

# IL METODO INERVENTIONS

**Le terapie disponibili contro la spasticità:  
l'elettroterapia come alternativa**

**Alcuni passaggi significativi dell'articolo originale tradotti in italiano da  
Manuela Martini, Toscana Multiservice, 0573 909942, manuela@italway.it**

Albert Blanchart, PhD  
Karolinska institutet  
Inerventions AB  
2014

## Pagina 3: Estratto

La sindrome dei motoneuroni superiori (UMNS) viene definita come alterazioni del controllo fisiologico-motorio dell'apparato muscolo scheletrico a seguito di danno e/o lesione nel sistema nervoso centrale (SNC). Una delle principali componenti ed esito è la spasticità, nota collettivamente come fenomeno "positivo" caratterizzato da iperattività muscolare. I riflessi spinali iperattivi mediano gran parte di questi fenomeni positivi, poiché le lesioni causano disturbi dell'equilibrio degli input sovraspinali inibitori ed eccitatori, producendo uno stato di netta disinibizione dei riflessi spinali. **Quando la spasticità produce una disabilità clinica che interferisce con le attività quotidiane, si consiglia di ricorrere a un trattamento medico.** Attualmente sono disponibili diversi approcci, comprese terapie farmacologiche, fisiche, chirurgiche ed elettriche che migliorano la funzionalità e la qualità della vita dei soggetti colpiti, riducendo il livello di spasticità conseguente a lesioni nel SNC ai livelli sovraspinali (telencefalo, cervelletto, mesencefalo) e spinale. **La conoscenza dell'elettrofisiologia e della neurochimica dei riflessi spinali, unitamente all'azione di farmaci e trattamenti contro la spasticità, ci permette di migliorare la qualità della vita dei soggetti colpiti da questa sindrome.**

## Pagina 4: Obiettivo e scopo

Numerose terapie attualmente disponibili per combattere la spasticità si basano su effetti farmacologici a livello di giunzione spinale e/o neuromuscolare. La loro azione è limitata all'inibizione e/o blocco degli impulsi sinaptici tra neuroni sensoriali, interneuroni inibitori/eccitatori e motoneuroni. **Lo scopo di questo documento è evidenziare l'elettroterapia come valida opzione nel trattamento della spasticità.** Soprattutto, come vedremo, la facilitazione di circuiti neurali nel midollo spinale da parte di pazienti affetti da UMNS (sindrome dei motoneuroni superiori) può essere di aiuto nei processi di **neuroplasticità nel sistema nervoso** che ha subito un danno o una lesione. Non affermiamo che l'elettrostimolazione debba sostituire altre terapie o che sia il trattamento più idoneo per qualsiasi tipo di spasticità indipendentemente dal livello e dalla disabilità che essa può indurre. Ma come mostreremo essa può essere usata come efficace terapia addizionale che può aiutare a migliorare la gestione quotidiana dei pazienti con spasticità. Naturalmente nessun trattamento è efficace al 100%, e **come riportato in numerose pubblicazioni**, rapporti ed editoriali riguardanti lo studio della gestione medica della spasticità, concordiamo sul fatto che **la combinazione di elettroterapia con un'altra forma di terapia può migliorare i movimenti compromessi e la qualità della vita dei pazienti.**

## Pagina 16: La Spasticità

La spasticità, una disabilità neurologica, è una conseguenza comune, ma non inevitabile, dell'UMNS. Si tratta di uno dei numerosi segni e sintomi moto-sensoriali che possono presentarsi a seguito di una lesione dei motoneuroni superiori (si veda la Tabella 1 nella sezione UMNS). La spasticità viene comunemente definita usando i termini espressi da Lance (1980) come "*... disturbo motorio caratterizzato da un aumento del riflesso tonico da stiramento (tono muscolare) indotto da velocità con eccessivi spasmi tendinei, risultanti dall'ipereccitabilità del riflesso di stiramento (miotatico) come uno dei componenti della sindrome del motoneurone superiore ...*"<sup>35</sup> Sebbene questa venga citata come la più comune definizione di spasticità, altri ricercatori come Denny-Brown<sup>36</sup> e Tardieu<sup>37</sup> hanno fornito altresì definizioni simili. Anche se questa definizione di spasticità è comunemente accettata e in uso oggi, diversi autori hanno criticato la definizione di Lance come limitata e limitante

rispetto alle opinioni dei medici<sup>38,39</sup>, e i ricercatori affermano che i fenomeni osservati nella UMNS non sono correlati con la definizione originale<sup>41</sup>. Paydan e colleghi (2005)<sup>42</sup> affermano che la definizione di Lance, sebbene comunemente usata, non sia mai stata pienamente accettata ... *nella letteratura vi sono prove sufficienti a supporto dell'ipotesi che l'attività muscolare anomala osservata nella spasticità sia dovuta esclusivamente all'ipereccitabilità del riflesso miotatico* ... Questa controversia attorno alla definizione di spasticità non rappresenta un ostacolo allo studio e al trattamento della spasticità, al contrario indica che grazie ai progressi nei campi della neurobiologia e della neuroscienza, abbiamo acquisito una panoramica più ampia e una conoscenza più profonda della biologia cellulare alla base di questo fenomeno (si veda la Tabella 2), che a sua volta ci porterà ad approcci e trattamenti migliori contro questa caratteristica positiva dell'UMNS.

