

Riassunti in italiano

Rassegna

Complicazioni cliniche, monitoraggio e gestione dell'ipotermia perioperatoria moderata: aspetti anestesiolgici

Marta Putzu, Andrea Casati¹, Marco Berti, Giovanni Pagniarini, Guido Fanelli

¹Dept of Anesthesiology, E. Franchini Hospital, AUSL Reggio Emilia, Montecchio (RE), Italy; ²University of Parma - Department of Anesthesia and Pain Therapy University Hospital Parma (Italy)

Background e scopo dello studio: L'ipotermia perioperatoria è un fenomeno piuttosto frequente che, nel paziente ad alto rischio in particolare, può determinare gravi complicanze, peggiorandone l'outcome. Nella routine clinica la temperatura centrale spesso non viene monitorizzata. Lo scopo dello studio è fare il punto sulle complicanze, le tecniche di monitoraggio, la prevenzione ed il trattamento della ipotermia moderata. *Metodi:* Abbiamo ricercato in letteratura le complicanze cardiovascolari, emorragiche, infettive e le altre conseguenze cliniche legate all'ipotermia moderata, oltre all'epidemiologia ed alle tecniche di monitoraggio della temperatura valutando anche l'efficacia delle varie metodiche nella prevenzione e nel trattamento della stessa. *Risultati:* I pazienti ipotermici, rispetto ai normotermici, hanno una maggiore incidenza di complicanze cardiovascolari, emorragiche e infettive, inoltre i pazienti anziani e quelli a più elevato rischio anestesiolgico sviluppano più facilmente un quadro di ipotermia perioperatoria incorrendo pertanto in maggiori rischi legati a tali complicanze. La sede ideale per il monitoraggio della temperatura corporea deve tener conto delle caratteristiche del paziente e della procedura chirurgica. I sistemi di riscaldamento attivo principalmente utilizzati sono i dispositivi tipo forced-air. Anche il preriscaldamento attivo nel periodo immediatamente precedente l'intervento chirurgico si è dimostrato efficace nel ridurre la ipotermia intraoperatoria. L'umidificazione e il riscaldamento dei gas ispirati, il riscaldamento dei liquidi endovenosi insieme ai dispositivi di ri-

scaldamento attivo della cute rappresentano un approccio multimodale che si è dimostrato efficace nel mantenimento della normotermia perioperatoria. *Conclusioni:* Tutti i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, della durata superiore ai 30 minuti, dovrebbero avere un accurato monitoraggio della temperatura corporea oltre ad un adeguato trattamento per il mantenimento della normotermia. In questo modo sarà possibile diminuire l'incidenza e la severità dell'ipotermia perioperatoria riducendo le complicanze ed i costi.

Articolo originale

Prevalenza della malaria d'importazione a Parma nel 2005-2006

Simona Peruzzi, Chiara Gorrini, Giovanna Piccolo, Adriana Calderaro, Giuseppe Dettori, Carlo Chezzi

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Section of Microbiology, University of Parma, Parma, Italy

La malaria è un'infezione protozoaria causata da quattro specie di parassiti appartenenti al genere *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*) e trasmessa da un individuo all'altro attraverso la puntura della femmina della zanzara *Anopheles*. In Italia e, nello specifico, nella nostra area la malaria può essere considerata una malattia di importazione riemergente, a fronte dell'incremento dei flussi migratori da Paesi endemici e dei viaggi nelle stesse zone. Ad oggi, inoltre, la malaria rappresenta la più comune infezione di importazione in Italia. Il presente studio descrive la prevalenza dei casi di malaria nell'area di Parma nel periodo compreso tra Gennaio 2005 e Maggio 2006. Nel corso di 17 mesi sono stati analizzati complessivamente 170 campioni di sangue appartenenti a 139 pazienti (95 stranieri e 44 italiani) con sospetto clinico di malaria. Per ogni campione, sono stati preparati strisci sottili di sangue colorati con arancio di acridina e Giemsa per l'osservazione microscopica ed è stato allestito un saggio immunocromatografico per la ricerca di antigeni specifici dei plasmodi. In

