analisi di *big data*, *problem solving* e apprendimento automatico (*machine learning*), funzioni applicabili alla robotica e alla bio-robotica (Fig. 1).

Utilità dell'AI in medicina

L'intelligenza artificiale può rappresentare un potente strumento al servizio della medicina moderna ed in parte già lo è. Le sue applicazioni infatti si stanno moltiplicando in tutti gli ambiti, dalla diagnostica alla chirurgia, dallo sviluppo dei farmaci alla riabilitazione e sono destinate a crescere.

Solo nel settore dell'imaging medico si calcola che il mercato dell'AI registrerà una crescita del 30% all'anno fino al 2025, grazie al miglioramento della potenza di calcolo, agli algoritmi di apprendimento e alla disponibilità di set di dati sempre più grandi.

Negli ultimi anni, in cui abbiamo assistito alla pandemia da COVID 19, un fattore trainante è stato, ad esempio, l'adozione di tecnologie di intelligenza artificiale da parte di aziende farmaceutiche e biotecnologiche in tutto il mondo per accelerare processi di sviluppo di vaccini o farmaci contro il COVID.

Gli strumenti utilizzati in medicina ed abilitati all'AI possono identificare relazioni significative nei dati non elaborati e possono essere applicati in quasi tutti i campi della medicina, tra cui lo sviluppo di farmaci, le decisioni sui percorsi clinici e sui tratta-

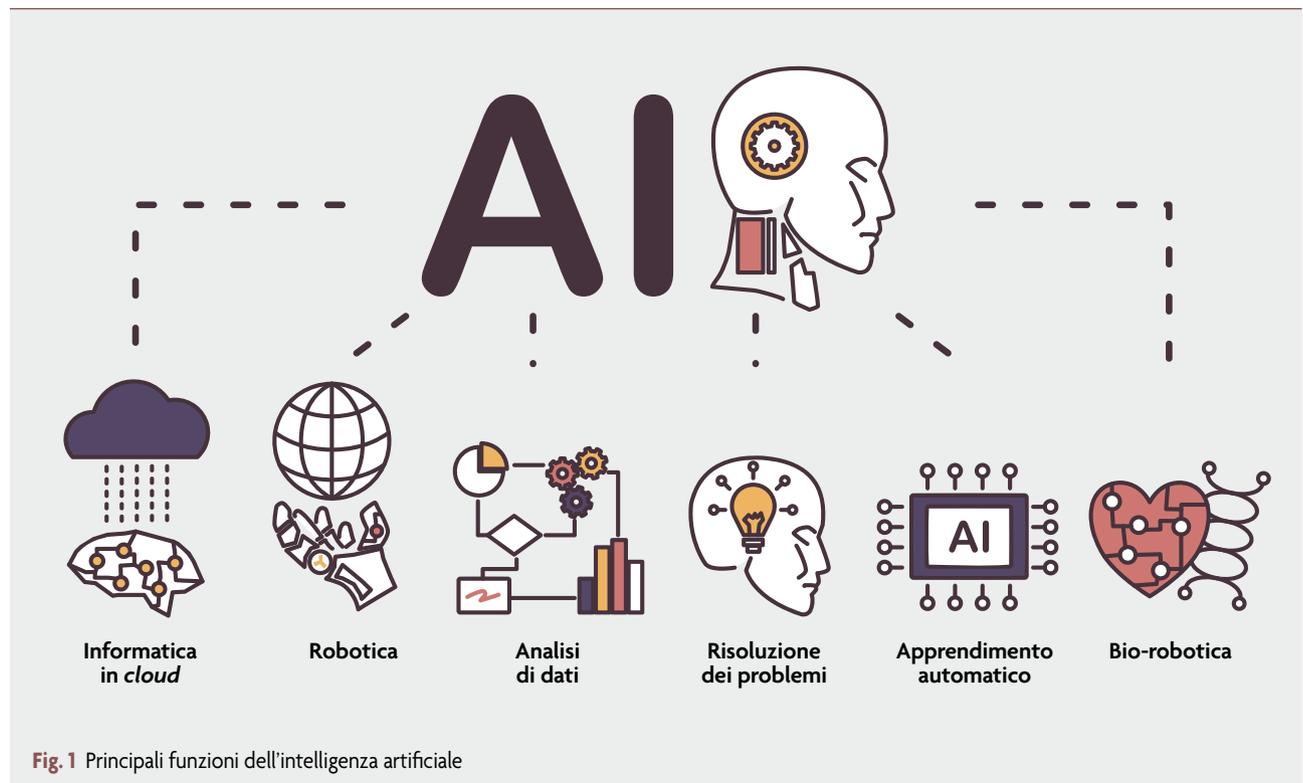
menti, le strategie organizzative.

Con l'AI i professionisti sanitari possono affrontare problemi complessi la cui soluzione sarebbe, altrimenti, difficile e impegnativa in termini di tempo o comunque meno efficace.

L'AI può rappresentare una preziosa risorsa per i medici specialisti, permettendo loro di utilizzare al meglio le proprie competenze e fornire valore all'interno dell'ecosistema sanitario.

Gli strumenti abilitati all'AI possono estrarre informazioni rilevanti da grandi quantità di dati e generare intuizioni (*insight*) utilizzabili che potrebbero essere applicate in molti campi, anche per supportare le decisioni di cura.

Per quanto riguarda le esigenze degli utenti, l'AI può cercare e presentare dati per aiutare le persone a trovare più facilmente le informazioni utili alla propria salute. Gli strumenti di AI possono effettuare infatti ricerche nei dati clinici strutturati e non strutturati per ricostruire in modo pertinente la storia del paziente. A scopo di ricerca l'AI può individuare gli schemi e aiutare i ricercatori a creare gruppi di pazienti dinamici per studi e sperimentazioni cliniche.



Applicazioni dell'AI in medicina

Prima che l'AI iniziasse ad essere applicata alle informazioni mediche negli anni 2000, i modelli predittivi nell'assistenza sanitaria potevano considerare solo variabili limitate in dati sulla salute puliti e ben organizzati.

Negli ultimi decenni, l'Intelligenza Artificiale (AI) ha rivoluzionato il settore sanitario grazie a strumenti computazionali innovativi in grado di supportare e persino sostituire l'intelligenza umana in alcuni compiti specifici⁽¹⁾. A causa dell'enorme quantità di dati e del sempre crescente utilizzo dell'elaborazione digitale nella pratica clinica, l'impiego dell'AI nella ricerca medica è stato sempre più indagato in diversi studi⁽²⁾. In effetti, è stato dimostrato che i sistemi basati sull'intelligenza artificiale eseguono la segmentazione automatica e l'estrazione dei dati da set di dati radiologici⁽³⁾, nonché per supportare la diagnosi, il trattamento e la valutazione dei risultati in diversi campi, inclusa la chirurgia della colonna vertebrale⁽²⁾.

L'uso dell'AI nella chirurgia della colonna vertebrale è stato sfruttato per diversi compiti, tra cui la segmentazione delle strutture spinali⁽⁴⁾, l'identificazione di dischi degenerati⁽⁵⁾, il rilevamento di fratture vertebrali⁽⁶⁾, la classificazione delle curve scoliotiche⁽⁷⁾ e altro.

Oggi, i sofisticati strumenti di *machine learning* che utilizzano le reti neurali artificiali per capire relazioni estremamente complesse o le tecnologie di *deep learning*, hanno dimostrato di supportare e a volte di superare le capacità umane nello svolgimento di alcune attività mediche. I sistemi di AI sono progettati per affrontare i dati complessi che sono stati generati dalla moderna assistenza clinica.

Di grande importanza è inoltre l'applicazione dell'AI alla **diagnostica predittiva**: attraverso l'utilizzo e l'interpretazione dei dati, si possono cogliere i primi segnali di alcune malattie per aiutare i medici a fare diagnosi più accurate, con l'obiettivo di ridurre gli errori e sviluppare metodi per il trattamento medico individualizzato. L'analisi predittiva dell'intelligenza artificiale è stata utilizzata per esempio per ridurre le riammissioni ospedaliere dopo un intervento chirurgico o per prevedere alcune infezioni batteriche gravi. Un contributo sempre più determinante è quello che

l'AI offre anche alla cosiddetta “**medicina di precisione**”, che sta emergendo sempre di più come medicina del futuro. Il *machine learning* permette infatti di sviluppare modelli predittivi individualizzati, con la possibilità anche di personalizzare le cure anziché usare un approccio unico.

Importanza dell'AI in medicina

Le tecnologie di AI possono aiutare quindi a dare un senso alla enorme quantità di dati clinici, alla letteratura medica e ai dati sulla popolazione per prendere decisioni consapevoli, eliminando gli elementi di disturbo.

L'AI può quindi fornire elementi che consentano ai professionisti sanitari di ampliare la loro visione interpretando rapidamente miliardi di dati (sia di testo che di immagini) per identificare informazioni contestualmente rilevanti per i singoli pazienti (Fig.2).

È noto che l'affaticamento può generare l'errore umano, che dal punto di vista del rischio clinico non può essere completamente eliminato. I software di AI, non soffrendo di affaticamento, distrazioni, sbalzi di umore, possono elaborare enormi quantità di dati con incredibile velocità e precisione.



Fig. 2 Rappresentazione dell'AI come contributo all'intelligenza umana.

Inoltre tali algoritmi possono identificare più facilmente le malattie: individuano anomalie nelle immagini mediche, come le risonanze magnetiche o le TAC. Non meno importante è il risparmio di tempo che l'automazione con l'AI consente al medico, che può dedicare meno tempo all'inserimento dei dati e al lavoro di scrivania e più tempo al rapporto con il paziente.

In termini di riduzione dei costi, l'AI può aiutare a selezionare quali pazienti/individui sono idonei ad entrare nei programmi di assistenza sanitaria o nei servizi di assistenza sociale.

Ruolo dell'AI nel dolore cronico

L'intelligenza artificiale può trovare applicazioni nella gestione delle patologie dolorose: nell'ambito del dolore muscoloscheletrico, si sta studiando la sua applicazione ad esempio nella lombalgia cronica⁽⁸⁾.

La lombalgia (*Low Back Pain* - LBP) è causata principalmente dalla degenerazione del disco intervertebrale, che rappresenta la principale causa di disabilità nel mondo, con un enorme impatto sulla qualità della vita dei pazienti e sulle condizioni socioeconomiche e lavorative⁽⁹⁾.

La diagnosi e il trattamento del mal di schiena spesso richiedono un approccio multidisciplinare che coinvolge l'acquisizione di immagini radiologiche, questionari di valutazione dei risultati riportati dal paziente e "misurazioni angolari e lineari". Pertanto, la decisione finale è spesso guidata dall'elaborazione di più dati utilizzando un approccio algoritmico^(10,11). La diagnosi assistita da computer (CAD) è un campo dell'intelligenza artificiale che utilizza metodi di apprendimento automatico per analizzare in modo specifico sia i dati di *imaging* che quelli non di *imaging*, al fine di classificare le condizioni dei pazienti e supportare i medici nella formulazione di una diagnosi corretta⁽¹²⁾. Pur essendo stati inizialmente adottati per la diagnosi del carcinoma mammario⁽¹²⁾, i sistemi CAD sono ora utilizzati in diversi campi, tra cui ad esempio il rilevamento dell'osteoporosi⁽¹³⁾, l'individuazione di polipi durante la colonscopia⁽¹⁴⁾ e molti altri.

Le applicazioni di diagnosi assistita da *computer* al LBP sono numerose e coinvolgono diverse fonti di dati (ad esempio, risonanza magnetica per immagini

e tomografia computerizzata) sensori di superficie e misurazioni elettrofisiologiche⁽⁸⁾.

La diagnosi di anomalie del disco può essere facilmente eseguita da un professionista esperto, anche se caratterizzata da una notevole variabilità tra gli esperti. Alomari et al.⁽¹⁵⁾ riportano che "c'è una variabilità inter- e intra-osservatore superiore al 50% nell'interpretazione della risonanza magnetica (RMN) che indica la necessità di meccanismi standardizzati nella sua refertazione". Questo aspetto può essere automatizzato nei sistemi di intelligenza artificiale incentrati specificamente sulla *Computer Vision*, con risultati incoraggianti da studi preliminari.

Il vantaggio principale dei sistemi CAD è quello di eseguire più attività su grandi set di dati con un risultato definito con un alto grado di accuratezza rispetto alla controparte umana (Fig. 3).

Tuttavia, il vero valore aggiunto dell'AI nei sistemi CAD è quello di combinare diverse informazioni (dati demografici, misure degli esiti riferiti dai pazienti, note cliniche, dati radiologici, ecc.) al fine di prevedere meglio una diagnosi specifica e migliorare gli esiti dei pazienti. Tutti questi aspetti sono stati recentemente esaminati da Mallow et al.⁽¹⁶⁾. In breve, sebbene i medici ottengano punteggi di precisione elevati in alcuni compiti semplici come il rilevamento del rigonfiamento del disco, i modelli AI ottengono risultati molto simili riducendo il tempo di diagnosi, oltre a escludere la variabilità inter e intra-osservatore. Inoltre, la diagnosi di alcune malattie è ancora impegnativa per i medici e può effettivamente essere aiutata e migliorata dall'AI. In una recente revisione sistematica italiana⁽⁸⁾, la maggior parte degli studi inclusi si è concentrata sulla classificazione, attraverso la quale i sistemi di intelligenza artificiale sono in grado di assegnare un valore numerico a qualsiasi campione di input all'interno di un numero finito di classi predeterminate. La risonanza magnetica lombare è stata la principale fonte di input nella maggior parte degli studi. I sistemi CAD studiati sono stati in grado di diagnosticare la degenerazione del disco intervertebrale con un'accuratezza dell'86-92,8%^(5,17,18,19).

