



W. Polinelli

## RIASSUNTO

La patologia correlata alla cicatrizzazione è molto ampia sia nelle sue manifestazioni, che nelle implicazioni di ordine funzionale ed estetico, traducendosi in limitazioni fisiche (cicatrici retraenti e deformanti soprattutto al volto ed in sedi di complessi articolari) e psichiche, determinando sostanziali limitazioni sociali e personali.

Spesso il paziente vive in stato di rassegnazione per molti anni, disinformato sulla possibilità di migliorare e/o risolvere il proprio problema psico-fisico.

Il tessuto cicatriziale è considerato un tessuto inerte, caratterizzato, soprattutto, da una "sovrabbondante e disordinata produzione di fibre collagene". Ad oggi, la terapia è stata indirizzata sulla drastica eliminazione del tessuto cicatriziale con ricorso alla chirurgia o con infiltrazioni corticosteroidi inibenti la neoproduzione di connettivo esuberante.

In questa pubblicazione si è inteso un approccio conservativo di tipo biologico del tessuto cicatriziale.

E' stato impostato un trattamento finalizzato alla riattivazione e modulazione dei processi biologici tissutali, in particolare quelli del microcircolo, con ripristino di una ricostituzione tissutale migliore a netto vantaggio estetico e funzionale della zona cicatriziale e pericicatriziale.

Questa metodica è costituita da terapia infiltrativa intralesionale di farmaci omeopatico-omotossicologici, approntata secondo le esigenze di ogni singolo caso (composizione dei cocktail e frequenza di intervento).

La terapia ambulatoriale è stata integrata con terapia domiciliare in considerazione della tipologia omeopatica dell'individuo.

I risultati ottenuti sono stati valutati clinicamente, rivelandosi superiori alle aspettative, sovrapponibili e raggiunti in tempi minori rispetto ai risultati che si sarebbero potuti conseguire con i metodi allopatrici di più frequente utilizzo con rilevanti vantaggi (assenza di effetti collaterali, ripristino delle funzioni tissutali, miglioramento estetico, ideale preparazione di eventuali, quando necessari, trattamenti successivi, anche chirurgici).

## PAROLE CHIAVE

MODULAZIONE TISSUTALE, MICROCIRCOLO, RIATTIVAZIONE BIOLOGICA, OMOTOSSICOLOGIA

# APPROCCIO BIOLOGICO ALLA TERAPIA DELLE CICATRICI DI VARIA ETIOLOGIA

## – RISULTATI PRELIMINARI

### BIOLOGICAL APPROACH TO TREATMENT OF DIFFERENT AETIOLOGY SCARS

#### – PRELIMINARY RESULTS

#### INTRODUZIONE

Il processo cicatriziale e la sua patologia sono stati oggetto di numerosi studi, soprattutto sulla biochimica della cicatrizzazione.

Durante la guarigione delle ferite si innesca una cascata di eventi biochimici importanti e complessi, finalizzati alla "restitutio ad integrum" del tessuto o dei tessuti lesi dall'evento traumatico accidentale o chirurgico (Micali; 1988).

Dal punto di vista anatomico-patologico è stata evidenziata la formazione di gettoni proliferativi vascolari che seguono la trama di fibrina "a ponte" sulla zona lesionata, con l'evidente scopo di stimolare i processi riparativi finalizzati alla conservazione dell'integrità individuale, funzione protettiva verso microrganismi infettanti e blocco dell'emorragia legata all'evento traumatico, ottenuta, in prima istanza, da un'attiva vasocostrizione arteriolare attivata da complessi meccanismi biochimici.

**SUMMARY:** The pathology related to skin scarring is complex. Focal or widespread scars not only may induce marked functional impairment (i.e. contracting and deforming scars involving face and joints) but also severe emotional stress and deep social and economic discrimination.

Scar tissue has been considered a sort of inert tissue characterized mainly by accumulation of excessive amounts of collagen. Indeed, the therapeutic approach is always directed to the physical elimination of the healing tissue either surgically or by local injection of glucocorticoids in order to inhibit the often exuberant collagen production.

This work attempted to manage the patient considering the scar tissue with a conservative, different approach.

