XV CORSO TRIENNALE S.I.A.V. DI AGOPUNTURA VETERINARIA

Ketamina low dose in GV 20 per trattare il dolore cronico: risultati preliminari.

Dott. Livio Perniceni

Relatore: Dott.ssa Nicoletta Chierichetti

Anno accademico 2023-2024 (XV corso)

Low dose ketamine in GV 20 to treat chronic pain: preliminary results.

ABSTRACT

Purpose

This study aimed to evaluate the analgesic efficacy of low-dose subcutaneous ketamine administered at the GV20 (Bai Hui) acupuncture point in dogs affected by chronic osteoarthritic pain.

Materials and Methods

Twelve elderly dogs with clinically and radiographically confirmed osteoarthritic pain were enrolled; three were excluded due to clinical worsening requiring additional treatments. The remaining nine received a weekly subcutaneous injection of ketamine (0.1 mg/kg) at GV20 for four consecutive weeks. Pain intensity and its interference with quality of life were assessed using the Canine Brief Pain Inventory (CBPI) completed by the owners at baseline and weekly follow-ups.

Results and Conclusion

A significant reduction in pain was observed, with the mean score dropping from 4.5 to 2.2 by week four ($p < 0.05$). Pain interference decreased from 5.6 to 3.1, with significance achieved as early as week two ($p < 0.05$). No adverse effects were reported. The treatment was well tolerated and showed rapid onset of benefit, often within the first dose. These preliminary findings suggest that low-dose ketamine at GV20 may offer a safe, effective, and integrative approach for managing chronic pain, potentially enhancing quality of life and reducing reliance on other pharmacologic therapies.

Indice

1. INTRODUZIONE…… 3
2. MEDICINA OCCIDENTALE, APPROCCIO AL DOLORE CRONICO…… 3
3. KETAMINA…….. 6
4. MEDICINA TRADIZIONALE CINESE, APPROCCIO AL DOLORE CRONICO…… 9
5. VG 20 (bai hui) …….. 13
6. MATERIALI E METODI ..…… 16
7. RISULTATI …… 19
8. DISCUSSIONE …… 29
9. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE ……. 32
10. BIBLIOGRAFIA …… 33

Introduzione

Nella pratica clinica dei piccoli animali il dolore cronico nel paziente anziano è un problema di frequente riscontro.

Le terapie a disposizione per la sua gestione sono molteplici: la letteratura è ricca di riferimenti terapeutici di tipo tradizionale, sia di natura farmacologica che fisica. Vengono inoltre riportate modalità terapeutiche di tipo alternativo, che fanno riferimento alla medicina tradizionale cinese utilizzata in monoterapia o combinata.

Sfortunatamente, ad oggi, non esiste un approccio terapeutico considerato gold standard rispetto agli altri, e i risultati ottenuti e attesi sono variabili e non sempre portano ad un miglioramento tangibile della qualità di vita del paziente.

Medicina occidentale.

Il dolore cronico viene definito come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata o meno ad un danno tissutale, che persiste per un periodo superiore ai tre mesi o oltre il normale tempo di guarigione. (*Https://Www.Iasp-Pain.Org/*, n.d.)

Una delle classificazioni ad oggi maggiormente accettata divide il dolore in tre tipologie (*Https://Www.Iasp-Pain.Org/*, n.d.):

- *dolore nocicettivo:* dolore che deriva da un danno reale o potenziale al tessuto non neurale ed è dovuto all'attivazione dei nocicettori;
- *dolore neuropatico:* dolore causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale;
- *dolore nociplastico:* dolore che deriva da una nocicezione alterata nonostante non vi sia una chiara evidenza di danno tissutale effettivo o potenziale che

causi l'attivazione dei nocicettori periferici, o evidenza di malattia o lesione del sistema somatosensoriale che causi il dolore.

Il dolore cronico viene poi ulteriormente suddiviso in primario e secondario (*Https://Www.Iasp-Pain.Org/*, n.d.)

Nel primo caso non si rileva una causa sottostante, pertanto il dolore viene considerato una patologia a sé stante.

Nel secondo caso, invece, è la conseguenza di una patologia primaria.

Va ricordato che la classificazione delle tipologie di dolore non va intesa in modo assoluto, in quanto nella pratica clinica possiamo assistere alla presenza di forme miste. (Cohen et al., 2018)

Nel contesto del dolore cronico, rivestono un ruolo importante i fenomeni di sensibilizzazione centrale, ossia un alterata elaborazione degli stimoli da parte del SNC che porta ad un'amplificazione della percezione dolorosa.

Due indicatori clinici tipici di questo processo e quindi di dolore nociplastico sono l'iperalgesia e l'allodinia. (Woolf, 2011)

L'**iperalgesia** è una condizione in cui uno stimolo doloroso viene percepito in modo esagerato o amplificato.

Può essere associata sia ad un dolore primario che secondario.

Si distingue in:

- **periferica**, causata da cambiamenti nei recettori del dolore nella zona lesionata.
- **centrale**, dovuta a una sensibilizzazione del sistema nervoso centrale (SNC), tipica del dolore cronico.

L’**allodinia** è la percezione dolorosa di uno stimolo che normalmente non provoca dolore.

Deriva da un’alterata elaborazione centrale da parte del SNC.

Può essere associata sia ad un dolore primario che secondario.

Si distingue in:

- **Tattile**, dolore provocato da un tocco leggero o dallo sfregamento;
- **Termica**, dolore indotto da stimoli termici innocui (caldo, freddo);
- **Meccanica**, dolore secondario ad uno stimolo pressorio

Le strategie terapeutiche occidentali disponibili per il trattamento del dolore cronico possono essere:

- farmacologiche: fans, oppioidi, antiepilettici, anestetici dissociativi, antidepressivi, ansiolitici, miorilassanti, anticorpi monoclonali.
- rigenerative: esercizio, elettrostimolazione nervosa transcutanea, massaggi, trazioni, caldo e freddo, onde d’urto.
- interventistiche: iniezioni epidurali, intrarticolari, blocchi nervosi, crioneuroablazioni, blocco dei nervi simpatici, pompe intratecali per farmaci, interventi chirurgici.
- riabilitative: fisioterapia, osteopatia e manipolazioni chiropratiche.
- psicologiche

Tra le varie modalità sopra elencate nell'ultimo periodo si sta diffondendo l’utilizzo della ketamina in modalità differenti.

Ketamina

La **ketamina** è un anestetico e un analgesico-dissociativo. Ha degli effetti analgesici, antidepressivi e psicomimetici che esprime con numerosi meccanismi.

E' un antagonista non competitivo nel sito del legame della fenciclidina dei recettori **NMDA** centrali (N-metil-D-aspartato), il che significa che si lega in un sito diverso da quello del glutammato, diminuendone l'azione.

