

“SCRAMBLER THERAPY”: UNA NUOVA POSSIBILITÀ NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO?

*Giuseppe Serafini, Giuseppe Marineo**, e Alessandro F. Sabato**

*Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Leonardis)*

**CLOPD, Servizio di Fisiopatologia e Terapia del Dolore (Resp. Prof. A.F.Sabato)*

*** Delta R&D Centro Ricerche Bioingegneria Medica, Roma*

INTRODUZIONE

Il trattamento del dolore neuropatico prevede interventi terapeutici di tipo farmacologico e non farmacologico. Fra questi ultimi un punto di rilievo lo assumono le tecniche di elettrostimolazione, soprattutto quelle di tipo spinal cord stimulation (SCS). Tecniche che presentano limiti sia per quanto concerne la reale efficacia in termini di pain intensity difference (PID), che di durata del beneficio.

Con questo lavoro si presenta, per la prima volta, l'utilizzo di una apparecchiatura elettromedicale, appositamente progettata, che sovverte il concetto di stimolazione elettrica, non creando campi di interferenza sulla trasmissione dell'impulso nervoso dalla periferia al centro (TENS, SCS), ma utilizzando la fibra nervosa come un mezzo passivo per trasmettere al SNC un messaggio di normalità. Questo messaggio, attraverso un processo che potremmo definire di tipo scrambler (il significato tecnico di scrambler è **mescolatore d'informazione**), ha caratteristiche tali da essere interpretato come self dal SNC, modificandone le risposte riflesse di automantenimento del dolore.

La tecnica che potremmo definire “scrambler therapy” nasce dai seguenti presupposti:

1. ridurre/annullare la percezione del dolore in tempo reale, sovramodulando i codici di informazione algica, con i codici trasmessi, riconosciuti come self, di informazione non algica; quindi ingannando il SNC.
2. Desensibilizzare i circuiti neuronali, allo stimolo algico cronico, abituandoli a “risensibilizzarsi” verso il nuovo stimolo dominante, il segnale “simulato” generato dal device, favorendo il riapprendimento di uno schema “modello interno) di comportamento pre-algico.

PRESUPPOSTI DELLA “TERAPIA SCRAMBLER”

Partendo dai presupposti sopra esposti si è cercato di individuare un sistema, e di progettarlo in modo tale che potesse inviare al CNS una informazione di non-dolore, nell'ipotesi di poter controllare i più bassi livelli di complessità del sistema dolore manipolando, a livelli di complessità più elevati, esclusivamente la “**variabile informazione**”.

Un livello arbitrario di sistema deve essere, in questo caso, tale da poter ovviare alle incomplete conoscenze che caratterizzano il ruolo delle molecole chimiche partecipanti alla fenomenologia algica, convenientemente rappresentabili con la tecnica del black-box, con la costruzione di un metasistema, cioè, di cui non si conosce esattamente il meccanismo interno, ma si conosce, o si può teorizzare in maniera sufficientemente chiara, il comportamento in presenza di un **input** noto che produce un **output** altrettanto noto. Deve altresì ricadere in uno stadio in cui l'espressione dell'informazione sia visibile ed interpretabile in maniera sufficientemente univoca.

Visti i presupposti, tale contenuto di informazione, per poter essere trattabile in maniera agevole, e con tecnologie relativamente economiche in previsione dello sviluppo della metodica, è stato definito e studiato al livello di complessità espresso dai biopotenziali interessati.

Questo livello di complessità (e di sistema) è sufficientemente elevato per rappresentare con adeguata precisione nelle sue variazioni, espresse dalle sequenze temporali dei biopotenziali e dalla struttura dinamica degli stessi, le proprietà informative associate.

La natura stessa di questo stadio particolare dell'informazione algica, la rende idonea per una manipolazione terapeutica tramite elettropotenziali generati esternamente e veicolati nella rete nervosa con elettrodi di superficie od aghi.

La procedura di ricerca adottata ha permesso quindi di creare un modello di sistema relativamente complesso, e definibile in maniera puramente concettuale anziché sperimentale, in cui le variabili biologiche sono state traslate in variabili cibernetiche, estrapolando il ruolo e le modalità dell'informazione algica, indipendentemente dagli aspetti biochimici e dall'eziopatogenesi della stessa, ed utilizzando la teoria dei sistemi e dell'informazione per razionalizzare le procedure di ricerca.

Le prime considerazioni di ordine pratico riguardano il principio attivo (informazione) da utilizzare per controllare efficacemente il dolore e modificare favorevolmente gli aspetti inerenti la sensibilizzazione tipica dei processi ad andamento cronico. E' bene ricordare che per informazione si intende la componente misurabile e formulabile matematicamente di una notizia, o meglio, l'eliminazione misurabile di incertezza da un evento arbitrario.

La sola strada che si è ritenuta praticabile per rispettare l'impostazione teorica preliminare, è stata quella di sostituire l'informazione «dolore» con una di «non dolore», rispettando i criteri della teoria dell'informazione a cui si rimanda per approfondimenti.

In definitiva, si è ipotizzata la realizzazione di uno scrambler algico, ossia di un sistema capace di interferire nella trasmissione del segnale dolore, «mescolando», nel canale di trasmissione, un altro segnale, il cui scopo è quello di mascherare l'informazione originale.

C'è da rilevare che esistono molte similitudini ma anche importanti differenze con le tecniche scrambler tradizionali, nate ed usate in ambito militare, prevalentemente per «proteggere» informazioni riservate da possibili intercettazioni durante la trasmissione, e riconvertite nel segnale originale una volta giunte a destinazione.