Management of patients with scars aimed at

obtaining the reactivation and modulation of biological tissue processes by performing intralesional therapy with homeopathic-homotoxicological drugs. The composition and frequency of administration were selected for each patient on the basis of his own homeopathic typology.

The treatment was successful, beyond any theoretical expectation.

Tissue functions were restored with evident aesthetic improvement in a shorter time than requested by allopathic therapy. Moreover, no side effects were observed. The Author suggests this therapeutic approach before further treatments, especially surgical.

**KEY WORDS:** TISSUE MODULATION, MICRO-CIRCULATION, BIOLOGICAL REACTIVATION, HOMOTOXICOLOGY

Il neo-tessuto si organizza non come cute integra, ma come insieme di fibre collagene ed elastiche che assicurino la tenuta del tessuto e la continuità anatomica dello stesso.

Più ampia è la superficie lesionata, maggiore sarà la probabilità di disomogeneità strutturale del tessuto neofornito, con formazione cicatriziale che sfuggirà al controllo omeostatico, divenendo, essa stessa, causa di patologia. Questi fenomeni sono particolarmente evidenti nei postumi di ustioni in cui l'elevata tossicità altera anche i processi di guarigione.

Da quanto esposto è intuibile come possa essere complessa la terapia della patologia cicatriziale, che *coinvolge e stravolge* profondamente non solo la struttura dei tessuti colpiti, ma anche la psiche ed il vissuto del malato.

In particolare, la ricerca e le conoscenze fisiopatologiche attuali riguardano soprattutto i processi di guarigione, più che la patologia indotta dall'alterata cicatrizzazione.

I processi di cheloidizzazione, in cui la spinta di formazione del tessuto cicatriziale è esuberante e continua anche dopo la rimarginazione della ferita, sono poco conosciuti. Dopo escissione chirurgica del tessuto cicatriziale anomalo si assiste, spesso, a recidiva peggiorativa del cheloide.

Frequentemente la cicatrice presenta aspetto *atrofico o distrofico*, con pesse caratteristiche organolettiche e di pigmentazione, altamente antiestetiche, anche se molto diverse dai cheloidi.

• La terapia convenzionale di queste lesioni cicatriziali consiste in:

- Infiltrazioni di corticosteroidi, gravate da lesioni atrofiche secondarie e penalizzate dalle controindicazioni del farmaco (diabete, ipertensione, etc.);
- Applicazioni di gel siliconici (Sproat, Dalcin, Weitauer; 1992), che generalmente producono un reale miglioramento della cicatrice, presumibilmente attraverso un'azione di micromassaggio con frammentazione dei tralci fibrosi e meccanismo occlusivo con stimolazione del microcircolo locale.

- Applicazione di particolari guaine confezionate su misura, da indossare continuativamente per lunghi periodi. Anche questa terapia produce buoni miglioramenti, soprattutto su aree estese e, in particolare, sulle cicatrici ipertrofiche (Scuderi, Trignano, 1977; Mazzoleni et Al.; 1990);
- Utilizzo di metodiche Laserterapiche e Fisioterapiche (Massoterapia, etc.);
- Terapia correttiva chirurgica (Converse; 1987), in cui sia necessario effettuare intervento plastico di "allungamento a zeta" dei lembi di scorrimento e/o di avanzamento, innesti autologhi e/o autotrapianti, utilizzo della tecnica con espansori cutanei (*skin-expanders*) che, impiantati sotto cute sana ed espansi, forniscono il tessuto necessario per ricoprire la zona di escissione cicatriziale in un secondo momento chirurgico.

Si consideri che il buon esito di questi interventi dipende, oltre che da un'ottimale esecuzione, anche dalla risposta tissutale individuale, che frequentemente è deficitaria in queste aree patologiche.

Nuovi studi, che potrebbero fornire valide alternative future, vengono condotti sulla rigenerazione *in vitro*.