L'agonista principale di questi recettori è il glutammato, il più diffuso neurotrasmettitore eccitatorio dell'encefalo.

I recettori NMDA sono presenti soprattutto nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo.

L'attivazione del canale NMDA svolge un ruolo importante nella cognizione, nel dolore cronico, nella tolleranza agli oppioidi e nella regolazione dell'umore.

Nel dolore cronico i recettori NMDA sono sovraregolati, e svolgono un ruolo chiave nel dolore centrale, questo rende la ketamina un farmaco con azione antiiperalgesica, pertanto il suo utilizzo risulta indicato nei soggetti con sensibilizzazione centrale. (Cohen et al., 2018)

In letteratura l' utilizzo della ketamina per il dolore cronico nell'uomo, trova riscontro in molti lavori (Orhurhu et al., 2019).

Anche in veterinaria questo approccio è descritto da almeno una decina di anni alla dose di 0,5 mg/kg sottocute (*Https://Www.Zeropainphilosophy.Com/*, n.d.).

L'up regulation dei recettori NMDA può innescarsi attraverso molti meccanismi, alcuni di questi sono:

- stimolazione glutamatergica persistente (es. dolore cronico, condizioni di stress neuronale, epilessia). Si tratta di un loop maladattivo. (F. Bottaccioli & A.G. Bottacioli, 2020)

- uso cronico di oppioidi. Gli oppioidi a lungo termine promuovono la liberazione di glutammato e di conseguenza l'iperespressione dei recettori NMDA. (Trujillo & Akil, 1991). Questo contribuisce allo sviluppo della tolleranza agli oppioidi e di iperalgesia indotta dagli oppioidi.
- l'infiammazione cronica e la neuro infiammazione. (Haroon et al., 2012)
- L'ischemia determina un rilascio massiccio di glutammato con conseguente iperespressione dei recettori NMDA. (Yamada et al., 2019)
- uso cronico di alcolici.

Altre azioni non NMDA si esplicano legandosi ai recettori:

- agonista dei recettori oppioidi (MU-Kappa-sigma), effetto marginale dell'analgesia;
- antagonista dei recettori nicotinici e muscarinici;
- azione di blocco sui canali HCN1 (effetto dissociativo);
- agonista dei recettori dopaminergici D2 (possibile effetto antidepressivo);
- facilità l'azione del GABA A.

Sebbene alcuni studi suggeriscono anche un ruolo della ketamina nell'analgesia periferica, in letteratura troviamo una reviews che dimostra l'inefficacia della ketamina ad uso topico. (Casale et al., 2017).

Farmacocinetica e farmacodinamica.

La ketamina è un farmaco versatile che può essere somministrato attraverso molte vie, tra cui IV, intramuscolare, inalatoria, orale e sottocutanea.

Gli studi disponibili che approfondiscono la farmacocinetica e la farmacodinamica riguardano principalmente la via endovenosa e la via intramuscolare.

A basse dosi, la ketamina provoca analgesia e sedazione, mentre in dosi elevate produce anestesia generale.

La ketamina entra in circolo in 3-4 min se somministrata IM. L'emivita plasmatica dura 2,5 h +/- 0,5 h, viene rapidamente metabolizzata a livello epatico in norketamina, idrossinorketamina e deidronorketamina e viene successivamente eliminata con le urine.

Per quanto riguarda gli effetti psichici a basso dosaggio, sembrano manifestarsi in circa 4 ore, dopo che la maggior parte del farmaco è già stata eliminata dalla circolazione, e persistono fino a due settimane, molto tempo dopo che gli effetti analgesici acuti si sono dissipati. (Cohen et al., 2018)

La somministrazione di ketamina generalmente si traduce in un aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistolica e diastolica, delle secrezioni salivari e tracheobronchiali e della broncodilatazione dovuta ai suoi effetti stimolanti sul sistema nervoso simpatico. (Cohen et al., 2018)

Ai dosaggi utilizzati in questo studio questi effetti non si verificano.

Medicina tradizionale cinese.

La MTC concepisce il corpo come un sistema unificato da una rete di meridiani.

Di base ogni essere vivente è attraversato da un insieme di canali che interconnettono tutte le parti del microcosmo (organismo) tra di loro e con il macrocosmo inteso come tutto ciò che comprende il mondo esterno all'organismo.

Per convenzione e per poterla studiare noi "dividiamo" questa rete in meridiani che poi raggruppiamo secondo diversi criteri. (Wang Ju-Yi & Jason D. Robertson, 2008)

All'interno di questi canali scorre il QI nelle sue varie forme, la cui traduzione corretta è "soffio vitale".

La MTC considera la funzionalità del corpo e della mente come il risultato dell'interazione di particolari sostanze vitali.

Queste sostanze si manifestano con vari gradi di "materialità" cosicché alcune di esse sono molto rarefatte, mentre altre sono totalmente materiali. Tutte insieme costituiscono l'antico modo cinese di concepire l'insieme corpo-mente. Il corpo e la mente non sono visti come un meccanismo ma come un vortice di energia e di altre sostanze vitali che interagiscono l'una con l'altra per formare un organismo.

Alla base di tutto vi è il Qi, tutte le altre sostanze vitali sono manifestazioni più o meno materiali del Qi: xue (sangue), Jing (essenza), Jin Ye (liquidi corporei), Shen (spirito).

(Giovanni Maciocia, 2007)

L'analisi dell'ideogramma del QI ci permette di capire meglio il cuore della filosofia cinese, infatti è costituito da un chicco di riso e dal vapore, queste due componenti insieme rappresentano la parte materiale e immateriale che sta alla base di tutto.

Questa energia vitale è il prodotto dell'armonia tra forma e funzione, sostanza e movimento e quindi tra yin e yang.

Lo Yin e lo Yang rappresentano le due forze opposte e complementari che caratterizzano qualsiasi manifestazione in natura.

L'equilibrio è raggiunto grazie alla loro costante interazione dinamica.

Il corretto fluire del QI sta alla base della salute dell'organismo.

Secondo la MCT "dove c'è dolore, c'è un blocco, dove c'è un blocco, c'è dolore" (不通则痛, 痛则不通, bù tōng zé tòng, tòng zé bù tōng).

Questo significa che il dolore è causato da una stasi di QI e/o sangue.

Le patologie di natura osteoartrosica nella MTC rientrano nelle cosiddette sindromi "bi" o sindromi ostruttive dolorose (SOD).