Nel nostro caso specifico lo scopo ultimo è ovviamente diverso, unitamente a condizioni e finalità aggiuntive da rispettare visto il tipo particolare di applicazione.

In questo senso è rilevante il fatto che l'informazione risultante dal «mescolaggio», non sia un'informazione qualsiasi, ma abbia caratteristiche tali da essere, per quanto possibile, riconoscibile come **self** e come **non dolore**. In caso contrario il sistema sarebbe del tutto inefficace.

Queste condizioni sono state ottenute simulando sequenze di biopotenziali generati artificialmente per sintesi digitale, con le seguenti caratteristiche:

a) compatibilità con il canale di trasmissione e ricezione:

Costruzione di una serie di forme d'onda arbitrarie (primitive) che assemblate in real-time da opportuni algoritmi di controllo, simulino nella maniera più esatta possibile l'andamento proprio dei biopotenziali endogeni.

b) compatibilità del contenuto informativo:

Possibilità di generare «pacchetti» (stringhe) analoghi a quelli dei segnali di «quiete» dello stimolo pre-algico, il cui contenuto «istantaneo» e' variato per mezzo di opportuni algoritmi, utili a far riconoscere come **-self-** il segnale simulato, a ridurre l'adattamento della percezione in chiave di noise, e la cui ampiezza e' tale da essere decodificata come stimolo non algico e **predominante** per effetto della sovr modulazione dei biopotenziali endogeni.

c) ottimizzazione globale della simulazione con le caratteristiche del sistema biologico:

Aumento della compatibilità del segnale simulato verso il sistema nervoso con l'integrazione nell'informazione principale, in simulazione, della fluttuazione stocastica della figura di rumore della rete di trasmissione nervosa.

In maniera coerente con gli aspetti teorici sin qui esposti si è realizzato, prima un prototipo, e successivamente un elettromedicale denominato Transcutaneous Electromanipulation by Nervous Patterns Scrambler (T.E.N.P.S.).

Sono stati arruolati 34 pazienti di età 64 ± 12 , tutti affetti da dolore cronico neuropatico. Di questi solo 18 (14M e 5F) sono arrivati alla fine del protocollo ed ai successivi follow-up.

I pazienti erano affetti dalle seguenti patologie dolorose: 1 Neuropatia Tossica, 1 Sclerosi Multipla, 1 Neuropatia Diabetica, 1 Polineuropatia Cronica Demielinizzante, 2 Nevralgie post-herpetiche, 2 Deafferentazione del n. safeno, 2 Stenosi Canale Midollare. 8 Radicolopatie.

I criteri di inclusione al protocollo erano:

- a) età superiore ai 18 anni,
- b) dolore farmacologicamente intrattabile (ovvero già trattati senza successo con altre terapie),
- c) dolore loco-regionale.

I criteri di esclusione erano:

- a) tutti i pazienti non arruolabili in una terapia TENS o SCS, in particolare: pazienti con dolore diffuso o mal localizzabile o di incerta identificazione diagnostica.
- b) Pazienti con crisi convulsive non in trattamento.

Il trattamento prevedeva la sospensione di qualsiasi farmaco antalgico e/o adjuvante. Si lasciava al paziente solo una medicazione rescue-dose composta da Tramadolo 50mg e paracetamolo 500 mg da assumere al massimo 4 volte al giorno.

Il protocollo prevedeva un ciclo di 12 trattamenti a ritmo bisettimanale della durata di 20 minuti ciascuno.

Prima del trattamento veniva richiesto un consenso informato.

Il paziente veniva valutato mediante VAS prima del trattamento e alla fine di ogni trattamento, inoltre veniva consegnato un diario del dolore settimanale sul quale giornalmente 4 volte al giorno, in orari precisi (8-12-16-20), potesse riportare il VAS e segnare le eventuali rescue-doses assunte.

Sono stati considerati responsivi i pazienti con un pain relief $\geq 50\%$.

I dati alla fine sono stati elaborati mediante analisi statistica: T test, varianza, ed elaborati mediante programma Xlstat.

RISULTATI

I risultati dei VAS (riportati in Tab.1) mostrano un andamento bifasico tra i primi e i secondi 6 trattamenti.

Infatti la fig. 1 mostra l'andamento del VAS di base, prima di ogni trattamento (area superiore) e il VAS dopo ogni trattamento (area inferiore); si osserva come c'è sempre una risposta statisticamente significativa nei trattamenti 1-5 e 7-8, mentre nei trattamenti 6 e 9-12 non si ha un pain relief statisticamente significativo. Comunque, se si analizza con il T di Student, il VAS di base del I con quello di base del XII trattamento si evidenzia un'elevata significatività ($p < 0,00001$).

La fig. 2 mostra invece l'andamento del VAS medio di base e la relativa linea di regressione, dove si osserva come la "scrambler therapy" ottiene sino alla quinta settimana di trattamento una riduzione del VAS. Successivamente i valori si mantengono più o meno costanti. Lo stesso si osserva per quanto concerne il PID e lo SPID del VAS di base (vedi fig.4, 5)

La fig. 3 mostra l'andamento del VAS medio settimanale, dove la riduzione è costante dal primo all'ultimo rilevamento, anche se valutando il mean week VAS tra un trattamento e l'altro non si hanno valori, al T di student, statisticamente significativi. Se invece si confrontano il mean week VAS della I settimana con l'ultima si ha un $p < 0,0001$ e, tra la VI e la XII, un $p < 0,005$. L'analisi statistica tra la I e la VI settimana non mostra alcuna significatività. Ciò fa supporre che inizialmente si ha una immediata riduzione del dolore dopo l'applicazione della TENPS sino al V trattamento e nessuna variazione del VAS medio settimanale. Invece dopo la VI l'azione è statisticamente significativa sul VAS medio settimanale ($p < 0,005$).

