Modulo:
Disfunzioni sessuali maschili

Capitolo:
Eiaculazione precoce

Indice

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

- Classificazione
- Fisiopatologia
- Epidemiologia
- Definizione
- Cause
- Diagnosi
- Terapia

Classificazione

CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI DELL'EIACULAZIONE:

-Disturbi della cronologia
  - Eiaculazione precoce
  - Eiaculazione ritardata (incompetente)

-Disturbi di volume
  - Ipoposia
  - Aneiaculazione (eiaculazione asciutta)
  - Retroeiaculazione

-Disturbi della sensibilita eiaculazione correlati
  - Disturbi dell'Orgasmo

Fisiopatologia

- L'eiaculazione è **l'azione neuromuscolare più complessa dell'intero atto sessuale**
  - Richiede una perfetta integrazione funzionale tra SNC e SNP
  - Richiede una attiva partecipazione della componente psico-emotiva

I disordini dell'eiaculazione sono uno dei capitoli più affascinanti e moderni della sessuologia medica

- classicamente considerati di **natura psicogena**
- di recente sono state individuate **cause organiche** (genetiche, neurobiologiche)

La presenza di un fattore organico non esclude tuttavia la presenza di un coinvolgimento psicologico, concausale o reattivo al sintomo stesso (condizione mista)

Fisiopatologia

Una erezione (rigida) è quasi sempre associata ma non è indispensabile per l'eiaculazione:

- Eiaculazione/orgasmo sono possibili se applicati stimoli adeguati
- Ci sono altre zone erotiche nel maschio che se stimolate possono innescare o contribuire a innescare l'eiaculazione: lato interno delle cosce, regione peri- anale e anale, capezzoli del seno.
- Erezione e eiaculazione = fenomeni disconnessi (ad es post prostatectomia molti uomini con DE imparano ad avere l'orgasmo a pene flaccido)

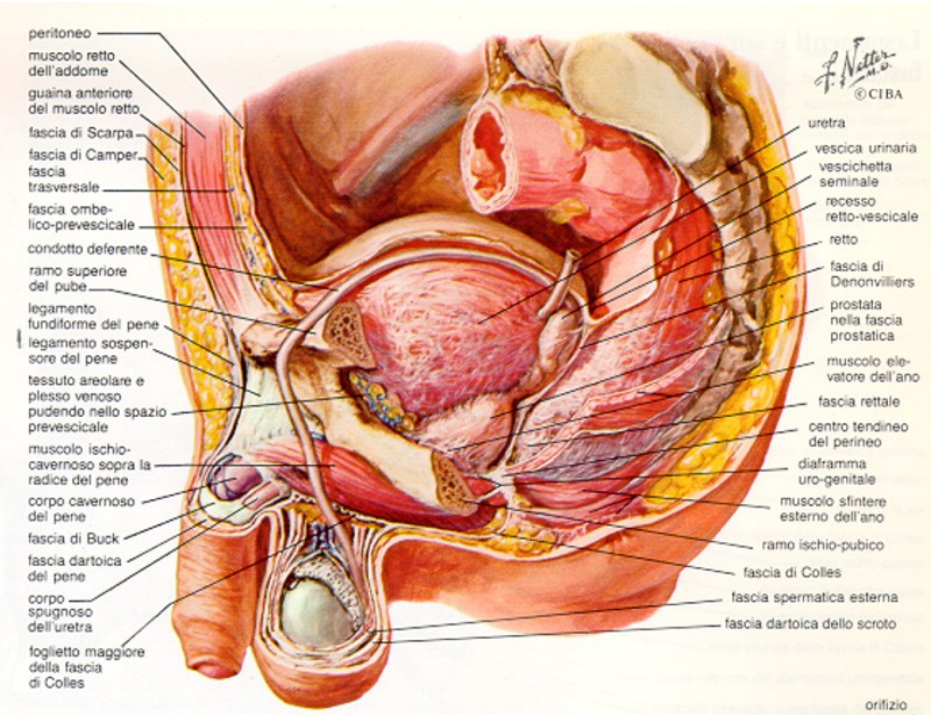
Dopo tempo adeguato:

- Eiaculazione innescata da
  - stimoli erotici / Stimoli tattili
    - Recettori cutanei pene e glande
    - Altre zone erogene
    - Centro (sovraspinale) dell'eiaculazione

Fisiopatologia

Strutture coinvolte

- Testicoli
- Epididimi e vasi deferenti
- Vescichette seminali
- Prostata
- Uretra con le ghiandole di Cowper



Composizione Eiaculato:

•Spermatozoi: (meno dello 0,1% del volume seminale) prodotti dai testicoli, depositati nella coda degli epididimi e nelle ampolle deferenziali (1-5% del liquido seminale)

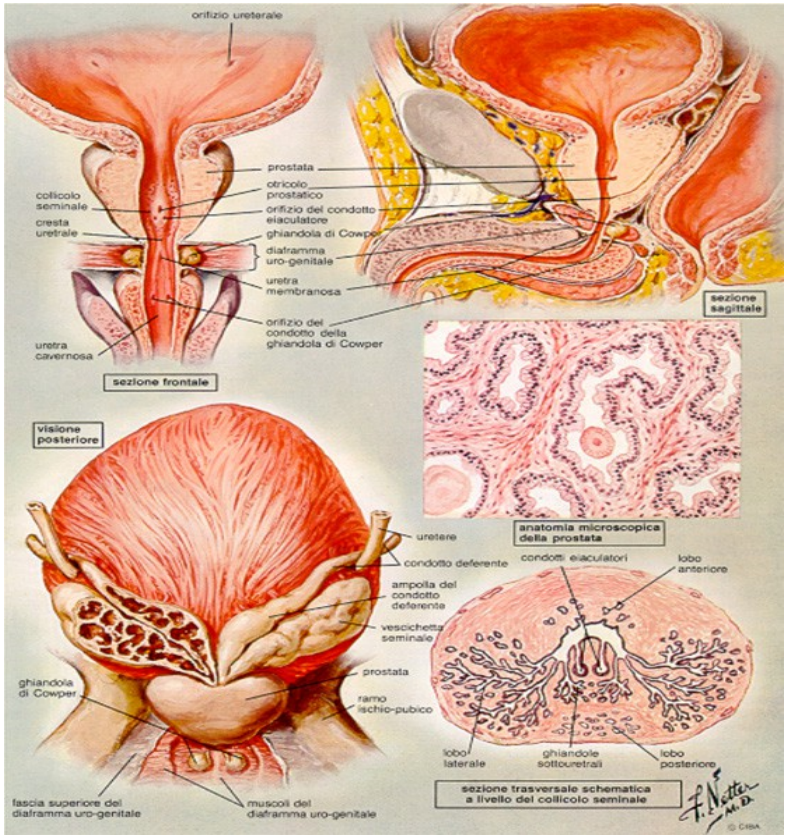
•Secrezioni della prostata: (20-30%) e liquido delle vescicole seminali (60-70%)

La produzione di plasma seminale ed il processo eiaculatorio sono strettamente **ormono-dipendente (DHT)** e possono essere inibiti da carenza ormonale o da inibitori della 5 alfa reduttasi (dutasteride, finasteride)

Fisiopatologia

Frazioni dell'eiaculato

1. La prima parte contiene il massimo numero di spermatozoi, inoltre contiene fosfatasi acida, acido citrico e zinco.
2. Fruttosio, proveniente dalle vescicole seminali, è presente nella fase finale del processo eiaculatorio.
3. Una piccola parte della prima frazione di eiaculato è prodotta dalle ghiandole bulbo-uretrali di Cowper (pavimento pelvico).
4. **Il volume dell'eiaculato è in media di 3-4 mm** ma è in rapporto alla frequenza eiaculatoria: **più eiaculazioni = meno volume.**



Fisiopatologia

I 3 eventi dell'eiaculazione:

Emissione (di liquido seminale in uretra posteriore -)

- Riflesso spinale **simpatico** (T10-L2) **noradrenergico**
- Contrazioni peristaltiche di epididimi e vasi deferenti, vescichette seminali e prostata con **distensione dell'uretra posteriore** (tra sfintere interno ed esterno)

Eiezione o espulsione (eiaculazione vera e propria)

- Riflesso **parasimpatico spinale** (S2-S4)
- **Contrazioni ritmiche** dei muscoli bulbocavernoso, bulbospongioso e del pavimento pelvico
- **Sincronizzazione degli sfinteri**: chiusura del collo vescicale (prevenire l'eiaculzione retrograda) e superamento dello sfintere uretrale esterno

Orgasmo

- Proveniente da stimolazioni sensoriali del **nervo pudendo**
- **Soggettiva sensazione di piacere** (evento cerebrale), concentrata a livello pelvico normalmente associato alla emissione e/o eiaculazione, contemporaneo ai precedenti eventi.
- Da questo punto il riflesso eiaculatorio non può essere più bloccato

Fisiopatologia

Vie nervose afferenti

1. Recettori ed aree sensoriali

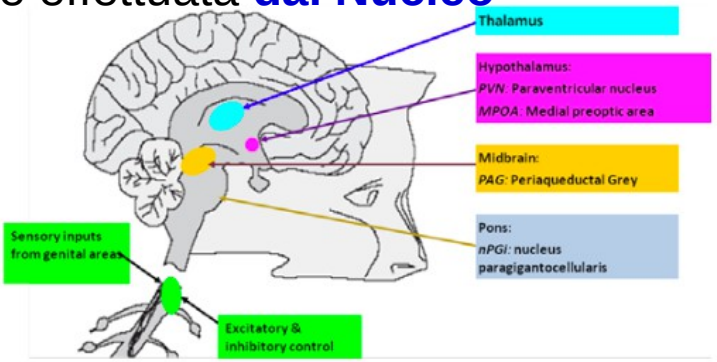
Il glande è ricco di **corpuscoli sensoriali** (Krause-Finger) che funzionano come **concentranti** durante il rapporto sessuale.
Questi corpuscoli **scaricano l'informazione sensoriale al SNC. ed al midollo spinale** insieme ad altri organi erettogeni extragenitali che mantengono l'erezione.

2. Vie afferenti

Nervo dorsale del pene (branca del nervo **pudendo**) fino a **S4**.
Plesso ipogastrico trasmette informazioni alla catena **simpatica lombo-sacrale**.

3. Aree recettoriali centrali

L'emissione del seme e l'eiaculazione sono integrate dalle strutture cerebrali quali **l'Area Mediale Preottica (MPOA)** ed il **Nucleo Paraventricolare (PVN) ipotalamico**.
Un'influenza **inibitoria** su eiaculazione ed erezione, è effettuata **dal Nucleo Paragigantocellulare** nel midollo ventrale.



Fisiopatologia

Vie nervose efferenti

4. Centri spinali motori

A) Un **centro secretorio** spinale **T12-L2**. Controllato dal sistema nervoso **simpatico** ed è responsabile dell'**emissione** del seme.