Il testo antico ZA BING YUAN LIU XI HU (1773) dice "i tre mali (vento, freddo e umidità) invadono il corpo, ostruiscono i meridiani, il Qi ed il sangue non possono circolare e si evidenzia la sindrome ostruttiva dolorosa"

Nella patogenesi di queste sindromi dobbiamo prendere in considerazione principalmente 2 fattori:

- la predisposizione endogena dovuta ad una carenza dell'energia difensiva (Wei Qi);
- invasione da parte delle energie cosmopatogene esterne (vento, freddo e umidità) nello spazio "cou li", che approssimativamente corrisponde alla matrice extracellulare del tessuto connettivo interstiziale, che si interpone tra pelle e muscoli. Questa è la sede dell'energia difensiva (Wei Qi) e rappresenta la porta d'accesso delle energie perverse nei meridiani.

Le forme più inclini alla cronicizzazione sono quelle dovute all'umidità e al freddo. Il vento in MTC interviene spesso in combinazione con altre noxe patogene (Xie qi) rivestendo il ruolo di vettore. Tuttavia, seppur meno frequenti, esistono anche forme

bi croniche da calore che generalmente derivano dalla cronicizzazione delle altre sindromi (bi freddo o bi umidità). Per aiutare la comprensione del concetto di “calore” in questo contesto, traslando nella medicina occidentale, va interpretato come la reazione infiammatoria dell’organismo per contrastare una forma patogena. Possiamo quindi paragonarle alle riacutizzazioni.

Il concetto di freddo invece corrisponde ad un’energia cosmopatogena yin che nel penetrare l’organismo determina contrazione, questa contrazione determina stasi di qi e sangue (xue) e quindi dolore intenso.

Anche l’umidità rappresenta una Xie qi di natura yin tendenzialmente inerte e di conseguenza per lo più secondaria ad un deficit di yang (G. Di Concetto et al., 1998). Il suo insediamento nei muscoli e nel cou lì determina dolore sordo, pesantezza, intorpidimento e tumefazione degli arti e delle articolazioni. Insieme al flegma rappresenta la stasi per eccellenza.

E’ intuibile quindi, che il trattamento del dolore nella MTC miri a ripristinare il flusso armonioso del Qi e del Sangue nei meridiani.

Per far questo ci si avvale di tecniche come:

- l’agopuntura, che consiste nel trattare con degli aghi sottili dei punti specifici per riequilibrare l’organismo dal punto di vista energetico.
- la moxibustione, molto utile nelle forme da freddo e da vuoto, applicata sui punti di agopuntura con dei sigari di artemisia.
- la coppettazione, l’applicazione di coppette sulla pelle per creare un vuoto e migliorare la circolazione sanguigna, linfatica e la mobilità dei tessuti.
- il massaggio (tuina). Si tratta di un sistema complesso di massaggio energetico che ha origini molto antiche e che mediante manipolazione

comporta vasodilatazione locale e conseguente incremento della circolazione dello xue (sangue).

- la fitoterapia cinese. Sfrutta l'utilizzo di erbe per ristabilire l'equilibrio energetico dell'organismo.
- pratiche come il qigong e il Taiji (nell'uomo).

Indipendentemente dal metodo, l'obiettivo è quello di sbloccare i meridiani e ristabilire il normale flusso del Qi, tonificando le carenze, disperdendo gli eccessi. (*Dispense Siav*, n.d.), (Giovanni Maciocia, 2007), (G. Di Concetto et al., 1998)

L'approccio terapeutico proposto in questa tesi vuole sfruttare, sia gli effetti farmacologici della ketamina come principio attivo, che la localizzazione della somministrazione, con l'obiettivo di ridurre in modo significativo la dose necessaria per contrastare il dolore cronico.

GV 20 (Bai Hui)

Nella fattispecie il punto che andremo a prendere in considerazione è **Baihui** (GV 20), un punto situato all'incontro delle creste occipitali. (Fig 1).

'

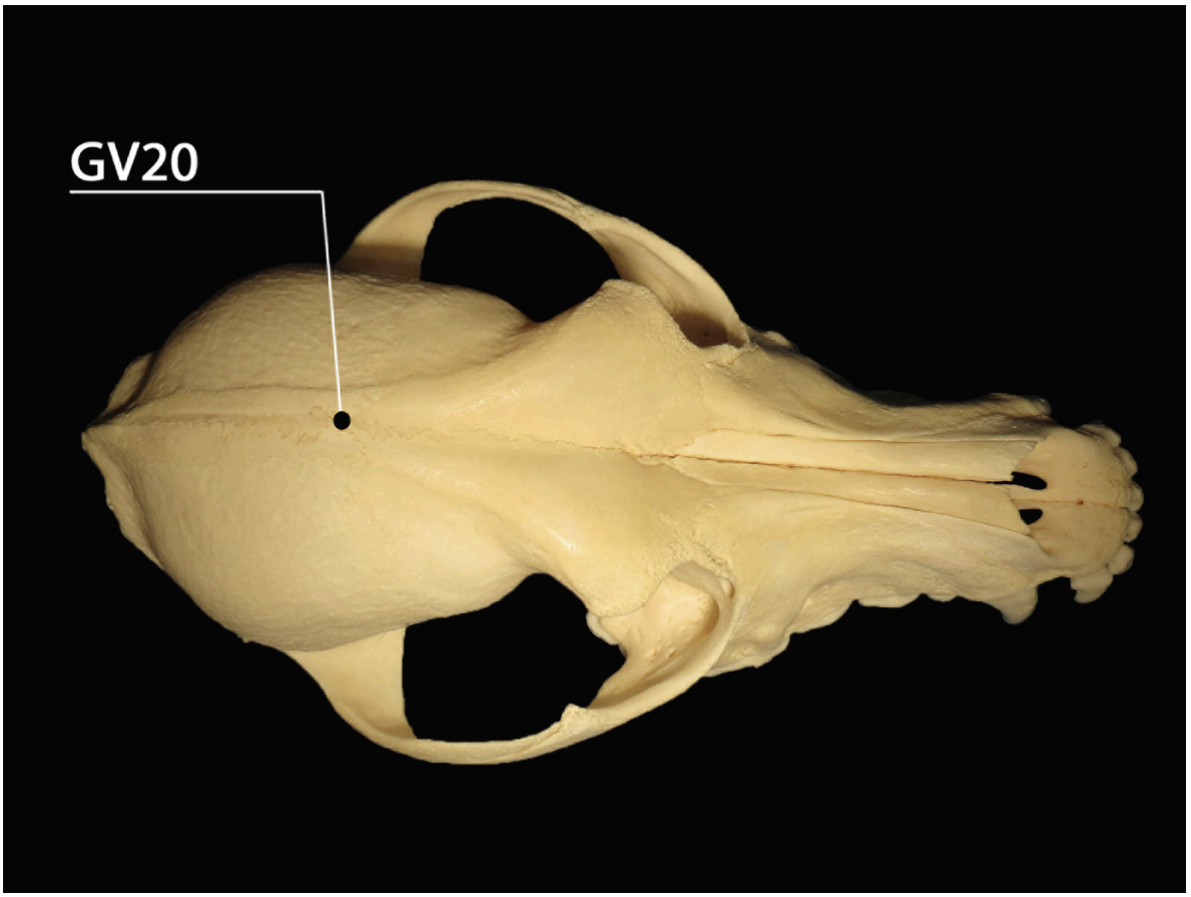

Fig. 1 Localizzazione Bai Hui o GV 20.