Per quanto concerne invece il mean week SPID (fig.6) si osserva una costante riduzione significativa di VAS sino alla quarta seduta, un andamento negativo dalla quinta alla sesta, e una ripresa dell'efficacia della scrambler therapy tra la settima e dodicesima seduta. La varianza del mean week SPID è altamente significativa ($var=13.6$).

L'ultimo grafico (Fig. 7) è riportato il valore del VAS all'inizio e alla fine del trattamento, si osserva che 13/18 pazienti mostrano un pain relief superiore od uguale al 50% (72,2%); 3 pazienti (n. 3, 15, 18) sono non-responders (16,7%), mentre 2 pazienti, pari all'11.1%, (n. 7, 12) mostrano una risposta parziale (20-30% di pain relief).

DISCUSSIONE

Tutto il sistema dolore è un sistema adattativo complesso organizzato secondo circuiti omeostatici non lineari, non ergodico, in cui quindi l'elaborazione dell'informazione biologica avviene tanto in parallelo asincrono, quanto, almeno a livello percettivo corticale, in parallelo in priorità di attenzione.

Il dolore cronico, specie quello neuropatico, perciò esprime sempre un modello di adattamento, infatti si realizza il meccanismo che viene definito di mutazione di connettività intra ed inter-neuronale, intra ed inter-modulare, cui occorre aggiungere quello delle mutazioni funzionali: instabilità dei loops omeostatici per disfunzione (in "iper" o in "ipo") dei processi di feedback positivo e/o negativo (ad es. iperattività della funzione facilitatoria del sistema simpatico o degli inputs facilitatori reticolari; alterazione dei meccanismi inibitori; processi di trasformazione neuronale quale quelli che portano un neurone nocicettivo specifico a trasformarsi in WDR). Altra caratteristica che viene rilevata essere frequentemente implicata nella selezione di uno schema adattativo è una condizione di risposta ad alta frequenza (stimoli particolarmente intensi, e/o particolarmente prolungati nel tempo, e/o ad alta reattività intermodulare), in cui, tra l'altro, il meccanismo più sensibile sembra essere quello di memorizzazione e comparazione degli impulsi. Il risultato, che spesso si produce nell'abbinamento di più meccanismi, è quello di circuiti riverberanti, più o meno locali, ad attività automantenentesi, a finalistici rispetto alle funzioni biologiche del sistema. In tutto questo un ruolo centrale sembra essere assunto dai gangli della radice dorsale, almeno nei quadri di dolore neuropatico, sede di produzione di impulsi ectopici, di proteine-recettore e di canale "voltage-sensitive-calcium-channels"(VSCC), target di stimolazione simpatica attraverso le nuove connessioni che dagli assoni noradrenergici peri-vascolari raggiungono il ganglio stesso.

Se il dolore cronico è espressione di una patologia da adattamento, la strategia terapeutica non può che prevedere, come momento fondamentale, l'intervento sui meccanismi di plasticità centrale, che sembrano essere il pivot di ogni modifica strutturale/funzionale, oltreché dei meccanismi di apprendimento e di realizzazione degli schemi adattativi. Al momento, sembra che ogni intervento terapeutico non sia in grado di proporre un'azione "rimodellatrice", ma solo inibitoria. Inibizione che pur se in grado, talvolta, di dare tregua al dolore, viene spesso bypassata dalle capacità riorganizzative del sistema. Implicazioni che non crediamo possano essere ristrette unicamente al trattamento del dolore neuropatico.

Quattro sembrano, a nostro avviso, i presupposti di fallimento, nel lungo termine, di una terapia (specie farmacologica):

1. Presenza di un'alterazione permanente, costituzionale o acquisita, di sistema, in uno o più punti del circuito omeostatico (quale, ad esempio, nel caso di molte cefalee e nelle fibromialgie): insufficienti meccanismi di feedback inibitorio, o esaltati processi di amplificazione del segnale; meccanismi di feedforward positivi che portano al prevalere, nell'automantenimento della sintomatologia algica, della percentuale intellettiva su quella sensoriale, in un pericoloso rinforzo; organizzazione ad alto grado di connessione intermodulare.
2. Azione perdurante di una eziologia, non rimossa, causa di mutazioni plastiche, su cui il trattamento non riesce ad intervenire: processi infettivi, infiammatori, meccanici, foci di

iperirritabilità (in clinica, dalle nevriti herpetiche alle neuropatie da compressione, alle sindromi dolorose miofasciali, ecc.)

3. Sistemicità d'azione. Spesso non necessaria, si rivela inutile se non in grado di garantire sufficienti concentrazioni locali, inferiori alla soglia d'insorgenza di effetti collaterali importanti.
4. Azione di "congelamento". L'intervento non è sufficiente ad intervenire sui meccanismi di plasticità neuronale, ma solo a scotomizzare transitoriamente, con vari meccanismi, l'area patologica al sistema. Si agisce cioè su una cattiva informazione sostituendola con una non-informazione che nel lungo termine il sistema non può che riattivare (fenomeni di sommazione spaziale e/o temporale, meccanismi di sprouting, utilizzazioni di vie sinaptiche inconsuete), senza peraltro ristabilire la correttezza dello schema.