Lewandrowski et al.⁽²⁰⁾ hanno addestrato reti neurali profonde con un set di dati e lo hanno implementato



Fig. 3 Rappresentazione della funzione dei sistemi CAD sull'analisi di big data.

con un modulo di elaborazione del linguaggio naturale (NLP) in grado di eseguire una sorta di refertazione di routine per ogni livello del disco, raggiungendo un'accuratezza dell'81% per la diagnosi di stenosi foraminale, 86,2% per stenosi centrale e 85,2% per ernia del disco. Inoltre, altri studi hanno mostrato sistemi CAD in grado di rilevare e valutare la stenosi del canale centrale e la stenosi del recesso foraminale e laterale, con un accordo inter-lettore quasi perfetto o almeno significativamente elevato^(21,22,23).

Jamaludin e colleghi hanno sviluppato un sistema in grado di segmentare vertebre e di identificare restringimenti del disco, alterazioni midollari, difetti della placca terminale, spondilolistesi, stenosi del canale centrale, nonché eseguire la classificazione di Pfirrmann, con tassi di accuratezza che vanno dal 70,1% al 95,4%. Inoltre, questo modello può contrassegnare direttamente le anomalie del disco e delle vertebre sotto forma di mappe di calore, vale a dire "punti caldi delle prove"⁽²⁴⁾.

In uno studio di Ketola e colleghi⁽²⁵⁾, un sistema di apprendimento automatico ha mostrato punteggi di accuratezza, specificità e sensibilità >80% nel classifica-

re i pazienti come sintomatici o non sintomatici sulla base dei cambiamenti degenerativi correlati al LBP. Tuttavia, l'elevata incidenza di falsi positivi (soggetti asintomatici con alterazioni degenerative del disco) ha avuto un impatto significativo sulle prestazioni di precisione del sistema.

Ricordiamo che le applicazioni di AI per CAD non si limitano alle immagini radiologiche della colonna vertebrale. L'uso dell'AI è stato sfruttato anche nella diagnosi di LBP da dati clinici.

Già nel 1988 uno studio preliminare di Mathew et al.⁽²⁶⁾ aveva dimostrato che l'AI era in grado di superare i medici nella diagnosi differenziale di LBP, sciatalgia o altre patologie spinali.

Lee et al.⁽²⁷⁾ hanno sviluppato un sistema in grado di prevedere l'intensità del LBP basato sull'integrazione dei dati cerebrali (fMRI) e della variabilità della frequenza cardiaca. Il modello ha dimostrato di anticipare l'esacerbazione del LBP nei pazienti che mostrano un aumento del flusso sanguigno cerebrale nel talamo, nella corteccia cingolata prefrontale e posteriore e un aumento della variabilità della frequenza cardiaca con un'accuratezza del 92,5%.

Inoltre, i sistemi di intelligenza artificiale proposti da Chae⁽²⁸⁾ e Cho⁽²⁹⁾ sono stati in grado di calcolare automaticamente diversi parametri spinopelvici predittivi della deformità della colonna lombare utilizzando i raggi X lombari in modo molto accurato.

Diversamente, Fortin e colleghi sono stati gli unici ad analizzare la composizione del muscolo paraspinale in pazienti con LBP, raggiungendo un coefficiente di affidabilità intra-valutatore di 0,95-0,99⁽³⁰⁾.

Complessivamente la maggior parte degli studi più recenti ha mostrato un alto grado di accuratezza e conformità con le tecniche convenzionali, aprendo nuove prospettive nella diagnosi e nel trattamento del LBP, oltre a migliorare le attività che richiedono tempo e fornire nuove informazioni da dati altrimenti inutilizzati.

L'implementazione dei sistemi di AI in sanità, in particolare in termini di strumenti che implicano una ripercussione clinica diretta nella formulazione di diagnosi o decisioni cliniche, sta indubbiamente determinando un cambio di paradigma, con notevoli problemi etici e normativi⁽²⁾. In particolare, anche se apparentemente autonomi, tali sistemi devono essere sempre accompagnati dal giudizio dei clinici in merito all'iter diagnostico. Inoltre, occorre prestare particolare attenzione considerando l'enorme quantità di dati personali utilizzati per addestrare i sistemi di intelligenza artificiale al fine di evitare la divulgazione involontaria di informazioni private. Sarà dunque necessario considerare e normare la raccolta e l'analisi dei dati sia dal punto di vista etico che della *privacy* tenendo conto che l'uso di AI e CAD può effettivamente migliorare il processo diagnostico e di conseguenza gli esiti dei pazienti.

Nell'ambito delle valutazioni cliniche sul dolore, lo studio di Sankaran e al.⁽³¹⁾ conclude che l'AI e il ML (*machine learning*) possono distinguere tra controlli sani e persone con vari tipi di dolori, stratificando i dati da scale del dolore auto-compilate. Quindi l'AI può essere utilizzata per confrontare le misure soggettive e oggettive del dolore. Questo può aiutare a differenziare le eziologie del dolore (organico vs non organico) e possibilmente scoprirne nuovi tipi. I dati risultanti possono essere utilizzati anche per sviluppare nuove classificazioni cliniche per il dolore.

I metodi tradizionali di valutazione del dolore hanno limitazioni significative a causa dell'elevata variabilità nei punteggi di intensità riportati dai pazienti e nella percezione da parte di individui diversi. C'è bisogno di metodi di rilevamento e riconoscimento del dolore generalizzati e automatici. In una autorevole review statunitense⁽³¹⁾ vengono analizzati i metodi di *machine learning* (ML) e *deep learning* (DL) all'avanguardia in questo campo, nonché le tecniche di gestione del dolore.

Gli autori concludono che la maggior parte degli studi più recenti si è concentrata sui compiti di classificazione mentre pochissimi hanno esplorato la diagnosi e la gestione del dolore. L'utilizzo delle tecniche di *machine learning* (ML) come strumenti di supporto per i clinici ha un immenso potenziale nel campo della gestione del dolore.

L'analisi dell'immagine facciale, ad esempio, apre la strada a un sistema decisionale automatizzato per la valutazione del dolore^(33,34,35,36,37,38,39) fornendo un modo oggettivo per la sua valutazione attraverso il riconoscimento delle espressioni facciali. Questo tipo di analisi riduce le distorsioni date dalla percezione dell'osservatore, basate su manifestazioni tradizionali del dolore⁽³³⁾.

L'intelligenza artificiale può anche essere usata per pronosticare la risposta del dolore al trattamento. Sapere chi probabilmente sarà maggiormente responsivo al trattamento rispetto a chi potrebbe non esserlo può aiutare a personalizzare il piano di trattamento. Dobbiamo inoltre considerare che le cartelle cliniche elettroniche stanno diventando uno standard internazionale: è quindi possibile elaborare volumi elevati di dati per studiare correlazioni finora non considerate, prevedendo addirittura la probabilità di un paziente di manifestare dolore nel futuro.

L'AI per la rilevazione del dolore mediante dispositivi indossabili

I dati fisiologici sono diventati un altro tipo di *input* per la valutazione del dolore con l'AI⁽³²⁾. I dati fisiologici collegati in algoritmi possono essere raccolti attraverso parametri vitali del paziente^(40,41,42,43). I dispositivi indossabili hanno visto un picco nell'u-

tilizzo dovuto alla loro efficacia in termini di facilità d'uso e costanza nella raccolta di dati in tempo reale e anche in termini di costi (Fig. 4).

Susam et al⁽⁴⁴⁾ hanno dimostrato che l'identificazione del dolore potrebbe essere eseguita con precisione utilizzando un singolo sensore indossabile. Questa semplicità si traduce in velocità ed efficienza nella valutazione del dolore.

Abdollahi et al⁽⁴⁵⁾ hanno raccolto dati di movimento attraverso un dispositivo indossabile situato sul tronco di pazienti affetti da lombalgia classificandoli in alto, moderato e basso rischio. Il dispositivo ha permesso la distribuzione dei pazienti in diverse sessioni di fisioterapia in base alle loro categorie di rischio, che alla fine ha influito sul grado di recupero.

La tecnologia ci offre l'opportunità di farci aiutare anche a mettere da parte le abitudini più dannose: se sviluppata in modo non invasivo ed intelligente, può rappresentare un prezioso alleato per il nostro benessere. Esistono per esempio dispositivi indossabili che monitorano costantemente la postura per migliorarla utilizzando il *biofeedback* per tracciare la postura dell'utente, erogando una vibrazione quando inizia ad assumere una postura scorretta.

■ LE TERAPIE DIGITALI E LE APPLICAZIONI MOBILI NEL DOLORE MUSCOLOSCELETRICO

Terapie digitali

La medicina digitale offre ai pazienti e agli operatori sanitari strumenti intelligenti e accessibili per affrontare un'ampia gamma di condizioni attraverso misurazioni di alta qualità, sicure ed efficaci e interventi basati sui dati. Come disciplina, la medicina digitale racchiude sia un'ampia competenza professionale che responsabilità riguardanti l'uso di questi strumenti digitali.

Il futuro della medicina digitale comporta l'evoluzione dei sistemi basati sull'Intelligenza Artificiale (AI) che possono consentire l'acquisizione e la diffusione di informazioni in possibili formati come i seguenti:

- flussi di dati: i dati possono arrivare in minuti o millisecondi (ad es. monitoraggio continuo del glucosio, informazioni sulla frequenza cardiaca);
- dati algoritmici: risultati prodotti da algoritmi eseguiti su grandi campioni di dati (ad esempio, sequenziamento genomico);
- dati algoritmici condivisi dalla macchina: un algoritmo condivide un risultato digitale (esiste un con-

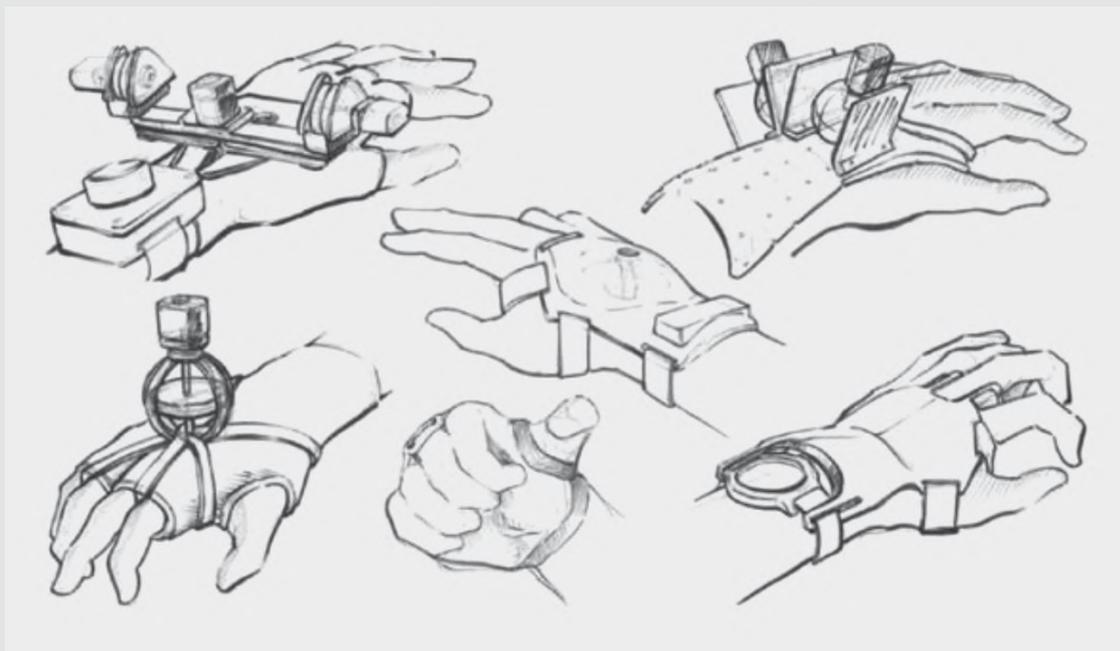


Fig. 4 Illustrazione della progettazione di dispositivi indossabili.

testo limitato per consentire a un essere umano di correggere i falsi positivi/negativi in tempo reale). I prodotti della medicina digitale possono essere utilizzati indipendentemente o insieme a prodotti farmaceutici, biologici, dispositivi o altri prodotti per ottimizzare la cura del paziente e i risultati sanitari.

La cura farmacologica del dolore può portare talvolta a risultati non ottimali.

Le terapie digitali multisessione hanno dimostrato di avere successo per il dolore cronico. Per il dolore acuto e cronico, le terapie a distanza forniscono un accesso alle cure indipendente, domiciliare e su richiesta.

I servizi di *eHealth* si sono recentemente sviluppati e in molti casi sono risultati innovativi per la gestione del dolore.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha determinato l'efficacia delle tecnologie sanitarie digitali nella gestione del dolore cronico⁽⁴⁶⁾.

Nonostante vi sia poca differenza di opinione negli studi che hanno analizzato questo argomento, tutti supportano l'idea che gli interventi digitali aiutino i pazienti a gestire meglio il loro dolore.

Uno studio di Lambert et al.⁽⁴⁷⁾ del 2017 ha discusso quanto fosse efficiente fornire programmi di esercizi domiciliari utilizzando un'applicazione insieme a messaggi di testo e telefonate per rispondere a una domanda pratica sull'efficacia di un "insieme" di interventi erogati tramite tecnologia, a confronto con l'utilizzo di dispense cartacee.