Abbiamo voluto esperire la metodica di utilizzo di farmaci omotossicologici con l'intenzione di stimolare la potenzialità intrinseca del tessuto, ma, soprattutto, di convogliare la potenzialità biologica dello stesso in senso ricostitutivo e migliorativo considerando parametri di *consistenza, qualità ed aspetto* anche nella prospettiva di preparare efficacemente la parte ad eventuali futuri interventi, ampliando le probabilità di buon esito finale.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati trattati 10 Pazienti portatori di cicatrici di varia etiologia, dall'ustione a quelle secondarie ad intervento chirurgico o a traumi:

- 3 Pz. portatori di cicatrici ipertrofi-

che secondarie ad intervento chirurgico;

- 2 Pz. portatori di cheloidi post-chirurgici;
- 2 Pz. portatori di cicatrici ipertrofico-distrofiche secondarie ad incidente stradale o riportato da 1 anno dalla sperimentazione in oggetto;
- 2 Pz. portatori di cheloidi spontanei, secondari a banali infezioni cutanee o a traumi minori con soluzione di continuo;
- 1 Pz. con grave esito cicatriziale da ustione al volto, che aveva già subito intervento correttivo con esito peggiorativo (vedi Caso Clinico).

Dal momento che l'esuberanza del processo cicatriziale ed una favorevole risposta all'attivazione e modulazione biologica sono caratteristiche dell'età giovanile, sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 22 e 40 anni.

I parametri valutativi sono stati di tipo clinico, con l'osservazione delle caratteristiche tipiche delle cicatrici, quali *consistenza, spessore, colorazione, distribuzione dell'irrorazione sanguigna visibile e del microcircolo*.

Per la valutazione di quest'ultimo parametro è stata utilizzata la tecnica della videoscopia ottica a diversi ingrandimenti (da 100 a 200x), ottenuta con strumentazione a fibre ottiche collegate a microcamera a transluminescenza, con proiezione dell'immagine su monitor, come in uso anche per la diagnostica dei tumori cutanei.

– Tutti i pazienti sono stati trattati con infiltrazioni intralesionali con farmaci omotossicologici, a dosaggi variabili, secondo l'estensione della superficie cutanea cicatriziale e con diversa frequenza e numero, secondo risposta clinica e gravità.

In nessun caso si sono rese necessarie più di 6 infiltrazioni (mediamente 4), ogni 2 settimane.

I farmaci sempre utilizzati sono stati:

- **Thuja compositum fiale:** farmaco di drenaggio cutaneo;
- **Graphites-Homaccord® fiale:** per le indicazioni specifiche;

– **Causticum compositum fiale:** per le indicazioni specifiche.

Qualora le caratteristiche cliniche lo indicassero, sono stati aggiunti, in quantità variabile e singolarmente:

- **Lymphomyosot® fiale:** attività di drenaggio e sblocco linfatico;
- **Solanum compositum fiale:** per la sua composizione contenente, in particolare, *Placenta Suis D6, Embryo Suis D8, Vena Suis D8, Arteria Suis D10, Funiculus umbilicalis Suis D10*, e per attività sul microcircolo;
- **Coenzyme compositum fiale:** per l'attivazione dei processi enzimatici endocellulari.

Tutti i pazienti sono stati curati anche con terapia domiciliare, così strutturata:

1. Terapia nosodica di fondo (**Psorino-heel® gocce**: 15 gtt x 2/die);
2. Terapia topica (**Graphites-Homacord® gocce**, 10 gtt x 2/die sulla lesione, alternata con **Arnica-Heel S pomata**, 2 applicazioni/die).

Nei casi più severi veniva anche prescritta terapia di drenaggio con **Galium-Heel® gocce**, **Lycopodium comp. fiale** i.m. (1 x 2/ settimana), **Lymphomyosot® fiale** i.m. (1 x 2/settimana).

## RISULTATI

È possibile formulare le seguenti considerazioni sulla base degli aspetti clinici delle lesioni prima e dopo terapia,

confermati anche dai controlli a distanza e dal monitoraggio con videoscopia ottica:

- 1) Tutti i casi hanno presentato evoluzione migliorativa, seppur in misura variabile;
- 2) I cheloidi si sono *ammorbiditi* già dopo le prime due sedute, in modo sovrapponibile al trattamento corticosteroidico, senza evoluzione atrofica con formazione di teleangectasie, spesso riscontrabili con la terapia allopatrica di cui sopra;
- 3) Nelle cicatrici ipertrofiche, in cui la struttura tissutale non è drammaticamente sovvertita, si è notato un maggior miglioramento e, quindi, una risposta più favorevole rispetto ai casi cheloidizzati, con tendenza alla normalizzazione ed all'appiattimento della cicatrice, in misura sicuramente sovrapponibile ai trattamenti elasto-compressivi ed a quelli con applicazione di gel solidi siliconici. Quanto osservato è in linea con le aspettative di attivazione biologica del tessuto cicatriziale prefissate nella sperimentazione (*soddisfazione delle ipotesi*);
- 4) Nel caso dell'unico complesso cicatriziale secondario ad ustione, il più grave tra quelli curati, si è ottenuto un importante miglioramento (**FIGG. 1 a, b, c**).