CONCLUSIONI

I primi risultati, realizzati mediante il device e protocollo sopraesposto, mostrano che effettivamente il paziente after ogni trattamento di "scrambler therapy" riferisce un VAS significativamente inferiore a quello iniziale, inoltre la curva che rappresenta la media dei VAS pre-trattamento tende in maniera significativa a mostrare un andamento negativo. Questo è evidenziabile anche analizzando i dati del PID e della SPID. Solo il 16.7% dei pazienti (3 pazienti) non è stato affatto responsivo al trattamento secondo questo protocollo, mentre l'11.1% (2 pz) lo è stato in parte.

Le conclusioni che si possono trarre da questi primi risultati sono:

- la tecnica scrambler ha risposto in maniera sorprendente, e in maniera statisticamente significativa, su un gruppo di pazienti affetti da dolore neuropatico intrattabile;
- ogni paziente sottoposto al trattamento, in corso di stimolazione, ha riferito scomparsa completa della sintomatologia algica;
- le aree di allodinia, valutate prima e after il trattamento, hanno mostrato una rapida, progressiva riduzione, spesso sino alla completa scomparsa mantenuta anche fuori trattamento;
- non è stato mai riferito alcun effetto indesiderato;
- tutti i pazienti hanno mostrato una buona compliance;
- le ragioni per cui un gruppo di pazienti è risultato non-responder (21.5%) possono essere collegate o ad un tempo di terapia insufficiente, o ad un rate di applicazione inadatta (infatti after 5 sedute i pazienti mostravano avere con questo protocollo una caduta dello SPID), o ad uno schema non completamente corretto del posizionamento degli elettrodi.

Questi primi risultati però incoraggiano ad ulteriori sforzi, sia sul potenziamento del device, che a realizzazione di protocolli di applicazione che siano espressione di protocolli originali.

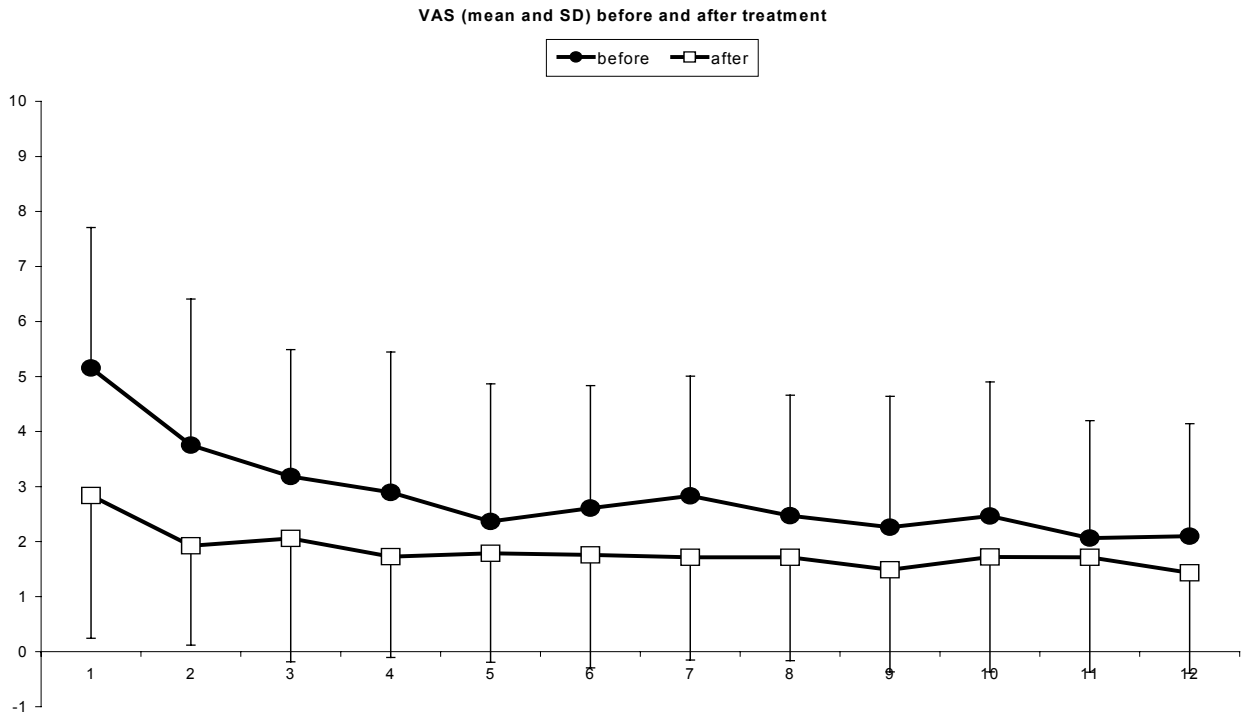


FIG.1

VAS medi di base prima (curva in alto) e dopo (curva in basso) ogni trattamento e relative deviazioni standard.
 Mean basic VAS before (upper curve) and after (lower curve) each session with their relative standard deviations