aggiunta, per confermare la diagnosi microscopica, sono stati utilizzati dei saggi molecolari, comprendenti una nested-PCR ed una Real-time PCR. Sono stati diagnosticati 36 casi di malaria (pari ad una prevalenza del 25,89%), 35 in pazienti stranieri provenienti dall'Africa ed uno solo in un individuo italiano residente in Chad. Trentatré pazienti erano infettati da *P. falciparum*, 1 da *P. ovale* e 1 da *P. vivax*. Inoltre è stato possibile diagnosticare un'infezione mista, sostenuta da *P. falciparum*, *P. ovale* e *P. malariae*. In conclusione, è possibile affermare che in Italia e, nello specifico, nell'area di Parma, la malaria è associata a viaggi nelle aree in cui l'infezione è endemica e quindi si configura come una malattia di importazione. Inoltre, pur non essendo il nostro un paese endemico, nella nostra area è stata osservata un'elevata prevalenza della malattia (25,89%), confermando i dati a livello nazionale che descrivono la malaria come la più frequente tra le infezioni di importazione in Italia.

Articolo originale

Andamento delle ospedalizzazioni causate da infezione da Rotavirus nella regione Emilia Romagna

Giovanni Gabutti¹, C. Lazzara¹, M. Marsella², M. Bergamini¹, C. Malaventura², C. Borgna-Pignatti²

¹ Section of Hygiene and Occupational Health, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara;

² Section of Paediatrics, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara

Obiettivo del presente lavoro è stato quello di valutare l'andamento delle ospedalizzazioni per gastroenterite, in particolare quelle causate da Rotavirus (RVGE), nella regione Emilia Romagna utilizzando il database delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) a disposizione presso il sito del Ministero della Salute per il periodo 2000-2003. Le fasce di età utilizzabili ai fini della ricerca sono state 0-14 anni, 15-64 anni, e >64 anni. I costi dei ricoveri sono stati stimati utilizzando le tariffe di rimborso DRG, anche se non esiste un codice specifico per RVGE. Nel periodo osservato i Rotavirus sono risultati responsabili di un numero medio di 310 ricoveri per gastroenterite/anno nei soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni ed hanno rappresentato globalmente il 17% di tutti i casi di infezioni gastroenteriche ospedalizzate e l'84% delle gastroenteriti ospedalizzate ad eziologia virale. Considerando tre possibili codici DRG a cui la malattia può essere riferita (184, 298, 422), data anche la classificazione delle strutture di ricovero ospedaliero in due

fasce, il costo stimato per ricovero per infezione da RV è risultato compreso tra 1293,83 e 2263,79 euro.

I Rotavirus sembrano rivestire un importante ruolo come agenti causali di severe gastroenteriti virali, sebbene il numero delle infezioni sia certamente sottostimato anche per la bassa sensibilità delle SDO. Oggi abbiamo a disposizione vaccini sicuri ed efficaci che possono essere utilizzati per proteggere dalle forme moderate/severe di diarrea da Rotavirus. L'uso estensivo della vaccinazione consentirebbe di ridurre le ospedalizzazioni ed i costi ad esse associati nei paesi industrializzati.

Articolo originale

Tempi di reazione a stimoli visivi in soggetti ambliopi: uno studio caso-controllo

Giuseppe Nuzzi¹, Lucia Riggio², Stefania Rossi¹

¹ Department of Ear, Tooth and Eye Sciences, Unit of Ophthalmology, University of Parma, Parma, Italy; ² Department of Neurosciences, Unit of Human Physiology, University of Parma, Parma, Italy