Un altro studio di Bennell et al.⁽⁴⁸⁾ ha affermato che gli approcci tradizionali utilizzati dai fisioterapisti per somministrare l'esercizio ai pazienti con disturbi muscoloscheletrici, rispetto a un quadro di programmazione degli esercizi basato sul web accessibile al pubblico, hanno portato a un migliore controllo dei sintomi.

Rutledge et al.⁽⁴⁹⁾ hanno confrontato gli effetti della CBT (terapia cognitivo-comportamentale) fornita per telefono per la gestione del dolore con quelli della terapia di supporto che fundamentalmente comporta l'educazione utilizzando libri di testo standard, l'ascolto attivo e il mantenimento dei farmaci attuali e della pratica terapeutica.

Altri studi⁽⁵⁰⁾ hanno valutato l'efficacia di un programma interattivo online rispetto a un gruppo di controllo.

L'uso delle tecnologie digitali nella gestione del dolore si sta dimostrando efficace nell'aumentare la compliance e la fiducia nell'utilizzo dell'intervento tecnologico, migliorando sia l'intensità del dolore che la qualità del sonno.

Applicazioni mobili per il dolore cronico

L'uso di tecnologie cognitive come quelle basate sull'intelligenza artificiale, nel fornire cure personalizzate, sulla base delle prove disponibili, è quindi una proposta interessante per la medicina del dolore.

Le *app* che consentono l'intervento precoce e il monitoraggio potrebbero iniziare a spostare la pratica medica dal trattamento alla prevenzione e all'intervento precoce.

Nonostante il peso globale del dolore cronico sia molto elevato, con tassi di prevalenza che già nel 2013 erano compresi tra il 19% e il 37%⁽⁵¹⁾, la gestione della malattia non è ancora molto efficace a lungo termine.

Un'ampia indagine traslazionale su pazienti con dolore cronico suggerisce un tasso di remissione di circa il 50% dopo un anno con un tasso di non recupero fino al 78%⁽⁵²⁾. Una recente revisione sistematica ha suggerito che circa i due terzi delle persone con lombalgia aspecifica soffrivano ancora di dolore dopo un anno⁽⁵³⁾.

Anche se sono disponibili opzioni di trattamento efficaci, come il trattamento medico conservativo, la terapia fisica, la psicoterapia o la riabilitazione multidisciplinare in contesti di cure primarie e specialistiche, per ridurre i sintomi^(54,55,56), questi trattamenti spesso sembrano adeguati solo per un breve periodo tempo con prove insufficienti per un'efficacia a lungo termine⁽⁵⁷⁾.

Grazie al considerevole aumento dell'utilizzo dei dispositivi mobili negli ultimi anni, le opzioni di trattamento basate su applicazioni dedicate al dolore, che si affiancano a quelle di uso più comune, iniziano ad essere sempre più diffuse (Fig. 5).

Tali programmi basati su *app* potrebbero consentire ai pazienti di diventare più indipendenti nella gestione del dolore al fine di prevenire le ricadute⁽⁵⁸⁾.

L'uso di un'*app*, quindi, potrebbe essere utile, in particolare in ambito ambulatoriale per la gestione del dolore⁽⁵⁹⁾. Tali programmi digitali sono convenienti e facili da implementare nella gestione del dolore cro-

presente soprattutto in paesi come l'America e la Germania. La Cina sembra essere attualmente l'unico paese in Asia ad aver condotto uno studio per valutare l'uso delle applicazioni DM tra i pazienti con dolore cronico. Esiste tuttavia una mancanza di uniformità tra le valutazioni utilizzate all'interno delle applicazioni, che nella maggior parte dei casi sembrano non essere specifiche per un particolare gruppo di pazienti. Spesso gli studi non riportavano condizioni sottostanti o se il dolore aveva una diagnosi clinica.

Pertanto, non è sempre facile dimostrare che gli utenti abbiano un vero beneficio clinico dal loro utilizzo. Ciò suggerisce che ci sono pochi dati quantificabili per fornire una conclusione completa in termini di generalizzabilità e fattibilità di queste applicazioni a livello globale.

Le applicazioni mobili sono comunque cresciute rapidamente per supportare la gestione dei disturbi dolorosi come l'emicrania, il mal di schiena e la fibromialgia offrendo componenti educativi, piattaforme di esercizi, tecniche di rilassamento e opzioni basate sulla consapevolezza, solo per citarne alcuni. Queste opzioni forniscono *feedback* e consentono il coinvolgimento e l'adesione degli utenti. Questo potrebbe spiegare perché le applicazioni mobili hanno dimostrato risultati migliori rispetto ad altre applicazioni DM nella gestione del dolore cronico. Un altro aspetto da considerare è l'inclusione di questi set di dati per mantenere un approccio strutturato al fine di fornire un'effettiva continuità dell'erogazione dell'assistenza. Le prove che coinvolgono applicazioni DM che incorporano algoritmi clinici basati sull'intelligenza artificiale per migliorare la valutazione del dolore e degli esiti nei pazienti con dolore neoplastico, sembrano incoraggianti⁽⁷⁰⁾.

Solem et al. colleghi hanno riferito che i partecipanti adulti erano favorevoli all'utilizzo di interventi di autogestione basati sul DM per la gestione del dolore cronico⁽⁷¹⁾. I pazienti hanno ritenuto che l'accessibilità, l'usabilità e la personalizzazione fossero vitali per gli strumenti DM e hanno suggerito che questi dovrebbero essere ulteriormente sviluppati per distrarli dal dolore, indipendentemente dall'intensità del sintomo e dalla capacità cognitiva.

Nell'era del COVID-19, gli studi clinici digitali si sono dimostrati altamente efficaci e preziosi per la continuità della ricerca clinica. Gli studi clinici tradizionali hanno dimostrato la validità, l'accettabilità e la sostenibilità degli interventi, mentre gli studi clinici digitali potrebbero sfruttare le tecnologie per coinvolgere e riportare misurazioni specifiche dello studio, associate agli interventi testati ad un costo inferiore⁽⁷⁰⁾.

La concettualizzazione degli studi clinici digitali per la medicina del dolore potrebbe avere ulteriori vantaggi, soprattutto per i pazienti che potrebbero segnalare quotidianamente episodi di dolore sugli applicativi per smartphone.

Ciò consentirebbe ai medici di migliorare la loro valutazione utilizzando l'analisi digitale per progettare al meglio i percorsi clinici per i pazienti.

Inoltre i set di dati aggregati che si ottengono grazie all'utilizzo delle *app* possono essere utilizzati per promuovere la ricerca clinica in medicina del dolore.

I risultati degli studi che hanno analizzato l'efficacia delle *app* per la gestione del dolore cronico muscolo-scheletrico indicano che le applicazioni mobili possono quindi essere utili per ridurre il dolore, soprattutto a lungo termine.

Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per indagare su quali programmi funzionano meglio e per quale popolazione.

■ LA REALTÀ VIRTUALE E LA SUA UTILITÀ NEL DOLORE CRONICO

Definizione

L'idea di coinvolgere i cinque sensi di una persona immergendola nel vivo dell'azione, che si svolge in un ambiente simulato, non è un concetto nuovo.

La **Realtà Virtuale** (*Virtual Reality-VR*), termine introdotto già nel 1989 da *Jaron Lanier* rappresenta un ossimoro che accosta l'esistenza oggettiva "reale" ad una "virtuale" non realmente esistente. Essa consiste nella simulazione all'elaboratore di una situazione reale con la quale il soggetto umano può interagire, a volte per mezzo di interfacce non convenzionali, estremamente sofisticate, quali occhiali (**visori**) e caschi su cui viene rappresentata la scena e vengono riprodotti i suoni; spesso vengono utilizzati anche guanti dotati

di sensori per simulare stimoli tattili e per tradurre i movimenti in istruzioni per il *software*. Simili tecniche sono usate, tra l'altro, nei videogiochi, nell'addestramento militare dei piloti, nella modellistica di sistemi microscopici o nello studio delle proprietà delle biomolecole. Il fine della realtà virtuale è simulare un ambiente reale per mezzo di tecnologie elettroniche, sino a dare a chi la sperimenta l'impressione di trovarsi realmente immerso in quell'ambiente.

La **Realtà Aumentata** (*Augmented Reality-AR*) si basa sull'ampliamento o sull'integrazione della realtà circostante con immagini generate al computer, che modificano l'ambiente originario senza influire sulle possibilità di interazione.

La distinzione tra VR e AR è peraltro artificiosa: la realtà mediata, infatti, può essere considerata come un continuo, nel quale VR e AR si collocano adiacenti e non sono semplicemente due concetti opposti.

Cenni storici

Già dalla metà del XX secolo, Morton Heilig, parlò del cosiddetto "cinema esperienza" (*Experience Theater*) che poteva immergere lo spettatore nell'azione che si svolgeva sullo schermo, coinvolgendo tutti i sensi in maniera realistica; egli costruì un prototipo, denominato *Sensorama*, nel 1962, che proiettava cinque film che coinvolgevano la vista, l'udito, l'olfatto e il tatto dello spettatore. Il *Sensorama* era un dispositivo meccanico costruito prima dei computer digitali, che funziona ancora oggi.

Nel 1968 Ivan Sutherland, creò quello che è considerato il primo visore. Era primitivo sia in termini di interfaccia utente sia di realismo.

Il primo dispositivo che possa essere considerato di realtà virtuale è stato l'*Aspen Movie Map* realizzato sotto forma di *software* nel 1977. Il principale scopo di questo simulatore era ricreare virtualmente Aspen, cittadina del Colorado; agli utenti era concesso di camminare per le vie in modalità estate, inverno e in modalità poligonale.

La nascita del termine *Virtual Reality* (VR), risale al 1989, anno in cui Jaron Lanier, uno dei pionieri in questo campo, fondò la VPL Research (*Virtual Programming Languages*, "linguaggi di programmazione virtuale").

Negli anni novanta, il termine *realtà virtuale* è stato poi eccessivamente utilizzato fino a produrre l'effetto opposto e a cadere in disuso; ma negli ultimi anni il concetto di VR è stato rivalutato anche alla luce delle sue possibili diverse applicazioni, tanto che il mercato di AR/VR ammonta a più di un miliardo di dollari e si prevede che continuerà a crescere entro pochi anni.

Caratteristiche della VR

Attraverso la manipolazione di tre variabili (*spazio, tempo e interazione*) e la disponibilità di un'interfaccia grafica, è possibile creare una dimensione caratterizzata da un forte senso di realtà, per cui il soggetto crede di trovarsi in quel mondo e di potervi interagire. Questa semplice descrizione riassume già le due principali caratteristiche dell'ambiente virtuale:

- 1. la percezione di essere davvero in quel mondo.** Tale sensazione è amplificata dall'utilizzo di strumentazioni apposite: un *software* in grado di riprodurre ambienti 3D, un visualizzatore per la realtà virtuale, sistemi audio integrati che offrono il supporto al *surround*;
- 2. la possibilità di interagire con movimenti di corpo, testa e arti aumentando la sensazione di potersi impadronire di quella dimensione.** Ad esempio strumenti (*cyber-gloves*, arti virtuali, *joypad*, ecc.) che permettono all'utente di toccare, spostare, manipolare o apportare modifiche agli oggetti virtuali come fossero reali.

Classificazione della VR e AR

A seconda del grado di immersione e coinvolgimento, si distinguono tre tipi di VR:

- 1. Realtà Virtuale Immersiva (RVI).** È accompagnata da una forte sensazione di immersione nello spazio esplorabile visivamente, grazie alla possibilità di interagire con gli oggetti raffigurati virtualmente.
- 2. Realtà Virtuale Non Immersiva (desktop RV).** Non suscita una sensazione di coinvolgimento poiché l'ambiente creato non viene percepito come reale.
- 3. Augmented Reality (AR).** Permette di sovrapporre le immagini generate dal computer a quelle reali aumentandone il contenuto informativo.

Effetti collaterali

La VR e la AR, non essendo sostanze biologiche, non provocano reazioni avverse dirette, ma tra gli effetti collaterali si ricorda la cinetosi, ovvero un disturbo neurologico che alcuni individui provano in seguito a spostamenti ritmici o irregolari del corpo durante un moto (ad esempio in altalena, su di una giostra o durante viaggi con mezzi di trasporto come nave, automobile, aereo).

Applicazioni della VR e AR in medicina

In generale, i campi di applicazione della VR in ambito medico sono principalmente:

- la **riabilitazione** motoria e cognitiva;
- la **terapia** di disturbi psichiatrici;
- l'**apprendimento** in un contesto di simulazione.

In questi contesti, la costruzione di un mondo virtuale in cui il soggetto può avere il controllo si rivela particolarmente efficace.

Ruolo della VR nel dolore cronico

Le tecnologie basate sulla realtà virtuale (VR) sono considerate uno strumento terapeutico per gestire la percezione del dolore e le condizioni di salute mentale.

L'attuale trattamento del dolore cronico, comprende l'uso di farmaci, di devices impiantabili e di terapie riabilitative. Questi approcci tuttavia presentano dei limiti, per cui si rende necessario sviluppare nuove strategie per i pazienti affetti da dolore cronico.

Gli obiettivi della "riabilitazione del dolore cronico" dovrebbero includere la riduzione dei livelli di dolore, il superamento dei problemi psicologici ad esso legati e la riduzione della dipendenza dall'uso di farmaci antidolorifici.