Questo caso, che presentava le caratteristiche ideali per evidenziare la posi-

tività di un intervento improntato sulla riattivazione dei processi biologici del tessuto alterato da un lunghissimo processo patologico, rappresenta un innegabile successo terapeutico, al di là di ogni aspettativa. Il paziente si era ustionato all'età di 8 mesi e, solo verso i 40 anni di età, si era sottoposto ad un intervento con esito infausto, che aveva peggiorato la situazione anatomo-fisiologica e fisiognomica. Inoltre, il paziente era affetto da iperglicemia che controindicava l'utilizzo di cortisonici intralesionali: il tessuto non era nelle condizioni ottimali per ulteriori interventi, che avrebbero richiesto l'utilizzo di espansori cutanei costosi ed esposto il pz. a rischi di complicanze post-operatorie e/o di insuccesso. Per queste motivazioni si ritiene utile riportare, nei particolari, le modalità di trattamento e la risposta allo stesso.

### ► CASO CLINICO (cicatrice da ustione)

P. A., nato il 22-05-1965 in provincia di Matera.

All'età di 8 mesi, riportava accidentalmente su carboni ardenti, gravissima ustione di 3° grado, localizzata al volto, lato destro.

Il piccolo paziente rimase in pericolo di vita per qualche giorno; le terapie intensive furono finalizzate alla prognosi *quoad vitam*, senza considerare l'aspetto estetico e/o funzionale delle lesioni.



FIG. 1

Paziente P.A.

**a, b:** dopo terapia chirurgica di asportazione di cheloidi cicatriziali secondari ad ustione di III grado prima della terapia infiltrativa locale omotossicologica;

**c:** dopo terapia infiltrativa locale omotossicologica.

A metà degli Anni Sessanta, le tecniche riparative delle lesioni da ustione erano ancora molto empiriche: inoltre il pz. non venne trattato neppure successivamente in un Reparto Specializzato, sia per assenza *in loco* di Strutture Sanitarie adeguate che per disconoscenza di alternative da parte della famiglia, che non ritenne di cercare altrove la risoluzione del problema del congiunto. Solo molti anni dopo, il paziente richiese, presso un Centro Grandi Ustionati, una correzione chirurgica degli esiti deturpanti.

Il paziente venne sottoposto, nel 1999, ad intervento correttivo, tramite *plastica a zeta multiple*, volta a detendere soprattutto le zone cicatriziali in sede periorbitaria inferiore dx., per ridurre l'ectropion palpebrale inferiore e, nel solco naso-genieno, lo stiramento del labbro superiore.

– L'intervento chirurgico non solo non portò ad alcun miglioramento estetico-funzionale, ma esitò in senso peggiorativo, soprattutto in zona periorale.

Come si rileva dalla documentazione iconografica, le lesioni interessano tutta l'emifaccia destra, presentano aspetto di cicatrice ipertrofica, con interessamento dei tessuti profondi e con perdita della mimica facciale: stiramento inferiore della palpebra inf. dx., stiramento superiore della rima buccale dx., presenza di briglie aderenziali multiple, con particolare ispessimento del tessuto tra la rima palpebrale inf. ed il labbro sup., estese alla regione temporale ed a quella mandibolare dello stesso lato. Durante la raccolta anamnestica si rileva come il paziente abbia convissuto col proprio problema con un atteggiamento di rassegnazione, dandone per scontata la irrisolvibilità. Ha sempre goduto di buona salute, con una vita sociale soddisfacente (sposato con prole, svolge normale attività lavorativa). Iperglicemia.