Premessa: I tempi di reazione a stimoli visivi sono stati utilizzati per valutare la risposta in soggetti ambliopi in uno studio caso-controllo. *Materiale e metodi:* Sono stati studiati un gruppo composto da nove soggetti con ambliopia e corrispondenza retinica anomala, ed un gruppo di nove soggetti normali. I tempi di reazione sono stati misurati mediante l'uso di PC che generava gli stimoli visivi su monitor, e registrava le risposte. Un programma appositamente creato variava le dimensioni dello stimolo ed i tempi di presentazione in millisecondi. La fissazione era controllata tramite tracciato elettro-oculografico. I tempi di reazione per stimoli di differente grandezza venivano registrati per l'occhio ambliope, il dominante e il non dominante, ed in visione binoculare. *Risultati:* In tutti i casi i tempi di reazione erano inversamente proporzionali alla dimensione dello stimolo, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0,471$). In entrambi i gruppi i valori dei tempi di reazione a stimoli di maggiori dimensioni erano inferiori a quelli indotti da stimoli più piccoli ($p<0,001$). Nel gruppo di studio lo stesso stimolo induceva tempi di reazione più lunghi nell'occhio ambliope rispetto all'occhio dominante ($p<0,001$), e alla visione binoculare ($p<0,001$). *Conclusioni:* I tempi di reazione a stimoli visivi potrebbero dare informazioni oggettive in caso di ambliopia incerta o latente. L'estensione del protocollo sperimentale ad una popolazione più vasta in età prescolare potrebbe essere di utilità nella diagnosi precoce delle alterazioni sensoriali.

*Articolo originale***Rilascio di costituenti tossici in materiale da restauro a base di resine per uso odontoiatrico**

Vincenzo Fano, Mohamed Shatel, Maria Luisa Tanzi
Department of Public Health, University of Parma, Italy

Variazioni strutturali, indotte dalla interazione di materiali da restauro a base di resine (compositi e cementi vetroionomeri) con ambiente acquoso, sono state evidenziate mediante tecniche microscopiche (microscopia confocale a fluorescenza e microscopia a forza atomica). Dai dati di analisi gravimetrica si è visto che il peso dei materiali mantenuti in ambiente acquoso aumenta nei primi 2-3 mesi per poi diminuire grazie ai processi di dissoluzione indotti dall'assorbimento d'acqua. Questa fenomenologia è all'origine del rilascio di costituenti tossici.

*Articolo originale***Trattamento delle fratture di mano e polso con magneti naturali: report preliminare**

Cosimo Costantino¹, Francesco Pogliacomì¹, Francesco Passera², Galeazzo Concarì³

¹ Orthopaedics, Traumatology and Functional Rehabilitation Unit, Department of Surgical Sciences; ² Orthopaedic, Nurse, Parma Hospital; ³ Orthopaedic Division, Parma Hospital

Gli autori dopo aver definito il fenomeno del magnetismo e le caratteristiche biologiche dei magneti naturali, valutano la capacità di questi ultimi di accelerare la formazione del callo osseo nelle fratture di mano e di polso rispetto al semplice trattamento con immobilizzazione in apparecchio gessato. Sono stati trattati 40 pazienti (4 femmine e 37 maschi) di età compresa tra i 20 e gli 86 anni. In ciascun apparecchio gessato è stato inserito un magnete naturale di piccole dimensioni (2 cm di diametro e 0,5 cm di altezza) formato da 4 blocchi in Neodimio-Ferro-Boro, in grado di generare 4 poli magnetici (2 positivi e 2 negativi) a polarità alternate diagonalmente e conseguentemente un campo magnetico simmetrico, quadrupolare e statico. Il flusso magnetico creato, era di tipo ondulatorio, veniva concentrato in un'unica direzione e sviluppava una potenza fino a 12.500 Gauss. Dallo studio è emerso che l'inserimento di un magnete quadrupolare in apparecchio gessato nelle fratture di polso e di mano, determina la formazione di callo osseo in un tempo medio inferiore del 34,8% rispetto ai tempi "standard". Questa accelerazione nella guarigione della frattura è importante perché riduce il tempo di

immobilizzazione delle articolazioni coinvolte evitando che esitino in una eccessiva debolezza e rigidità e consente al paziente di iniziare precocemente la fisioterapia riabilitativa in modo da raggiungere nel più breve tempo possibile il completo recupero funzionale.