Le continue scoperte neurobiologiche hanno generato nuove idee per lo sviluppo della riabilitazione non farmacologica, come la fisioterapia, la terapia psicologica e la chirurgia, per trattare il dolore. La semplice manipolazione psicologica, come la distrazione dell'attenzione, può ridurre significativamente l'intensità del dolore perché gli stati cognitivi ed emotivi hanno una importante influenza sulla sua percezione. La realtà virtuale (VR) è uno strumento potenzialmen-

te potente per alleviare il dolore⁽⁷²⁾. Essa può fornire agli utenti ambienti tridimensionali (3D) e stimoli multisensoriali; può produrre scenari terapeuticamente utili e consentirne un uso appropriato⁽⁷³⁾.

Ricerche recenti hanno dimostrato che la realtà virtuale è uno strumento promettente per aiutare a ridurre il dolore tra le persone sottoposte a procedure mediche⁽⁷⁴⁾, endoscopie urologiche⁽⁷⁵⁾, terapia fisica⁽⁷⁶⁾ e procedure dentistiche⁽⁷⁷⁾. Una revisione condotta da Malloy e Milling⁽⁷⁸⁾ nel 2010 ha valutato gli effetti della distrazione VR sull'alleviamento di diversi tipi di dolore. Kenney et al.⁽⁷⁹⁾ hanno condotto una meta-analisi per esaminare l'efficacia della distrazione VR nella gestione del dolore acuto e cronico. Uno studio di Scapin et al.⁽⁸⁰⁾ ha valutato gli effetti della VR nel trattamento dei pazienti ustionati. La revisione di Mallari et al.⁽⁸¹⁾ nel 2019 ha confrontato gli effetti dei trattamenti VR e non VR sulla riduzione del dolore acuto e cronico tra gli adulti. Un altro studio condotto da Indovina et al.⁽⁸²⁾ ha valutato l'uso della realtà virtuale per la gestione del dolore e dell'angoscia durante le procedure mediche. Una revisione di Pittara⁽⁸³⁾ ha valutato gli effetti della VR sulla gestione del dolore nel cancro. Una revisione sistematica condotta da Wittkopf⁽⁸⁴⁾ ha esaminato l'efficacia della realtà virtuale interattiva nella gestione della percezione del dolore acuto e cronico.

Tuttavia, gli studi inizialmente condotti sulla VR nel dolore erano limitati dalla combinazione dei risultati complessivi del dolore acuto e cronico, dall'indagine eseguita solo su alcuni tipi di dolore, dalla mancanza di valutazione degli effetti dell'intervento VR su ansia, depressione e umore e dalla mancanza di copertura di gruppi di pazienti di età diverse.

La revisione sistematica di Wong e al.⁽⁷²⁾ ha suggerito che la realtà virtuale immersiva possa fornire potenzialmente un modo per esporre i pazienti a un ambiente generato dal computer più attraente, che ha maggiori probabilità di esercitare un'influenza sulla riduzione del dolore rispetto alla realtà virtuale non immersiva. Una realtà virtuale immersiva fornisce più informazioni sensoriali che aiutano la persona ad allontanarsi dalla percezione del dolore.

Infatti, gli esseri umani hanno una capacità di atten-

zione limitata e un compito di distrazione potrebbe lasciare meno risorse cognitive disponibili per l'elaborazione del dolore⁽⁸⁵⁾.

La realtà virtuale si è inoltre rivelata efficace al pari della terapia dello specchio (*mirror therapy*) nell'alleviare il dolore da deafferentazione o da arto fantasma⁽⁸⁶⁾.

L'effetto della realtà virtuale sul dolore tuttavia non sembra essere dovuto soltanto al beneficio della distrazione, tanto che in un recentissimo studio francese⁽⁸⁷⁾ si è ipotizzato che la VR, combinata con suggestioni ipnotiche, aumentasse la **soglia del dolore**. In questo lavoro, sono stati inclusi 60 volontari sani per ricevere stimolazioni nocicettive. La prima serie di stimoli termici consisteva in 20 stimolazioni a 60°C (durata 500 millisecondi) per attivare i potenziali evocati dal calore da contatto. La seconda serie di stimoli termici consisteva in rampe (1°C/secondo) per determinare la soglia del dolore da calore. Durante l'esperimento sono stati registrati anche l'elettrocardiogramma, le risposte di conduttanza cutanea, la frequenza respiratoria e l'indice di nocicezione dell'analgesia.

Si è ottenuto un piccolo ma significativo aumento della soglia del dolore nel gruppo di pazienti sottoposti a VR rispetto al gruppo di controllo e i partecipanti hanno mostrato una chiara riduzione del loro tono simpatico autonomo.

Questo risultato, che necessiterà di ulteriori studi a supporto, conferma il fatto che la VR potrebbe agire anche con meccanismi ancora da esplorare in modo positivo sul dolore cronico ad esempio modulando la soglia di percezione dell'impulso e rendendo quindi questa condizione più sopportabile.

I risultati promettenti della realtà virtuale, in particolare la realtà virtuale immersiva, incoraggiano la sua applicazione come terapia aggiuntiva nelle pratiche cliniche.

È infatti recente l'autorizzazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense della commercializzazione di "EaseVRx", un sistema di realtà virtuale (VR) immersiva – fruibile con prescrizione medica - che utilizza la terapia cognitivo-comportamentale per ridurre il dolore lombare cronico in pazienti adulti (novembre 2021).

Dato l'effetto dannoso del trattamento farmacologi-

co, molti autori stanno inoltre proponendo l'uso della VR al posto dei metodi tradizionali di trattamento del dolore o come tecnica analgesica aggiuntiva (*rescue dose*).

In futuro sarà necessario approfondire lo studio di nuove aree applicative della VR, come un confronto degli effetti tra trattamento autosomministrato e guidato, indagini sulla popolazioni di età diverse, con patologie dolorose diverse possibilmente distinte sulla base dei meccanismi fisiopatologici e una valutazione degli effetti collaterali.

Grazie alla crescente applicazione e al continuo sviluppo delle tecnologie VR tra gli operatori sanitari, dovrebbero essere condotti più studi randomizzati controllati (RCT) per fornire prove cliniche altamente credibili sull'efficacia della VR nei pazienti con dolore cronico ed eventualmente anche su un suo effetto neurobiologico.

■ LA TELEMEDICINA

Definizione

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce, la Telemedicina come «l'erogazione di servizi di cura e assistenza, in situazioni in cui la distanza è un fattore critico, da parte di qualsiasi operatore sanitario attraverso l'impiego delle tecnologie informatiche e della comunicazione per lo scambio di informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di malattie e traumi, alla ricerca e alla valutazione e per la formazione continua del personale sanitario, nell'interesse della salute dell'individuo e della comunità».

Cenni storici

La Telemedicina ha avuto una grande trasformazione negli ultimi anni proprio a seguito dell'incremento del fattore tecnologico determinando una mutazione rispetto alla prima fase.

Il termine Telemedicina è stato introdotto tra la fine degli anni '60 e i primi anni '70 dal medico statunitense Kenneth Bird per indicare "la pratica della medicina senza l'usuale confronto fisico tra medico e paziente, utilizzando un sistema di comunicazione interattivo multimediale".

In ambito nazionale il primo riscontro di un sistema di

telemedicina risale agli anni '30 quando Guglielmo Marconi e Guido Guida, consapevoli dell'importanza della rapidità delle informazioni nel primo soccorso, costituirono nel 1934 il Centro Internazionale Radio Medico (CIRM), nato con lo scopo di dare assistenza sanitaria via radio agli uomini in mare e tutt'ora operativo sotto il controllo del Ministero delle Infrastrutture e delle Mobilità Sostenibili.

Intorno agli anni '60, l'impiego della tecnologia cosiddetta «analogica» (telegrafo, radio e televisione) è stata in grado di ridurre il rischio da ritardo nella cura, stabilizzando il paziente, anticipando la diagnosi o predisponendo la struttura sanitaria a un'operazione ancor prima che il paziente arrivasse in ospedale. Lo sviluppo del teleconsulto ha favorito lo scambio di informazioni in ambito medico scientifico. L'impiego era, però, caratterizzato da un utilizzo limitato dei sistemi, dalla scarsa qualità delle informazioni scambiate, dalla difficoltà di archiviazione delle stesse e dalla limitata interazione con il paziente e con i medici.

Successivamente la telemedicina si è evoluta insieme alla prima digitalizzazione e, negli anni '80, con l'avvento e la diffusione del computer. In questo periodo si è avuto un aumento esponenziale dei servizi di telemedicina favoriti dalla capacità di generare e archiviare dati e di integrarli con i sistemi di telecomunicazione.

Ma è solo con lo sviluppo di internet, delle tecnologie di trasmissione di dati, lo sviluppo della posta elettronica e, successivamente, degli smartphone, delle piattaforme *social*, degli strumenti di condivisione e degli strumenti medici indossabili in grado di monitorare i parametri fisici, che la telemedicina si sta evolvendo in un servizio sempre più complesso.

Importanza della telemedicina

La telemedicina rappresenta oggi un servizio in cui la tecnologia è in grado di offrire prestazioni proattive nella diagnostica per immagini ad alta definizione, nell'elaborazione, nella trasmissione e condivisione dei parametri, supportando i medici e i sanitari attraverso l'applicazione di algoritmi di intelligenza artificiale.

Tutto ciò risulta possibile grazie alla capacità dei computer di elaborare una quantità di informazioni

prima impensabili e a una sempre maggiore velocità di trasmissione. Si pensi al monitoraggio costante di malati cronici (cardiopatici o diabetici) attraverso strumenti medici indossabili o esterni che forniscono informazioni al medico e che, sulla base di un *software*, sono in grado di rilevare parametri anomali avvisando il medico in tempo reale.

Quasi tutte le specialità mediche sono interessate da questa innovazione, così come possono essere parte del sistema di telemedicina la quasi totalità delle professioni sanitarie: infermieri, logopedisti, assistenti socio-sanitari e, in generale, tutti i soggetti compresi nell'accezione sanitaria di *caregiver*. La telemedicina sta acquistando in tutto il mondo un ruolo sempre più determinante nei sistemi sanitari. Sono in costante crescita i Paesi che incrementano progetti di telemedicina sempre più complessi. In Italia, si è reso necessario superare le linee di indirizzo nazionali del 2014, con la definizione delle indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina per la fornitura di servizi ambulatoriali specialistici del 27 ottobre 2020, elaborate dal Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con la Cabina di Regia NSIS del Ministero della Salute ed emanate quale accordo della Conferenza permanente Stato Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano del 17 dicembre 2020.

Non possiamo poi dimenticare che la telemedicina in questo periodo segnato dalla pandemia da COVID-19 ha avuto un incremento esponenziale per fronteggiare l'isolamento.

È evidente che l'atto medico resta centrale ma è determinato dalla conoscenza del paziente, dall'esame della parametrizzazione costante e dal grado di affidabilità di un *software* addestrato a comprendere quando un determinato parametro registrato possa o meno qualificarsi come conforme sulla base di un precedente addestramento di *machine learning* su un set di dati.

La telemedicina offre quindi grandi opportunità da una parte in termini di miglioramento delle condizioni di salute della popolazione e di sostegno all'attività professionale del medico, dall'altra in termini di enormi possibilità di riduzione di costi e di tempi della prestazione (Fig. 6).



Fig. 6 Rappresentazione grafica di un servizio di telemedicina.

Linee di indirizzo in Italia

In Italia le linee di indirizzo nazionali sulla telemedicina sono state introdotte dal Ministero della Salute il 17 marzo del 2014 e dovevano costituire lo strumento operativo da applicare al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) declinato su base regionale.

La telemedicina veniva definita come segue: “una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle *Information and Communication Technologies* (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località. La telemedicina comporta la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico nella forma di testi, suoni, immagini o altre forme necessarie per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il successivo controllo dei pazienti. I servizi di telemedicina vanno assimilati a qualunque servizio sanitario diagnostico/terapeutico. Tuttavia, la prestazione in telemedicina non sostituisce la pre-

stazione sanitaria tradizionale nel rapporto personale medico-paziente, ma la integra per migliorare potenzialmente efficacia, efficienza e appropriatezza. La telemedicina deve altresì ottemperare a tutti i diritti e obblighi propri di qualsiasi atto sanitario”.

Le linee di indirizzo tuttavia non affrontavano compiutamente molti aspetti quali la *cyber security*, la corretta gestione dei dati personali degli interessati e la problematica dell’impiego di dispositivi medici digitali (DM). Con queste limitazioni le linee di indirizzo hanno continuato ad essere la base per i successivi provvedimenti della Conferenza Stato Regioni e Province Autonome (Piano per la sanità digitale 2016, Piano per la cronicità 2016). Solo con i documenti recepiti dall’Accordo Stato Regioni e Province autonome del 17 dicembre 2020, sono state superate le linee di indirizzo del 2014, introducendo uno strumento per il SSN da applicare su base regionale e divenendo il principale strumento operativo recepito dalle normative regionali attuali.

Classificazione delle prestazioni

Secondo le linee di indirizzo nazionali i servizi di telemedicina possono essere classificati nelle seguenti macro-categorie:

1. **telemedicina specialistica;**
2. **telesalute;**
3. **teleassistenza sanitaria** (nelle quale rientra la tele-riabilitazione).

Le interazioni medico-paziente dirette o mediate, oppure le prestazioni svolte tra medici o tra medici e operatori sociosanitari, erano tutte racchiuse nella categoria denominata «telemedicina specialistica», con prestazioni di tipo ambulatoriale.

La **telemedicina specialistica** comprende prestazioni di tipo ambulatoriale che prevede interazioni medico-paziente dirette o mediate (televisita), oppure pre-

stazioni svolte tra medici (teleconsulto) o tra medici e operatori sociosanitari (teleconsulenza medico-sanitaria e assistenza).