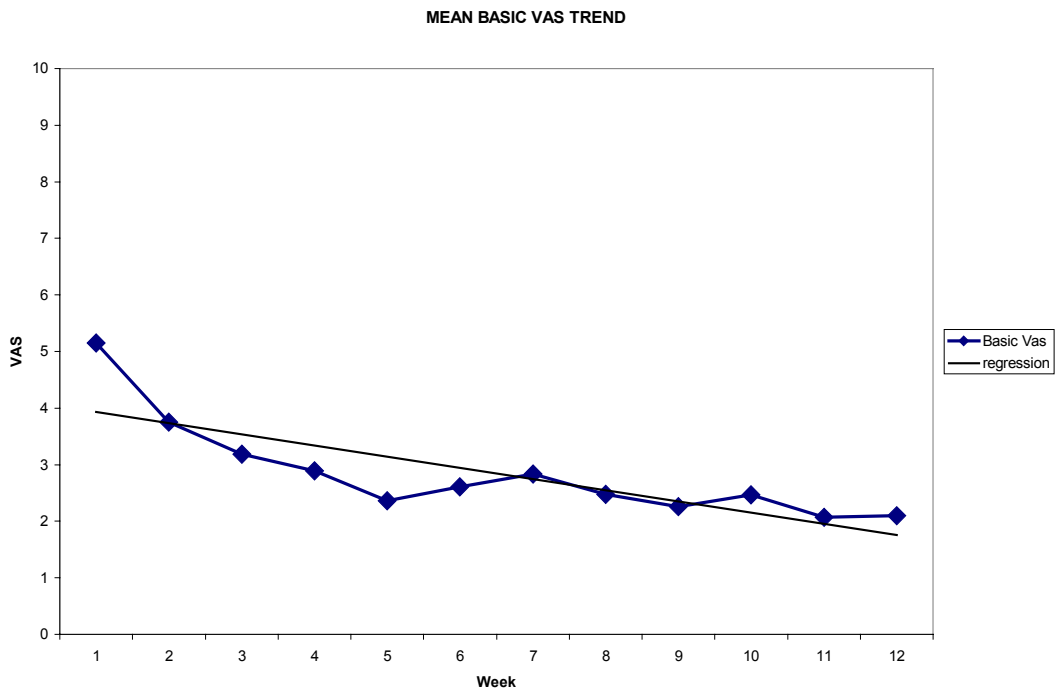


Fig.2. Linea di regressione e andamento dei valori medi del VAS di base.
 Basic VAS regression line and mean values trend

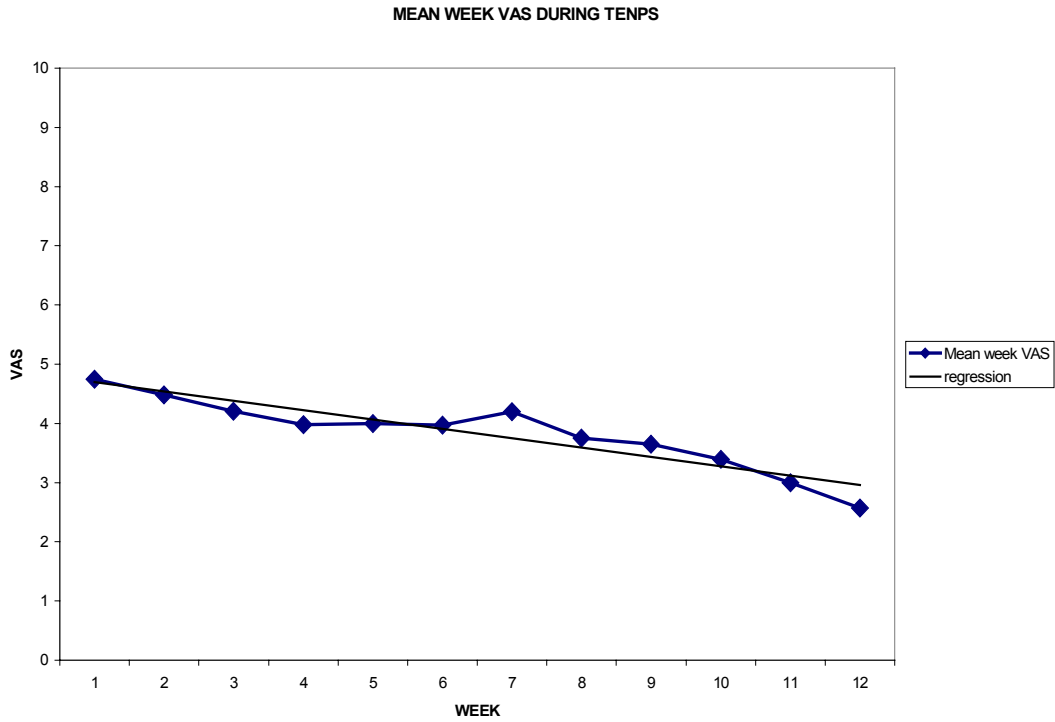


Fig.3. Linea di regressione e andamento dei valori medi del VAS settimanale.
Weekly VAS regression line and mean values trend