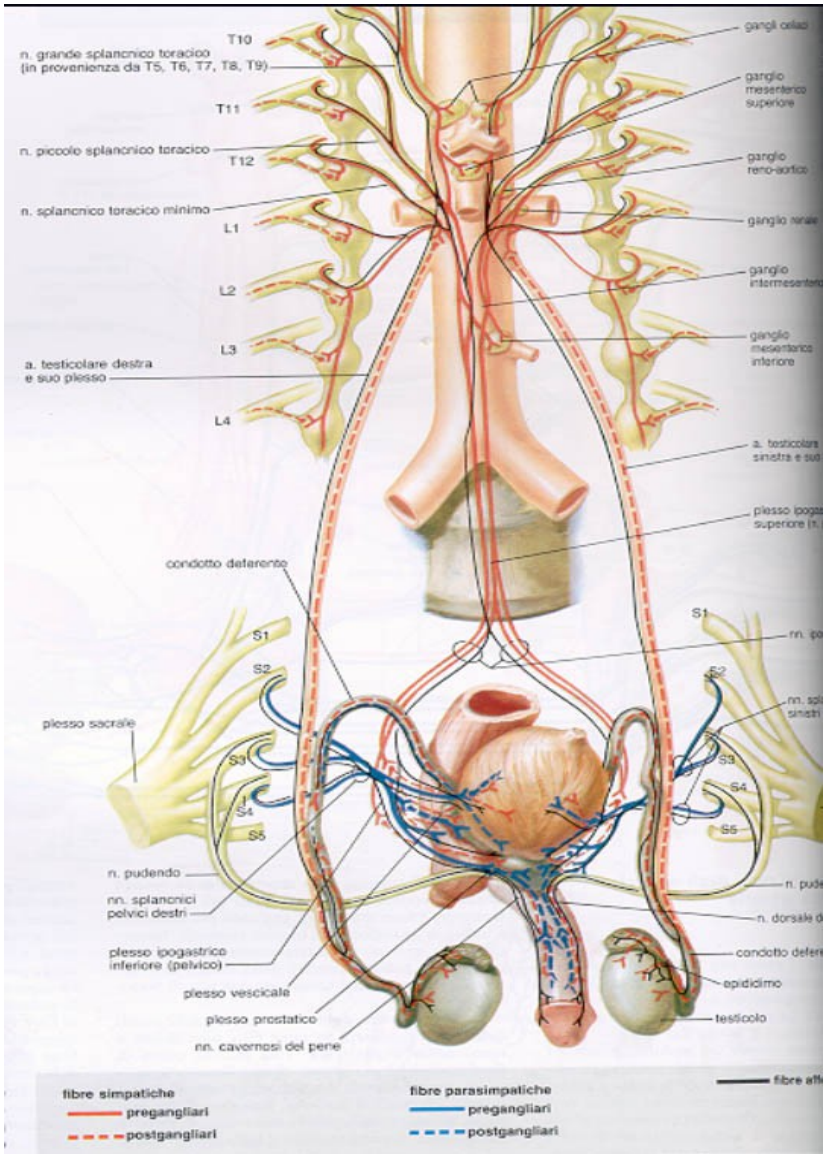
Diretto a:

- Plesso ipogastrico e Nervi ipogastrici
- Plesso pelvico
- Collo vescicale, prostata, vescichette seminali, vasi deferenti

B) Un centro a livello **S2-S4** (nucleo di Onuf). Controllato dal sistema nervoso somatico ed è responsabile **dell'espulsione**.

Diretto a:

- Fibre efferenti somatiche
- Branche motorie del nervo pudendo
- Muscoli del pavimento pelvico (bulbospongioso, bulbocavernoso)



Fisiopatologia

Neuromodulazione eiaculazione

L'eiaculazione coinvolge varie **pathways** di neurotrasmissione

- **Sistema serotoninergico: (5-HT)** ruolo **chiave** **inibitorio** su emissione eiaculazione delle vescichette seminali
  - Ci sono multipli recettori nell'ipotalamo, tronco encefalico, midollo spinale
- **Sistema ossitocinico** ha ruolo **inibitorio** su emissione eiaculazione delle vescichette seminali
  - È modulata anche dalla serotonina
  - Ha effetto bifasico: proerettile e inibitorio dell'eiaculazione
  - Le più alte concentrazioni si hanno al momento della eiaculazione ed orgasmo, stimolando la contrazione muscolare
  - Ha recettori su tutto il tratto genitale
- **Sistema dopaminergico** (ipotalamo anteriore) ha ruolo **facilitatorio**

Inoltre

- **Norepinefrina**
- **Acetilcolina**
- **Noradrenalina**
- **GABA**
- **Ossido nitrico**
- **Endotelina**
- **ATP**
- **Recettori cannabinoidi**
- **Sistema del NO**

Rowland et al, JSM 2010

Eiaculazione Precoce

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

L'eiaculazione è anche un comportamento

- Alcune zone dell'encefalo (lobi frontali e parieto-temporali) sono **plastiche: si strutturano in funzione di esperienze e stimoli dall'esterno** (ambientali e culturali)

- **L'apprendimento è un processo biologico**: le parole modificano biologicamente il cervello che così modificato indirizza i comportamenti

- **L'eiaculazione è dunque anche un comportamento**, quindi una espressione dell'uomo nell'ambiente ed è il risultato di 3 fattori: biologico, psicologico e ambientale

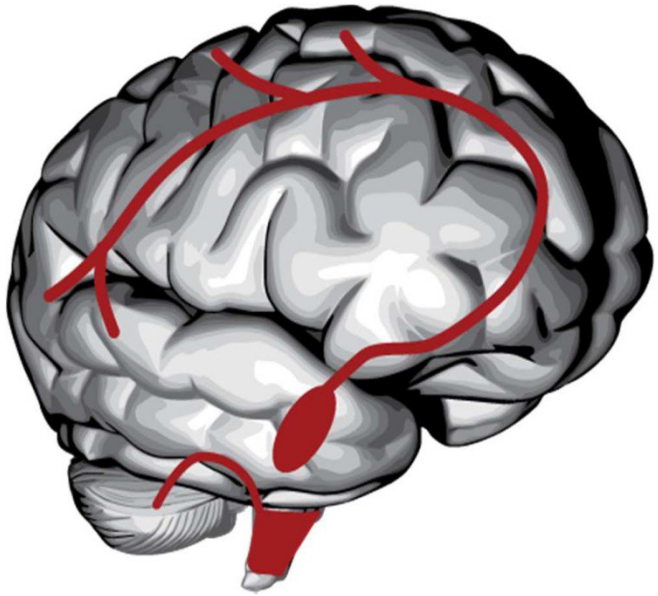
Il vissuto del proprio pene è determinante alla propria funzione

Andreoli, GISI 1995

Fisiopatologia

Funzioni biologiche di 5HT nel SNC:

5-HT



- ↓ **risposta sessuale**
- ↓ desiderio sessuale
- ↑ tempo di eiaculazione
- ↑ tono umore
- ↓ assunzione di cibo
- ↑ Metabolismo
- ↑ **PRL**

Tono iposerotoninergico
- Orgasmo ridotto
- ansia & depressione
-sindrome metabolica
-ipoprolattinemia

M. Maggi 2012

Fisiopatologia

Sistemi di trasporto dei Neurotrasmettitori

Serotonin transporter (SERT) : target dei Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (**SSRI**)

- Regolatori della concentrazione del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica
- Rendono possibile il loro riutilizzo dal neurone presinaptico (sistema di riciclo)
- codificati in geni specifici SERT = cromosoma 17
- Un polimorfismo del gene SERT influenza il tasso di assorbimento di serotonina e può giocare un ruolo in diverse condizioni patologiche
- In uomini con EP: differenza statisticamente significativa tra genotipi LL, SL e SS e IELT medio (P_ 0,027)
  - genotipi LL: < IELTS vs SS e SL
  - il polimorfismo 5- HTTLPR è associato ad effetti significativi sulla latenza di eiaculare negli uomini con EP *lifelong*

Nakamura S, et al Molecular Psychiatry 2000
Murphy DL, et al Nature Reviews Neuroscience 2008
Janssen PKC, J Sex Med 2009

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Sistemi di trasporto dei Neurotrasmettitori

Dopamine transporter (DAT): proteina responsabile per la ricaptazione della DA nel neurone presinaptico

- Studio retrospettivo [1.290 uomini - 26,9 ± 4,7 aa
  - il polimorfismo 5- HTTLPR è associato ad effetti significativi sulla latenza di eiaculare negli uomini con EP *lifelong*

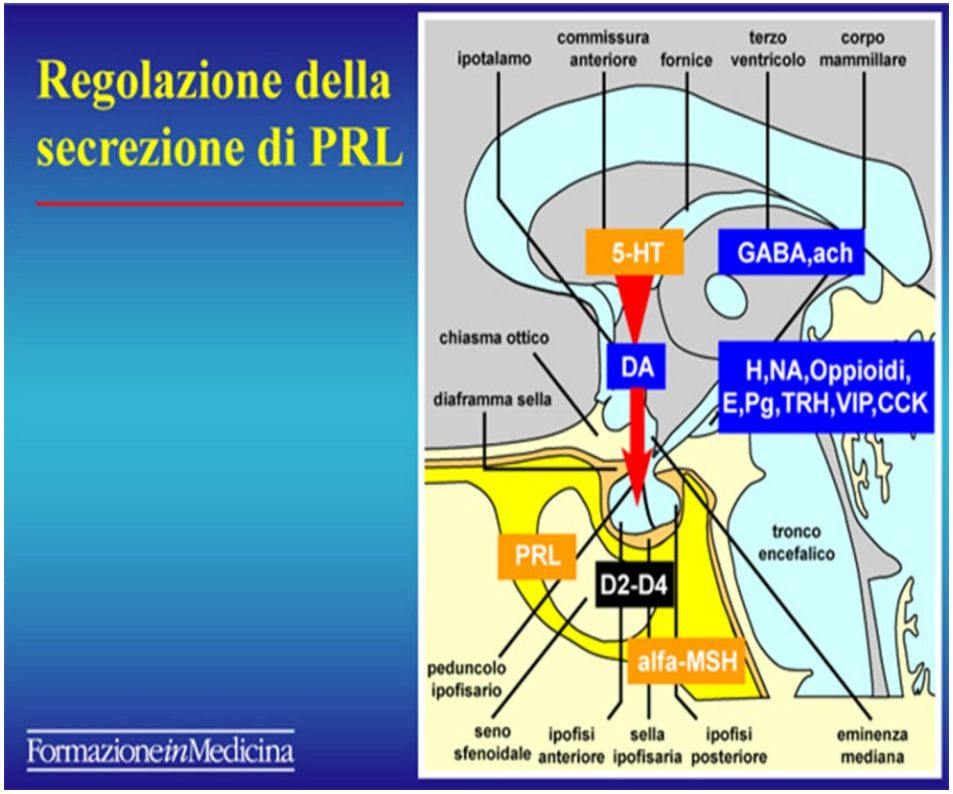
Nakamura S, et al Molecular Psychiatry 2000
Murphy DL, et al Nature Reviews Neuroscience 2008
Janssen PKC, J Sex Med 2009

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

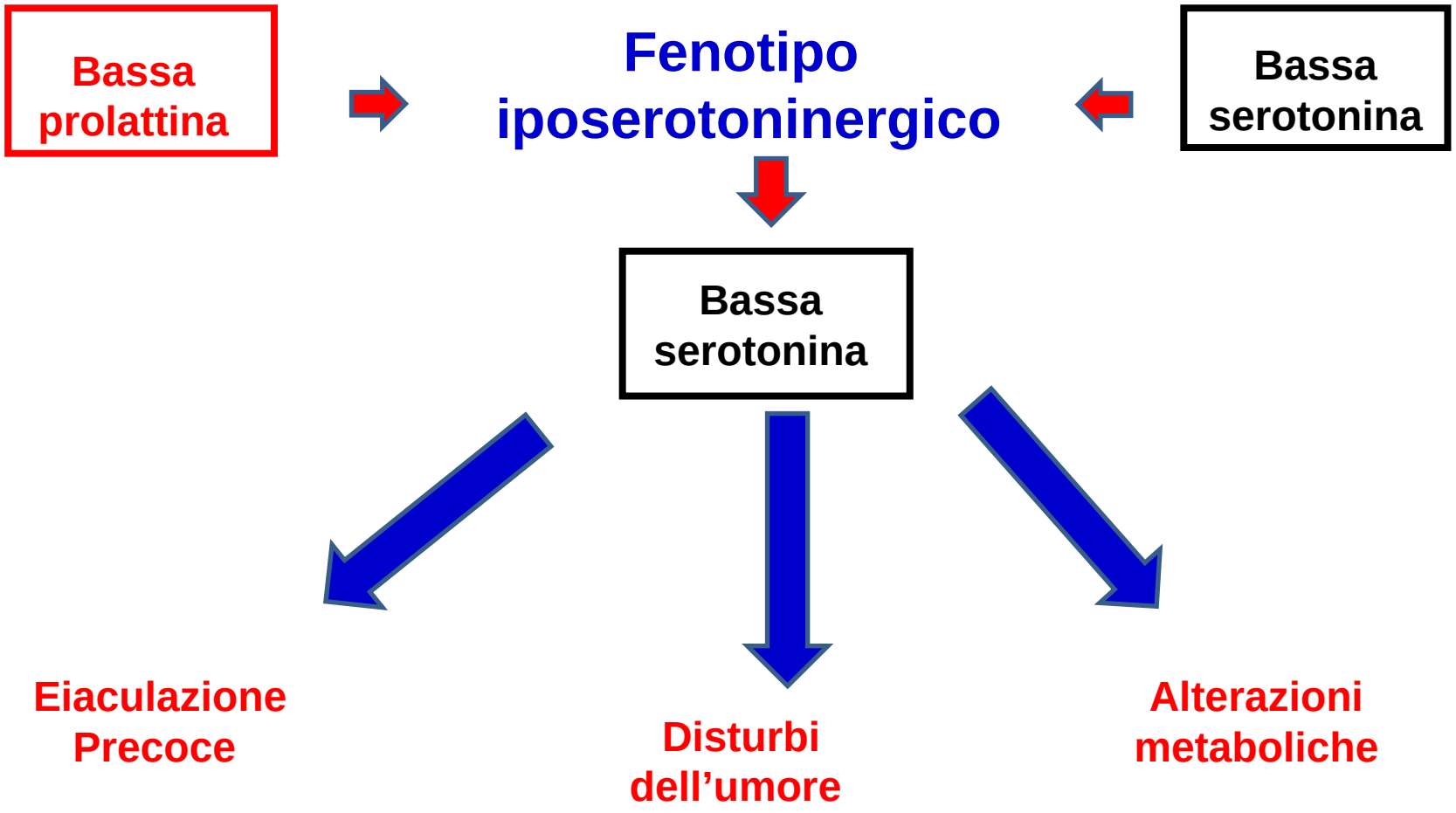
La prolattina

Nella regolazione della secrezione di prolattina **la dopamina** è il neurotrasmettitore più importante con **effetto inibitorio**

La serotonina stimola la secrezione di PRL attraverso **l'inibizione della dopamina** e con effetto inibitorio indiretto funzionano anche il GABA e l'acetilcolina.