<b>Fisiopatologia della spasticità<sup>16</sup></b>
<b>Vie sovraspinali</b>
Rilascio di riflessi dal tronco cerebrale dall'inibizione corticale
Iperattività di vie non adrenergiche dal locus coeruleus
Iperattività delle vie serotoninergiche dal raphe nucleus
<b>Midollo spinale</b>
Perdita di inibizione ricorrente, mediata da collaterali degli assoni motori e cellule di Renshaw
Perdita di inibizione reciproca, mediata da afferenti dei fusi muscolari antagonisti
Riflesso miotatico inverso ridotto, mediato dagli organi tendinei del Golgi
Ridotta inibizione presinaptica degli afferenti dei fusi muscolari
<b>Motoneuroni spinali</b>
Super sensibilità della denervazione
Produzione collaterale
<b>Muscoli e articolazioni</b>
Accorciamento dei sarcomeri
Perdita di tessuto elastico
Depositi fibro-adiposi nei muscoli e nei tendini

**Tabella 2.** I progressi nella ricerca ci hanno permesso di individuare i cambiamenti funzionali associati o risultanti dalla spasticità sviluppatasi dall'UMNS.

La spasticità è un problema comune tra i soggetti che subiscono una lesione del midollo spinale (SCI), tra quelli colpiti da paralisi cerebrale e ictus (si veda la Tabella 3). I muscoli di braccia, gambe e busto sono spesso doloranti, resistenti al movimento, difficili da controllare e soggetti a spasmi o movimenti involontari. La spasticità può essere usata per aiutarsi negli spostamenti e nel cammino, oppure può contribuire a impedire che il muscolo riduca le sue dimensioni. Tuttavia, la spasticità causa dei problemi. La spasticità a lungo termine può comportare una riduzione del range di movimento (ROM), impedire un posizionamento sicuro, limitare la mobilità e comportare limitazioni nell'igiene personale. La spasticità può anche comportare un maggiore disagio e dolore. In effetti la spasticità è una combinazione di problemi. In particolare non viene definita solo come resistenza al movimento quando un braccio o una gamba vengono mossi rapidamente. Alcune persone colpite da spasticità hanno altresì spasmi e cloni (movimenti ripetuti di una parte del corpo quando è posizionata con il muscolo disteso). Non è ancora chiaro quale trattamento sia il migliore per questi diversi aspetti della spasticità. Sebbene ciò sia frustrante per alcuni, la presenza di spasticità può essere vista come positiva per altri. Ad esempio, la spasticità può essere di aiuto nel mantenere la massa muscolare e la circolazione sanguigna, entrambe le quali possono prevenire i dolori da compressione. La spasticità può risultare utile anche come aiuto nella mobilità, come per gli

spostamenti e il cammino. Tuttavia, i meno desiderabili effetti della spasticità, come la riduzione del range di movimento (ROM), l'interferenza con la postura, la mobilità e l'igiene personale, oltre al maggiore disagio e dolore, spesso sono superiori ai vantaggi, rendendo quindi necessario intervenire. Gli interventi clinici includono approcci farmacologici, oltre a riabilitazione, approcci chirurgici e medicina alternativa (si veda di seguito).

Malattie che presentano una spiccata spasticità
Compressione del midollo spinale <sup>44</sup>
Sclerosi multipla progressiva primaria
Malattia dei motoneuroni <sup>34</sup>
Malformazioni vascolari spinali
Paraparesi spastica ereditaria
Degenerazione subacuta combinata del midollo
Meilopatia da virus T-linfotropico umano

**Tabella 3.** Alcune delle malattie che includono la spasticità come caratteristica positiva

Sheean (2002)<sup>34</sup> ha descritto in modo preciso i punti chiave della spasticità, sottolineando le seguenti caratteristiche:

1. Spasticità vista come riflesso tonico da stiramento
2. La spasticità può essere mediata dagli afferenti (fibre sensoriali provenienti dai fusi muscolari, si veda sopra)
3. Velocità-dipendente (e durata-dipendente)
4. Dinamica, ma vi è anche una componente statica (tenere il muscolo disteso, in molti casi non riduce la contrazione nonostante la definizione di Lance)
5. I fusi spinali non sono più sensibili in una persona con spasticità, è ciò che accade nel midollo spinale che fornisce il risultato, evidenziando la spasticità come un chiaro fenomeno spinale.

**Indicatori di risultato della spasticità.** Johnson (2002)<sup>46</sup> ha affermato che rapporti e capitoli di libri sulle scale cliniche della spasticità e fenomeni clinici associati si concentrano principalmente sulle scale usate più frequentemente e su alcune delle loro caratteristiche psicometriche<sup>47-49</sup>. Platz e colleghi (2005)<sup>50</sup> descrivono in maniera molto estesa un totale di 24 scale cliniche che valutano la spasticità e/o i fenomeni correlati, oltre a 10 scale per classificare le "funzioni attive" e 3 scale per le "funzioni passive" associate alla spasticità. Una delle principali conclusioni tratte nel loro esame di database elettronici, compresi fino a 4151 riferimenti (90 dei quali erano utilizzati nell'esame effettivo) è stata che ogni scala ha i suoi principali vantaggi e svantaggi in base alle circostanze usate, oltre al trattamento e alla patologia, ma la scala di Ashworth e la scala di Ashworth modificata (MAS) sembravano raggiungere l'affidabilità maggiore, anche se non in tutte le circostanze. Uno dei principali obiettivi delle scale è la loro capacità di riferire i cambiamenti a seguito dei trattamenti, e che questi cambiamenti siano in correlazione con gli esiti clinici, al contempo l'affidabilità inter-classificazione deve raggiungere livelli elevati per poter essere applicata in casi diversi.