Bai hui (cento riunioni) è il punto più yang dell'organismo, è un punto di convergenza di tutti i meridiani Yang. E' un punto mare del midollo.

Può avere una duplice funzione, viene utilizzato sia per sollevare lo yang e farlo andare alla testa per nutrire il cervello e lo shen (Giovanni Maciocia, 2007) che per "drenare" l'eccesso di yang dalla testa, pertanto può avere sia effetti energizzanti che sedativi.

A tal proposito, in letteratura sono presenti alcuni studi che dimostrano l'utilizzo di questo punto per ottenere effetti sedativi (KIM & NAM, 2006; KIM & SEO, 2007; Takeishi et al., 2012).

Questo tipo di azione pare sia imputabile ad un'azione inibitoria sui neuroni del locus coeruleus (Chiu et al., 1995; KIM & SEO, 2007; Pons et al., 2017).

In letteratura, si trova una review che prende in considerazione 12 articoli nei quali si studia l'effetto modulatorio dell'agopuntura sulle cellule neuronali del locus coeruleus (Lee & Kim, 2017). I risultati che emergono sono particolarmente interessanti, in quanto in tutti i lavori viene riscontrato un effetto: in sei di tipo inibitorio e nei restanti sei di tipo eccitatorio.

GV 20 è un punto del meridiano DU MAI (Vaso governatore).

DU MAI è un meridiano straordinario che comanda e coordina l'attività di tutti i meridiani yang.

E' un vaso che rappresenta il mare dello yang, nutre il midollo spinale, il cervello, e rafforza la colonna vertebrale (*Dispense Siav*, n.d.).

E' detto vaso governatore perché governa lo yang di tutto l'organismo (Wang Ju-Yi & Jason D. Robertson, 2008)

Origina da Ming men, un'area localizzata tra i due reni che rappresenta "la porta della vita" (G. Di Concetto et al., 1998) e dopo aver percorso la colonna vertebrale in senso ascendente arriva a GV 16 (Feng fù) dove con un ramo, penetra nel cervello e riemerge a GV 20.

Lo scopo di questa tesi è verificare l'efficacia della somministrazione in GV 20 della ketamina a basso dosaggio per contrastare il dolore cronico.

La scelta di questo punto è dovuta a molteplici fattori, di seguito elencati:

- rappresenta il punto yang per eccellenza. Va considerato che i pazienti con dolore cronico spesso sono anziani e presentano deficit di yang
- è un punto che tramite un ramo di DU MAI è connesso direttamente con il cervello, ciò significa che potenzialmente potrebbe avere un'azione sia sul dolore cronico legato a sensibilizzazione centrale, che sull'impatto mentale che il dolore cronico ingenera sul paziente
- e' già stata dimostrata una maggior efficacia di altri principi attivi somministrati in VG 20 rispetto all'inoculazione in altre sedi (Pons et al., 2017)
- è già stata dimostrata l'azione sul sistema nervoso centrale della stimolazione di GV 20 (KIM & NAM, 2006; KIM & SEO, 2007; Takeishi et al., 2012).

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra il Gennaio 2025 e la metà di Aprile del 2025, sono stati individuati 12 cani di entrambi i sessi con età superiore a 9 anni (pazienti anziani), con evidenza clinica di dolore cronico associato a patologia osteoarticolare, diagnosticata clinicamente e con l'esecuzione di studi radiografici. Tutti i pazienti presentavano in una o più sedi la presenza di alterazioni osteoarticolari con produzione artrosica giudicata di grado severo.
I proprietari sono stati informati preventivamente del tipo di protocollo terapeutico a cui avremmo voluto sottoporre i pazienti e da essi abbiamo ottenuto consenso scritto. Inoltre, ai proprietari è stato somministrato un questionario visual score per la valutazione del dolore e della qualità di vita del cane denominato CBPI (Canine Brief Pain Inventory, vedi fig. 2).
Questo modulo è stato proposto a T0 (prima del primo trattamento) e a distanza di 1 settimana (T1), 2 settimane (T2), 3 settimane (T3) e 4 settimane (T4). Il proprietario non poteva consultare i questionari precedentemente compilati al fine di evitare di influenzare il suo giudizio nel tempo. Cinque pazienti su nove erano già in terapia farmacologica, ma gli stessi erano ritenuti non più di beneficio evidente dal momento che i proprietari lamentavano peggioramento delle condizioni cliniche. Agli altri quattro, da diversi anni, venivano somministrati cicli di analgesici o antinfiammatori al bisogno in funzione della sintomatologia.
Criterio di esclusione generale è stato il dover ricorrere ad ulteriori terapie nel periodo di valutazione, perché le condizioni cliniche mostravano andamento ingravescente.

Procedura e somministrazione della terapia.

Il trattamento terapeutico proposto ha previsto la somministrazione di ketamina ad un dosaggio basso eseguita nel punto di GV 20.
Nella fattispecie è stato utilizzato un dosaggio pari a 0,1 mg/kg per via sottocutanea. Al fine di essere più precisi nel dosaggio, è stato prelevato 0,1 ml di ketamina alla concentrazione di 100 mg/ml, successivamente diluito con soluzione fisiologica fino

ad ottenere un volume totale di 1 ml. Di questa soluzione è stato somministrato 0,1 ml ogni 10 kg di peso corporeo del paziente.
Il trattamento è stato effettuato con una cadenza settimanale per 4 settimane.
Ad ogni appuntamento, contemporaneamente alla somministrazione della terapia, il paziente veniva rivalutato clinicamente con ispezione in movimento al passo e al trotto (se le condizioni lo permettevano) in linea retta su terreno duro, regolare e pianeggiante, osservandolo di fronte, da dietro e dal lato.

Strumento di valutazione.

La valutazione dell'impatto del dolore e la qualità della vita è stata condotta mediante il **CBPI (*Canine Brief Pain Inventory*)**, uno score validato da algologi veterinari italiani e internazionali (della Rocca et al., 2021). Tale questionario è stato sottoposto al proprietario prima di ogni seduta. (Fig. 2)
La raccolta dei dati si divide in 2 parti: una misurazione di alcuni variabili demografiche rispetto ai pazienti e la valutazione della patologia attraverso la somministrazione di un questionario per misurare la qualità della vita, il grado e interferenza del dolore del paziente.
Le variabili demografiche registrate sono il sesso, il peso e l'età. Le variabili relative alla valutazione della patologia sono state misurate in vari istanti di tempo, in particolare ogni settimana per un totale di 4 settimane.
La qualità della vita del paziente è riportata su una scala a 5 livelli: scarsa, normale, buona, molto buona, eccellente.
La misura del grado di dolore dei pazienti è misurata come media aritmetica di 4 item presenti nel questionario che riportano domande con risposte da 0 a 10 in cui 0 misura nessun dolore e 10 dolore estremo.
La misura del grado di interferenza del dolore dei pazienti è misurata come media aritmetica di 6 item presenti nel questionario che riportano domande con risposte da 0 a 10 in cui 0 misura nessuna interferenza e 10 completa interferenza.
Ogni volta le domande si riferivano alla valutazione della sintomatologia nei sette giorni precedenti.

SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL DOLORE CRONICO DEL CANE

CBPI (Canine Brief Pain Inventory)

Data	Nome del cane	Nome del proprietario

DESCRIZIONE DEL DOLORE

Valuta il dolore del tuo cane	↓ NESSUN DOLORE										DOLORE ESTREMO ↓
D1 Barra il valore che meglio descrive il **dolore peggiore** provato negli ultimi 7 giorni.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D2 Barra il valore che meglio descrive il **dolore più lieve** provato negli ultimi 7 giorni.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D3 Barra il valore che meglio descrive il **dolore di intensità media** provato negli ultimi 7 giorni.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D4 Barra il valore che meglio descrive il livello del dolore provato in **questo momento**.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTEGGIO DI GRAVITÀ DEL DOLORE:
media dei punteggi precedenti (somma : 4)

$$\frac{D1 + D2 + D3 + D4}{4} = \boxed{}$$

DESCRIZIONE DELLA FUNZIONALITÀ

Seleziona la casella che meglio descrive quanto il dolore ha interferito con le seguenti attività quotidiane del tuo cane negli ultimi 7 giorni	↓ NON INTERFERISCE										INTERFERISCE COMPLETAMENTE ↓
D5 Attività generale	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D6 Gioia di vivere (benessere generale, voglia di uscire in passeggiata)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D7 Capacità di alzarsi da steso/seduto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D8 Capacità di camminare	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D9 Capacità di correre	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D10 Capacità di salire o saltare (es. scale, muretti, sedie, letto)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTEGGIO DI INTERFERENZA DEL DOLORE:
media dei punteggi precedenti (somma : 6)

$$\frac{D5 + D6 + D7 + D8 + D9 + D10}{6} = \boxed{}$$

IMPRESSIONE GENERALE

Seleziona la casella vicino alla risposta che meglio descrive complessivamente la **qualità di vita** del tuo cane negli ultimi 7 giorni

D11	☐ SCARSA	☐ NORMALE	☐ BUONA	☐ MOLTO BUONA	☐ ECCELLENTE

della Rocca G, Di Salvo A, Medori C, della Valle MF, Cimino Brown D. Initial Psychometric Testing and Validation of the Italian Version of the Canine Brief Pain Inventory in Dogs With Pain Related to Osteoarthritis. Front Vet Sci. 2021;8:736458

Fig. 2 CBPI

Risultati

Dei dodici casi reclutati tre sono stati esclusi precocemente in quanto hanno richiesto l'accesso ad ulteriori terapie per la gravità della sintomatologia, pertanto l'analisi statistica è stata effettuata su 9 pazienti.

Riguardo alle variabili anagrafiche le unità analizzate hanno un'età compresa fra i 9 ed i 19 anni (età media 13 anni), un peso compreso fra i 6 ed i 41 kg (peso medio 26 kg) e sono in maggioranza maschi (66%).

In merito all'analisi quantitativa, è stato eseguito un t-test per evidenziare eventuali miglioramenti nel gruppo di pazienti ai diversi istanti di tempo per gli indicatori proposti.

Relativamente alla qualità della vita è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo al 90% a partire dalla terza settimana (p-valore del test associato = 0.077) e confermato anche alla quarta settimana (p-valore del test associato = 0.091).

Riguardo all'indicatore sul grado di dolore, si registra un miglioramento statisticamente significativo in media a partire dalla terza settimana (p-valore del test associato = 0.020) passando dal valore medio di partenza di 4.3 a 2.5 della terza settimana e confermato anche alla quarta settimana (p-valore del test associato = 0.010) abbassandosi ulteriormente a 2.2.

Rispetto al livello di interferenza del dolore, il miglioramento è statisticamente significativo al 90% già alla seconda settimana (p-valore del test associato = 0.083) passando dal valore medio di partenza di 5.6 a 3.9, un ulteriore abbassamento conferma la significatività oltre il 95% sia nella terza settimana (p-valore del test associato = 0.036) arrivando in media a 3.5, che nella quarta settimana (p-valore del test associato = 0.013) con un valore medio pari a 3.1.

Casi:

Il **paziente numero 1** uno Springer spaniel M di 9 aa e peso 22,5 kg (BCS 4,5/9) presentava un'anamnesi di gonartrosi bilaterale dall'età di 2,5 anni con conseguente intervento di TPLO effettuato al ginocchio destro e rottura del tendine del bicipite brachiale sinistro. Al momento dell'arruolamento le condizioni generali erano buone, nessuna terapia in atto ad eccezione del contenimento dell'attività fisica.

	Domanda	**settimana 1**	**settimana 2**	**settimana 3**	**settimana 4**
1	1a)	3	3	4	4
	2a)	0	0	0	0
	3a)	1	1	1	1
	4a)	0	0	0	0
	tot/4	**1**	**1**	**1,25**	**1,25**
	1b)	2	2	2	2
	2b)	1	1	0	0
	3b)	2	2	1	1
	4b)	2	2	1	1
	5b)	1	1	2	2
	6b)	1	1	3	3
	tot/6	**1,5**	**1,5**	**1,5**	**1,5**
	qualità vita	**Molto buona**	**Molto buona**	**Molto buona**	**Molto buona**

Il **paziente numero 2** un golden retriever FS di 12 anni di 34 kg di peso (BCS 6/9) presentava in anamnesi grave artrosi interfalangea in più distretti degli arti anteriori, in terapia da 4 anni con Grapigrant 75mg die, evexia e glupacur.

	Domanda	**settimana 1**	**settimana 2**	**settimana 3**	**settimana 4**
2	1a)	6	3	2	1
	2a)	3	1	0	0
	3a)	4	1	1	0,5
	4a)	4	0	1	0
	tot/4	**4,25**	**1,25**	**1**	**0,37**
	1b)	4	2	0	0
	2b)	6	1	0	0
	3b)	7	1	2	1
	4b)	5	1	1	0
	5b)	4	2	1	0,5
	6b)	7	2	2	1
	tot/6	**5,5**	**1,5**	**1**	**0,41**
	qualità vita	**Normale**	**Buona**	**Molto buona**	**Molto buona**

Il **paziente numero 3** un Galgo MC di 12 anni di peso di 28,8 kg (BCS 5/9) presentava coxartrosi bilaterale di maggior gravità a sinistra, nessuna terapia in atto al momento dell'arruolamento.