Fisiopatologia



Ipotesi: misurando PRL si potrebbe identificare il «**fenotipo iposerotoninergico**», da trattare specificamente con farmaci serotoninergici

M. Maggi 2012

Epidemiologia

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

I numeri dei disturbi eiaculatori

- L'Eiaculazione Precoce è la disfunzione sessuale maschile più diffusa:
  - dal 25 al 40% degli uomini (media del 27,3%).
- La difformità dei numeri è dovuta soprattutto alla difformità della definizione utilizzata negli studi

- Diminuzione dell'eiaculato: 27,6%.

- Eiaculazione ritardata e anorgasmia: 4,4%.

G Corona 2005

Eiaculazione Precoce

Sono state proposte differenti definizioni di Eiaculazione Precoce:

- ✓ Definizione classica sessuologica
- ✓ Diagnostic and Statistical Manual on Mental disorder 4th Edition
- ✓ International Classification of Diseases 10th Edition
- ✓ American Urological Association Guidelines
- ✓ 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction/International Consultation on Urological Diseas 2004

EAU Guidelines 2013 (Updated to March 2013)– "Male sexual dysfunctions"

Definizione

European Association of Urology. Guidelines on Disorders of Ejaculation, 2001

The inability to control ejaculation for a “sufficient” length of time before vaginal penetration. It does not involve any impairment of fertility, when intravaginal ejaculation occurs.

American Urological Association Guideline on the Pharmacologic Management of Premature Ejaculation, 2004

Persistent or recurrent ejaculation with minimal stimulation before, on, or shortly after penetration, and before the person wishes it, over which the sufferer has little or no voluntary control, which causes the sufferer and/or his partner bother or distress. International Consultation on Urological Diseases, 2004

Ejaculation that occurs sooner than desired, either before or shortly after penetration, causing distress to either one or both partners.

Definizione

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

International Society of Sexual Medicine, 2013

A male sexual dysfunction characterized by ejaculation that always or nearly always occurs prior to or within 1 minute of vaginal penetration, either present from the first sexual experience or following a new bothersome change in ejaculatory latency, and the inability to delay ejaculation on all or nearly all vaginal penetrations, and negative personal consequences, such as distress, bother, frustration, and/or the avoidance of sexual intimacy

DSM V - 2013

A. Persistent or recurrent pattern of ejaculation occurring during partnered sexual activity within approximately 1 minute following vaginal penetration and before the individual wishes it

B. The symptom in Criterion A must have been present for at least 6 months and must be experienced on almost all or all (approximately 75%–100%) occasions of sexual activity (in identified situational contexts or, if generalized, in all contexts).

C. The symptom in Criteria A causes clinically significant distress in the individual.

D. The sexual dysfunction is not better explained by a nonsexual mental disorder or as a consequence of severe relationship distress or other significant stressors and is not attributable to the effects of a substance/medication or another medical disorder.

Definizione

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

"Si definisce precoce l'eiaculazione che, con frequenza ricorrente o persistente, viene raggiunta con minima stimolazione prima o poco dopo la penetrazione, e prima che la persona lo desideri, in assenza di capacità di controllo volontario, e che determina disagio nella persona affetta e nella sua partner"

La definizione di eiaculazione precoce contiene 3 sintomi chiave:

1. Riduzione del tempo di latenza intravaginale (IELT)
2. Assenza della capacità di controllo volontario
3. Disagio individuale e di coppia

2nd International Consultation on Sexual and Erectile Dysfunctions 2013

Cause

Eiaculazione Precoce Primaria (Life-long)

Fattori psicologici

- Grande varietà di fattori **precipitanti, aggravanti o di mantenimento**
- Tra i più frequenti: esperienza sessuale precoce ed affrettata (per es. **la prima esperienza sessuale,** sesso con prostitute), **ansia da prestazione**, fattori stressanti, ansia o attacchi di panico
- **Intrapsichici**
- Derivazione dei vissuti profondi
- **Diadici** EP conseguenza di difficoltà relazionali
- **Immediati** Legati al ''qui ed ora'': scarsa informazione, ansia, la situazione sessuale specifica (tempo, luogo, orari) …

Porst 2012, Jannini 2007

Cause

Fattori neurologici

- **ipersensibilità ed ipereccitabilità del glande** della pelle del pene e del **frenulo** (dati contraddittori negli studi)
- Ipotizzata una possibile **disfunzione del sistema nervoso autonomo** (Rowland) con una precoce e inusuale attivazione del sistema simpatico
- Ipotesi di **difettosa coordinazione dei due sistemi autonomici** coinvolti nel sesso con aumento del rilascio di adenalina/noradrenalina (**ipertono simpatico**) che conduce a EP
- Sclerosi a placche
- Astinenza da sostanze stupefacenti, uso di amfetamine, uso di droghe

Porst 2012, Jannini 2007

Cause

Teoria di Waldinger:

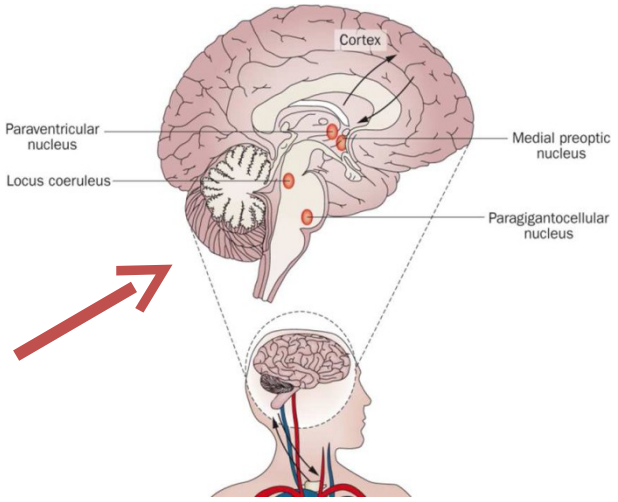
Eiaculazione Precoce è una condizione neurobiologica/genetica dovuta alla riduzione geneticamente determinata di serotonina, della sua neurotrasmissione e/o alla disfunzione dei recettori:

- iperfunzione di 5-HT1A
- ipofunzione di 5-HT 2C

Cause

Teoria della modulazione serotoninergica della eiaculazione: un approccio neuroendocrinologico

- È il **neurotrasmettitore chiave** ed in particolare i **recettori 5-HT1 e 2**
- Coinvolta direttamente con la EP primaria si pensa ad una **parziale genesi genetica** che determina i livelli di 5-HT o la disfunzione dei recettori 5-HT (Waldinger)
- La EP potrebbe essere causata da una **iperfunzione del recettore 5-HT 1A e/o o ad ipofunzione di 5-HT 2C**
- Una terapia cronica con SSRI potrebbe indurre una graduale **desensibilizzazione dei recettori 5HT 1A sui neuroni ossitocinici**



5HT

H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

M. Maggi 2012; Mc Mahon 2012

Cause

Eziologia EP acquisita (secondaria)

Fattori ormonali

–**ipertiroidismo** (incidenza del 50-60% dei casi)

–**Ipoprolattinemia**: bassi livelli di prolattina stimolano il TSH

- **Fattori uro-andrologici**
  - **Disfunzione erettile:** pazienti con un qualche grado di DE (di mantenimento) velocizzerebbero inconsciamente il rapporto prima della perdita della erezione.
  - **Anomalie peniene**: il frenulo presenta una alta densità di recettori neurologici ed è considerato una delle più sensibili regioni genitali; presenza di **frenulo corto** in 43% di EP
  - **Prostatiti croniche** o **sindromi da dolore pelvico cronico** aumentano dal 26 al 77% l'incidenza di EP

Porst.2012

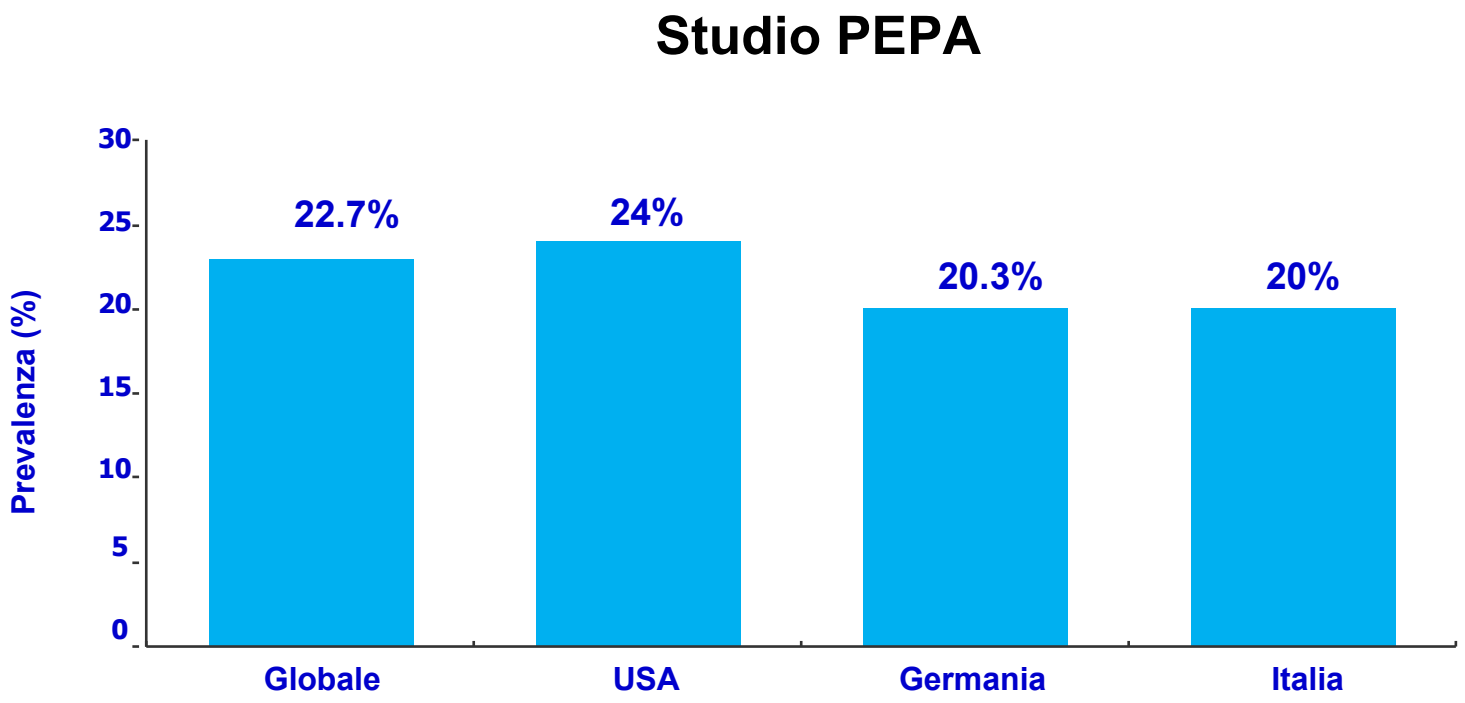
Prevalenza della EP in studi recenti

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Study	Type (Age)	N	PE %
Fugl-Meyer (1999)	Swedish (18-74 yrs)	2810	9
Laumann (1999)	US (18-59 yrs)	3159	29
Carson (2003)	US (40 + yrs)	1320	18
PEPA (2004)	US, Germany, Italy (25-70 yrs)	8860	25
Rowland (2005)	US (> 21 yrs)	1158	32
GSSAB (2005)	29 nations (40-80 yrs)	13518	12-30