Qui riferiremo diverse scale disponibili in base alle loro proprietà psicometriche: scale che valutano il tono (resistenza al movimento passivo); scale che valutano la gamma di movimento e la postura, e scale per fenomeni clinici correlati alla spasticità. Qui evidenzieremo soltanto le scale applicate in maniera generale senza entrare in maggiore dettaglio per quelle scale che classificano movimenti specifici. Per informazioni più dettagliate consigliamo al lettore di approfondire l'argomento con ulteriori letture<sup>46,50</sup>.

Nome della scala	Riferimenti	Commenti
------------------	-------------	----------

Scala Ashworth	51,52	
Scala Ashworth modificata (MAS)	53,54	
MAS corretta in base alla velocità		
Scala del tono muscolare		
Scala Tardieu modificata	55	
“Spasticité”		Scala multi-voce
VAS per il tono (classific. clinica)	56	
VAS per il tono (paziente)	44	Maggiore affidabilità rispetto alla scala VAS valutata da clinici
Scala di valutazione del tono		
Gamma di movimento (ROM)		Può essere misurata con il goniometro e/o visivamente
Scala di gravità degli spasmi		
Scala di frequenza degli spasmi		
Punteggio cloni		

**Tabella 4.** Scale per la valutazione della spasticità e fenomeni clinici.

Tra tutte le scale sopra citate (Tabella 4), la scala di Ashworth, la MAS e la scala Tardieu modificata sono quelle che presentano meno variabilità tra le valutazioni, rappresentando quindi un elevato valore di inter-classificazione e affidabilità. Per quanto riguarda la VAS (Visual Analogue Scale), quella applicata ai pazienti è più affidabile della VAS eseguita dai medici, ipotizzando che il paziente possa rispondere alle circostanze presentate in modo logico. I punteggi Ashworth e MAS sono strettamente associati ad altri segni di UMNS, hanno un’associazione moderata con l’elettromiografia (EMG) correlata ai riflessi e un’associazione più forte con la resistenza al movimento passivo. Uno dei principali svantaggi relativi alla MAS è la difficoltà della valutazione dei punteggi 1, 1+ e 2, oltre al fatto che non riesce a rappresentare diversi livelli di resistenza al movimento passivo, risultando in una minore affidabilità inter-classificazione<sup>57,58</sup>. Vale la pena ricordare che la scala Tardieu modificata è idonea per individuare i cambiamenti della spasticità a seguito di trattamento terapeutico nei bambini con CP (paralisi cerebrale).

Nome della scala	Commenti
Forza di presa	
Classificazione della forza muscolare (MRC)	
ROM attiva	Range of Motion (Ampiezza del movimento)
Analisi della deambulazione <sup>59</sup>	
Fugl-Meyer <sup>60</sup>	
QUEST	Qualità delle abilità delle estremità superiori
GMFM	Gross Motor Function Measure (misura di funzione motoria grossolana)
PEDI, punteggio di autocura	Paediatric Evaluation Disability Inventory
Barthel Index	

**Tabella 5.** Scale che valutano la funzione attiva.

Relativamente alle scale sulla funzione attiva (Tabella 5), queste misurano la capacità di muovere il corpo o una delle sue parti in maniera attiva. Si noti che queste scale sono in qualche modo correlate a quelle mostrate precedentemente, soprattutto è importante la maggiore correlazione che alcune di queste scale presentano con le scale Ashworth e Ashworth modificata (analisi della deambulazione, Fugl-Meyer, QUEST, GMFM, PEDI e Barthel index). Una delle scale più comuni e più usate per

misurare la funzione attiva è la GMFM, assieme al Manual Ability Classification System (sistema di classificazione delle abilità manuali) o MACS, soprattutto nei bambini con CP<sup>24</sup>. Infine, vi sono misure di valutazione delle funzioni passive con le seguenti scale: punteggio igiene, scala di disabilità e scala di valutazione del “peso” dell’assistenza. Queste scale riflettono di più scale e punteggi che riguardano prevalentemente la qualità della vita, poiché rappresentano l’impatto che ha la spasticità nella loro vita quotidiana, sono scale completamente soggettive e i risultati possono variare enormemente tra i soggetti e nello stesso paziente, in base al giorno e alla predisposizione psicologica del paziente al momento dell’esecuzione del test (maggiori informazioni saranno presentate nei successivi capitoli di questo documento).