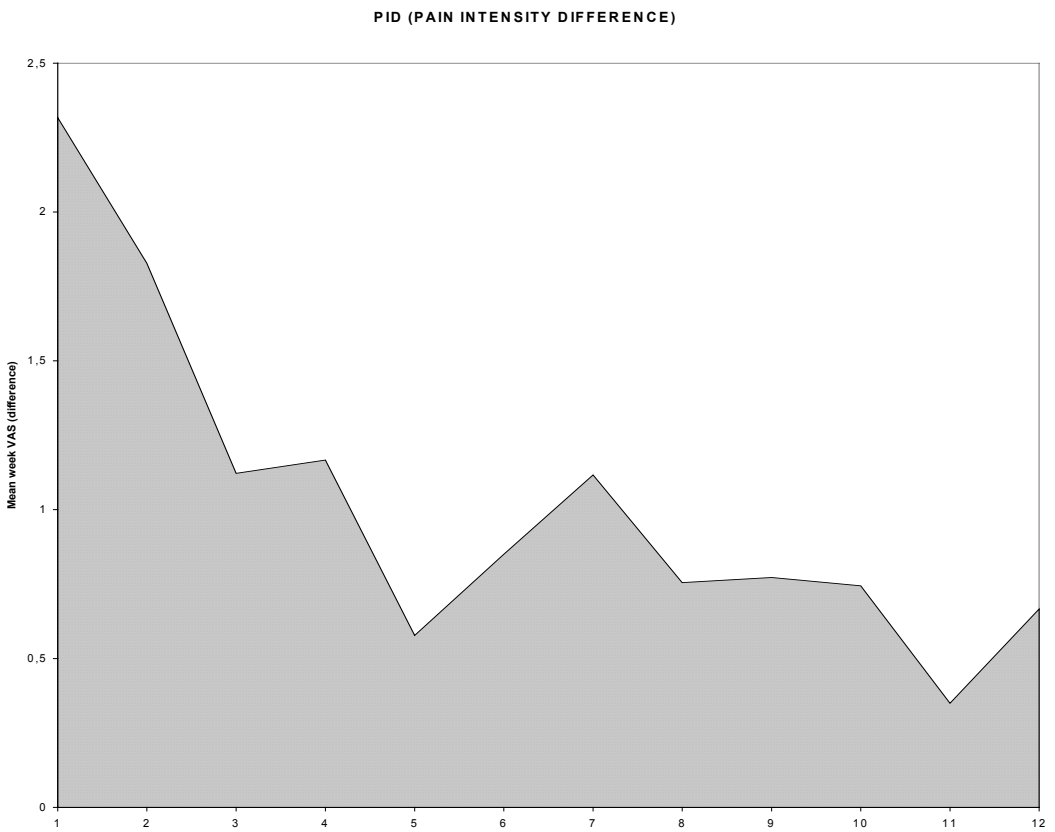


Fig.4. Andamento dei valori di pain intensity difference (PID) (differenza dei valori del VAS prima e dopo ogni trattamento).
Pain difference intensity (PID) values trend (VAS score difference before and after each treatment).

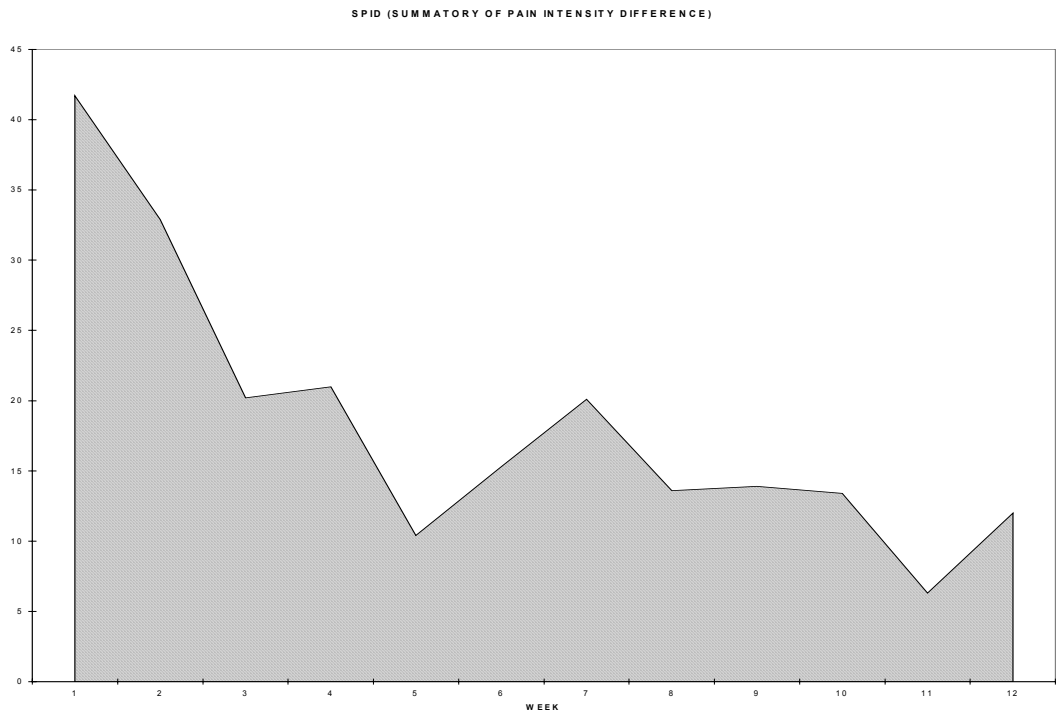


Fig.5. Andamento della sommatoria dei valori di PID (SPID) ottenuti dalle differenze dei VAS prima e dopo ogni trattamento.
 PID values sum trend, as obtained from VAS differences before and after each session