Prevalenza

Omogenea nei vari Paesi

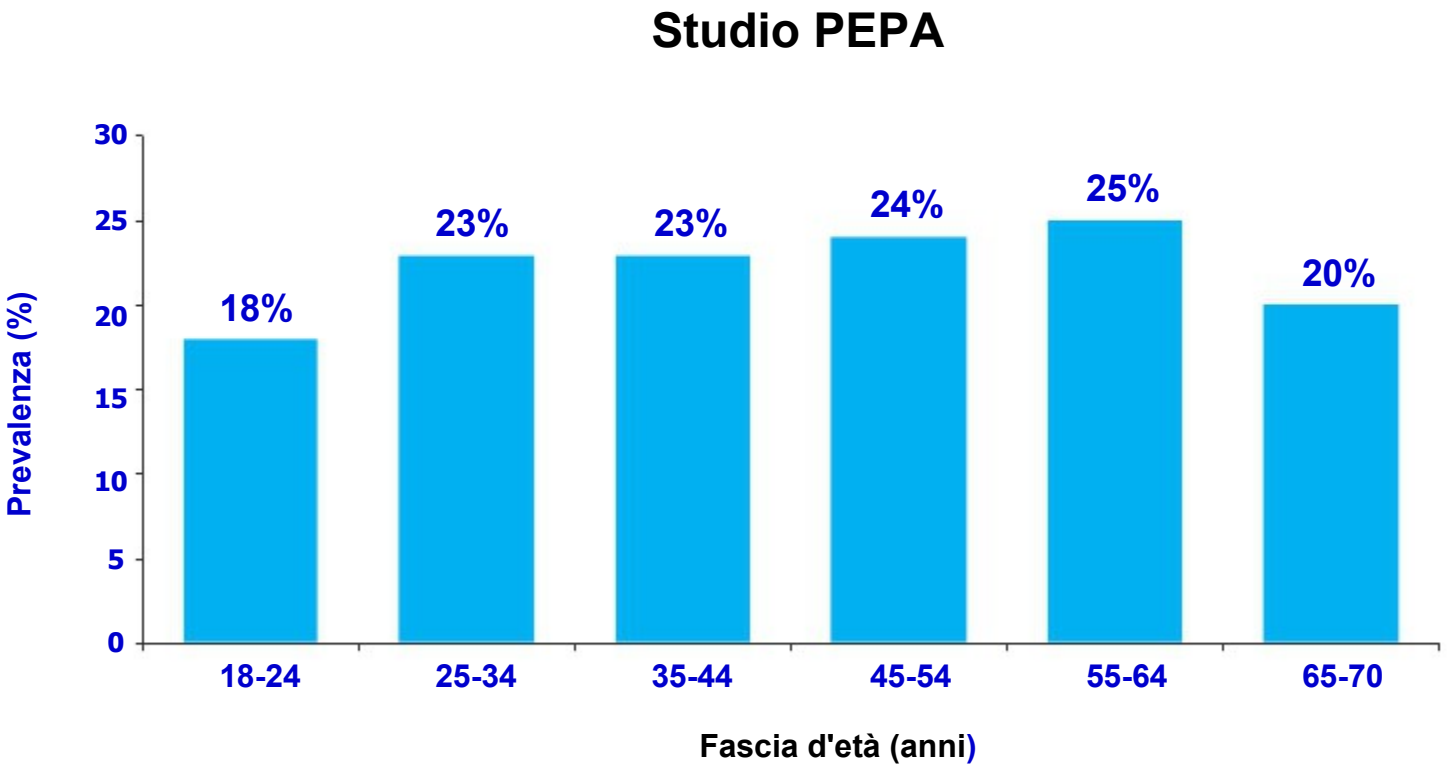


PEPA, Premature Ejaculation Perceptions and Attitudes.

Porst et al. Eur Urol 2007;51:816-824.

Prevalenza

Costante in tutte le fasce di età

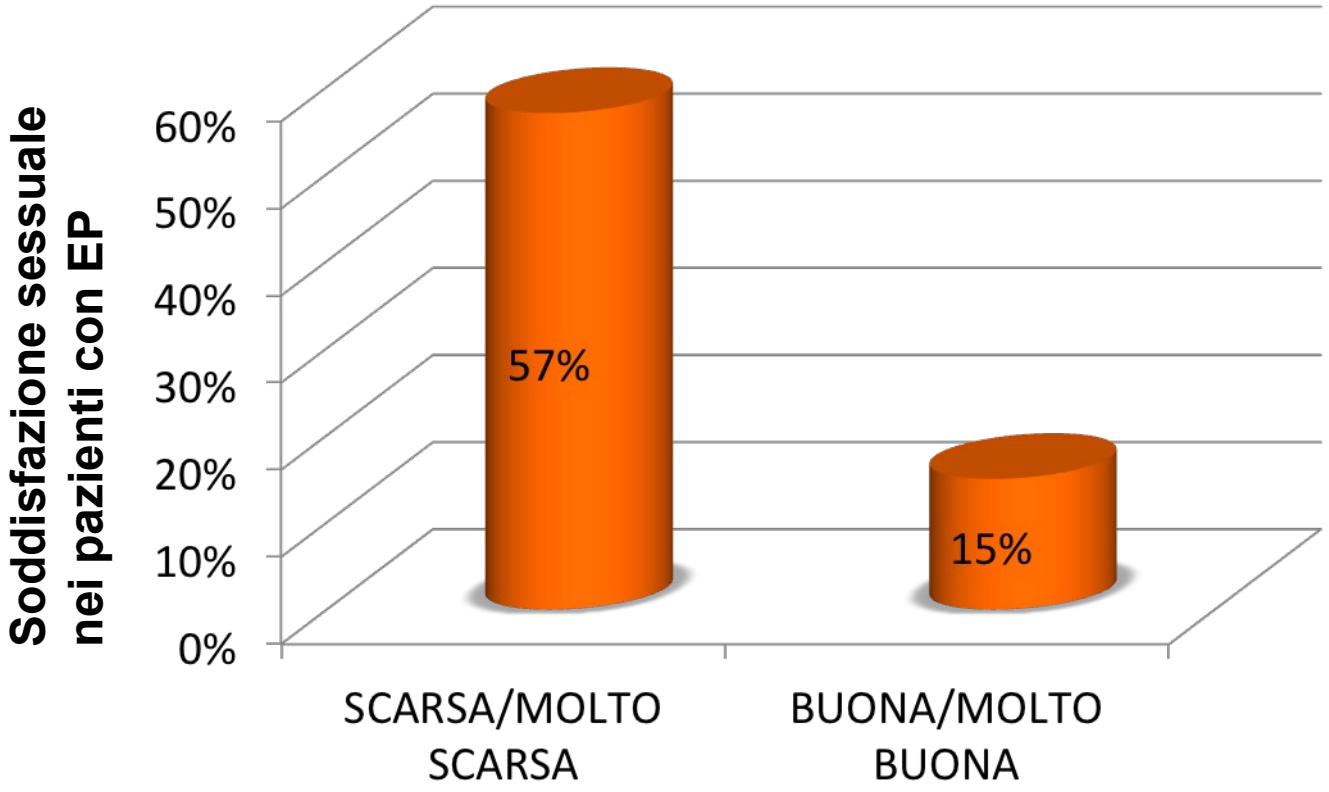


PEPA, Premature Ejaculation Perceptions and Attitudes.

Porst et al. Eur Urol 2007;51:816-824.

Prevalenza

EP e AUTOSTIMA



Il 57% dei pazienti con EP riferisce una soddisfazione sessuale scarsa

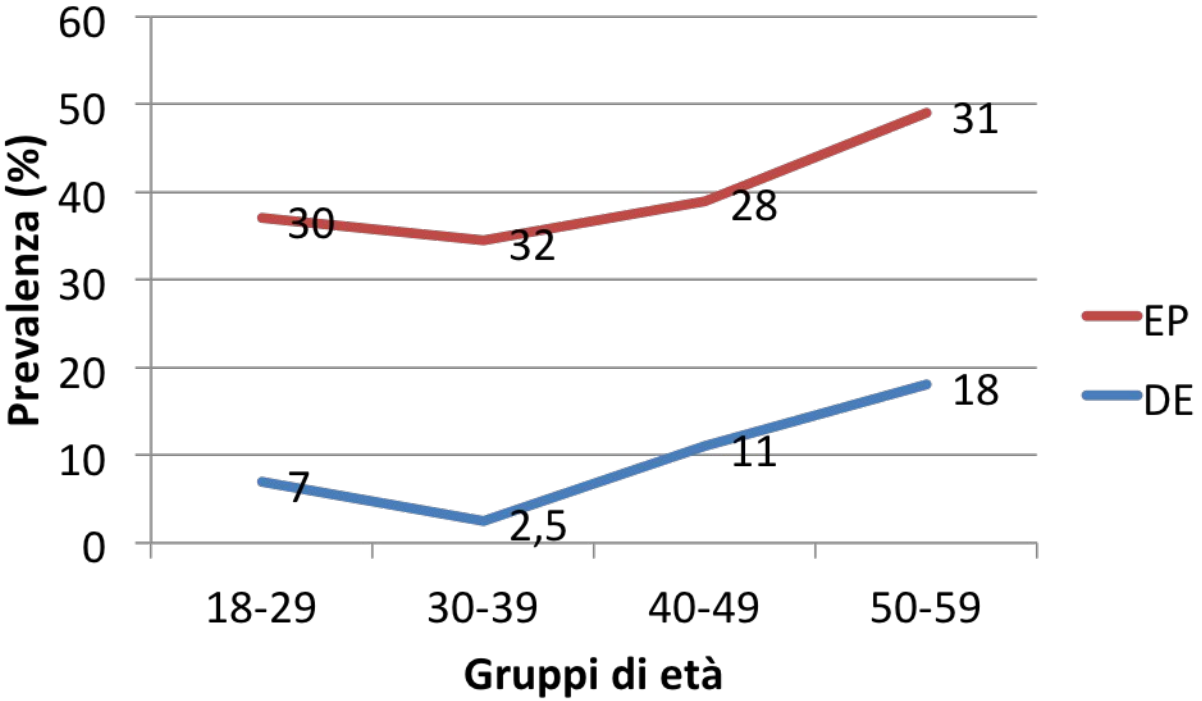
McMahon CG et al J Sex Med 2011

Prevalenza

Per fasce d'età

L'EP ha una prevalenza compresa tra il 20 e il 30%

Prevalenza superiore a quella della DE nelle stesse fasce d'età



Indagine condotta in USA su 1410 uomini (18-59aa)

Gregory A et al J Sex Med 2006

Diagnosi

Intra Vaginal Latency Ejaculation Time
IELT

IELT: tempo di latenza eiaculatoria intravaginale è il lasso di tempo che intercorre tra l'intromissione in vagina e l'eiaculazione