## Pagina 20: Opzioni di gestione / trattamenti

Spesso la spasticità limita la mobilità delle persone, il posizionamento, del corpo, la comodità, l’assistenza e la capacità di svolgere attività quotidiane. Una buona gestione della spasticità richiede la competenza di un team di medici bene integrato. Le strategie di gestione comunemente usate per la spasticità includono:

- Medicinali orali, in particolare per i soggetti con lesione al midollo spinale
- Procedure ortopediche per correggere le deformità derivanti dalla spasticità o per potenziare gli effetti di altri trattamenti
- Rinforzi e steccature
- Stretching muscolare, esercizi di postura e movimento

Queste strategie sono state raggruppate come trattamenti comuni o classici contro la spasticità, tuttavia l’elenco è più ampio, poiché sono disponibili anche altre opzioni:

- Farmaci iniettati: orientati principalmente al blocco sinaptico alla giunzione neuro-muscolare: in questo ambito le pratiche più comunemente usate sono le tossine botuliniche
- Pompa di Baclofen intratecale: una procedura chirurgica invasiva che consiste nell’inserire una pompa nella cavità addominale, e il Baclofen viene iniettato direttamente nel sistema nervoso attraverso lo spazio aracnoideo nelle meningi
- Rizotomia dorsale selettiva: anche questa è una procedura chirurgica invasiva con cui si recidono gli input sensoriali afferenti nel midollo spinale.
- Elettroterapia: un metodo non invasivo che consiste nella stimolazione elettrica di muscoli o nervi.

Nei trattamenti per la spasticità è comune combinare due o tre trattamenti per migliorare le funzioni motorie del paziente, e in alcuni casi sono stati riferiti effetti aggiuntivi tra le diverse terapie<sup>61,62</sup>. In questa parte ci concentreremo principalmente sulle terapie più comunemente usate, sottolineando le differenze, i vantaggi e gli svantaggi, unitamente all’impatto sulla qualità della vita e sulle funzioni dei pazienti.

### Metodi farmacologici.

Il Diazepam è stato il primo ad essere utilizzato, e il Baclofen orale è altresì un farmaco molto usato per il trattamento della spasticità. Tuttavia, a causa dei loro numerosi e potenzialmente pericolosi effetti collaterali, questi farmaci non saranno trattati in questo documento, a favore del più specifico ed efficace trattamento con il Baclofen intratecale. Ciò nonostante forniamo un breve elenco di alcuni riferimenti riguardanti l’utilizzo di questi farmaci; questi articoli rappresentano una rassegna e

una meta-analisi di svariati medicinali orali usati nel trattamento della spasticità, assieme ad altre forme di gestione medica<sup>63---65</sup>

*Baclofen intratecale (ITB)*: uno dei principali vantaggi dell'ITB rispetto alla somministrazione orale è l'assenza di numerosi effetti collaterali, poiché con questo sistema la somministrazione del farmaco avviene localmente, e inoltre la concentrazione necessaria ad ottenere gli stessi risultati del farmaco orale è solo dell'1% rispetto al Baclofen somministrato per via orale<sup>63</sup>. Il Baclofen intratecale è indicato per i pazienti con spasticità grave e punteggi GMFCS pari a IV<sup>66</sup>. Il suo meccanismo di azione è esercitato al livello dei recettori, agendo sul recettore metabotropico GABA<sub>B</sub>, che a sua volta induce l'inibizione della trasmissione sinaptica, aprendo i canali K<sup>+</sup> e quindi l'iperpolarizzazione del neurone, evitando che questo scateni potenziali di azione<sup>67</sup>. Ciò porta all'inibizione dell'arco riflesso, poiché tutti i neuroni del midollo spinale cessano di funzionare e quindi smettono di inviare segnali al muscolo.

Questo metodo è una procedura comprovata che garantisce una riduzione del livello di spasticità, classificato come una riduzione nelle scale Ashworth e MAS, oltre a un aumento dei punteggi dei questionari sulla soddisfazione della vita e qualità della vita<sup>68---70</sup>. Tra gli altri vantaggi, questo sistema è molto controllabile e comporta anche sollievo dal dolore (poiché inibisce tutti i segnali prodotti a livello spinale). Tuttavia, poiché si tratta di una procedura chirurgica invasiva, c'è anche il rischio di infezioni durante la procedura di impianto della pompa, in misura dall'1%<sup>71</sup> al 9%<sup>72</sup>. È stata anche riferita una percentuale elevata di incidenti per anno-ricevente, fino a 0,48. Il sistema di per sé è molto affidabile, ma è necessario un programma di follow-up organizzato per gestire i problemi legati alla procedura, come la dislocazione del catetere o altre complicazioni<sup>73</sup>. Recentemente, Awaad e colleghi (2012)<sup>74</sup> hanno riferito complicazioni nell'installazione della pompa di Baclofen intratecale, in cui 22 pazienti su 44 sono stati soggetti a diverse revisioni e guasti rilevanti durante il periodo di follow-up.

D'altro canto, anche se non ci sono così tanti effetti collaterali rispetto ai farmaci orali, esistono comunque alcuni effetti collaterali riguardanti il meccanismo d'azione del Baclofen al livello del midollo spinale: debolezza, ipotensione, possibile sovradosaggio e alterazioni dell'umore. Dobbiamo anche prendere in considerazione il rapporto costo/efficacia dell'ITB. Come abbiamo detto in precedenza, il Baclofen migliora il punteggio della qualità della vita, ma questo miglioramento è a scapito di un costo più elevato. Il risultato netto è un rapporto costo/efficacia incrementale di \$42.000 per anno di vita adattato in base alla qualità, che rientra bene nel range di \$50.000 - \$100.000<sup>75</sup>. Gli autori considerano questi risultati come *"...ampiamente accettati in quanto la spesa vale la pena."* La sua efficacia è stata anche valutata come rapporto costo/successo, poiché l'ITB è un trattamento molto efficace e il suo rapporto costo/successo è elevato a 75.204£<sup>76</sup>. Alcuni altri rapporti dichiarano un prezzo totale di 28.473\$ il primo anno, ma riferiscono anche risparmi derivanti dall'eliminazione del farmaco orale (1.950---2.800\$), dal mantenimento del posto di lavoro e il non ricovero o il posticipato ricovero in una casa di riposo (1.047--- 5.814\$)<sup>77</sup>.