La **telesalute** è un ambito che vuole ricomprendere l'attività del medico che prende in carico pazienti con malattie croniche e prevede l'interazione e il telenitoraggiamento con il ruolo attivo del paziente.

Per ciò che concerne la **teleassistenza sanitaria**, nel suo ambito è stato inserito anche il servizio di tele-riabilitazione da parte delle professioni sanitarie, dei medici e degli psicologi.

La Tabella 1 riassume le indicazioni nazionali per l'erogazione delle prestazioni di telemedicina in sanità pubblicate durante il periodo 2020/2021 (Gabbrielli F., direttore del Centro Nazionale per la Telemedicina).

TAB. 1 - CLASSIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DI TELEMEDICINA/TELECONSULTO

Gruppi di prestazioni	Tipologia	Modalità	Pazienti
PRESTAZIONI AMBULATORIALI	Televisita	Videocall real time + condivisione dati/immagini	Patologie acute/croniche, situazioni post-acuzie
	Teleconsulto in presenza del paziente	Come televisita	Patologie acute/croniche, situazioni post-acuzie
	Teleassistenza	Videocall con paziente + uso di dispositivi	Patologie croniche, situazioni post-acuzie + disabilità, fragilità
	Teleriabilitazione	Videocall e/o dispositivi variamente combinati	Patologie croniche, situazioni post-acuzie
	Disabilità, disturbi specifici	Videocall con paziente	Disabilità, disturbi specifici, disagi
	Teleconsulenza medico-sanitaria rivolta al paziente o caregiver	Videocall con paziente	Qualsiasi situazione che lo richieda purché tracciata
	Telepsicologia	Videocall real time + condivisione dati/immagini	Qualsiasi situazione che lo richieda, anche in urgenza
PRESTAZIONI CONSULENZIALI	Teleconsulto tra soli professionisti	Videocall e/o messaggistica + condivisione dati/immagini	Qualsiasi situazione che lo richieda purché tracciata con referto
	Teleconsulenza medico-sanitaria tra professionisti o verso caregiver	Videocall e/o messaggistica + condivisione dati/immagini	Qualsiasi situazione che lo richieda purché tracciata con referto



PRESTAZIONI CON PROCESSI DI LAVORI INNOVATIVI	Telemonitoraggio	Utilizzo combinato di sensori, dispositivi di monitoraggio continuo h 24 + videocall	Patologie croniche, assistenza domiciliare, pazienti terminali
	Telecontrollo medico	Utilizzo combinato di dispositivi, piattaforme dati, controlli a distanza	Patologie croniche, situazioni post-acuzie, disabilità, fragilità, prevenzione
	Telesorveglianza medica	Utilizzo combinato di dispositivi, piattaforme dati, coaching a distanza	Patologie croniche, situazioni post-acuzie, prevenzione
PRESTAZIONI DOCUMENTALI	Telerefertazione	Documento Nativo Digitale rilasciato al paziente	Qualsiasi situazione lo richieda
	Telecertificazione	Documento Nativo Digitale rilasciato al paziente	Prestazioni non ancora codificate

Di seguito si definiscono le principali prestazioni di telemedicina.

• Telemedicina specialistica e televisita

Nell'ambito della telemedicina specialistica, la televisita si concretizza nell'atto medico del professionista sanitario che interagisce con il paziente a distanza (non in presenza) ma in tempo reale. La visita può avvenire tra uno o più medici e paziente o tra medico e paziente, con quest'ultimo che può essere anche supportato da un infermiere o da un *caregiver*.

Attraverso la televisita possono essere affrontate molte visite specialistiche ambulatoriali. Le limitazioni nell'applicazione dei servizi di telemedicina seguono, necessariamente, il livello attuale di tecnologia. Ciò vuol dire che ulteriori sviluppi tecnologici validati scientificamente potranno determinare la produzione di nuovi protocolli da parte del Centro Nazionale per la Telemedicina (Gabbriellini F.). Al momento la prima visita non può essere svolta in questa modalità. È possibile invece ricorrervi con un paziente conosciuto solo se le prestazioni mediche richieste non richiedano un completo esame obiettivo (ispezione, palpazione, percussione e auscultazione). Per il SSN la televisita è erogabile e, quindi, rimborsabile, nei seguenti casi:

- il paziente è inserito in un percorso PAI/PDTA di una patologia nota;
- il paziente affetto da patologia deve effettuare una visita di controllo per la conferma o meno della terapia in corso;
- il paziente necessita di valutazione anamnestica per la prescrizione di esami;
- il paziente necessita della verifica, da parte del medico, degli esiti di esami effettuati, per i quali

può seguire la prescrizione di eventuali approfondimenti, oppure di una terapia.

L'attivazione del servizio di telemedicina può avvenire su proposta del medico, ovvero su richiesta del paziente attraverso il servizio di prenotazione CUP. Prima del servizio, a prescindere dalle modalità di ingaggio, al paziente o al genitore (se il paziente è un minore) esercente la potestà genitoriale o al tutore, al soggetto autorizzato, deve essere chiesta l'adesione (il consenso informato) al fine di confermare, tra i vari aspetti, anche la disponibilità di un contatto telematico per l'interazione documentale/informativa con lo specialista e di accedere ad un sistema di comunicazione remota secondo le specifiche tecniche e le normative vigenti in materia di *privacy* e sicurezza (in caso di refertazione attraverso e-mail sarà necessaria anche la prestazione del consenso).

La televisita si presenta, pertanto, come uno strumento di supporto nella tradizionale relazione medico-paziente. Come già specificato, essa non può essere intesa come sostitutiva delle visite in presenza. Sarà il medico a decidere quando risulti opportuno ricorrere a questo servizio di telemedicina e la visita dovrà essere comunque sempre autorizzata dal paziente.

Durante la televisita, che dovrebbe avvenire preferibilmente con sistema di videochiamata, potranno essere impiegati dispositivi medici di autodiagnosi o che richiedono il supporto in loco di operatori sanitari abilitati al fine di rilevare parametri fisiologici. La visita dovrebbe avvenire sempre in tempo reale con

la possibilità della massima interazione medico-paziente e di scambio di dati clinici, referti e immagini. L'eventuale presenza di familiari, infermieri o *caregiver* deve essere verbalizzata. La televisita deve dunque essere sempre refertata.

La telemedicina può essere utilizzata non solo in ambito ospedaliero ma anche in tutti gli ambiti di assistenza territoriale (specialistica ambulatoriale, consultori familiari, servizi di salute mentale, servizi di Medici di Medicina Generale - MMG e Pediatri di Libera Scelta - PLS).

● Teleconsulto medico

Il teleconsulto medico viene definito nell'ambito delle indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina del 27 ottobre 2020, come "un atto medico in cui il professionista interagisce a distanza con uno o più medici per dialogare, anche tramite una videochiamata, riguardo la situazione clinica di un paziente, basandosi primariamente sulla condivisione di tutti i dati clinici, i referti, le immagini, gli audio-video riguardanti il caso specifico. Tutti i suddetti elementi devono essere condivisi per via telematica sotto forma di files digitali idonei per il lavoro che i medici in teleconsulto ritengono necessari per l'adeguato svolgimento di esso"⁽⁸⁸⁾.

Durante il teleconsulto se il paziente è presente, il consulto medico si deve svolgere sempre in tempo reale e con le medesime modalità della televisita. Nel caso in cui il teleconsulto è invece tra professionisti, si può svolgere anche in modalità asincrona secondo le valutazioni dei medici. Il teleconsulto, nella pratica, può essere usato per supportare il medico non specialista, per ottenere una *second opinion*, per coinvolgere medici specialisti in altri ambiti al fine di valutare ulteriori aspetti o complicazioni, per definire una terapia. Questo strumento non dà luogo ad un referto, ma al suo esito il medico che ha in cura il paziente al termine della visita o a seguito della visita svoltasi con lo stesso, provvederà ad emettere il referto. Secondo le linee guida nazionali il teleconsulto, così come la teleconsulenza medico-sanitaria, non dà luogo a spese a carico del paziente o alla compartecipazione del servizio sanitario, non prevede una remunerazione a prestazione e non ha una tariffa sul nomenclatore della specialistica ambulatoriale⁽⁸⁸⁾.

Le linee guida prevedono che tali attività vengano comunque registrate mediante applicativi aziendali in uso per tenere traccia dell'attività prestata dal medico o dall'operatore sanitario.

● Teleconsulenza sanitaria

Si definisce teleconsulenza medico-sanitaria "un'attività sanitaria, non necessariamente medica ma comunque specifica delle professioni sanitarie, che si svolge a distanza ed è eseguita da due o più persone che hanno differenti responsabilità rispetto al caso specifico. Essa consiste nella richiesta di supporto durante lo svolgimento di attività sanitarie, a cui segue una videochiamata in cui il professionista sanitario interpellato fornisce all'altro, o agli altri, indicazioni per decisione e/o per la corretta esecuzione di azioni assistenziali rivolte al paziente".

La teleconsulenza, come il teleconsulto, può svolgersi in presenza con il paziente. Deve avvenire in tempo reale attraverso lo strumento della videochiamata con le garanzie proprie della tipologia del servizio e, in generale, con le medesime modalità della televisita (deve essere garantita la possibilità di scambio di immagini, tracce audio/video, dati clinici, diagnostica per immagini, etc.). La teleconsulenza può svolgersi anche in modalità asincrona.

● Telerefertazione

All'esito della televisita, così come all'esito di una visita tradizionale, il medico deve effettuare la diagnosi, proporre una terapia e, infine, redigere un referto. Il referto di un servizio reso in telemedicina può corrispondere ad un referto tradizionale.

Diversamente, una visita convenzionale può dare adito a una telerefertazione, ovvero ad un referto nativo digitale firmato digitalmente dal medico che lo ha redatto formalizzando la diagnosi. Successivamente, si procederà all'invio al paziente attraverso un sistema di posta elettronica.

Il **telereferto** (Fig. 7) può essere rilasciato all'esito della visita, oppure anche in un secondo momento. Ciò si verifica quando il paziente si sottopone ad analisi cliniche o ad esami strumentali il cui esito non è immediato. Deve inoltre essere previsto che le referta-

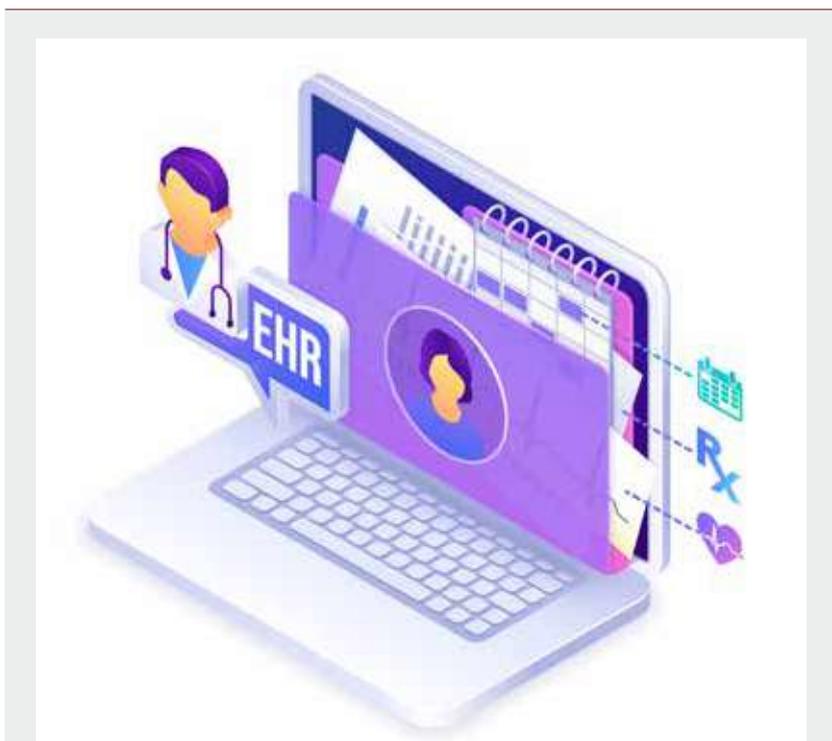


Fig. 7 Illustrazione di un teleferferto

zioni effettuate dalle strutture del Sistema Sanitario Regionale (SSR) e accreditate, possano disporre l'inserimento nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE). Sia l'inserimento nel FSE che l'invio telematico della refertazione, devono essere autorizzati dal paziente o dal genitore o tutore di questi se minore, interdetto o inabilitato.

• Teleassistenza e teleriabilitazione

La **teleassistenza** si basa sull'interazione di un professionista sanitario (infermiere, logopedista, caregiver, psicologo) per mezzo di una videochiamata attraverso una piattaforma idonea a trasmettere dati clinici, immagini o dati diagnostici. Lo scopo di questo servizio è favorire, attraverso il supporto da remoto, il corretto svolgimento di attività assistenziali, eseguibili prevalentemente a domicilio.

Nell'ambito della teleassistenza il 21 gennaio 2021 è stato pubblicato un progetto di linee guida per l'erogazione di prestazioni di servizi di riabilitazione da parte delle professioni sanitarie, dei medici e degli psicologi. I servizi di **teleriabilitazione** devono essere inseriti nel

Progetto Riabilitativo Individuale (PRI), nel Piano di Trattamento Individuale (PTI) e nel Progetto di Assistenza Individuale (PAI).