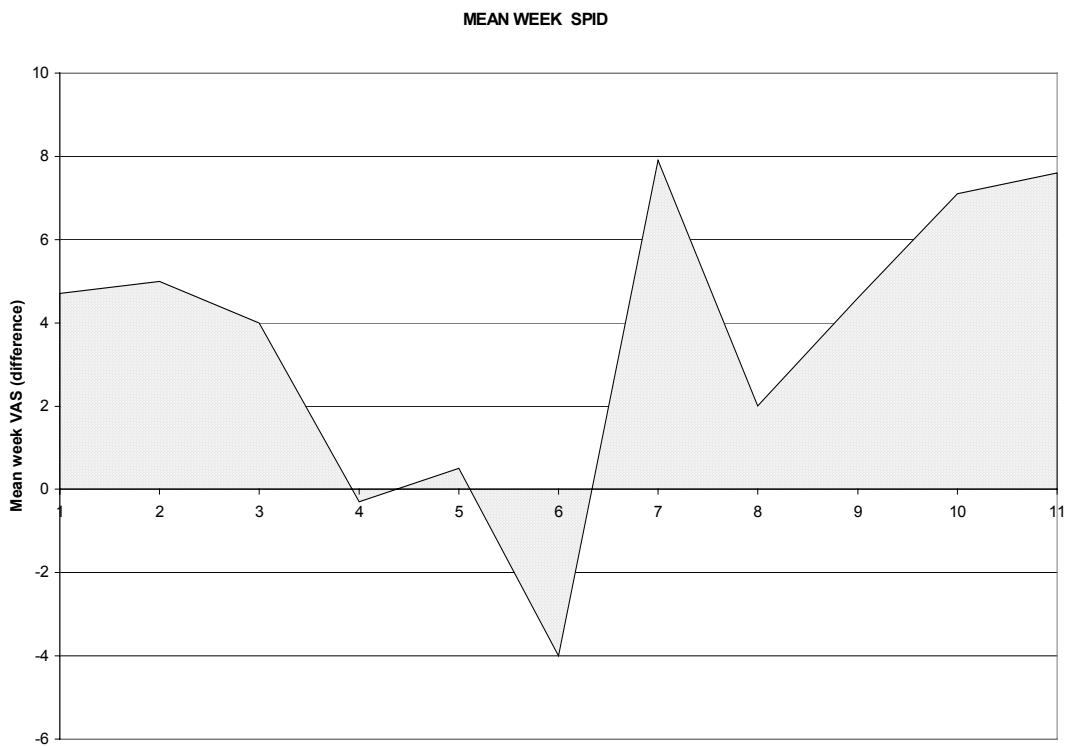


Fig.6. Andamento della SPID ottenuta dalla differenza dei valori medi del VAS settimanale.
 SPID values trend, as obtained from the difference in weekly VAS mean scores

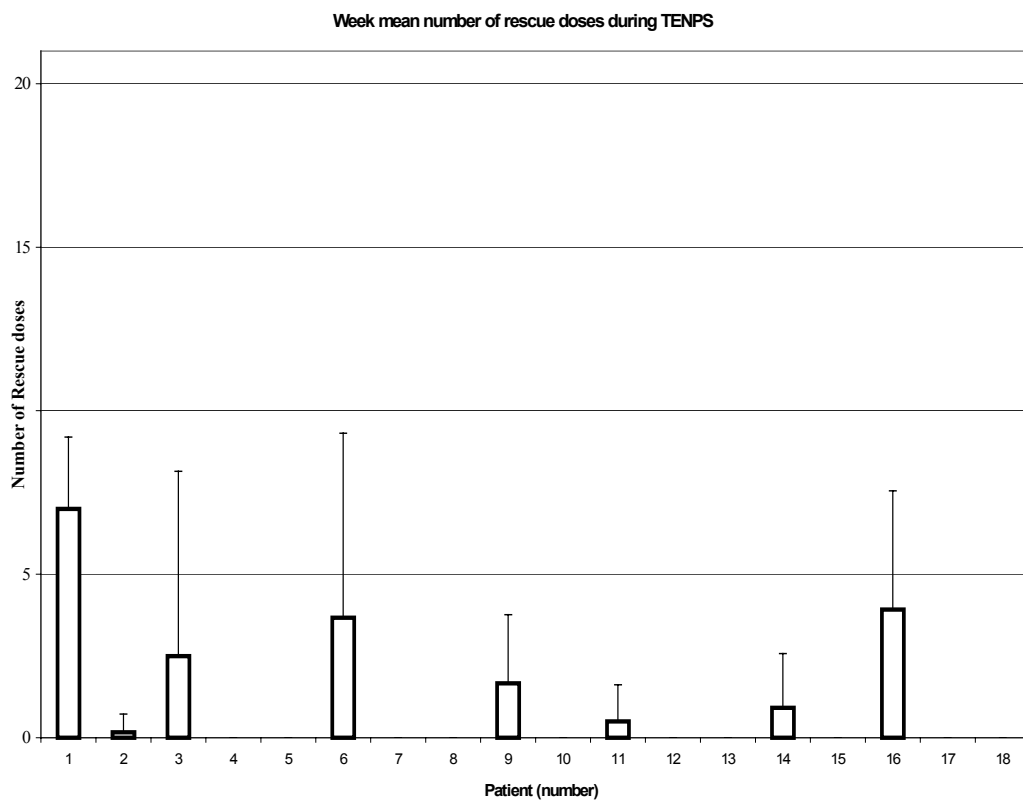


Fig.7. Numero medio (+SD) di rescue doses assunte da ogni paziente durante tutto il trattamento. Il dosaggio massimo settimanale, a disposizione del paziente, era di 21 rescue doses.