*Articolo originale***Tamoxifene vs Tamoxifene più acido 13-cis-retinoico vs Tamoxifene più Interferone α -2a nel trattamento del cancro della mammella avanzato: risultati aggiornati di uno studio di fase II, prospettico, multicentrico randomizzato**

Matteo Dalla Chiesa¹, Rodolfo Passalacqua¹, Maria Michiara², Vittorio Franciosi², Francesco Di Costanzo³, Giancarlo Bisagni⁴, Roberta Camisa², Sebastiano Buti¹, Gianluca Tomasello¹, Giorgio Cocconi², on behalf of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC)

¹ Oncology Division, Hospital of Cremona, Cremona, Italy; ² Oncology Division, University Hospital of Parma, Parma, Italy; ³ Medical Oncology Unit, Department of Oncology, University Hospital Careggi, Florence, Italy; ⁴ Medical Oncology Service, Hospital of Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

Lo scopo di questo studio era quello di dimostrare gli effetti additivi o sinergici dell'acido 13-cis-retinoico (RA) o dell' Interferone α -2a (IFN α -2a) con Tamoxifene (TAM) nel trattamento del cancro della mammella avanzato. Novantanove pazienti in post-menopausa con cancro della mammella avanzato, e con stato recettoriale per gli estrogeni (ER) o per il progesterone (PgR) positivo o sconosciuto, sono stati randomizzati a ricevere TAM 20 mg/m²/die per os (braccio A), oppure TAM più RA 1 mg/kg/die per os (braccio B), oppure TAM più IFN α -2a 3 Milioni di Unità per tre volte a settimana per iniezione intramuscolare (braccio C). I tre gruppi di trattamento erano ben bilanciati in termini di principali fattori prognostici. La risposta era valutabile in 32 pazienti del braccio A, 32 del braccio B, and 30 del braccio C. L'analisi condotta secondo il principio dell' "Intention-to-treat" non ha dimostrato differenze significative in tasso di risposta nei tre bracci (44% vs 38% vs 42% rispettivamente). Dopo un follow-up mediano di 8 anni, non vi era differenza significativa nella mediana di sopravvivenza globale tra i tre gruppi: 47.4 vs 38.2 vs 45.1 mesi. Gli effetti collaterali erano trascurabili nel braccio A, ma tossicità cutanea (39%) e mucosite (62%) erano frequenti nel braccio B, e sindrome simil-influenzale e/o mialgia (46%) nel braccio C. In conclusione, la somministrazione di RA o IFN α -2a non aggiunge nulla agli effetti terapeutici di TAM.

Articolo originale

Doxorubicina liposomiale: uno studio di fase II

Giancarlo Balbi, Serena Visconti, Antonietta Monteverde, Maria-Amparo Manganaro, Antonio Cardone

Second University of Study of Naples, Naples, Italy. Department Obstetrics and Gynecology

Il carcinoma endometriale disseminato è in genere trattato con la Doxorubicina come agente singolo o inserita in protocolli polichemioterapici. La Doxorubicina ha come maggior effetto collaterale la cardiotossicità ed è per questo che si è pensato di utilizzare al suo posto la Doxorubicina liposomiale che ha una diversa modalità d'azione. Abbiamo effettuato uno studio clinico di Fase II per comparare l'efficacia delle due molecole e l'eventuale diversa tossicità. Sono state incluse nello studio 22 pazienti con una diagnosi istologica di carcinoma endometriale disseminato trattate nel periodo compreso tra Settembre 2001 e Maggio 2003. Di esse 11 erano state sottoposte precedentemente a trattamento radioterapico, nessuna era stata trattata con chemioterapia. La Doxorubicina liposomiale fu somministrata alla dose di 40 mg/m² ad intervalli di 4 settimane fino a progressione di malattia. Gli effetti collaterali più comuni furono: astenia, anemia, dolore e tossicità dermatologica (EPP). Otto pazienti (36%) ebbero una regressione di malattia, di cui tre complete e cinque parziali; dieci (46%) ebbero una stabilità di malattia e quattro (18%) ebbero progressione di malattia. Lo studio ha mostrato che la Doxorubicina liposomiale ha una minore tossicità rispetto alla Doxorubicina e una risposta clinica simile nelle pazienti con carcinoma endometriale disseminato.