Riepilogando, l'ITB è un metodo efficace contro la spasticità, poiché riduce i punteggi della scala Ashworth e migliora la qualità della vita, sebbene comporti il rischio di infezioni che possono scoraggiare dall'intraprendere un trattamento a lungo termine, il costante rabbocco della pompa (con un costo aggiuntivo) e alcuni effetti collaterali. Ciò nonostante il principale svantaggio dell'ITB è legato al prezzo.

## **Chemodernervazione.**

Analogamente ai metodi farmacologici, citeremo le iniezioni di etanolo e fenolo nei muscoli, sebbene

non ne effettueremo un'analisi approfondita, prediligendo invece il meccanismo di azione esercitato dalle più conosciute e più usate tossine botuliniche.

L'alcol e il fenolo sono approcci molto vecchi per ottenere la chemodenervezione focale sui muscoli spastici<sup>78</sup>. Vengono considerati agenti neurolitici, poiché il loro meccanismo di azione si basa sulla denaturalizzazione e sulla distruzione tissutale non selettiva, compresa la coagulazione nervosa e la necrosi muscolare. I target sono principalmente i muscoli distali, e la loro azione si ottiene con due approcci diversi: blocco nervo-motorio (iniezioni a basso volume) e blocco dei punti motori (più iniezioni a dosaggi diversi, classificando l'effetto sul muscolo). Ma come abbiamo detto in precedenza non è un metodo sicuro e vi sono effetti collaterali importanti.

Le tossine botuliniche (BoTN) sono un trattamento farmacologico ampiamente usato contro la spasticità locale. Tale metodo agisce mediante iniezione delle tossine nel muscolo dove bloccano il rilascio del neurotrasmettitore acetilcolina nello spazio sinaptico e pertanto inibendo la trasmissione del segnale dell'assone nel muscolo, annullando completamente la contrazione muscolare. Ci sono sette diverse neurotossine (etichettate come tipo A, B, C (C1, C2), D, E, F e G) che sono strutturalmente simili ma che hanno come target antigeni diversi (proteine target). I tipi A, B ed E (raramente F) causano tossicità negli umani, mentre i tipi C e D colpiscono gli animali<sup>79</sup>. Tutti i diversi sottotipi hanno come target il sinaptosoma, un complesso proteico che ha il compito di mediare la fusione di vescicole nella cellula alle loro membrane per secernere un composto specifico all'interno della vescicola. In questo documento non tratteremo i diversi sottotipi e target, poiché non rientra nell'ambito delle tossine botuliniche come trattamento per la spasticità, tuttavia Jankovic (2004) descrive la farmacologia e il meccanismo di azione dei diversi sottotipi nel caso in cui il lettore sia interessato<sup>80</sup>.

In commercio sono disponibili diversi tipi di BoNT, ciascuno di essi viene usato in circostanze e trattamenti diversi (informazioni raccolte da Medscape

<http://www.emedicine.medscape.com/article/325451---overview#a1>):

1. OnabotulinumtoxinA (Botox<sup>®</sup>, Botox Cosmetic<sup>®</sup>):

- Botox<sup>®</sup> - distonia cervicale, iperidrosi ascellare primaria grave, strabismo, blefarospasmo, iperattività detrusoriale neurogena, emicrania cronica, spasticità degli arti superiori

- Botox Cosmetic<sup>®</sup> - rughe glabellari da moderate a gravi, rughe cantali da moderate a gravi, note come "zampe di gallina"

2. AbobotulinumtoxinA (Dysport<sup>®</sup>) - distonia cervicale, rughe glabellari da moderate a gravi.

3. IncobotulinumtoxinA (Xeomin<sup>®</sup>) - distonia cervicale, blefarospasmo, rughe glabellari da moderate a gravi.

4. RimabotulinumtoxinB (Myobloc<sup>®</sup>) - distonia cervicale

Molti rapporti hanno dichiarato gli effetti positivi di BoNT nel trattamento della spasticità, tuttavia Moore (2002) mette in guardia sul fatto che molti di questi studi sono studi aperti, non controllati, mentre i benefici del BoTN sono presenti ma scarsi e meno convincenti in studi clinici controllati randomizzati (RCT) e afferma che ciò potrebbe essere dovuto a una serie di motivi tecnici<sup>81</sup>. Da allora, più RCT stanno accumulando effetti positivi nella spasticità, ma ancora preoccupa la mancanza di più dati provenienti da questi studi empirici di alto livello, e anche se il BoTN ha effetti positivi nel trattamento della spasticità, gli effetti nella funzionalità sono ancora controversi, a causa della mancanza di effetto del BoNT nelle proprietà intrinseche del muscolo<sup>82</sup>. Questo è il motivo principale



che ha portato alcuni autori a sostenere che il trattamento con BoTN funziona meglio in combinazione con altre forme di terapia<sup>83</sup>. Garcia Salazar e colleghi (2014)<sup>82</sup> hanno condotto una rassegna sistematica degli effetti del BoTN nel trattamento della spasticità e del recupero funzionale, dimostrando nei 17 studi analizzati che l'effetto del BoTN era evidente nella riduzione della spasticità, ma tuttavia non aumentava la funzionalità dei muscoli trattati. In due grandi studi condotti rispettivamente su oltre 500 e 200 pazienti trattati con BoNT i risultati sulla scala di efficacia raggiungevano il 51%, il che ha portato gli autori ad affermare che l'efficacia del BoTN era dimostrata, ciononostante i trattamenti devono essere accuratamente pianificati ed è necessario valutare il rischio dei trattamenti a lungo termine<sup>84</sup>.