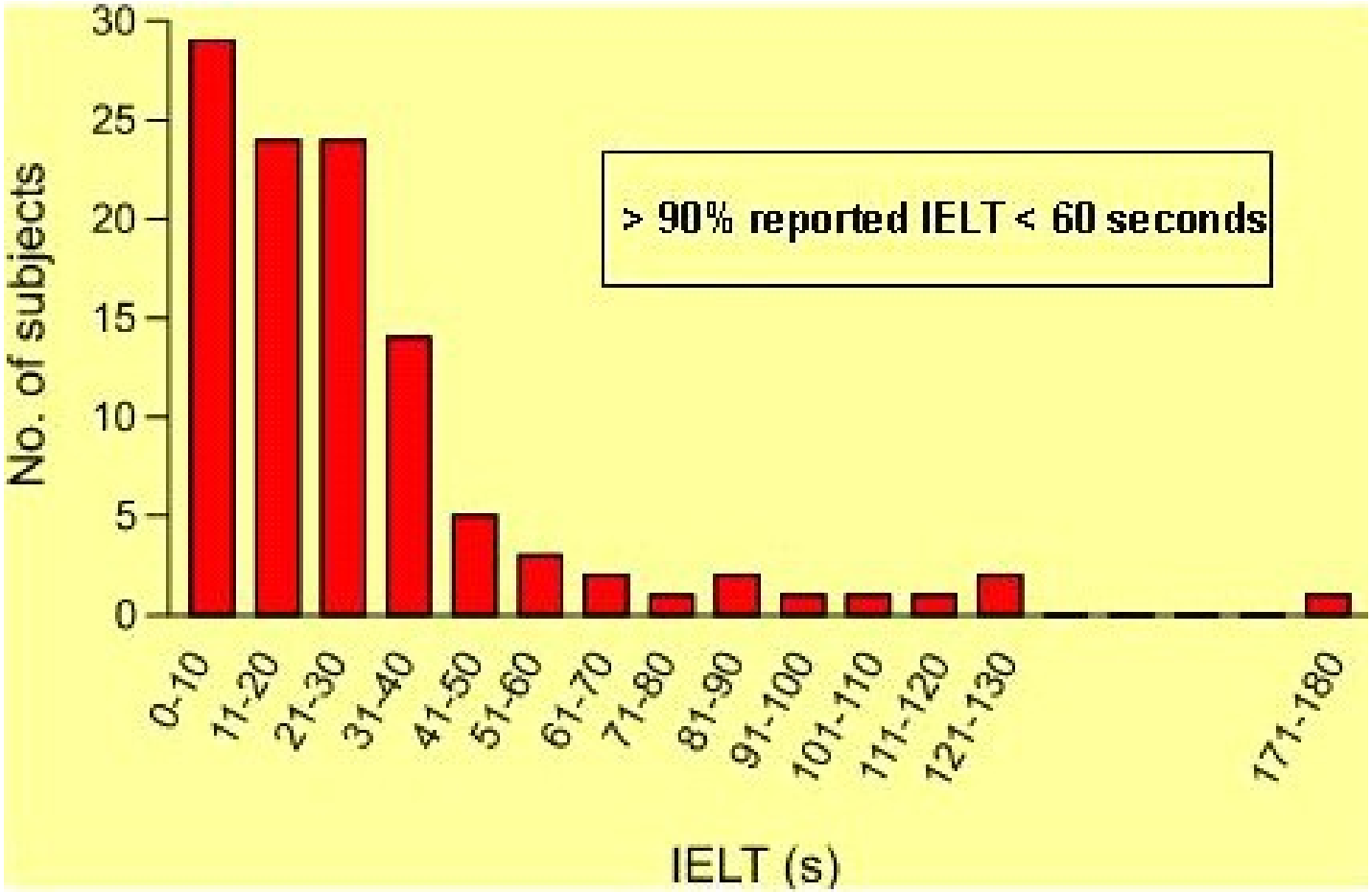
- Strumento utile per definire l'entità della EP
- Con lo IELT la maggioranza dei pazienti sa esattamente definire il grado di EP

EP	Zona Grigia			Normalità			
<1 min				**> 4 min**			

Patrick et al. (2005) J Sex Med 2:358-367
McMahon et al. J Sex Med 2008;5:1590-1606

Prevalenza

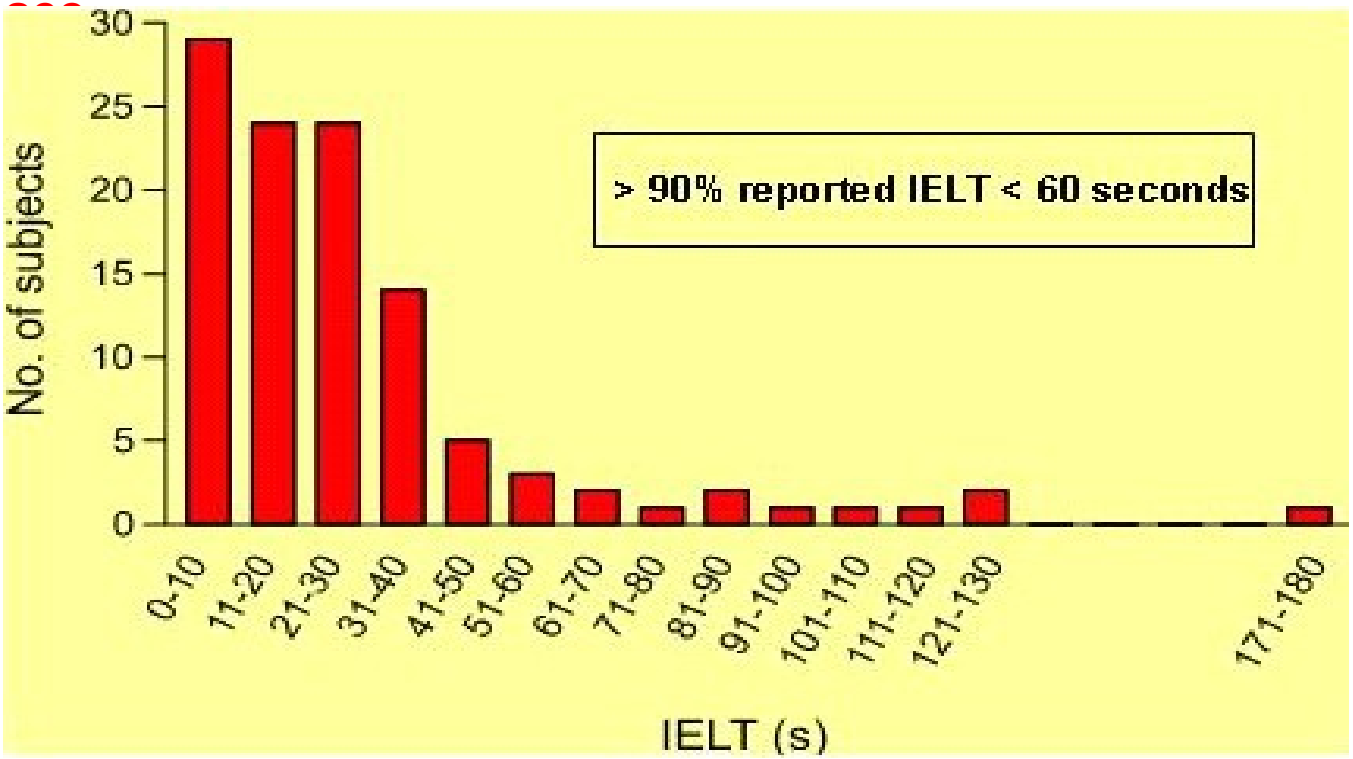
I tempi di latenza nei soggetti che lamentano eiaculazione precoce



Waldinger et al, Int J Psychiatry Clin Pract, 1998; 2:287

Diagnosi

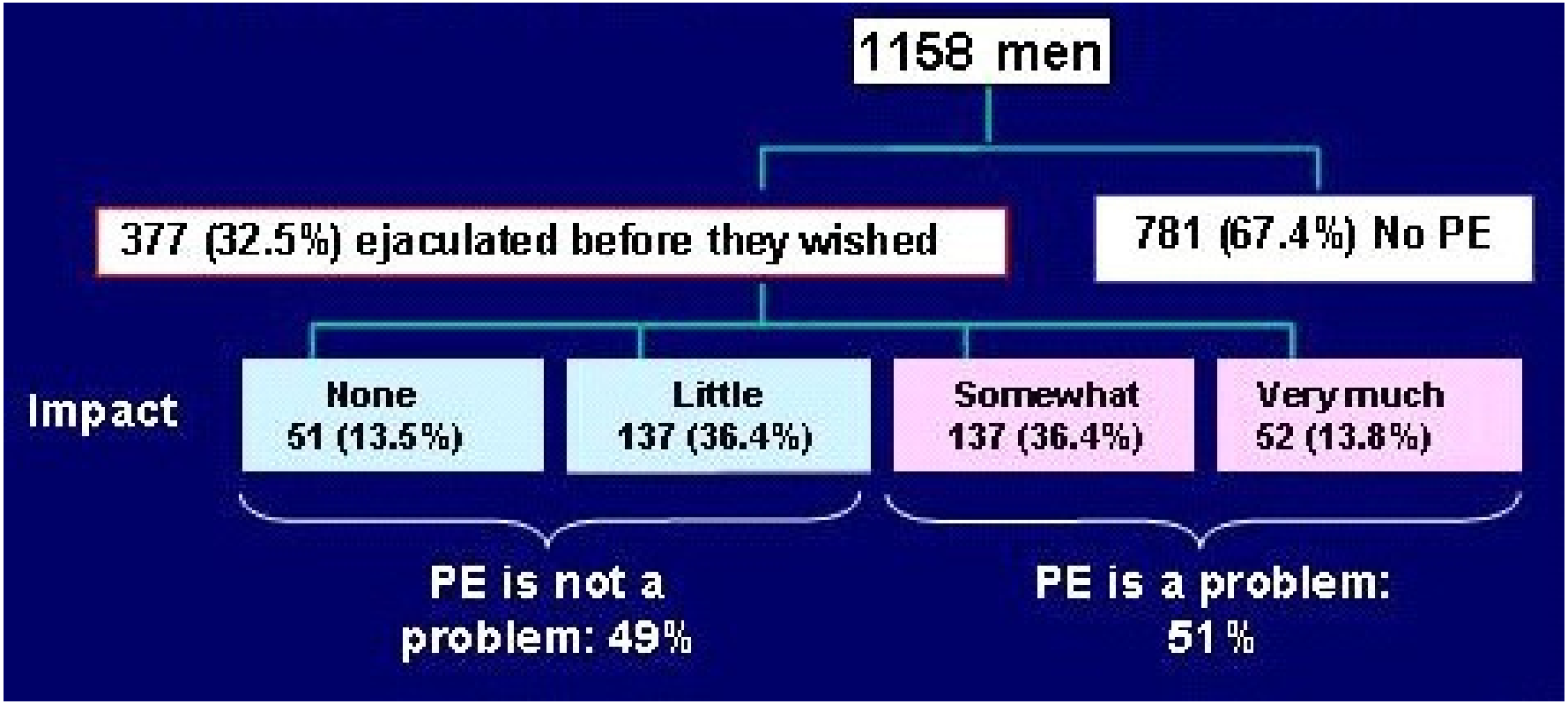
- Perché la soglia di 1min?
- Il 90% di uomini che lamentano soggettivamenteEP presenta oggettivamente IELT <60



- In uomini normali lo IELT è
  - 8.5 min (valore medio) con **6.0** min (valore mediano)
  - in uno studio più recente è di **5.4** min