Articolo originale

Riscontro di elevati livelli di alpha-fetoproteina nel secondo trimestre di gravidanza e loro associazione con un outcome materno-fetale sfavorevole: esperienza di un decennio

Salvatore Anfuso, Emanuele Soncini, Patrizia Bonelli, Giovanni Piantelli, Dandolo Gramellini

Department of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, University of Parma, Italy; 1 Department of Laboratory Diagnostics, Parma Hospital, Italy

Obiettivo: L'alfa-fetoproteina (AFP) è la principale proteina sierica del periodo embrionale e dello stadio fetale iniziale. Scopo di questo studio è stato quello di determinare l'esistenza di un'associazione tra elevati livelli di AFP di natura "inspiegata", riscontrati nel sangue mater-

no durante il secondo trimestre di gravidanza, ed un outcome materno-fetale sfavorevole. *Metodi:* Uno studio a tipo coorte a carattere retrospettivo è stato condotto presso l'Università degli Studi di Parma, laddove sono stati rivisti tutti i triplo-test risultati positivi per lo screening dei difetti del tubo neurale, cioè con livelli di AFP ≥ 2.5 multipli di mediana (MoM), di natura inspiegata, vale a dire senza identificabili cause responsabili di tale aumento; confrontandoli con un gruppo di controlli negativi per lo stesso (AFP < 2.5 MoM), con l'obiettivo di valutare il decorso e l'esito delle gravidanze. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato il test Chi quadrato, il test esatto di Fisher, il t di Student ed il calcolo degli odds ratio. *Risultati:* Sono stati esaminati 16747 triplo-test: 143 test sono risultati con valori di AFP ≥ 2.5 MoM; in 105 di queste pazienti sono risultati disponibili i dati relativi alla gravidanza; 21 pazienti sono state escluse per la presenza di malformazioni, cromosomopatie o di aborto tardivo. Tra le 84 rimanenti gravidanze, 43 erano significativamente associate con un' aumentata frequenza di patologia della gravidanza rispetto al gruppo di controllo costituito da 199 pazienti, con 25 gravidanze complicate. Inoltre elevati livelli sierici materni di AFP erano correlati con esiti neonatali sfavorevoli in termini di basso peso alla nascita, bassi punteggi di Apgar e trasferimento in terapia intensiva neonatale. *Conclusioni:* Il riscontro di elevati livelli sierici materni di AFP di natura "inspiegata" nel secondo trimestre di gravidanza, è associato con esiti materno-fetali avversi, suggerendo la necessità di mettere in atto un più stretto management di tali gravidanze.

Articolo originale

Lunghezza del canale cervicale come fattore predittivo di parto pre-termine: percentili specifici per età gestazionale versus utilizzo di un singolo cut off

Dandolo Gramellini, Stefania Fieni, Christine Kaihura, Alberto Bacchi Modena

Department of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, University of Parma, Parma, Italy

Background: L'obiettivo dello studio è stato determinare l'efficacia predittiva della misurazione della lunghezza del canale cervicale utilizzando percentili specifici per età gestazionale versus l'utilizzo di un singolo cut off. *Metodi:* Cento otto pazienti ospedalizzate presso il Dipartimento di Scienze Ostetriche e ginecologiche dell'Università di Parma per sospetto di parto pretermine tra la 20^a e la 33^a settimana di gravidanza sono state studiate prospetticamente. *Risultati:* Una lunghezza del canale cervicale al di sotto dei cut off di 15 e 25 mm e del 2.5° centile mo-

stra sostanzialmente un equivalente odds ratios nel predire il parto entro 7 giorni (7.5, 7.6, e 7.1, rispettivamente), mentre per il parto prima della 34^a settimana l'odds ratios varia tra 3.6 con un canale cervicale <2.5 centile e 6.2 con una lunghezza del canale cervicale <25 mm. Tuttavia il valore predittivo negativo per il parto entro 7 giorni supera il 90% quando la lunghezza del canale cervicale è superiore a 25 mm, il 10° e il 2.5° percentile, e l'85% quando al di sopra di 15 mm. *Conclusioni:* Il confronto fra singoli cut off e percentili per età gestazionale ha dimostrato una miglior predittività dei singoli cut off (15 o 25 mm) nel predire il parto pretermine, sia prima della 34^a settimana sia entro 7 giorni dall'esame ecografico.