	Domanda	settimana 1	settimana 2	settimana 3	settimana 4
3	1a)	5	1	1	0
	2a)	1	0	0	0
	3a)	3	1	0,5	0
	4a)	2	0	0	0
	tot/4	**2,75**	**0,5**	**0,37**	**0**
	1b)	3	0	0	0
	2b)	2	0	0	0
	3b)	2	1	1	1
	4b)	0	1	0	0
	5b)	3	1	1	1
	6b)	5	1	1	1
	tot/6	**2,5**	**0,66**	**0,5**	**0,5**
	qualità vita	**Buona**	**Buona**	**Molto buona**	**Normale**

Il **paziente numero 4**, un cane meticcio MC di 15 anni del peso di 22,2 kg (BCS 4/9) con coxartrosi bilaterale, marcata difficoltà deambulatoria cronica di non facile gestione a causa dell'intolleranza farmacologia ai fans ed al bedinvetmab. In terapia con tramadolo, interrotto una settimana prima dell'arruolamento.

	Domanda	settimana 1	settimana 2	settimana 3	settimana 4
4	1a)	7	4	3	3
	2a)	2	2	1	1
	3a)	5	3	2	2
	4a)	3,5	1	2	2
	tot/4	**4,37**	**2,5**	**2**	**2**
	1b)	6	3	5	5
	2b)	3	1	1	1
	3b)	8	2	2	2
	4b)	3	2	3	3
	5b)	10	9	9	9
	6b)	9	8	8	8
	tot/6	**6,5**	**4,16**	**4,66**	**4,66**
	qualità vita	**Normale**	**Normale**	**Buona**	**Buona**

Il **paziente numero 5**, un meticcio M di 15 aa di 23,5 kg (BCS 5,5/9) con rapido affaticamento e difficoltà deambulatoria in assenza di indagini di diagnostica per immagine. In terapia con bedinvetmab da 2 anni e fans al bisogno. Ultimo ciclo di antinfiammatori non steroidei effettuato più di due mesi prima.

	Domanda	settimana 1	settimana 2	settimana 3	settimana 4
5	1a)	7	5	4	5
	2a)	5	5	4	4
	3a)	6	5	4	4
	4a)	6	5	4	4
	tot/4	**6**	**5**	**4**	**4,25**
	1b)	8	7	7	5
	2b)	8	4	4	3
	3b)	7	7	7	6
	4b)	7	5	5	5
	5b)	10	9	9	9
	6b)	9	8	8	8
	tot/6	**8,16**	**6,66**	**6,66**	**6**
	qualità vita	**Scarsa**	**Normale**	**Normale**	**Normale**

Il **paziente numero 6**, uno shih tzu M di 19aa di 6 kg (BCS 4,5/9) con apatia e difficoltà deambulatoria in assenza di indagini di diagnostica per immagine. Gestito con meloxicam a cicli, ultimo ciclo di terapia effettuato 15 gg prima dell'arruolamento con significativo miglioramento. Nessuna terapia in atto nelle ultime 2 settimane.

	Domanda	settimana 1	settimana 2	settimana 3	settimana 4
6	1a)	5	2	2	3
	2a)	3	2	2	1
	3a)	4	2	2	2
	4a)	2	2	2	2
	tot/4	**3,5**	**2**	**2**	**2**
	1b)	4	2	2	2
	2b)	3	0	0	0
	3b)	6	2	2	3
	4b)	5	2	2	2
	5b)	2	2	2	2
	6b)	6	7	7	6
	tot/6	**4,33**	**2,5**	**2,5**	**2,5**
	qualità vita	**Buona**	**Buona**	**Buona**	**Buona**

Il **paziente numero 7**, meticcio FS di 10aa di peso 30,5 kg (BCS 7/9) con gonartrosi bilaterale, operata 2 anni prima di TPLO a sx e con lesione parziale del crociato anteriore destro. Nessuna terapia in atto al momento dell'arruolamento.

	Domanda	settimana 1	settimana 2	settimana 3	settimana 4
7	1a)	7	6	6	5
	2a)	1	3	3	2
	3a)	5	4,5	4	3
	4a)	2	4	5	3
	tot/4	**3,75**	**4,37**	**4,5**	**3,25**
	1b)	6	6	6,5	4
	2b)	7	7	6,5	4
	3b)	7	5	6,5	5
	4b)	7	4	5	5
	5b)	9	7	8	6
	6b)	9	7	8	6
	tot/6	**7,5**	**6**	**6,75**	**5**
	qualità vita	**Scarsa**	**Scarsa**	**Scarsa**	**Normale**

Il **paziente numero 8**, un Labrador Retriever M di 10 anni del peso di 41 Kg (BCS 5/9) con grave poliartrite immunomediata secondaria a leishmaniosi (non trattata) con evidenti reazioni proliferative ossee ad entrambi i carpi. In terapia da 5 mesi con bedinvetmab.

	Domanda	settimana 1	settimana 2	settimana 3	settimana 4
8	1a)	8	7	5	4
	2a)	6	7	4	4
	3a)	7	7	4,5	4
	4a)	8	7	4	4
	tot/4	**7,25**	**7**	**4,37**	**4**
	1b)	9	6	5	4
	2b)	5	4	2	3
	3b)	7	4	4	3
	4b)	8	7	4	4
	5b)	8	9	6	5
	6b)	8	7	6	5
	tot/6	**7,5**	**6,16**	**4,5**	**4**
	qualità vita	**Buona**	**Buona**	**Molto buona**	**Molto buona**

Il **paziente numero 9**, un golden retriever fs di 15 anni di 24,5 kg di peso (BCS 6/9) con gonartrosi bilaterale, atassica. Gestita con bedinvetmab mensile da 2 anni (riferita efficacia per 2 settimane), cicli di antinfiammatori non steroidei di vario tipo con scarso risultato al momento dell'arruolamento, cardiopatica in terapia con pimobendan, benazepril, spironolattone, furosemide. Ipotiroidea in terapia sostitutiva con levotiroxina.