Mean values of rescue doses used by each patient during the whole treatment. Maximal weekly available quantity was 21 rescue doses

pts	basic vas	1w		2w		3w		4w		5w		6w		7w		8w		9w		10w		11w		12w		mean								
		after	mean	basic	after	mean	basic	after	mean	basic	after	mean	basic	after	mean	basic	after	mean	basic	after	mean	basic	after	mean	basic		after	mean						
F.F.	10	6,6	8	7,8	2,3	6	3,4	2,3	4	3	1,8	4	1,8	1,2	6,8	3,8	3	6	6,6	3,7	6,9	4,2	2,6	7,6	6,7	3,6	7,6	6,1	3,4	7,4	4,9	2,3	4,8	
V.N.	4,1	4	8,2	5,8	2,8	4,5	8	4	4	2,7	1,3	5	7	1,7	6	6,5	1,2	6	2,8	1,2	4,3	6,3	1,1	7,3	4	0,9	3,1	3,4	3,4	3,5	1,8	1,5	4,3	
S.S.	7,8	7,3	7	8,5	4,5	7,9	8,4	7,1	7	7,7	7,1	7,5	7,2	7,3	7,5	7,6	7,4	6,9	7,8	7,2	7,2	7,7	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
G.G.	6,9	4,5	3,4	5,8	1,4	3	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D.C.	7	0	7	0,3	0	2,5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.B.	9,5	6,4	6	5,7	4	5	5,5	3,9	6,1	5	3,4	5,6	3,9	3,1	6,8	4,6	2,1	6	3,3	2,1	5,7	4,9	3,1	6	6,6	3,8	6,2	3,3	2,2	5,1	3,4	1,8	6,3	
M.G.	5,1	4,2	2,2	4,4	4,3	5,7	4,9	4,6	4,6	3,2	2,8	3,9	3,7	2,9	3,6	3,5	2,5	3	4,3	3	2,7	2,2	2,8	2,8	3,3	3,8	3	2,9	2,8	4,1	4	2,9	0	
F.L.	5	5,2	5	5,5	4,3	3,5	3,9	2,4	5	3,8	3,1	6,3	4,7	3,2	4	4	3,2	5	2,2	2,6	4	3,8	2,4	3,3	3,6	4,2	4,3	3,7	4,7	3,3	2,8	2,8	3,5	
C.B.	3,9	4	2,2	4,8	4	4,1	3,2	1,8	2,3	5,2	1,4	6	2,5	5	5,1	1,9	0,9	5	1,6	1,5	0,8	1	0,9	1,3	0,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S.M.	4,4	4	5,5	4	1,4	5,6	2,5	2,2	5,1	3	2	6	3,8	3	5,8	3,6	2,7	5,4	2,4	2,5	6,3	3,9	3	5,4	2,7	2,3	6	2,1	2,1	2,6	2,4	2,2	0	
P.A.	3,6	1,7	3,7	2,3	3,8	4,2	4,4	3,2	4,5	3,8	2,1	5,8	3,7	2,5	4,1	4	3,3	4,2	2	2,6	3,6	2	1,3	2	2	2	2	1,6	2,3	2,8	1,5	1,6	2	
D.A.	3,8	0	3,5	0,9	0	2,8	2,2	0	4	2	0	2,5	4	1,7	0	1,5	1,6	0,9	5	2,6	0	3,5	0	1,1	1,3	0	1,6	2,1	0	1,6	2,7	1,4	1,6	
M.M.	6,1	2,2	2,6	1,8	0,1	3	4,4	0,8	3,6	1,6	0,5	4	1,6	0,2	3,4	1,5	0,6	3,7	3,3	1,5	3,5	2,3	0,7	3,2	3,4	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0
P.G.	3,9	0	5,4	0	0	5	0	0	5	0	0	6,3	0	0	3,4	0	0	3,6	0	0	5	0	0	4,8	0	0	5,6	0	0	5,5	0	0	5	
B.G.	1,7	0	5,5	2,5	1,2	5,6	1,8	1,8	2,7	1,3	1,2	3	1,1	1,1	3	2,9	2,4	5	3,5	2,9	4	1,5	1,3	5	1,6	1,8	5	2	2,5	2,6	2,1	1,9	3	
C.C.	6,8	0	4,5	5,8	0	4,8	6	0	2,1	2,3	0	2	0	0	3,1	0	0	2,5	0	0	3,1	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0,2	0	2	
D.C.S	3,2	1	5,7	1,7	0,2	4,7	1,2	1,7	6,2	1	0,9	4	1,3	0,5	4,2	3	0,5	4,1	0,5	0,1	4	0,9	0,3	3,5	1	0,2	4	1,1	0,2	3,1	1	0,1	4,5	
C.E.	0	0	0	0	0,4	2,8	0	0	3	0	1	2,6	3	0	3,2	2,5	0,2	4,1	1,6	0	3	0	0	3	0	0	3,3	1,6	0	3	3,7	0	2	
Mean	5,16	2,84	4,74	3,76	1,93	4,48	3,18	2,06	4,21	2,89	1,73	3,98	2,61	1,76	3,97	2,83	1,72	4,19	2,47	1,72	3,76	2,26	1,49	3,64	2,47	1,72	3,39	2,07	1,72	2,99	2,10	1,43	2,57	
S.D.	2,55	2,59	2,19	2,66	1,81	1,41	2,31	2,24	2,10	2,55	1,83	2,03	2,22	2,06	2,14	2,17	1,87	1,90	2,19	1,88	2,08	2,38	1,85	2,42	2,44	2,09	2,54	2,13	2,09	2,29	2,04	1,82	2,38	