Caso clinico

Rilevazione con RM mediante il mezzo di contrasto Mn-DPDP di un adenocarcinoma della testa del pancreas, occulto alla TC e alla RM

Massimo De Filippo, Carlo Bocchi, Leonardo Quartieri, Domenico Corradi*, Maurizio Zompatori

Section of Radiological Sciences, Department of Clinical Sciences, University Hospital of Parma, Parma, Italy; *Department of Surgery, Unity of Anatomy-Pathology, University Hospital of Parma, Parma, Italy

Abbiamo presentato il caso di un adenocarcinoma della testa del pancreas, occulto alla Tc e alla RM con mdc extracellulari, rilevato solo con la RM mediante l'utilizzo di un mezzo di contrasto tessuto-specifico (Mangafodipir trisodium Mn-DPDP). La diagnosi è stata confermata dall'istologia dopo l'intervento di duodeno-cefalo-pancreasectomia. L'Eco-Endoscopia (EUS) con ago-aspirato (FNA) è una procedura accurata ma invasiva. L'evoluzione tecnica della RM e lo sviluppo di mdc organo-specifici per fegato e pancreas ha portato ad un uso sempre più diffuso di questa metodica per lo studio di lesioni sospette. Questa tecnica è inoltre particolarmente utile come indagine di approfondimento quando la TC fornisca risposte dubbie o di difficile interpretazione.

Up to date

Screening ecografico nel secondo e terzo trimestre di gravidanza: un aggiornamento

C. Verrotti, E. Caforio, D. Gramellini, G.B. Nardelli

Department of Obstetrics, Gynecology, and Neonatology, Section of Gynecology and Obstetrics, University of Parma

Lo screening ecografico delle anomalie strutturali fe-

tali si avvale prevalentemente di ecografie effettuate nel 2° trimestre di gravidanza. La sensibilità nel diagnosticare anomalie fetali è variabile nei vari studi multicentrici ed è correlata a diversi fattori: quali l'epoca di gravidanza, il tipo di malformazione, il numero delle ecografie effettuate, l'esperienza degli operatori, ecc. L'ecografia del 3° trimestre può identificare malformazioni ad insorgenza tardiva e fornire indicazioni per adeguata assistenza perinatale.

Focus-on

Educazione alla terapia inalatoria: una sfida prioritaria per il medico

Andrea S. Melani

Respiratory Physiopathology and Rehabilitation, Cardiothoracic Department, Polyclinic "Le Scotte", University of Siena, Siena (Italy)

La via inalatoria è molto usata per il trattamento dell'asma e della BPCO. Per erogare una aerosolterapia attualmente sono disponibili 3 sistemi: gli inalatori di polvere, gli inalatori pressurizzati e i nebulizzatori; sono disponibili per ogni tipo di erogatori molti modelli, ma nessuno di questi ha proprietà ideali. I tradizionali inalatori pressurizzati attivati manualmente (pMDIs) sono stati recentemente riformulati con propellenti meno lesivi per l'ambiente, possono essere usati in ogni situazione clinica e ambientale, rilasciano una dose riproducibile di farmaco, ma la loro efficacia clinica rimane legata alla acquisizione di una corretta tecnica inalatoria da parte dell'utilizzatore. Il cattivo uso dei pMDIs può essere minimizzato aggiungendovi una camera spaziatrice, ma questi accessori rimangono poco usati, forse perché troppo ingombranti. Gli inalatori di polveri non richiedono coordinazione fra attivazione e inspirazione, sono eco-compatibili, sicuri, efficaci e tascabili, ma anche il loro impiego nella vita reale è gravato da frequenti errori di tecnica inalatoria, qualora manchi un'accurata educazione da parte sanitaria. I nebulizzatori sono ingombranti e l'aerosolizzazione richiede molto tempo; il loro uso è meno conveniente di quello degli inalatori, ma richiede un minor grado di collaborazione. Forse per questo alcuni pazienti, più spesso anziani, preferiscono i nebulizzatori anche per un uso regolare e di lunga durata. Non vi sono evidenze che un inalatore presenti reali vantaggi in termini di accettabilità, compliance, efficacia o costo-beneficio rispetto agli altri. La scelta dell'inalatore deve essere ritagliata sulla base della situazione clinica e delle caratteristiche del paziente. Per tutti gli erogatori disponibili, l'intensiva e regolare educazione del paziente da parte del sanitario rimane la chiave di volta per ottimizzarne l'uso e l'aderenza al trattamento.