	Domanda	settimana 1	settimana 2	settimana 3	settimana 4
9	1a)	8	6	3	3
	2a)	3	4	3	3
	3a)	6	5	3	3
	4a)	8	4	3	3
	tot/4	**6,25**	**4,75**	**3**	**3**
	1b)	5	6	2	2
	2b)	2	3	0,5	0,5
	3b)	8	7	4	4
	4b)	7	5	3	3
	5b)	10	10	5	5
	6b)	9	7	4	4
	tot/6	**6,83**	**6,33**	**3,08**	**3,08**
	qualità vita	**Scarsa**	**Scarsa**	**Normale**	**Normale**

Discussione.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'uso della ketamina low dose somministrata per via sottocutanea nel punto di VG 20 per contrastare il dolore cronico in particolare di tipo artrosico.
I risultati ottenuti, pur derivando da un campione limitato sono incoraggianti.
Nei nove pazienti trattati è emersa una riduzione significativa dello score medio del dolore, passando da 4,5 a 2,2 dopo quattro settimane.
Anche la percezione del proprietario riguardo l'interferenza del dolore sulla qualità di vita del cane si è ridotta da 5,6 a 3,1.
Nella maggior parte dei casi i primi miglioramenti sono comparsi già il giorno dopo la prima somministrazione suggerendo un effetto relativamente rapido.
In alcuni casi si sono evidenziati dopo la seconda dose.
Nessuno dei pazienti trattati ha manifestato effetti avversi.
Questo dato è particolarmente rilevante, visto che la ketamina per via sistemica a dosaggi superiori talvolta può determinare effetti psicomimetici o cardiovascolari (Mion, 2022).
E' inoltre interessante considerare che nelle settimane successive allo studio la terapia è stata protratta, allungando l'intervallo di riferimento tra una somministrazione e l'altra a quattro settimane; il risultato ottenuto è stato che in alcuni pazienti si è mantenuto l'effetto analgesico raggiunto in precedenza, in altri soggetti è stato necessario ripetere il trattamento a distanza di due settimane.
Nel caso numero due, oltre al passaggio da un approccio settimanale ad uno mensile, è stato possibile eliminare gradualmente tutte le altre terapie già in atto, il tutto senza notare peggioramenti clinici.
In un caso (il numero 6) la proprietaria ha riferito fin da subito che il cane aveva ricominciato ad avere un sonno più tranquillo. Questo tipo di comportamento è descritto anche da Matt Gurney nell'utilizzo della ketamina a 0,5 mg/kg per via sottocutanea (*Https://Www.Zeropainphilosophy.Com/*, n.d.) e il sonno "più tranquillo" viene ritenuto anch'esso elemento di giudizio del controllo del dolore.
Il paziente numero nove, oltre ad avere gravi problemi locomotori presentava una neoplasia del cavo orale. Il soggetto sottoposto alla terapia descritta ha manifestato un netto miglioramento del controllo del dolore. Non potendo discernere la

componente algica originante da questa lesione, rispetto a quella derivante dalla patologia artrosica, è possibile che il risultato ottenuto sia anche secondario ad un effetto analgesico nei confronti del dolore cronico oncologico.
A tal proposito sarà interessante effettuare uno studio in pazienti con dolore cronico di origine neoplastica.
Osservando i miglioramenti ottenuti e rapportandoli alla gravità della sintomatologia, si nota che i pazienti che hanno avuto meno beneficio del trattamento sono quelli con una clinica di partenza migliore.
Questo dato è coerente con l'effetto antiiperalgesico della ketamina, probabilmente in questi casi non c'era sensibilizzazione centrale innescata dal dolore o comunque non era di entità significativa.
A tal proposito, nella selezione dei pazienti da candidare per questo approccio terapeutico, sarà importante cercare di appurare la presenza di iperalgesia o allodinia.
Per far questo può essere utile in primis valutare bene la storia clinica del paziente in oggetto, e successivamente effettuare alcuni test con stimoli algici standardizzati per valutare se la reazione del paziente è proporzionale alla sollecitazione indotta. Tuttavia non è possibile eliminare la soggettività della percezione dolorifica, pertanto, nella pratica clinica sarà fondamentale il rapporto paziente/terapeuta nel tempo, per interpretare al meglio la risposta ottenuta a questo tipo di test.
Allo stato attuale in bibliografia non ci sono studi per confrontare l'approccio descritto in questa tesi, in quanto gli unici articoli disponibili che confrontano la somministrazione di ketamina in GV 20 con altre sedi sono stati fatti con un dosaggio alto e a scopo sedativo:
il primo nell'amazona aestiva (Monteiro et al., 2022) nel quale gli unici vantaggi evidenziati sono stati in termini di recupero più rapido e nei minori effetti collaterali.
Il secondo nel ratto, dove viene confrontata la somministrazione di 60 mg/kg in tre sedi diverse, tra cui GV 20 senza alcun vantaggio dimostrato (Teng et al., 2025).
Nell'uomo, il trattamento sottocutaneo con la ketamina in sedi diverse da GV 20 è già stato utilizzato per la gestione della depressione resistente al trattamento (Loo et al., 2023). In questo studio il dosaggio utilizzato è stato di 0,5 - 0,9 mg/kg bisettimanale per 4 settimane dimostrando una buona efficacia.
Nonostante il dosaggio usato in questa tesi sia stato decisamente inferiore, non si può escludere che i risultati ottenuti siano dovuti in parte anche all'effetto

psicologico, in quanto il dolore cronico ha sicuramente un impatto emotivo negativo anche nella specie canina.

Tuttavia, sempre in umana, in una review effettuata su pazienti con depressione resistente al trattamento, vengono confrontati studi che prendono in considerazione dosaggi e vie di somministrazione diverse; nel primo gruppo, denominato “low dose”, viene utilizzata la dose di 0,5 mg/kg IV, e nel secondo gruppo, denominato “very low dose”, la dose era di 0,1-0,4 mg/kg SC o IM (Xu et al., 2016). Il risultato ottenuto ha dimostrato una minor efficacia nei pazienti trattati con il dosaggio molto basso.

Sarebbe interessante arricchire questa review inserendo uno studio nel quale venga confrontata anche la somministrazione sottocutanea di un dosaggio molto basso in GV 20.

In ogni caso, la valutazione dell’effetto sull’umore va approfondita, in quanto un riscontro che è stato riportato da quasi tutti i proprietari coinvolti in questo sudio riguarda l’aumento della partecipazione alla vita quotidiana in famiglia e l’interazione con altri individui della stessa specie o della specie umana.

Questo risultato può essere attribuibile sia ad una risposta analgesica ma potenzialmente anche a un effetto psicoattivo della ketamina.

Per quanto riguarda la correlazione del beneficio ottenuto e la localizzazione della somministrazione nel punto Bai Hui, è difficile dimostrarne la motivazione; un’ipotesi potrebbe essere legata al percorso interno di du mai, che da GV 16 attraversa l’encefalo per raggiungere GV 20 stabilendo una connessione diretta.

Conclusioni.

In conclusione, per l'analisi quantitativa la somministrazione low dose di ketamina in VG 20 si è rivelato efficace nei pazienti con osteoartrosi, sia per il miglioramento della qualità della vita, sia per il grado di dolore che per il livello di interferenza del dolore.

Oltre al beneficio analgesico bisogna considerare che ci potrebbe essere un effetto benefico primario sull'umore.