Prevalenza

L'E.P. costituisce un problema in circa il 50% degli uomini affetti

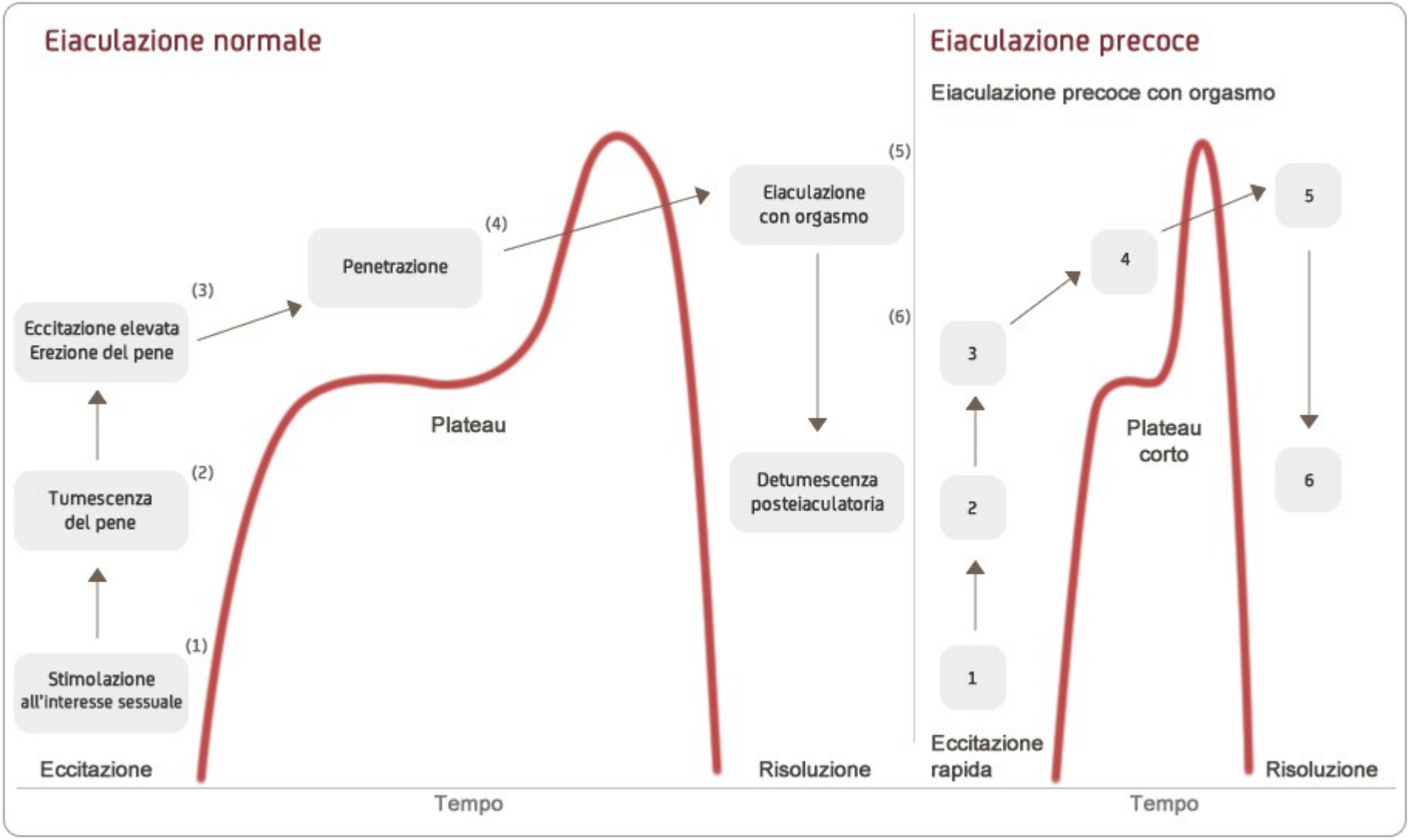


Rowland D, Perelman M, Althof S et al, J Sex Med, 2004; 1:225-232

Eiaculazione precoce

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Ciclo di risposta sessuale maschile



Riferito a : H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

EP come diverse sindromi

- Primaria
  - Si manifesta da sempre (life long)
- Secondaria
  - Compare ad un certo punto
- Varianti naturali
  - (astinenza sessuale, ipereccitazione sessuale, nuovo partner, partner sbagliato, partner non attraente);
- Eiaculazione Premature-like :
  - soggettiva percezione di eiaculazione rapida ma IELT normale (3-6 minuti).
- Ante portam :
  - avviene prima della penetrazione vaginale
  - problemi di fertilità
  - 5% delle EP primarie

EP: conseguenze

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

EP provoca alto stress su paziente, partner, coppia

- Sugli uomini
  - Bassa autostima
  - Alto livello di ansia
  - Bassa soddisfazione sex
  - Difficoltà interpersonali fino a stati depressivi e suicidari
- Sulla partner
  - < soddisfazione sex e frequenti problemi di eccitazione
- Su entrambi nel lungo periodo impatto negativo su
  - personalità di entrambi
  - stabililtà della coppia (> separazioni e divorzi)
  - benessere personale
  - Qualità di vita

H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

Diagnosi di EP

EP nella pratica clinica è frequentemente un disturbo “self-reported”

→ una corretta raccolta della anamnesi patologica e della storia sessuale del paziente è necessaria per la valutazione della reale presenza di un disturbo di EP

Althof S et al, J Sex Med 2010;7:2947–69
Hatzimouratidis K et al, Eur Urol 2012; 62:543-52

- Il 78% dei pazienti con EP non cerca assistenza medica spontaneamente
- Nonostante la mancanza di sequele cliniche associate all’ EP, l’impatto sulla qualità della vita del paziente non è trascurabile
- è importante che il medico RICONOSCA e VALUTI correttamente i disturbi legati all’EP

Moreira ED Jr et al Int J Clin Pract 2005;59:6-16
Shabsigh R J Sex Med 2006;3(suppl 4):318–323

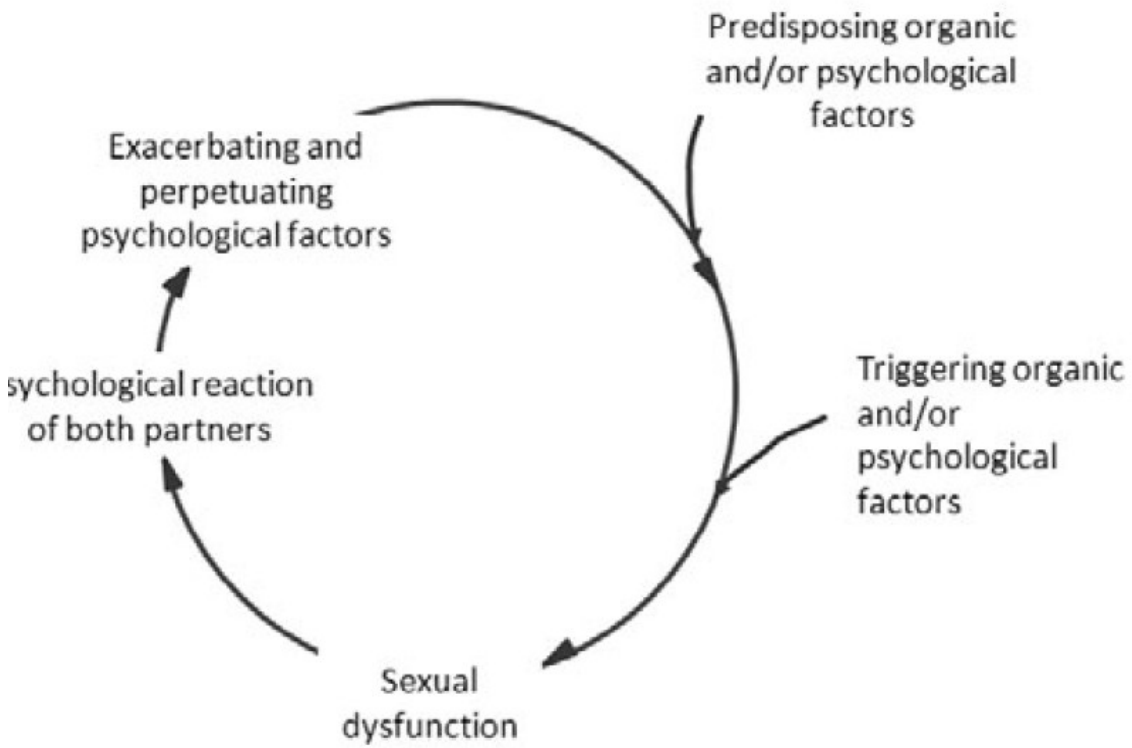
Diagnosi di EP

Quali barriere ?

I pazienti non cercano abitualmente assistenza medica:

- Percepiscono il loro disturbo come una condizione imbarazzante
- Lo attribuiscono ad una problematica psicologica transitoria
- Non lo considerano un reale problema medico

Shabsigh R. J Sex Med 2006;3(suppl 4):318–323
Mc Mahon CG. J Sex Med 2005:94-5



Buvat J. J Sex Med, 8(suppl 4):316-27, 2011

Diagnosi di EP

OBIETTIVI DELLA RACCOLTA ANAMNESTICA

- Analisi oggettiva del disturbo tramite la valutazione dello IELT e dell'impatto sulla QoL: *questionari di valutazione*

- Una corretta valutazione anamnestica del paziente deve essere in grado di differenziare tra:
  - EP primaria (lifelong) → disturbo presente sin dal primo rapporto vs
  - EP secondaria (acquisita)→ disturbo comparso ad un certo punto nella storia sessuale dell'individuo

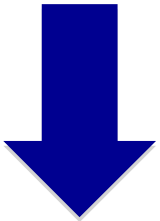
  - EP globale o consistente → presente in tutti i rapporti vs
  - EP situazionale → legata ad una specifica circostanza o partner

Waldinger M et al. J Sex Marital Ther 2008
Althof et al. J Sex Med 2010
McMahon CG et al. J Sex Med 2008

Diagnosi di EP

- La letteratura suggerisce che la diagnosi di EP primaria debba basarsi principalmente sulla anamnesi

- Non esistono strumenti di valutazione in grado di distinguere EP primaria e secondaria



- Nei soggetti giovani o nei pazienti con limitata esperienza sessuale la differenziazione tra le due forme di EP può risultare più complessa:

Un corretto esame obiettivo può essere utile nella DD andando a valutare le possibili cause di EP acquisita

McMahon CG et al. J Sex Med 2008;5:1590–606

Diagnosi di EP

Nella pratica quotidiana è inoltre importante considerare altri due “sottotipi” di *eiaculazione precoce*, caratteristici di uomini che soffrono per una eiaculazione troppo rapida senza che questa raggiunga i criteri minimi per poter essere compresa nella definizione ISSM di *eiaculazione precoce primaria.*

•Tra i due sottotipi di eiaculazione precoce si riconosce:

→ eiaculazione precoce episodica o situazionale (definita in inglese “natural variable premature ejaculation”).

L’eiaculazione precoce si manifesta irregolarmente e in modo incoerente rispetto alla percezione soggettiva di diminuito controllo dell’eiaculazione *stessa*.

Questo sottotipo non viene considerato una vera e propria disfunzione sessuale, quanto piuttosto una variazione nell’ambito della normalità della performance sessuale.

Diagnosi di EP

VALUTAZIONE DELLE COMORBIDITA'

- L'anamnesi patologica è necessaria per escludere potenziali malattie associate a EP

E' importante escludere:

- Malattie neurologiche
- Disordini ormonali (distiroidismi)
- Sintomi riconducibili a IVU (prostatiti)
- LUTS
- Disfunzioni sessuali concomitanti (DE)

ANAMNESI FARMACOLOGICA E RICREAZIONALE

- La raccolta anamnestica deve includere informazioni riguardanti eventuali terapie del paziente→ in particolare la recente sospensione di farmaci SSRi (raboxetina, citalopram)
- Occorre inoltre indagare la astinenza da alcol e droghe→ la sospensione degli oppiacei è stata associata ad EP

McMahon CG. Nat Clin Pract Urol 2005;2:426-33
McMahon CG et al. J Sex Med 2013;10(1):204-29

Diagnosi di EP

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- La diagnosi differenziale delle EP include la distinzione tra EP e DE
- La percentuale di pazienti che soffrono di entrambe le condizioni varia dal 20 al 30%
- L'EP può essere secondaria alla DE o viceversa

- Pazienti con DE sviluppano **EP secondaria** dovuta all'ansia di ottenere e mantenere l'erezione
- La normale detumescenza dopo l'eiaculazione può indurre pazienti affetti da EP a manifestare erroneamente un problema di DE

Laumann EO et al. JAMA 1999;281:537-44
Corona G et al. Eur Urol 2004;46:615-22
Rowland D et al. J Sex Med 2010;7:1668-86

Diagnosi di EP

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- ✓ **Domande raccomandate per una corretta diagnosi differenziale tra ED e PE**

- La sua erezione è sufficiente a permettere la penetrazione?
- Ha difficoltà a mantenere l'erezione sino al raggiungimento dell'eiaculazione?
- Ha mai accelerato il rapporto per prevenire la perdita di erezione?

Shabsigh R J Sex Med 2006;3(suppl 4):318–323
McMahon CG et al. J Sex Med 2013;10(1):204-29

Diagnosi di EP

IMPATTO SULLA QoL

- Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato l'impatto della EP sulla QoL del paziente e del partner
- I pazienti con EP presentano alti livelli di stress e bassa autostima
- L'EP impatta negativamente sulla vita sessuale del partner portando a difficoltà nei rapporti interpersonali

Rowland D et al. J Urol 2007;177:1065-70
Patrick DL et al. J Sex Med 2005;2:358-67
Rosen R. J Sex Med 2008;5:1296-307

Diagnosi di EP

PRO

PRO = questionari di auto-valutazione funzione sessuale del paziente (self-reported)

- Tre item identificati che permettono di distinguere pazienti affetti da EP da pazienti sani:
  - Capacità di controllo della eiaculazione
  - Soddisfazione del paziente riguardo ai rapporti
  - Stress emotivo del paziente e difficoltà interpersonali

Althof et al. Urol Clin North Am 34 (2007) 581–589

Diagnosi di EP

PRO
Questionari validati per la diagnosi di EP

- Vi sono tre principali questionari per la diagnosi di EP basati sui PRO

  - Chinese Index of Premature Ejaculation (CIPE)
  - Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE)

  - Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT)

Althof S et al. Urol Clin North Am 34 (2007) 581–589
Althof S et al J Sex Med 2010;7:2947–69
Hatzimouratidis K et al Eur Urol 2012; 62:543-52

Diagnosi di EP

PEDT

- 5 item che valutano:
  - Controllo sulla eiaculazione
  - Frequenza del disturbo
  - Eiaculazione alla minima stimolazione
  - Stress emotivo
  - Difficoltà interpersonale

≤ 8 → EP 9-10 → Probabile EP ≥ 11 → Non EP

Symonds T, et al. Eur Urol. 2007 Aug;52(2):565-73.