Riepilogando, possiamo raggruppare i vantaggi e gli svantaggi del BoTN nella seguente tabella:

Vantaggi	Svantaggi
Funziona indipendentemente dalla causa della spasticità	Non può trattare la spasticità diffusa, anche per la spasticità localizzata è meglio abbinarlo ad altre forme di terapia
Molto efficace nel trattamento della spasticità focale	Vi è una implicazione di costo <sup>85,86</sup>
Gli effetti collaterali possono essere trattati senza grandi complicazioni	Gli effetti sono reversibili e lentamente si riducono, quindi deve essere ripetuto <sup>87</sup>
Facile da somministrare	Sviluppo di antigenicità nei pazienti contro la tossina <sup>88</sup>
Ritardo efficace dei metodi chirurgici <sup>89</sup>	I pazienti diventano "immuni" al trattamento con BoTN
I trattamenti ripetuti possono potenzialmente ridurre l'effetto di latenza e prolungare l'effetto terapeutico <sup>90</sup>	Somministrazione dolorosa e disagiata. Non ci sono protocolli chiari e specifici sui punti precisi delle iniezioni (selezione dei muscoli) e sulle concentrazioni.

**Tabella 6.** Riepilogo dei trattamenti con BoTN nei pazienti affetti da spasticità. Sono inclusi anche i bambini con CP e gli adulti con qualsiasi forma di lesione al midollo spinale e ictus.

## Rizotomia dorsale selettiva (SDR)

La SDR rappresenta un modo non selettivo per ridurre la consapevolezza cutanea e propriocettiva. L'input delle fibre afferenti viene interrotto per impedire ai motoneuroni, collegati sinapticamente con queste fibre afferenti, di attivarsi (si vedano le Figure 4 e 5 sopra riportate). Diversamente dalla chirurgia ortopedica, la SDR colpisce solo le fibre nervose provenienti dal midollo spinale per inibire l'iperexcitabilità del sistema. La SDR è consigliata a pazienti con punteggi II e III nelle scale GMFC<sup>66</sup>. Non possiamo tralasciare il fatto che questa procedura rappresenta una modifica permanente del sistema sensoriale-motorio a livello sottospinale e spinale: questa caratteristica della SDR ha i suoi vantaggi e svantaggi; da un lato mostra un incredibile vantaggio in termini di costo per anno di vita adattato in base alla qualità nel tempo, tuttavia comporta una significativa riduzione della chirurgia ortopedica dei tessuti molli, ma meno impatto sulla necessità di chirurgia ossea<sup>91</sup>, d'altro canto questa modifica permanente fa sì che il paziente non riesca ad espletare alcune funzioni muscolari di base, il che nel lungo termine aumenta il livello di dipendenza, e nei pazienti con punteggi GMFCS elevati, anche debolezza associata a SDR e perdita di sensibilità possono portare al deterioramento di alcune funzioni della deambulazione e della posizione in piedi<sup>92</sup>. I risultati in letteratura differiscono dagli esiti dell'SDR nell'analisi del follow-up a lungo termine, affermando la necessità di procedure post-operatorie standardizzate<sup>93</sup>. Sebbene la SDR riduca i livelli di spasticità<sup>94,95</sup>, svariati rapporti

indicano come gli effetti sulla funzionalità muscolare non siano sufficienti se non assenti nei follow-up a lungo termine<sup>96,97</sup>, o la spasticità peggiora dopo l'intervento chirurgico<sup>98</sup> oppure c'è ancora bisogno di altre forme di terapia per contrastare gli effetti collaterali a lungo termine<sup>94</sup>.

## Elettroterapia.

Si tratta di un metodo minimamente invasivo con elevato potenziale nel trattamento delle patologie che riguardano limitazioni motorie, utilizzato per la prima volta come trattamento terapeutico nel 1997<sup>99,100</sup> sebbene il suo utilizzo come strategia terapeutica abbia avuto inizio nei pazienti con limitazione delle funzioni motorie degli arti superiori nel 1979<sup>101</sup>. Si basa sull'applicazione di correnti elettriche ai muscoli e/o ai tendini per provocare la contrazione muscolare o la stimolazione delle fibre afferenti riattivando i circuiti del midollo spinale e i suoi neuroni. In base alla durata e all'intensità della stimolazione, esistono diverse modalità. Noi ci concentreremo principalmente su due delle tre modalità dell'elettroterapia (TES e NMES, chiamate anche TENS in alcuni lavori).

Tra le distinzioni che vale la pena citare tra queste modalità, vi sono i protocolli di stimolazione e gli studi (in aperto o RCT, ovvero controllati randomizzati) a supporto dell'efficacia di questi metodi. I metodi qui citati vengono usati per modificare le limitazioni conseguenti alla spasticità nei bambini con CP, adulti con lesione al midollo spinale e ictus. La seguente tabella descrive le tre principali modalità di elettrostimolazione (ES) applicate in molti studi in aperto e RCT.