I punti forza di questo approccio terapeutico sono:

- la semplicità della somministrazione;
- la tollerabilità del trattamento;
- la potenziale assenza di effetti collaterali per lo meno nel breve termine;
- la potenziale riduzione del dosaggio farmaceutico degli altri trattamenti o addirittura la loro sospensione.

I punti critici di questo studio sono:

- il campione limitato numericamente;
- la mancanza di un gruppo controllo;
- il follow up a breve termine.

Prospettive future.

Ripetere lo studio con un campione maggiore.

Per confermare l'effetto sinergico tra il trattamento farmacologico e la sede di inoculazione in GV 20, inserire un gruppo di controllo nel quale si somministra la stessa terapia in punti diversi da GV 20.

Effettuare uno studio con un gruppo di controllo al quale si somministra un placebo

Verificare questo approccio terapeutico in pazienti con dolore cronico diverso dalla natura artosica.

Bibliografia:

https://www.iasp-pain.org/. (n.d.).

Casale, R., Symeonidou, Z., & Bartolo, M. (2017). Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports*, *21*(3), 15. https://doi.org/10.1007/s11916-017-0615-y

Chiu, T.-H., Chen, M.-J., Yang, Y.-R., Yang, J.-J., & Tang, F.-I. (1995). Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. *European Journal of Pharmacology*, *285*(3), 261–268. https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00417-J

Cohen, S. P., Bhatia, A., Buvanendran, A., Schwenk, E. S., Wasan, A. D., Hurley, R. W., Viscusi, E. R., Narouze, S., Davis, F. N., Ritchie, E. C., Lubenow, T. R., & Hooten, W. M. (2018). Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 1. https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000808

della Rocca, G., Di Salvo, A., Medori, C., della Valle, M. F., & Cimino Brown, D. (2021). Initial Psychometric Testing and Validation of the Italian Version of the Canine Brief Pain Inventory in Dogs With Pain Related to Osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.736458

Dispense Siav. (n.d.).

F. Bottaccioli, & A.G. Bottacioli. (2020). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale.* (EDRA, Ed.; IV).

G. Di Concetto, L. Sotte, L. Pippa, & M. Muccioli. (1998). *Trattato di agopuntura e di medicina cinese.* (UTET, Ed.; I).

Giovanni Maciocia. (2007). *I fondamenti di medicina tradizionale cinese.* (CASA ED. AMBROSIANA).

Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 137–162. https://doi.org/10.1038/npp.2011.205

https://www.zeropainphilosophy.com/. (n.d.).

KIM, M.-S., & NAM, T.-C. (2006). Electroencephalography (EEG) Spectral Edge Frequency for Assessing the Sedative Effect of Acupuncture in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, *68*(4), 409–411. https://doi.org/10.1292/jvms.68.409

KIM, M.-S., & SEO, K.-M. (2007). Effects of Atipamezole and Naloxone on Electroencephalographic Spectral Edge Frequency 95 in Dogs Sedated by Acupuncture at

GV20 and Yintang Point. *Journal of Veterinary Medical Science*, *69*(5), 577–579. https://doi.org/10.1292/jvms.69.577

Lee, G., & Kim, W. (2017). The Modulatory Effect of Acupuncture on the Activity of Locus Coeruleus Neuronal Cells: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2017*(1). https://doi.org/10.1155/2017/9785345

Loo, C., Glozier, N., Barton, D., Baune, B. T., Mills, N. T., Fitzgerald, P., Glue, P., Sarma, S., Galvez-Ortiz, V., Hadzi-Pavlovic, D., Alonzo, A., Dong, V., Martin, D., Nikolin, S., Mitchell, P. B., Berk, M., Carter, G., Hackett, M., Leyden, J., … Rodgers, A. (2023). Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *223*(6), 533–541. https://doi.org/10.1192/bjp.2023.79

Mion, G. (2022). Ketamina. *EMC - Anestesia-Rianimazione*, *27*(2), 1–17. https://doi.org/10.1016/S1283-0771(22)46423-1

Monteiro, A. N. B., Petri, B. S. S., Furuya, H., Milanelo, L., Scognamillo, M. V. R., & Hayashi, A. M. (2022). Sedative Effect of Ketamin-Midazolam Administered at Acupoint GV20 Compared to Intramuscular Route in Blue-Fronted Amazon (*Amazona aestiva*): a Pilot Study. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, *15*(5), 314–321. https://doi.org/10.51507/j.jams.2022.15.5.314

Orhurhu, V., Orhurhu, M. S., Bhatia, A., & Cohen, S. P. (2019). Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia*, *129*(1), 241–254. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004185

Pons, A., Canfrán, S., Benito, J., Cediel-Algovia, R., & Gómez de Segura, I. A. (2017). Effects of dexmedetomidine administered at acupuncture point <scp>GV20</scp> compared to intramuscular route in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, *58*(1), 23–28. https://doi.org/10.1111/jsap.12601

Takeishi, K., Horiuchi, M., Kawaguchi, H., Deguchi, Y., Izumi, H., Arimura, E., Kuchiiwa, S., Tanimoto, A., & Takeuchi, T. (2012). Acupuncture Improves Sleep Conditions of Minipigs Representing Diurnal Animals through an Anatomically Similar Point to the Acupoint (GV20) Effective for Humans. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2012*, 1–6. https://doi.org/10.1155/2012/472982

Teng, M. Z., Oliver, V. L., Zhang, E. Q., & Pang, D. S. J. (2025). Evaluating Three Injection Sites for Sedation/Anesthesia Using Ketamine-Xylazine in C57BL/6 Mice (Mus musculus): Intraperitoneal, Subcutaneous Interscapular, and Subcutaneous GV20 Acupuncture Sites. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 1–5. https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-24-127

Trujillo, K. A., & Akil, H. (1991). Inhibition of Morphine Tolerance and Dependence by the NMDA Receptor Antagonist MK-801. *Science*, *251*(4989), 85–87. https://doi.org/10.1126/science.1824728

Wang Ju-Yi, & Jason D. Robertson. (2008). *Applied channel theory in chinese medicine* (EASTLAND PRESS, Ed.).

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, *152*(3), S2–S15. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030

Xu, Y., Hackett, M., Carter, G., Loo, C., Gálvez, V., Glozier, N., Glue, P., Lapidus, K., McGirr, A., Somogyi, A. A., Mitchell, P. B., & Rodgers, A. (2016). Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(4), pyv124. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv124

Yamada, M., Hayashi, H., Suzuki, K., Sato, S., Inoue, D., Iwatani, Y., Ohata, M., Yuan, B., & Takagi, N. (2019). Furin-mediated cleavage of LRP1 and increase in ICD of LRP1 after cerebral ischemia and after exposure of cultured neurons to NMDA. *Scientific Reports*, *9*(1), 11782. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48279-x