Soggettivamente lamenta sensazione di "fastidio" e "tensione" nell'area di cicatrizzazione ipertrofica, con epifora e limitazione dei movimenti dell'emi-labro superiore del lato colpito.

Si dichiara non più rassegnato alla condizione attuale: è molto determinato

all'ottenimento di miglioramenti estetico-funzionali, dichiarandosi insoddisfatto dell'intervento subito nel settembre del 1999.

– Dal punto di vista omotossicologico le lesioni cutanee del paziente sono inquadrabili nella **Fase di Deposito Ectodermale**: l'aspetto congesto delle cicatrici e la tendenza evolutiva in senso peggiorativo del post-intervento, denunciavano una discreta attività metabolica tissutale di fondo. Si decideva, pertanto, di cercare di **modulare** quest'attività, in modo da impedire un'ulteriore produzione di fibre collagene, disorganizzate e disomogenee, caratteristiche delle cicatrici da ustione, **volgendo la potenzialità anabolica verso una ricostituzione più fisiologica dei tessuti**.

Allo scopo, sarebbe stato necessario **frammentare le fibre cicatriziali disordinate, stimolare la microcircolazione distrettuale, controllare la sintesi di neofibrille collagene ed elastiche e favorire il trofismo cutaneo. Lo scopo era quello di accelerare il processo di distruzione e ricostruzione, preparando il terreno con un profondo drenaggio e detossicazione, con sblocco dei sistemi enzimatico-ossidativi, nonché ottimizzazione e velocizzazione della terapia tramite infiltrazioni loco-regionali specifiche**.

A tal scopo si è iniziata una terapia sistemica con Galium-Heel® gocce x 1 mese; Coenzyme comp. fiale + Ubichinon comp. fiale (1 + 1 i.m. x 2/settimana per 2 mesi), Psorinoheel® gocce x 2 mesi.

Localmente sono state eseguite 4 sedute di infiltrazioni con Thuja comp. fiale + Solanum comp. fiale + Graphites-Homaccord® fiale, con ago da insulina per meglio regolare la profondità iniettiva nelle diverse zone trattate. Le sedute erano intervallate secondo miglioramento in sorprendente evoluzione, alternate a trattamenti locali con una nuova metodica che utilizza piccoli rulli che, con azione di stiramento e battuta, producono frammentazione delle cicatrici e scollamento delle stesse dai tessuti profondi.

Veniva, inoltre, prescritta l'applicazione domiciliare topica di Graphites-Homaccord® fiale alternata a Serum Vitae

gocce, su tutta la zona interessata e sulla cute circostante, almeno 2 volte/die per entrambi i farmaci alternativamente.

## DISCUSSIONE

È importante sottolineare che questa impostazione terapeutica è in contrasto dal punto di vista concettuale con le metodiche convenzionali, che avrebbero richiesto l'utilizzo di infiltrazioni corticosteroidi, al fine di ridurre le fibrosità cicatriziali, ma che, nel caso specifico, avrebbero esitato soprattutto in atrofia tissutale, senza alcuna possibilità di ripristino organizzativo funzionale del tessuto.

Si consideri che il tessuto trattato è preparato in modo ottimale per eventuali successivi interventi correttivi, che potranno ulteriormente migliorare l'aspetto funzionale ed estetico.

► In sintesi: questa strategia terapeutica, che considera il tessuto cicatriziale dotato di una propria potenzialità anabolica da utilizzare e modulare verso una riorganizzazione più ordinata e fisiologica, ha prodotto, in questa sperimentazione, risultati significativi ed incoraggianti.

È nostro intento proseguire in questa impostazione nella terapia delle cicatrici di varia etiologia per mettere a punto un protocollo sempre più efficace ed offrire risultati ancor più soddisfacenti, in un numero maggiore di pazienti. ■

## Letteratura

1. BIANCHI I. – Argomenti di Omotossicologia. Vol. 2, Ed. Guna, Milano; **1990**.
2. COMBEMALE P., CANTALOUBE D. – Traitement des chéloïdes. Ann. Dermatol. Venereol., **1991**, 118: 665-673.
3. CONVERSE J.M. – Chirurgia Plastica Ricostruttiva: principi e tecniche nella correzione, ricostruzione e trapianti. Vol. 1, Ed. Piccin, Padova; **1987**.