Quest'ultimo è previsto dall'art. 22 del DPCM 12 gennaio 2017 recante la definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all'art. 1 comma 7 del D. Lgs 502/92, che consistono "nell'erogazione a distanza di prestazioni e servizi intesi ad abilitare, ripristinare, o comunque migliorare, il funzionamento psicofisico di persone di tutte le fasce di età, con disabilità o disturbi, congeniti o acquisiti, transitori o permanenti, oppure a rischio di svilupparli. È un'attività sanitaria di pertinenza dei professionisti sanitari, può avere carattere multidisciplinare e, quando ciò costituisca un vantaggio per il paziente, può richiedere la collabora-

zione di *caregiver*, familiari e non e/o di insegnanti". Ai fini delle attività di teleriabilitazione potranno essere impiegati dispositivi *hardware* e *software* per la gestione e lo scambio in rete di dati e immagini, dispositivi mobili, applicazioni e dispositivi medici, anche indossabili, sensori, robotica, realtà virtuale e intelligenza artificiale e altre soluzioni innovative come i *serious games* (giochi o altre attività ludiche utilizzate a scopo terapeutico), le terapie digitali (DTx), in opportuna combinazione tra loro e sempre nell'ambito delle metodologie, dell'organizzazione e delle procedure della telemedicina.

Le prestazioni di teleriabilitazione possono essere erogate attraverso differenti setting assistenziali, tra cui quello ambulatoriale, dell'assistenza domiciliare (ADI) o presso le RSA.

I servizi di teleriabilitazione rappresentano una grande sfida per la loro complessità e un fattore di sviluppo delle competenze e dell'individuazione di nuovi percorsi terapeutici attraverso nuove tecnologie, con possibili vantaggi in termini di continuità nei servizi assistenziali mai visti in precedenza.

Applicazioni della telemedicina alla medicina del dolore

Abbiamo visto come la telemedicina sia un approccio promettente per supportare l'autogestione e per superare le barriere geografiche. Comprendere le prospettive dei pazienti identificherà le sfide per fornire strategie di autogestione tramite la telemedicina.

Una recente metanalisi pubblicata su Pain⁽⁸⁹⁾ ha analizzato l'impatto della telemedicina sulle persone con dolore muscoloscheletrico cronico. Sono stati inclusi studi qualitativi che hanno esplorato le percezioni, le esperienze o gli atteggiamenti dei pazienti. La telemedicina comprendeva programmi basati su web, videoconferenza, video e *app* per smartphone forniti esclusivamente o combinati. I pazienti inclusi in questi studi erano affetti da artrosi del ginocchio o dell'anca, lombalgia cronica, dolore persistente articolare cronico o dolore muscoloscheletrico cronico non specifico, artrite reumatoide e sindrome da affaticamento funzionale.

Gli autori concludono che gli interventi di telemedicina con piattaforme interattive ben progettate, la flessibilità dello strumento per i pazienti e l'ampia disponibilità di materiale consultabile possono favorire un migliore coinvolgimento del paziente.

La recente pandemia da COVID-19 ha richiesto dei cambiamenti drastici per espandere e implementare rapidamente la telemedicina, in modo da evitare l'interruzione delle cure per i pazienti cronici. Rispondere alla sfida di implementare l'assistenza a distanza nei servizi per il dolore cronico (una specialità fortemente dipendente dal rapporto medico-paziente, dall'esame fisico e dalle frequenti visite di *follow-up*), richiede un ampio adattamento che coinvolge processi amministrativi e organizzazioni cliniche⁽⁹⁰⁾.

Tale adattamento, che anche nell'esperienza personale ha richiesto un lavoro molto faticoso per dare assistenza da un lato ai pazienti ricoverati in rianimazione e dall'altro ai pazienti affetti da dolore cronico seguiti in telemedicina, ha di fatto aperto la strada ad un sistema di teleassistenza che ha portato a mantenere tuttora ed a sviluppare ulteriormente questa ti-

pologia di erogazione di prestazioni per pazienti, con grande vantaggio sia per il medico algologo che per gli assistiti.

La telemedicina rappresenta una buona opportunità per evitare le "cure mancate" e rappresenta un'occasione per tutti i medici algologi di evidenziare e trattare meglio i bisogni dei pazienti con dolore cronico⁽⁹¹⁾.

I programmi di gestione del dolore individuali e di gruppo sono oggi approcci raccomandati per i pazienti con disturbi muscoloscheletrici cronici. Con i progressi nelle possibilità di assistenza sanitaria a distanza (telemedicina), l'importanza dei programmi di gestione del dolore sono diventati ancora più evidenti.

Nel lavoro di Wallace e al.⁽⁹²⁾ vengono sintetizzate le prove delle esperienze dei pazienti affetti da dolore muscoloscheletrico con la telemedicina individuale e di gruppo, mediante l'analisi delle seguenti tematiche: utilizzo della tecnologia, cura personalizzata, aderenza terapeutica e comportamento gestionale.

I risultati evidenziano l'accettabilità da parte del paziente nei confronti della telemedicina per supportare l'autogestione dei disturbi muscoloscheletrici cronici, con un adeguato supporto clinico e tecnico. La telemedicina di gruppo si è rivelata potenzialmente utile nel migliorare i percorsi clinici dei pazienti, con il supporto tra pari.

Una recentissima review⁽⁹³⁾ afferma che gli interventi di *e-Health* basati sull'auto-manutenzione e l'educazione sono altrettanto efficaci sul dolore muscoloscheletrico e sullo stato funzionale nella lombalgia (LBP) quanto altri interventi erogati in presenza o domiciliari con prove scientifiche moderate.

■ CONCLUSIONI

L'interesse e gli investimenti per la ricerca sulle innovazioni tecnologiche nel dolore cronico sono oggi un segno promettente di sviluppo futuro di nuove possibilità terapeutiche: possiamo quindi sperare di avere presto a disposizione nuovi mezzi per trattare il dolore in modo preciso, mirato e se possibile anche con applicazioni gestibili a domicilio, migliorando quindi l'impatto del dolore cronico sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

■ BIBLIOGRAFIA

- Kim E.E. Artificial Intelligence and Computer-aided Diagnosis in Medicine. *Curr. Med. Imaging*. 2020;16:1.
- Galbusera F., Casaroli G., Bassani T. Artificial intelligence and machine learning in spine research. *JOR Spine*. 2019;2:e1044.
- Hosny A., Parmar C., Quackenbush J., Schwartz L.H., Aerts H.J. Artificial intelligence in radiology. *Nat. Rev. Cancer*. 2018;18:500–510.
- Li Y., Liang W., Zhang Y., Tan J. Automatic global level set approach for the detection of vertebral fractures on plain spinal radiography. *BioMed Res. Int*. 2018;2018:6319879.
- Gao F., Liu S., Zhang X., Wang X., Zhang J. Automated Grading of Lumbar Disc Degeneration Using a Push-Pull Regularization Network Based on MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2020;53:799–806.
- Murata K., Endo K., Aihara T., Suzuki H., Sawaji Y., Matsuoka Y., Nishimura H., Takamatsu T., Konishi T., Maekawa A., et al. Artificial intelligence for the detection of vertebral fractures on plain spinal radiography. *Sci. Rep.* 2020;10:1–8.
- Thong W., Parent S., Wu J., Aubin C.E., Labelle H., Kadoury S. Three-dimensional morphology study of surgical adolescent idiopathic scoliosis patient from encoded geometric models. *Eur. Spine J.* 2016;25:3104–3113.
- D'Antoni F., Russo F., Ambrosio L., Vollero L., Vadalà G., Merone M., Papalia R., Denaro V. Artificial Intelligence and Computer Vision in Low Back Pain: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:10909.
- Russo F., De Salvatore S., Ambrosio L., Vadalà G., Fontana L., Papalia R., Rantanen J., Iavicoli S., Denaro V. Does Workers' Compensation Status Affect Outcomes after Lumbar Spine Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:6165.
- Vlaeyen J.W., Maher C.G., Wiech K., Van Zundert J., Beraldo Meloto C., Diatchenko L., Battisti M.C., Goossens M., Koes B., Linton S.J. Low Back Pain. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4:6165.
- Wu P.H., Kim H.S., Jang I.T. Intervertebral disc diseases PART 2: A review of the current diagnostic and treatment strategies for intervertebral disc disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2135.
- Chan H.P., Hadjiiski L.M., Samala R.K. Computer-aided diagnosis in the era of deep learning. *Med. Phys.* 2020;47:e218–e227.
- Wani I.M., Arora S. Computer-aided diagnosis systems for osteoporosis detection: A comprehensive survey. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2020;58:1873–1917.
- Ahmad O.F., Soares A.S., Mazomenos E., Brandao P., Vega R., Seward E., Stoyanov D., Chand M., Lovat L.B. Artificial intelligence and computer-aided diagnosis in colonoscopy: Current evidence and future directions. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019;4:71–80.
- Alomari R.S., Corso J.J., Chaudhary V., Dhillon G. Computational Methods and Clinical Applications for Spine Imaging. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2014. Lumbar spine disc herniation diagnosis with a joint shape model; pp. 87–98.
- Mallow G.M., Siyaji Z.K., Galbusera F., Espinoza-Orias A.A., Giers M., Lundberg H., Ames C., Karppinen J., Louie P.K., Phillips F.M., et al. Intelligence-based spine care model: A new era of research and clinical decision-making. *Glob. Spine J.* 2021;11:135–145.
- Ruiz-España S., Arana E., Moratal D. Semiautomatic computer-aided classification of degenerative lumbar spine disease in magnetic resonance imaging. *Comput. Biol. Med.* 2015;62:196–205.
- Oktay A.B., Albayrak N.B., Akgul Y.S. Computer aided diagnosis of degenerative intervertebral disc diseases from lumbar MR images. *Comput. Med Imaging Graph.* 2014;38:613–619.
- Raja' S A., Corso J.J., Chaudhary V., Dhillon G. Computer-aided diagnosis of lumbar disc pathology from clinical lower spine MRI. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2010;5:287–293.
- Lewandrowski K.U., Muraleedharan N., Eddy S.A., Sobti V., Reece B.D., Ramirez León J.F., Shah S. Feasibility of Deep Learning Algorithms for Reporting in Routine Spine Magnetic Resonance Imaging. *Int. J. Spine Surg.* 2020;14:S86–S97.
- Han Z., Wei B., Leung S., Nachum I.B., Laidley D., Li S. Automated pathogenesis-based diagnosis of lumbar neural foraminal stenosis via deep multiscale multitask learning. *Neuroinformatics*. 2018;16:325–337.
- Huber F.A., Stutz S., de Martini I.V., Mannil M., Becker A.S., Winkhofer S., Burgstaller J.M., Guggenberger R. Qualitative versus quantitative lumbar spinal stenosis grading by machine learning supported texture analysis—Experience from the LSOS study cohort. *Eur. J. Radiol.* 2019;114:45–50.
- Hallinan J.T.P.D., Zhu L., Yang K., Makmur A., Algazwi D.A.R., Thian Y.L., Lau S., Choo Y.S., Eide S.E., Yap Q.V., et al. Deep learning model for automated detection and classification of central canal, lateral recess, and neural foraminal stenosis at lumbar spine MRI. *Radiology*. 2021;300:130–138.
- Jamaludin A., Kadir T., Zisserman A. SpineNet: Automated classification and evidence visualization in spinal MRIs. *Med. Image Anal.* 2017;41:63–73.
- Ketola J.H., Inkinen S.I., Karppinen J., Niinimäki J., Tervonen O., Nieminen M.T. T 2-weighted magnetic resonance imaging texture as predictor of low back pain: A texture analysis-based classification pipeline to symptomatic and asymptomatic cases. *J. Orthop. Res.* 2020;39:2428–2438.
- Mathew B., Norris D., Hendry D., Waddell G. Artificial intelligence in the diagnosis of low-back pain and sciatica. *Spine*. 1988;13:168–172.
- Lee J., Mawla I., Kim J., Loggia M.L., Ortiz A., Jung C., Chan S.T., Gerber J., Schmithorst V.J., Edwards R.R., et al. Machine learning-based prediction of clinical pain using multimodal neuroimaging and autonomic metrics. *Pain*. 2019;160:550.
- Chae D.S., Nguyen T.P., Park S.J., Kang K.Y., Won C., Yoon J. Decentralized convolutional neural network for evaluating spinal deformity with spinopelvic parameters. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2020;197:105699.
- Cho B.H., Kaji D., Cheung Z.B., Ye I.B., Tang R., Ahn A., Carrillo O., Schwartz J.T., Valliani A.A., Oermann E.K., et al. Automated measurement of lumbar lordosis on radiographs using machine learning and computer vision. *Glob. Spine J.* 2020;10:611–618.
- Fortin M., Omidyeganeh M., Battisti M.C., Ahmad O., Rivaz H. Evaluation of an automated thresholding algorithm for the quantification of paraspinal muscle composition from MRI images. *Biomed. Eng. Online*. 2017;16:61.
- Sankaran R., Kumar A., Parasuram H. Role of Artificial Intelligence and Machine Learning in the prediction of the pain: a scoping systematic review. *Proc Inst Mech Eng H*. 2022 Oct;236(10):1478–1491. E.pub 2022 Sep 23.
- Nagireddi J.N., Vyas A.K., Sanapati M.R., Soin A., Manchikanti L. The Analysis of Pain Research through the Lens of Artificial Intelligence and Machine Learning. *Pain Physician*. 2022 Mar;25(2):E211–E243.
- Zamzmi G., Paul R., Goldhof D., Kasturi R., Sun Y. Pain assessment from facial expression: Neonatal Convolutional Neural Network (N-CNN), 2019 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN), Budapest, Hungary, 2019, pp 1–7.
- Haque MA, Bautista RB, Noroozi F, et al. Deep multimodal pain recognition: A database and comparison of spatiotemporal visual modalities. 2018 13th IEEE International Conference on Automatic Face & Gesture Recognition (FG 2018). Xi'an, China, 2018, pp 250–257.
- Lee M, Kennedy L, Girgensohn A, et al. Pain intensity estimation from mobile video using 2D and 3D facial keypoints. *CoRR* 2020; 2006:12246.
- Bargshady G, Zhou X, Deo RC, Soar J, Whittaker F, Wang H. Ensemble neural network approach detecting pain intensity from facial expressions. *Artif Intell Med* 2020; 109:101954.
- Atee M, Hoti K, Parsons R, Hughes JD. Pain assessment in dementia: Evaluation of a point-of-care technological solution. *J Alzheimers Dis* 2017; 60:137–150.
- Bargshady G, Zhou X, Soar J, Deo RC, Whittaker F, Wang H. Enhanced deep learning algorithm development to detect pain intensity from facial expression images. *Expert Syst Appl* 2020; 149:113305.