Diagnosi di EP

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

PEDT

Quanto è difficile per lei controllare l'eiaculazione?
0 = non è per niente difficile
1 = lievemente difficile
2= moderatamente difficile
3= molto difficile
4= estremamente difficile

Le capita di eiaculare prima di quando vorrebbe?
0 = mai o quasi mai (0%)
1 =meno della metà delle volte (25%)
2 = circa la metà delle volte (50%)
3 = più della metà delle volte (75%)
4 = quasi sempre o sempre (100%)

Le capita di eiaculare anche dopo una minima stimolazione sessuale?
0 = mai o quasi mai (0%)
1 =meno della metà delle volte (25%)
2 = circa la metà delle volte (50%)
3 = più della metà delle volte (75%) 4 = quasi sempre o sempre (100%)

Si sente dispiaciuto per il fatto di eiaculare prima di quando lei voglia?
0 = no, per niente
1 = lievemente
2 = moderatamente
3 = molto
4 = estremamente

E' preoccupato che il tempo tipicamente necessario a raggiungere l'eiaculazione lasci la sua partner sessualmente insoddisfatta?
0 = no, per niente
1 = lievemente
2 = moderatamente
3 = molto
4 = estremamente

Symonds T, et al. Eur Urol. 2007 Aug;52(2):565-73.

Diagnosi di EP

Questionari per la valutazione terapeutica

- Premature Ejaculation Profile (PEP)
- Index of Premature Ejaculation (IPE)
- Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction (MSHQ-EjD)

Althof et al. Urol Clin North Am 34 (2007) 581–589

Diagnosi di EP

Premature Ejaculation Profile (PEP)

- 4 item che valutano:
  - Controllo dell'eiaculazione percepito
  - Soddisfazione del rapporto
  - Stress emotivo
  - Difficoltà interpersonali
- Utilizzato in diversi studi osservazionali e trial clinici
- **Manca di validazione di precisi cut-off** → utile soprattutto per valutare risposta a terapia

Patrick DL et al. J Sex Med 2007;4(3):780-8
Althof et al. Urol Clin North Am 34 (2007) 581–589

Terapia della EP

1. **Terapia Medica**
   - Dapoxetina
   - SSRi
   - Altri farmaci
     - Tramadolo
     - PDE5i
     - Triciclici
     - …
2. **Terapia Psicosessuologica**
   - Mansionale
   - Cognitivo-comportamentale
   - Psicodinamica
   - …
3. **Terapia Chirurgica**
   - Frenulectomia
   - Postectomia
   - Neurotomia selettiva
   - …

Terapia della EP

Dapoxetina

- primo **ed unico farmaco approvato (on label)** per la terapia della EP
- **azione rapida, SSRI selettivo a breve emivita**
- **L'efficacia e la sicurezza sull'uso on demand è di Livello 1A** (ICSD 2009)

Farmacocinetica

- **Rapido assorbimento** (Tmax di 1.0 ora) per ottenere rapidamente picchi di concentrazione plasmatica (Cmax)
- **Rapida clearance** per emivita dopo singola dose di 1.3 ore
- **Minimo accumulo** con concentrazioni plasmatiche che rapidamente diminuiscono al 5% del Cmax in 24 ore.

Posologia: 30-60mg 90-120min prima del rapporto con abbondante acqua

Mc Mahon 2012

Terapia della EP

Effetti collaterali dapoxetina

Incidenza totale del 5%

Eventi aversi	A 12 settimane	A 12 settimane	A 12 mesi
	30 mg	60 mg	60 mg
nausea	8.7	20.1	15.4
diarrea	3.9	6.8	5.5
cefalea	5.9	6.8	4.8
vertigini	3.0	6.2	5.2
Infezioni alte vie respiratorie	5.3	5.3	5.5
sincope	0.06	0.23	

•Solo il 2% dei pazienti ha sospeso la terapia con dapoxetina per comparsa di eventi avversi

Terapia della EP

Modalità d'uso dapoxetina

- Disponibile in compresse da 30 e 60 mg
- Indicato in uomini di età compresa tra 18 e 64 anni
- Dose iniziale di 30 mg da assumere on demand 1-3 ore prima dell'attività sessuale con almeno un bicchiere pieno di acqua
- Si può salire, se necessario, a 60 mg on demand
- Solo una assunzione al giorno
- Evitare l'alcool

Emivita e tempo di eliminazione di SSRI e dapoxetina

	Cmax	Emivita	Steady state
Dapoxetina	1 ora	1,4 ore	4 gg
Paroxetina	5 ore	16-18 ore	7-14 gg
Fluoxetina	6-8 ore	1-4 gg	2-4 sett
Sertalina	4.5-8.4 ore	26 ore	1 sett

Terapia della EP

Controindicazioni dapoxetina

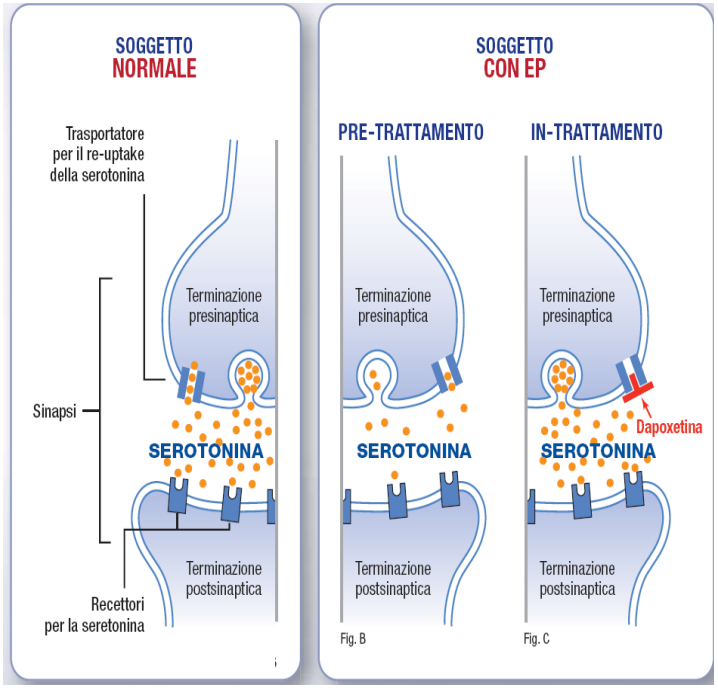
ipersensibilità	Principio attivo o ecipienti
Patologie cardiache significative	■ Insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) ■ Anomalie della conduzione non trattate con pacemaker ■ Cardiopatia ischemica significativa ■ Valvulopatie significative
Disfunzione epatica	Di grado moderato e grave
Potenti inibitori del CYP3A4	Ketoconazolo, itraconazolo, ritronavir, saquinavir, nefazadone, nelfinavir, atazanavir
Inibitori MAO	Sia concomitante o entro 14 gg dalla sospensione degli I-MAO Un I-MAO non deve essere assunto entro 7 gg dalla sospensione di dapoxetina
Tioridazina	Sia concomitante o entro 14 gg dalla sospensione tioridazina Tioridazina non deve essere assunto entro 7 gg dalla sospensione di dapoxetina
SSRI, antidepressivi triciclici (TCA), medicinali serotoninergici	Sia concomitante o entro 14 gg dalla sospensione SSRI o TCA SSRI o TCA non devono essere assunto entro 7 gg dalla sospensione di dapoxetina

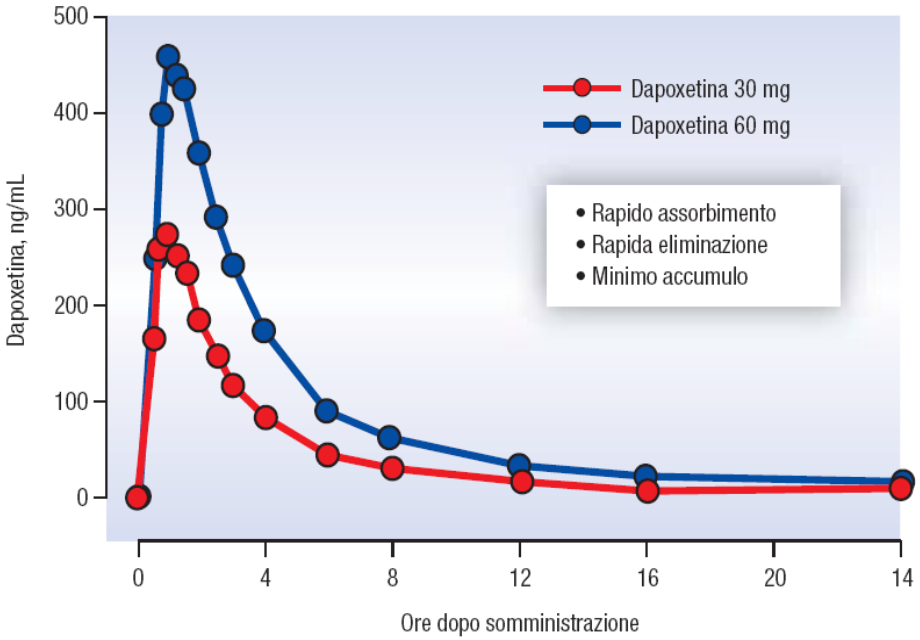
- Evitare l'alcool

Terapia della EP

Dapoxetina: meccanismo di azione e profilo farmacocinetico

Rapido assorbimento e rapida eliminazione





Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono circa **1-2 ore dopo l'assunzione della compressa**

Somministrazione al bisogno

Andersson K et al. BJU Inter 2006;5:37-46

Terapia della EP

Dapoxetina vs agli altri SSRI (off label)

Il criterio per un farmaco ideale per la EP è controverso

- **l'uso quotidiano** degli SSRI: **livello superiore di neurotrasmissione** di 5-HT per processi adattativi (desensibilizzazio[illegible]HT1A, 5-HT1B e 5-HT1D)
- **l'uso quotidiano off-label degli S[illegible] essere più efficace dell' on demand ma nessuno studio di co…parazione è stato condotto**
  - Studi su SSRI off label eseguiti su piccoli gruppi di popolazione (<60-70 paz.)
- **Diversamente da Dapoxetina**, **molti degli SSRI non sono stati specificamente valutati per la sicurezza** incluso la potenzialità della withdrawal syndrome, intenzioni suicidarie ed effetti sul tono dell'umore.
  - Le segnalazioni di rezioni avverse sono state poco omogenee in tutti gli studi
- **questi studi non riescono a fornire gli stessi robusti livelli di efficacia e sicurezza ottenuti da Dapoxetina** in studi di fase 3 in popolazioni di 6000 soggetti

Molti uomini che preferiscono l'uso on demand assumono dapoxetina

Mc Mahon 2012

Terapia della EP

Analgesici: Tramadolo (off label)

- **Analgesico ad azione centrale, agonista dei recettori oppioidi**
- **Interferisce sul re-uptake della serotonina**
  - Alla dose di 25 mg on demand (1-2 ore prima del rapporto sessuale) aumenta lo IELT da 1.17 minuti a 7.39 minuti (2.01 del placebo)
- Effetti collaterali: Dispepsia (8%); sonnolenza (5%)
- In un confronto con paroxetina in 6-12 settimane di terapia
  - A 6 settimane
    - Tramadolo **aumento** dello IELT di 6 volte
    - Paroxetina aumento dello IELT di 11 volte
  - A 12 settimane
    - Tramadolo **riduce** lo IELT di 5 volte
    - Paroxetina aumento dello IELT di 22 volte
- Per rischio di accumulo e ampia azione analgesica e sedativa: **impatto negativo sulla vigilanza e sull'abilità professionale:** FDA ha inviato una warning letter per il **possibile rischio di difficoltà respiratorie**
- **L'uso del tramadolo** può essere considerato in **casi eccezionali**

J Buvat 2012

Terapia della EP

Alfa1 bloccanti (off label)