Modalità	Acronimo	Caratteristiche
Stimolazione funzionale <sup>102</sup>	FES	Stimolazione elettrica superficiale dei muscoli e/o nervi allo scopo di <b>risolvere l'incapacità di</b> contrarre ed eseguire movimenti funzionalmente utili
Stimolazione neuromuscolare <sup>103</sup>	NMES	Stimolazione elettrica muscolare ad <b>alta intensità e breve durata</b> per avviare la contrazione e il movimento
Stimolazione terapeutica <sup>104</sup>	TES	<b>Stimolazione di livello sub-soglia</b> (bassa intensità) applicata continuamente per una breve durata.

**Tabella 7.** Diverse modalità di ES in base all'intensità, alla durata e al sito di applicazione.

Gli specifici parametri di ampiezza della stimolazione sono soggetti a discussione: come vedremo, i vari articoli e ricerche in questo campo usano diversi parametri con la stessa modalità di stimolazione, perché anche i parametri possono variare da persona a persona per provocare l'effetto desiderato evitando disagio, dolore e irritazioni cutanee. La forma d'onda degli impulsi della corrente elettrica viene definita dall'ampiezza (mA), dall'ampiezza dell'impulso ( $\mu$ s a ms) e dalla frequenza (Hz). Spesso la frequenza e l'ampiezza dell'impulso sono impostate in modo costante, mentre l'ampiezza (mA) varia. I parametri di stimolazione per un FES efficace sono 20-50 Hz, 30-500  $\mu$ s e  $\leq$ 100 mA senza riferire alcuna relazione tra frequenza ed esito clinico<sup>105</sup>. Vi sono moltissimi rapporti e articoli di ricerca in letteratura a supporto dell'uso di una di queste modalità nel trattamento della spasticità in diverse sindromi UMN. Ci concentreremo su alcune di esse, evidenziando le principali differenze e similitudini tra i rapporti, oltre a come queste modalità vengano usate nelle diverse patologie, soprattutto in CP, ictus e lesione del midollo spinale (SCI). Infine, tutti i dati presenti in

queste sezioni provengono da diversi esami e meta-analisi eseguiti tra varie centinaia di report sull'ES come terapia contro la spasticità, tra gli esami il lettore troverà meta-analisi sull'ES nei bambini con CP<sup>59,106,107</sup>, pazienti con lesione al midollo spinale (SCI) (<http://www.bu.edu/drrk/research--syntheses/spinal---cord---injuries/spasticity>)<sup>107</sup> e pazienti con ictus<sup>107,108</sup>.

### Bambini con CP:

Kerr e colleghi (2004)<sup>106</sup> hanno classificato i diversi studi in 5 livelli di ricerca empirica: il Livello I RCT, il Livello II non-RCT, il Livello III studio con casi di controllo (confronto di uno studio con un gruppo storico di controllo), il Livello IV prima e dopo il caso e il Livello V o livello di ricerca non empirica (aneddoti e/o opinioni di esperti).

Autori	Tipo di CP	Intervento	Indicatore di risultato	Risultati
114	emiplegia	NMES	funzione manuale, ROM attivo Movimento polso	funzione manuale e ROM attivo (p<0,05)
115	diplegia, emiplegia	NMES attivata da EMG	deambulazione, videografia UL, goniometria PDMS	ns (tutte le misure)
99	diplegia, emiplegia	TES (controlli propri)	PDMS	Tutti significativi a livello di test (p<0,01)
116	diplegia, emiplegia	NMES	deambulazione	P=0,001

**Tabella 9.** Livello III e IV di studi di ricerca empirica condotti su bambini affetti da CP

Continuando l'esame, tutti gli studi di Livello V (n=8) hanno riferito il miglioramento di una delle funzioni e dei parametri studiati<sup>117--122</sup>. Non citeremo gli studi di Livello VI poiché sono solo osservativi privi di quantificazione. Come possiamo vedere, gli effetti dell'ES negli studi in aperto (Livello III e IV) sono maggiori di quelli esposti nell'RCT (Livello I e II). Riepilogando, i risultati dell'ES come metodo terapeutico nei bambini con CP sono molto promettenti, sebbene si sostenga che sia necessario aumentare il numero di RCT e dei protocolli standardizzati<sup>123,124</sup>.

N.B.: come vedremo nel prossimo capitolo, il metodo *Inerventions* si basa su studi di Livello IV mediante la valutazione del livello di mobilità e spasticità dei pazienti prima e dopo l'utilizzo di Molli® per una sessione di 1 ora.

Cauraugh e colleghi (2010)<sup>59</sup> hanno condotto una meta-analisi di alcuni report selezionati divisi in due diversi gruppi (n=14 per il danneggiamento e n=15 per limitazioni nelle attività) con un totale di 238 pazienti trattati con ES e 224 come controlli. Dopo aver eseguito un test di eterogeneità, i risultati hanno mostrato un effetto positivo nella terapia con ES che ha migliorato il danneggiamento del cammino e le limitazioni nelle attività di bambini con paralisi cerebrale (CP) (si veda la Figura 6). Relativamente agli studi inclusi nella meta-analisi sul danneggiamento, molti di essi sono stati condotti usando NMES<sup>103,111,116,125--127</sup> mentre altri rapporti operano una distinzione nella portata degli effetti usando la TES<sup>103,110,113</sup>. Per quanto riguarda l'efficacia rispetto alla limitazione dell'attività, diversi studi che citano le difficoltà di ambulazione sono citati nella presente analisi; possiamo evidenziare che i risultati sono stati positivi usando qualsiasi forma di ES disponibile<sup>102-104,110,126,128</sup>.