39. Naeini EK, Shahhosseini S, Subramanian A, Yin T, Rahmani AM, Dutt N. An edgeassisted and smart system for realtime pain monitoring. 2019 IEEE/ACM International Conference on Connected Health: Applications, Systems and Engineering Technologies (CHASE). 2019, Arlington, VA, pp 47-52.
40. Zhao YL, Yang HT, Hansma PK, Petzold L. How much does it hurt: A deep learning framework for chronic pain score assessment. 2020 International Conference on Data Mining Workshops (ICDMW). Sorrento, Italy, 2020, pp 651-660.
41. Walecki R, Rudovic O, Pantic M, Pavlovic V, Cohn JF. A framework for joint estimation and guided annotation of facial action unit intensity. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW). Las Vegas, NV, 2016, pp 1460-1468.
42. ErdoDan B, ODul H. Objective pain assessment using vital signs. *Procedia Comp Sci* 2020; 170:947-952.
43. Yang F, Banerjee T, Panaggio MJ, Abrams DM, Shah NR. Continuous Pain assessment using ensemble feature selection from wearable sensor data. *Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed)* 2019; 2019:569-576.
44. Susam BT, Akcakaya M, Nezamfar H, et al. Automated pain assessment using electrodermal activity data and machine learning. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2018; 2018:372-375.
45. Abdollahi M, Ashouri S, Abedi M, et al. Using a motion sensor to categorize nonspecific low back pain patients: A machine learning approach. *Sensors (Basel)* 2020; 20:3600.
46. Hussain A, Haroon H, Ahmed A, Gilani SA.: Digital technologies in management of chronic pain - a systematic review. *J Pak Med Assoc.* 2022 Jun;72(6):1158-1165.
47. Firs TD, Tara N, Firs ETD, Td N, Lambert S, Surname TD, et al. An app with remote support achieves better adherence to home exercise programs than paper handouts in people with musculoskeletal conditions?: a randomised trial. *J Physiother.* 2017; 63:161-7.
48. Bennell KL, Marshall CJ, Dobson F, Kasza J, Lonsdale C, Hinman RS. Does a Web-Based Exercise Programming System Improve Home Exercise Adherence for People with Musculoskeletal Conditions?: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019; 98:850-8.
49. Rutledge T, Atkinson JH, Chircop-Rollick T, D'Andrea J, Garfin S, Patel S, et al. Randomized Controlled Trial of Telephone-Delivered Cognitive Behavioral Therapy Versus Supportive Care for Chronic Back Pain. *Clin J Pain.* 2018; 34:322-7.
50. Dear BF, Gandy M, Karin E, Fogliati R, Fogliati VJ, Staples LG, et al. The Pain Course: 12- and 24-Month Outcomes From a Randomized Controlled Trial of an Internet-Delivered Pain Management Program Provided With Different Levels of Clinician Support. *J Pain.* 2018; 19:1491-503.
51. Breivik H, Eisenberg E., O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: The case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health.* 2013;13:1229.
52. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain.* 2001;92:195-200.
53. Itz C.J., Geurts J., Van Kleef M., Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: A systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur. J. Pain.* 2013;17:5-15.
54. Henningsen P., Zipfel S., Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet.* 2007;369:946-955.
55. Mayou R., Farmer A. Functional somatic symptoms and syndromes. *BMJ.* 2002;325:265-268.
56. Van der Feltz-Cornelis C.M., Hoedeman R., Keuter E.J., Swinkels J.A. Presentation of the Multidisciplinary Guideline Medically Unexplained Physical Symptoms (MUPS) and somatoform disorder in the Netherlands: Disease management according to risk profiles. *J. Sychosom. Res.* 2012;72:168-169.
57. Pfeifer A.-C., Penedo J.M.G., Ehrental J.C., Neubauer E., Amelung D., Schroeter C., Schiltenswolf M. Impact of attachment behavior on the treatment process of chronic pain patients. *J. Pain Res.* 2018;11:2653.
58. Pfeifer AC, Uddin R, Schröder-Pfeifer P, Holl F, Swoboda W, Schiltenswolf M. Mobile Application-Based Interventions for Chronic Pain Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effectiveness. *J Clin Med.* 2020 Nov 5;9(11):3557.
59. Thurnheer S.E., Gravestock I., Pichierri G., Steurer J., Burgstaller J.M. Benefits of mobile apps in pain management: Systematic review. *JMIR mHealth uHealth.* 2018;6:e11231.
60. Ehde D.M., Dillworth T.M., Turner J.A. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: Efficacy, innovations, and directions for research. *Am. Psychol.* 2014;69:153.
61. Naylor M.R., Keefe F.J., Brigidi B., Naud S., Helzer J.E. Therapeutic interactive voice response for chronic pain reduction and relapse prevention. *Pain.* 2008;134:335-345.
62. Griffiths F., Lindenmeyer A., Powell J., Lowe P., Thorogood M. Why are health care interventions delivered over the internet? A systematic review of the published literature. *J. Med Internet Res.* 2006;8:e10.
63. Nguyen H.Q., Carrieri-Kohlman V., Rankin S.H., Slaughter R., Stulbarg M.S. Internet-based patient education and support interventions: A review of evaluation studies and directions for future research. *Comput. Biol. Med.* 2004;34:95-112.
64. Chiew T.K. A systematic literature review of the design approach and usability evaluation of the pain management mobile applications. *Symmetry.* 2019;11:400.
65. Shetty A, Delanerolle G, Zeng Y, Shi JQ, Ebrahim R, Pang J, Hapangama D, Sillem M, Shetty S, Shetty B, Hirsch M, Raymont V, Majumder K, Chong S, Goodison W, O'Hara R, Hull L, Pluchino N, Shetty N, Elneil S, Fernandez T, Brownstone RM, Phiri P: A systematic review and meta-analysis of digital application use in clinical research in pain medicine. *Front Digit Health.* 2022 Nov 2;4:850601.
66. World Health Organization. Monitoring and Evaluating Digital Health Interventions: a practical guide to conducting research and assessment. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252183/9789241511766-eng.pdf;jsessionid=9630003E91620D111417E2CE52AF8075?sequence=1> (Accessed May 23, 2021).
67. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Custom-made devices in Great Britain. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/custom-made-medical-devices/custom-made-devices-in-great-britain> (Accessed May 23, 2021).
68. U.S. Food and Drug Administration. Factors to Consider Regarding Benefit Risk in Medical Device Product Availability, Compliance, and Enforcement Decisions: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Available at: <https://www.fda.gov/files/medical%20devices/published/Factors-to-Consider-Regarding-Benefit-Risk-in-Medical-Device-Product-Availability--Compliance--and-Enforcement-Decisions---Guidance-for-Industry-and-Food-and-Drug-Administration-Staff.pdf> (Accessed May 23, 2021).
69. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence standards framework for digital health technologies. Available at: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/evidence-standards-framework/digital-evidence-standards-framework.pdf> (Accessed May 23, 2021).
70. Kamdar M, Centi AJ, Agboola S, Fischer N, Rinaldi S, Strand JJ, et al. A randomized controlled trial of a novel artificial intelligence-based smartphone application to optimize the management of cancer-related pain. *J Clin Onc.* (2019) 37:11514.
71. Solem IK, Varsi C, Eide H, Kristjansdottir OB, Mirkovic J, Borosund E, et al. Patients' needs and requirements for eHealth pain management interventions: qualitative study. *J Med Internet Res.* (2019) 21(4):e13205.
72. Wong KP, Tse MMY, Qin J. Effectiveness of Virtual Reality-Based Interventions for Managing Chronic Pain on Pain Reduction, Anxiety, Depression and Mood: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2022 Oct 17;10(10):2047.
73. Bush J. Viability of virtual reality exposure therapy as a treatment alternative. *Comput. Hum. Behav.* 2008;24:1032-1040.
74. Atzori B., Hoffman H.G., Vagnoli L., Patterson D.R., Alhalabi W., Messeri A., Lauro Grotto R. Virtual reality analgesia during venipuncture in pediatric patients with onco-hematological diseases. *Front. Psychol.* 2018;9:2508.

75. Moon J., Shin J., Chung J., Ji S.-H., Ro S., Kim W. Virtual reality distraction during endoscopic urologic surgery under spinal anesthesia: A randomized controlled trial. *J. Clin. Med.* 2018;8:2.
76. Osumi M., Inomata K., Inoue Y., Otake Y., Morioka S., Sumitani M. Characteristics of phantom limb pain alleviated with virtual reality rehabilitation. *Pain Med.* 2018;20:1038–1046.
77. Atzori B., Lauro Grotto R., Giugni A., Calabrò M., Alhalabi W., Hoffman H.G. Virtual reality analgesia for pediatric dental patients. *Front. Psychol.* 2018;9:2265.
78. Malloy K.M., Milling L.S. The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2010;30:1011–1018.
79. Kenney M.P., Milling L.S. The effectiveness of virtual reality distraction for reducing pain: A meta-analysis. *Psychol. Conscious. Theory Res. Pract.* 2016;3:199–210.
80. Scapin S., Echevarría-Guanilo M.E., Boeira Fuculo Junior P.R., Gonçalves N., Rocha P.K., Coimbra R. Virtual Reality in the treatment of burn patients: A systematic review. *Burns.* 2017;44:1403–1416.
81. Mallari B., Spaeth E.K., Goh H., Boyd B.S. Virtual reality as an analgesic for acute and chronic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Pain Res.* 2019;12:2053–2085.
82. Indovina P., Barone D., Gallo L., Chirico A., De Pietro G., Giordano A. Virtual reality as a distraction intervention to relieve pain and distress during medical procedures: A comprehensive literature review. *Clin. J. Pain.* 2018;34:858–877.
83. Pittara M., Matsangidou M., Stylianides K., Petkov N., Pattichis C.S. Virtual Reality for pain management in cancer: A comprehensive review. *IEEE Access.* 2020;8:225475–225489.
84. Wittkopf P.G., Lloyd D.M., Coe O., Yacoobali S., Billington J. The effect of interactive virtual reality on pain perception: A systematic review of clinical studies. *Disabil. Rehabil.* 2020;42:3722–3733.
85. Bushnell M.C., Doko M., Low L.A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14:502–511.
86. Rajendram C., Ken-Dror G., Han T., Sharma P. Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Mil Health.* 2022 Apr;168(2):173-177.
87. Terzulli C., Melchior M., Goffin L., Faisan S., Giancesini C., Graff D., MD, Dufour A., Laroche E., Chauvin C., Poisbeau P: Effect of Virtual Reality Hypnosis on Pain Threshold and Neurophysiological and Autonomic Biomarkers in Healthy Volunteers: Prospective Randomized Crossover Study. *J Med Internet Res.* 2022 Jul; 24(7): e33255.
88. Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in Telemedicina del 27 ottobre 2020 recepito dalla Conferenza Stato-Regioni e Province Autonome del 17 dicembre 2020, pagg. 6 e 7.
89. Fernandes LG, Devan H, Fioratti I, Kamper SJ, Williams CM, Saraggiotto BT: At my own pace, space, and place: a systematic review of qualitative studies of enablers and barriers to telehealth interventions for people with chronic pain. *Pain.* 2022 Feb 1;163(2):e165-e181.
90. Perez J, Niburski K, Stoopler M, Ingelmo P: Telehealth and chronic pain management from rapid adaptation to long-term implementation in pain medicine: A narrative review. *Pain Rep.* 2021 Mar 9;6(1):e912.
91. Puntillo F., Giglio M., Brienza N., Viswanath O., Urits I., Kaye AD, Pergolizzi J, Paladini A., Varrassi G.: Impact of COVID-19 pandemic on chronic pain management: Looking for the best way to deliver care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020 Sep;34(3):529-537.
92. Wallace L.M., Falla D., A. Rushton A., Heneghan N.R. : Group and individual telehealth for chronic musculoskeletal pain: A scoping review. *Musculoskeletal Care.* 2022 Jun;20(2):245-258.
93. Lara-Palomo IC, Gil-Martínez E, Ramírez-García JD, Capel-Alcaraz AM, García-López H, Castro-Sánchez AM, Antequera-Soler E. : Efficacy of e-Health Interventions in Patients with Chronic Low-Back Pain: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Telemed J E Health.* 2022 Dec;28(12):1734-1752.