- **Fenossibenzamina**: Efficace nel trattare EP
- **Terazosina, Alfuzosina** Tasso di efficacia superiore al 50% (valore senza uso di IELT)
- **Silodosina**
  - 2 ore prima del rapporto sessuale
  - IELT migliorato da 3.4 a 10.1 min
  - Effetti collaterali: **aneiaculazione** (20-30%) che non è molto apprezzata dal paziente, riduzione del volume seminale e disagio durante l'orgasmo
- **Tamsulosina**
  - La perdita di eiaculazione non è dovuta a eiaculazione retrograda ma ad una inibizione della contrazione de deferente e delle vescichette seminali
  - Anche ad una **azione centrale sui recettori 5 HT1A**
- In assenza di studi ben disegnati, i farmaci Alfa1 bloccanti possono essere utilizzati nella terapia della EP **in alcuni casi selezionati**

J Buvat 2012

Terapia della EP

Inibitori della Fosfodiesterasi 5 (off label)

- **Non c'è sufficiente evidenza sull'uso dei PDE5i in monoterapia sulla EP sia primaria che acquisita in caso di erezione valida**

- L'utilità dei PDE5i nella terapia della EP ha risultati contrastanti e **una review di 14 trials non ha dato un giudizio definitivo**
  - Vardenafil migliora significativamente lo IELT (0.6 vs 4.5)
  - Vardenafil, Sildenafil, Tadalafil riportano uno score migliore rispetto a placebo: 53.5 (sildenafil), 70.0 (tadalafil) e 82.5 (vardenafil) vs 48.5 (placebo) (vibratory frenulus stimulation)

- **Nelle linee guida ISSM** :
  - Livello di evidenza limitato (C) per terapia associata della EP e DE
  - La terapia della EP primaria con normale erezione non è raccomandata con PDE5i (livello 4D)

- **L'uso di PDE5i può essere considerato in caso di DE con associata EP**
  - Si somministra **prima PDE5i** e poi, dopo 2-3 mesi, **eventualmente terapia per EP**

- Non ci sono dati sufficienti sull'uso di PDE5i e Dapoxetina

J Buvat 2012

Terapia della EP

Terapie associate (off label)

- Unanime consenso in letteratura: **la "terapia integrata" (farmacoterapia e sexual counselling/terapia comportamentale) = approccio ottimale x EP**
- Tuttavia una terapia combinata rimane di difficile applicazione

Terapie farmacologiche combinate sono supportate da pochi studi

- **Tadalafil** e **Fluoxetina** insieme danno una durata maggiore (336.1 sec) che singolarmente assunti: 186.5 sec (tadalafil) e 233.6 sec (fluoxetina)
- **Sildenafil** ed **EMLA** insieme hanno un success rate maggiore (86.4%) che singolarmente assunti: (40% placebo, sildenafil 55% e EMLA 77.3%)
- **In pazienti difficili** può esere utile una combinazione **EMLA + Dapoxetina** o come eccezione Paroxetina giornaliera (Porst 2012)

H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

Terapia della EP

Terapie chirurgiche della EP

- **Frenulotomia**
  - il frenulo presenta una alta densità di recettori neurologici ed è considerato una delle più sensibili regioni genitali
  - presenza di frenulo corto in 43% di EP
  - **dopo frenulotomia si registra un significativo allungamento dello IELT: da 1.65 min a 4.11 min);**
  - la circoncisione non porta alcun impatto sullo IELT

- **Desensibilizzazione glande**
  - **Neuromodulazione con radiofrequenza pulsatile**
    - Recente tecnica in casi resistenti a terapie convenzionali
    - IELTs 139.9 sec (dopo) vs 18.5 sec (prima)
  - **Neurotomia peniena in caso di pazienti refrattari a terapia medica e sessuologica**
    - Alcuni autori hanno riportato l'induzione di ipoanestesia attraverso la selettiva neurotomia del nervo dorsale del pene
    - Cautela al rischio reale di desensibilizzazione definitiva del glande

H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

Terapia della EP

terapia	commenti
Terapia sessuale/terapia comportamentale	Come monoterapia efficacia limitata o bassa soprattutto in EP di lungo termine. **Aumento di successo se in combinazione con terapia medica**
Terapia topica con anestetici (lidocaina/prilocaina)	**Buona efficacia**. Rischio di sovradosaggio e di trasferimento vaginale con effetto di intorpidimento
Dapoxetina	Uso on demand. **Buona efficacia** (3-4 fold IELT increase)
Paroxetina (10-40 mg) Sertralina (50-200 mg) Fluoxetina (20-40 mg) Citalopram (20-40 mg)	**Buona efficacia** con dosi giornaliere. IELT aumentato oltre 8-fold (paroxetina). Limitata o assente efficacia nell'uso on demand
SSRI (compresa Dapoxetina)	Effetti comuni sono nausea, diarrea, vertigini, cefalea. Farmaco relativamente costoso
Antidepressivi triciclici Clomipramina (12.5-50 mg)	**Efficacia** sia on demand che ad uso quotidiano con aumento IELT di 4-6 fold Comuni effetti collaterali: affaticamento, vertigini, bocca secca, nausea, DE
PDE5i	Efficacia non ben stabilita in EP pura. **Buona efficacia** in DE+EP sia in monoterapia che in combinazione con terapia per EP
Tramadolo (12.5-50 mg)	Pochi dati validi riportano un aumento IELT di 6 fold Effetti collaterali: dispepsia, sonnolenza Potenzialmente tossicodipendenza
Alfa1 recettori agonisti (terazosina, alfuzosina)	Pochi dati valutabili riportato successi oltre il 50%
Terapie combinate PDE5i + SSRI PDE5i + EMLA	**Efficacia superiore della terapia combinata** verso la monoterapia in tutti i casi descritti in letteratura
Management della dei fattori di rischio correlati con la EP (ipertiroidismo, prostatiti batteriche)	EP migliora con la normalizzazione degli ormoni tiroidei o terapia antibiotica

H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

Terapia della EP

Raccomandazioni EAU sulla terapia della EP

	LE	GR
La farmacoterapia è la base della terapia della EP primaria	**1a**	**A**
Gli SSRI ad uso quotidiano solo la prima linea, off-label,di terapia farmacologica della EP. Il profilo farmacocinetico degli SSRI non è assoggettabile all'uso on-demand.	**1a**	**A**
Dapoxetina, una SSRI ad azione rapida, già approvata per l'uso on-demand in 7 Paesi Europei.	**1a**	**A**
Anestetici topici sono una praticabile alternativa agli SSRI (off-label).	1b	A
La recidiva di EP è probabile dopo la cessazione della terapia.	1b	A
DE, altre disfunzioni sessuali o infezioni genitali (es. prostatiti) vanno trattate prima di EP.	2a	B
La terapia comportamentale aiuta la farmacoterapia per migliorare la prevenzione delle recidive.	3	C
Tecniche comportamentali hanno dimostrato benefici nella terapia della EP. Tuttavia, necessitano di molto tempo, richiedono presenza della partner e possono essere difficili da eseguirsi.	3	C

EAU Guidelines 2013

Terapia della EP

Conclusioni: EP management

1. Innanzitutto, formulare una **corretta diagnosi** con un **counselling di base psico-sessuale** per individuare il problema sessuale principale

2. Se le circostanze lo permettono **coinvolgere la partner** il più presto possibile e le **diverse opzioni terapeutiche vanno discusse col paziente/coppia**

3. In pazienti con fattori di rischio per EP la loro correzione deve precedere o andare in simultanea con la terapia della EP

4. **Collaborare con** sessuologo, terapista di coppia, e/o ginecologo per i casi più complicati

5. Una **regolare sequenza di visite ambulatoriali** deve essere assicurata fino ad ottenere un successo terapeutico a lungo termine

Standard Operating Procedures in the disordersan of orgasm and ejaculation, JSM 2013

Raccomandazioni ISSM per EP management 2012

H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

Terapia della EP

Conclusioni: terapia EP

1. In pazienti non complicati, con relazione affettiva stabile, la terapia medica rappresenta la prima scelta con una alta probabilità di successo

2. **Tuttavia la terapia medica associata a couselling psico-sessuale è raccomandata in tutti i casi e offre migliori risultati complessivamente**
    1. Livelli graduali di terapie psicologiche e/o comportamentali possono essere offerti a tutti gli uomini/coppie con EP
    2. Di prima scelta in casi difficili da trattare

3. Sia dapoxetina on demand (primo farmaco label) che anche altri farmaci ‘’off label’’ (altri SSRI o Clomipramina daily o anestetici locali on demand) sono appropiati con un buon rapporto rischi/benefici per il paziente
    1. Nei pazienti con EP severa e IELTs <30-60 sec o ante-portam, la terapia combinata orale e topica con successo maggiore che in monoterapia

4. In caso di DE i PDE5i si usano prima di ogni terapia per la EP e successivamente associati ad ogni possibile trattamento per la EP

Standard Operating Procedures in the disorders of orgasm and ejaculation, JSM 2013

Raccomandazioni ISSM per EP management 2012

H. Porst. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012

Altre Disfunzioni Eiaculatorie

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

- Eiaculazione ritardata

- Non così rara: 15 - 30% nei gruppi di età più elevata
- Difficile gestione
-poche evidenze scientifiche
-Genesi nella maggior parte dei casi psicologica

- Disturbi dell'Orgasmo

- Poco studiati
- Bassa prevalenza
- Orgasmo: sensazione soggettiva (complessa)
- piacere + manifestazioni corporee

Orgasmo e eiaculazione avvengono simultaneamente ma sono fenomeni separati, infatti esistono:

-Eiaculazione senza orgasmo

-Orgasmo senza eiaculazione

Altre Disfunzioni Eiaculatorie

Definizione di eiaculazione ritardata/ anorgasmia

DSM-IV

Un disturbo dell'eiaculazione che presenta i seguenti criteri:

A persistente o ricorrente ritardo dell'orgasmo dopo una fase eccitatoria normale che il clinico giudichi essere adeguata per intensità e durata

B Che il disturbo cause disagio

C che non sia giustificata da altri disturbi psichiatrici, condizioni mediche o uso di farmaci

WHO 2nd Consultation on Sexual Dysfunction:

Persistente o ricorrente difficoltà o ritardo nel raggiungere l'orgasmo dopo una sufficiente stimolazione sessuale, che causa distress personale

EAU

Eiaculazione che richiede una stimolazione abnormemente prolungata del pene eretto

- **Anorgasmia** inabilità di sentire piacere accompagnata da emissione seminale

Altre Disfunzioni Eiaculatorie

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Eziologia

- Età

Ejaculatory/orgasmic disorder	57-65years	65-74years	75-85years
Climaxing too quickly (PE)	29,5% (23,4-35,7%)	28,1% (23,4-32,9%)	21,3% (13,2-29,3%)
Inability to climax	16,2% (11,9-20,5%)	22,7% (17,5-27,9%)	33,2% (25,0-41,5%)

- Farmaci alpha methyldopa, diuretici, triciclici, SSRIs, fenotiazidici, alcol, imipramina, aloperidolo, risperidone, nefazodone etc
- Fattori psicologici (paura di concepire, rifiuto di impegno, ansia, pressioni religiose, confluitti relazionali , etc.
- Fattori Organici (neuropatie sensitive, traumi spinali, malattie vasolari periferiche, diabetelinfectomia retroperitoneale, sclerosi multipla, chirurgia del collo vescicale,

Altre Disfunzioni Eiaculatorie

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

- Prevalenza

  - 3 - 40%
  - 5000 UOMINI (16-44aa) : 5.3% ritardo/incompetnza eiaculatoria 2.9% per > 6 mesi
  - Aneiaculazione/anorgasmia : 0.14%

Mercer CH, et al BMJ

- Presentazione Clinica

–	Delayed intravaginal ejaculation (often due to 'lost penis syndrome')
–	Delayed ejaculation with oral stimulation
–	Delayed ejaculation with mutual manual stimulation.
–	Normal self-stimulation ejaculation and orgasm but delayed ejaculation with any mutual stimulation.
–	Delayed ejaculation with all sexual activities.
–	Absent orgasm despite adequate sexual stimulation.

Materiale didattico a cura della Commissione Certificazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA

. Carlo Ceruti

. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA

. Giorgio Piubello

. Paolo Turchi

Collaboratori:

. Luca Boeri

. Chiara Sabbadin

. Mirko Preto

. Mattia Barbot

Supervisor:

.Vincenzo Gentile

.