4. DARZI M.A., CHOWDRI N.A., KAUL S.K., KHAN M. – Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: 10 years follow-up study. *British Journal of Plastic Surgery* **1992**, 45, 374-379.
5. DATUBO-BROWN D.D. – Keloids: a review of the literature. *British Journal of Plastic Surgery* **1990**, 43, 70-77.
6. ESPOSITO G. – ZICCARDI P. et Al. – La semiologia strumentale delle cicatrici ipertrofiche. *Giorn. Chir. Plast. Ricostr. ed Estet.*, **1990**, 5:21.
7. GALLAGHER J., GOLDFARB I.W., SLATER H., GRASSI M. – Survey of treatment modalities for the prevention of hypertrophic facial scars. *J. Burn care Rehab.*, **1990**, vol. 11; 18.
8. GIBSON R.G., GIBSON S.L.M., Mc NEILL A.S., GRAY G.H., DIK W.C. – Salicylates and homeopathy in rheumatoid arthritis: preliminary observation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **1978**; Vol. 6:391-395.
9. HAMBLENTON J., SHAKESPEARE P.G., PRATT B.J. – The progress of hypertrophic scars monitored by ultrasound measurements of thickness. *Burns*, **1992**, vol. 18; 301.
10. LATINI C. et Al. – Vicariazione regressiva delle cicatrici ipertrofiche mediante trattamento omeotossicologico. *La Med. Biol.*, **1999**/1; 13-19.
11. LATINI C., ONESTI M.G., PAOLINI G., TEDESCO M., ANTONIADOU K., PIOVANO L., SMALDONE G., BARTOLETTI E., LEANZA L., SCUDERI N. – Protocollo di trattamento con farmaci omeoterapici delle cicatrici ipertrofiche patologiche: note preliminari. *Atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Plastica ed Estetica*. Perugia, 12-17 ottobre **1996** (c/o l'Autore).
12. LATINI C., ONESTI M.G., TEDESCO M., SPALVIERI C., BARILE P., VOLPES G., SCUDERI N. – Terapia omeotossicologica delle cicatrici ipertrofiche: valutazioni clinico-strumentali. *Atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Plastica ed Estetica*. Venezia 30 sett.-3 ott. **1997** (c/o l'Autore).
13. LO RUSSO D. – Valutazione dell'aspetto cicatriziale delle ferite. *Giorn. Chir. Plast. ed Estet.*, 5:11. **1990**.
14. MAZZOLENI F. et Al. – Cicatrici ipertrofiche e cheloidee. *Giorn. Chir. Plast. Ricostr. ed Estet.* 5:1, **1990**.
15. MICALI G. – La riparazione tissutale. *Fidia Biomedic Info*, Padova; **1988**.
16. *Ordinatio Antithomotoxica et Materia Medica*. Dipartimento Scientifico della Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden - Baden, 11ª edizione, **2003**.
17. SCUDERI N. – La chirurgia plastica, Ed. Piccin Nuova Libreria, Padova; **1985**.
18. SCUDERI N., TRIGNANO M., - Interpretazione delle modificazioni istologiche biochimiche e cliniche indotte dal trattamento compressivo delle cicatrici ipertrofiche. *Riv. Ital. Chir. Plast.*, **1977**, vol. 9; 247.
19. SPROAT J.E., DALCIN A., WEITAUER N. – Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheet versus kenalog injection treatment. *Plast. Reconstr. Surg.* 90:988-982; **1992**.
20. ZICCARDI P., ESPOSITO G. et Al. – Obiezione dei risultati nel trattamento delle cicatrici da ustione mediante l'uso della tonometria cutanea. *Atti del XXXVI Congr. SICPRE*, Torino, 16-19 sett., **1987**.

#### Riferimento bibliografico:

POLINELLI W. – Approccio biologico alla terapia delle cicatrici di varia etiologia. Risultati preliminari. *La Med. Biol.* **2004**/2; 29-33.

#### Indirizzo dell'Autore:

##### Dr. Walter Polinelli

– Specialista in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva  
 – Consulente Tecnico del Tribunale di Milano  
 Via Venini, 14/D  
 I – 20127 Milano  
 Email : [wpolinelli@virgilio.it](mailto:wpolinelli@virgilio.it)

Giugno 2003