Indice analitico

A

Ablazione del nervo basivertebrale, 267
Accordo Stato-Regioni 27 luglio 2020, 2, 153
Adrenosensibilità, 86-87
Allodinia, 25
Analgesci
 antinfiammatori, 119
 non oppioidi e adiuvanti, 121-123
Anatomia
 e fisiologia del disco intervertebrale, 273-275
 endoscopica, 215-216
 patologica, 216-217
 generale, 213-214
Anestetici locali, 316
Applicazioni
 cliniche
 della crioneurolisi, 200
 della radiofrequenza, 198
 mobili (app), 342-344
 pratiche della radiofrequenza e della crioneurolisi, 201-210
Aracnoiditi, 320
Articolazioni sinoviali, 65-66
Aspetto cognitivo, 40-41

B

Baclofene, 315
Barriera intestinale, 144-146
Biacuplastica, 296
Blocchi
 del simpatico, 102-104
 dei nervi
 genicolati, 189-190
 ileoipogastrico, ileoinguinale e genitofemorale, 191
Blocco
 del ganglio stellato, 187-188
 del nervo
 ascellare, 188-189
 femorocutaneo laterale, 189
 grande occipitale, 187
 sovrascapolare, 188
 nervoso diagnostico, 45

C

Canali ionici, 8-10
Cannabinoidi, 124, 181-183
Caratteristiche personalologiche del disturbo somatoforme, 134
Cateteri spinali, 313

Cellule mesenchimali (MSC) e apparato muscoloscheletrico, 326-327
Cenni storici della neuromodulazione chimica, 305
Centro HUB/Centro Ospedaliero di terapia del dolore, 162-163
Centro Spoke/Centro Ambulatoriale di terapia del dolore, 161
Chirurgia ortopedica, 116
Classificazione
 della lesione nervosa periferica, 195-196
 della sindrome algodistrofica, 82
 delle tecniche percutanee per il dolore discogenico, 292-300
Clinica del dolore
 discogenico, 280-282
 muscoloscheletrico di origine neoplastica, 112-113
Clonidina, 307
Coblazione (Plasma disc decompression – PDD, nucleoplastica), 294-295
Complex Regional Pain Syndrome (CRPS), 320-321
Complicanze
 della vertebral augmentation, 263-264
 ed effetti collaterali della neuromodulazione subaracnoidea, 314
Condivisione dei percorsi clinici tra professionisti e nodi della Rete, 164-165
Controindicazioni, 316
 dell'epiduroscopia, 219
 della crioneurolisi, 200-201
 della vertebral augmentation, 256
Coordinamenti regionali e locali, 163-164
Corna posteriori midollari, 20-21
Coxalgia, 210
Crioneurolisi, 199-201
Criteri di ingresso nel percorso di cura, 164
Crolli vertebrali in osteoporosi, 319-320
Cronicità, 33-35

D

Decompressione meccanica discale (Dekompressor), 295
Definire il dolore, 39
Definizione
 di epiduroscopia, 213
 e cenni storici della cifoplastica e vertebroplastica, 243-245
Derivati piastrinici e apparato muscoloscheletrico, 328, 330
Descrizione della tecnica chirurgica della vertebral augmentation, 258-262
Diagnosi assistita da computer (CAD), 338-340

- Diagnostica
 per immagini del dolore discogenico, 282-286
 predittiva, 337
 Differential target multiplexed stimulation (DTM), 230
 Discectomia
 e microdiscectomia, 301
 laser (Percutaneous Laser Disc Decompression, PLDD), 294
 Disco intervertebrale, 17
 Discogel, 298
 Disfunzione simpatica, 84-86
 Dispositivi indossabili, 340-341
 Disturbi psichiatrici, 135-136
 Dolore
 acuto, 3
 algodistrofico, 65, 73
 alla spalla, 206-207
 artrosico, 68-71
 correlato a disturbi del sistema nervoso, 72-73
 cronico, 3
 primario, 4
 secondario, 4
 della parete toracica, 205
 fibromialgico, 74-76
 in reumatologia, 68-76
 incidente, 124-127
 infiammatorio, 5, 71-72
 malattia, 4
 misto, 5
 neuropatico, 5
 nocicettivo, 4, 5
 somatico, 5
 viscerale, 5
 nociplastico, 5
 oncologico, 321-322
 osseo, 73
 radicolare, 201-202
 riferito, 5
 viscerale, 320
 Dura madre, 17
- E**
- Effetti avversi
 cardiovascolari dei FANS, 172
 gastrointestinali dei FANS, 171-172
 renali dei FANS, 172
 respiratori dei FANS, 173
 Effetti collaterali
 degli oppioidi, 177-178
 e complicazioni
 della crioneurolisi, 201
 della radiofrequenza, 199
 Efficacia dell'epiduroscopia, 223-225
 Erector Spinae Block (ESP), 190-191
- Esame clinico, 97-98
 Evidenze scientifiche delle terapie per il dolore discogenico, 288
 Evoluzione della neurostimolazione midollare, 227-131
 Eziologia della sindrome algodistrofica, 82-84
 Eziopatogenesi del dolore psicogeno, 133-134
- F**
- Failed Back Surgery Syndrome, 319
 FANS per uso topico, 173-174
 Farmaci
 antinfiammatori non steroidei (FANS), 170-174
 oppiacei, 315-316
 per il dolore neuropatico, 123-124
 utilizzati per la neuromodulazione subaracnoidea, 315-318
 Fascio
 archispinotalamico, 22
 neospinotalamico, 22
 paleospinotalamico, 22
 Fast acting sub-perception therapy (FAST), 230-231
 Fattori
 di rischio della sindrome algodistrofica, 92
 genetici, 90-91
 psichici, 91-92
 Fisiopatologia del dolore discogenico, 276-279
 Funzioni del ganglio della radice dorsale (DRG), 236
 Fusione intervertebrale, 301-302
- G**
- Gabapentinoidi, 180-181
 Ganglio della radice dorsale (DRG), 235
 GelStix, 298-299
 Glia, 31, 32
 Gonalgia, 207-209
- I**
- IASP (International Association for the Study of Pain), 3
 Imaging, 214-215
 Immobilizzazione, 87
 Impulsi afferenti, 26-28
 Indagini strumentali, 45, 98-101
 Indicazioni
 alla neuromodulazione subaracnoidea, 306
 alle procedure di vertebral augmentation, 246
 anatomiche della vertebral augmentation, 250-252
 cliniche e valutazioni prognostiche della vertebral augmentation, 247-249
 dell'epiduroscopia, 217-219
 delle terapie per il dolore discogenico, 288-289
 di tipo eziopatogenetico della vertebral augmentation, 250
 radiologiche della vertebral augmentation, 253-256

sulla scelta del tipo di vertebral augmentation, 256-257
temporali della vertebral augmentation, 256

Infiammazione, 87-90

Innervazione
 articolare, 67
 ossea, 67-68

Inquadramento
 della sindrome algodistrofica, 79
 nosografico del disturbo somatoforme, 131-133

Intelligenza artificiale, 335-341

Interazioni ormonali nel dolore muscoloscheletrico, 139-143

Intesa Stato-Regioni del 25 luglio 2012, 151

Intradiscal electrothermal therapy (IDET), 295-296

Introduzione al trattamento farmacologico del dolore muscoloscheletrico, 167-169

Iperalgesia, 25

Ipotesi patogenetiche della sindrome algodistrofica, 84-92

Istologia, 196-197, 199

Iter diagnostico, 97

L

Legge 38/2010, 151

M

Materiali per la neuromodulazione subaracnoidea, 312-313

Meccanismo/i d'azione
 degli ortobiologici, 325-328
 dei derivati piastrinici, 327-328
 della crioneurolisi, 199-200
 della radiofrequenza, 194
 delle cellule mesenchimali/stromali, 325-326

Medicina di precisione, 337

Metastasi ossee, 112

Midollo osseo: BMAC e BMSC, 329-330

Mieloma, 111

Misurazione del dolore, 41-42

Modelli di integrazione tra i centri e i percorsi clinici, 164

Modello bio-psico-sociale, 32-33

N

Nerve field stimulation (PNFS), 232

Nervo vago, 144

Neuropathic like pain, 5

Neurostimolazione, 104-105

Nocicettori
 non peptidergici, 7-8
 peptidergici, 7-8
 tissutali, 6

Nocicezione, 3
 articolare, 15-16
 muscolo-tendinea, 16-17
 ossea, 13-15

Nodi della Rete, 161-163

Note
 di anatomia per la neuromodulazione subaracnoidea, 306-308
 di tecnica per la neuromodulazione subaracnoidea, 308-311

Nucleolisi, 293

Nucleotomia, 293

Nuove molecole, 317-318

O

Oggettivare il dolore, 46-47

Opioidi, 118-121, 175-179

Opzioni di trattamento della sindrome algodistrofica, 102-107

Outcome della vertebral augmentation, 264-266

P

Paracetamolo, 174-175

Patologia, 154-157

Peng block, 189

Percorsi di cura, 153-154

Percutaneous Disc Coagulation Therapy (PDCT), 294

Plasma Rich Platelet (PRP), 299

Potenziale
 d'azione, 12
 di recettore, 12

Preparazione e produzione di ortobiologici, 329-330

Primo neurone, 18-19

Procedura delle tecniche per il dolore discogenico, 289-292

Professionisti operanti nella Rete, 157-161

Prospettive future del trattamento farmacologico del dolore muscoloscheletrico, 183

Protesi discali, 302

Q

Quadro clinico e diagnosi della sindrome algodistrofica, 92-101

Qualità di vita, 44

R

Radioablazione
 del nervo basivertebrale, 300-301
 delle metastasi vertebrali, 266-267

Radiofrequency Annuloplasty (RFA), 296-297

Radiofrequenza, 195-199

Radioterapia, 114-115
 metabolica, 115-116

Razionale e indicazioni alla stimolazione del ganglio della radice dorsale (DRG), 237-238

Realtà Aumentata (AR), 345-346

Realtà Virtuale (VR), 344-347

Realtà Virtuale Immersiva (RVI), 345

Realtà Virtuale Non Immersiva (desktop RV), 345
 Recettori
 polimodali, 6-7
 sensitivi, 8-10
 Reperi, 308
 Ruolo del ganglio della radice dorsale (DRG) nel dolore neuropatico, 236-237

S

Scale
 di disabilità, 44
 unidimensionali, 42-43
 Scelta dei diversi farmaci, 178-179
 Secondo neurone, 26, 32
 Segni e sintomi, 95-96
 Selezione dei pazienti, 306
 Semeiotica
 del dolore
 dei legamenti, 53-56
 delle articolazioni del rachide, 56-59
 delle meningi, 61-62
 discogenico, 60-61
 muscolo-tendineo della colonna, 52-53
 osseo, 61
 radicolare, 62-63
 generale del dolore vertebrale, 49, 52
 Sensibilizzazione periferica, 24-25
 Setting di cura, 153
 Simpaticectomia, 104
 Sindrome delle faccette articolari, 202-204
 Sintomi
 dolorosi nelle patologie psichiatriche, 136
 psicopatologici, 134-135
 Sistema
 autoimmunitario, 90
 digerente e dolore cronico, 143-146
 inibitorio, 27-29
 Sistemi infusivi totalmente impiantabili, 312
 Soglia del dolore, 347
 Stadi clinici, 96-97
 STEM cell, 299-300
 Stimolazione
 ad alta frequenza, 228
 burst, 228
 contour, 229
 del ganglio della radice dorsale (DRG), 231
 del nervo vago, 105
 delle branche mediali, 232
 periferica, 231-232
 Storia
 dell'epiduroscopia, 213
 della sindrome algodistrofica, 79-82

Strumenti multiparametrici, 43-44
 Struttura
 dell'osso, 66
 della Rete, 151
 Strutture principali, 214
 Sviluppo delle Reti di Terapia del Dolore, 151

T

Targeted disc decompression (TDD), 297
 Tecnica
 dell'epiduroscopia, 219-223
 di impianto del neurostimolatore gangliare, 238-240
 Tecniche
 chirurgiche per il dolore discogenico, 301-302
 di asportazione/decompressione, 292-295
 di neurostimolazione, 301
 di riempimento (augmentation) per il dolore discogenico, 298-300
 rigenerative per il dolore discogenico, 299-300
 termolesive per l'anulus posteriore (anuloplastica), 295-297
 Teleassistenza, 353
 Teleconsulenza sanitaria, 352
 Teleconsulto medico, 352
 Telemedicina, 347-351, 354
 specialistica, 350
 Telerefertazione, 352-353
 Teleriabilitazione, 353
 Telesalute, 350
 Telesassistenza sanitaria, 350
 Televisita, 351
 Terapia
 dello specchio (mirror therapy), 106-107, 347
 riabilitativa, 106
 Terapie
 digitali, 341-342
 farmacologiche, 102
 intratecali, 105-106
 per il dolore discogenico, 286-288
 Terminazioni libere, 10-11
 Termorecettori, 6-7
 Tessuto adiposo: SVF, Microfat e ASC, 329
 Trasduzione, 6
 Trattamenti
 mininvasivi, 102
 del dolore muscoloscheletrico di origine neoplastica, 117
 non invasivi della sindrome algodistrofica, 106-107
 Trattamento
 del disturbo somatoforme, 136-138
 del dolore cronico con neuromodulazione chimica spinale, 318-322

INDICE ANALITICO

farmacologico del dolore muscoloscheletrico di origine
neoplastica, 117-124
primario del dolore muscoloscheletrico di origine
neoplastica, 114

V

Valutare il dolore, 39
Valutazione del dolore in condizioni particolari, 45-46
Vie
 ascendenti, 22-23
 sensitive afferenti, 18-19

W

Work-up diagnostico del dolore muscoloscheletrico di
origine neoplastica, 113-114

Y

YES disc, 297

Z

Ziconotide, 316-317

Finito di stampare nel mese di aprile 2023
dalle "Arti Grafiche Editoriali"
Via P.R. Pirotta, 20-22 - 00171 Roma - Tel. 06/2596689