**Riepilogando** i risultati presentati nella terapia con ES per il trattamento della paralisi cerebrale (CP), potremmo dire che **gli effetti di qualsiasi tipo di ES sul livello della spasticità, oltre che nei miglioramenti funzionali, sono generalmente positivi**. Inoltre abbiamo evidenziato che grazie a

questi studi di meta-analisi, sarebbe prudente ipotizzare la validità di questo effetto positivo, poiché l'eterogeneità o variabilità dei risultati tra tutti questi tipi di studi è bassa oppure, detto in altre parole, **la correlazione dell'effetto dell'ES è elevata e riproducibile tra i bambini affetti da CP.**

*Pazienti colpiti da SCI:* la spasticità a seguito di lesione al midollo spinale (SCI) è un danno comune, complicato e spesso frustrante, generalmente considerato sia un problema di "salute"<sup>129</sup> che un deterrente al funzionamento e alla qualità della vita<sup>130</sup>. La quantità di rapporti che descrivono gli effetti dell'ES nella spasticità dovuta a SCI sono minori rispetto a quelli sui bambini affetti da CP. Ciò nonostante, tutti gli studi qui esaminati mostrano risultati positivi del trattamento con ES nel livello di spasticità e nel recupero funzionale. Inoltre alcuni degli articoli qui citati attribuiscono questo effetto terapeutico all'attivazione di inibizione reciproca. Sono stati applicati vari metodi per trattare la spasticità originante da SCI. Tra questi possiamo menzionare: stimolazione del muscolo antagonista, applicazione di contrazione tetanica al muscolo spastico, stimolazione elettrica funzionale (FES), e stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS), che riferiscono effetti benefici fino a 3 ore dopo il trattamento<sup>134</sup>. Il meccanismo suggerito per questi effetti positivi varia tra i rapporti, il livello di spasticità e i gruppi muscolari riferiti: la stimolazione del muscolo antagonista: aumento dell'inibizione reciproca del muscolo spastico<sup>131</sup>, stimolazione tetanica ripetuta del muscolo spastico: affaticamento del muscolo dovuto alla stimolazione tetanica ripetuta<sup>131</sup> FES: variazione delle proprietà meccaniche di un'articolazione spastica per rafforzamento degli antagonisti del muscolo spastico, oppure potrebbe ridurre l'iperattività dei muscoli spastici mediante inibizione reciproca<sup>135</sup> TENS: può coinvolgere la stimolazione delle fibre afferenti di ampio diametro che scorrono dai meccanorecettori al midollo spinale<sup>131</sup>. Altri rapporti hanno enfatizzato gli effetti positivi solo a livello di spasticità e cloni<sup>136,137</sup>. In generale questi rapporti hanno indicato l'effetto positivo dell'ES nel trattamento della spasticità su pazienti con SCI.

*Pazienti colpiti da ictus:* il trattamento della spasticità a seguito di ictus con ES è stato riferito in tutte le sue modalità. Uno dei resoconti più degno di nota è ad opera di Quandt e colleghi (2014)<sup>108</sup>. Questi autori riferiscono gli evidenti benefici della FES nel trattamento della spasticità su pazienti colpiti da ictus. Sebbene questo rapporto tratti della FES, che non è la modalità elettrica terapeutica esercitata da Molli®, non porta prove chiare e lampanti dei benefici dei trattamenti con ES da un elevato numero di rapporti. D'altro canto, sono stati pubblicati altri rapporti che evidenziano i benefici di altre modalità di ES nei pazienti colpiti da ictus<sup>138</sup>. I risultati complessivi di tutti questi studi evidenziano che né la NMES né la FENS sono terapie valide e comprovate per trattare la spasticità nei pazienti colpiti da ictus<sup>107,139-143</sup>. Tuttavia, come vedremo nel prossimo capitolo, una delle osservazioni più interessanti emersa dall'applicazione dell'ES nei pazienti colpiti da ictus è la possibilità che questa terapia possa incidere sui processi di neuroplasticità, aiutando il SNC a mantenere le cellule non lese e a sostenere il meccanismo di compensazione esercitato da altre aree cerebrali dopo un episodio ischemico verificatosi nel cervello.

**Figura 6.** Forest plot che mostrano le portate dei singoli effetti degli studi 15 (A) e 14 (B) basati rispettivamente sul danno e sulle limitazioni delle attività. *Modificato da Cauraugh et al., 2010*

## Pagina 28: Il protocollo Inerventions

I dati riguardanti gli effetti terapeutici dell'ES nel trattamento della spasticità associata alla CP, all'ictus e a SCI sono inconfutabili. Ciò nonostante, una riduzione della spasticità è stata osservata anche in tutti i possibili trattamenti qui descritti. La questione rimane negli effetti di questi trattamenti nella funzione dei muscoli e del miglioramento della qualità della vita dopo l'avvio dei

trattamenti. **Uno dei principali vantaggi della terapia con ES rispetto alle altre modalità terapeutiche è che non vi è blocco o perdita di funzione quando il muscolo o i nervi vengono stimolati elettricamente.** In altre parole, la stimolazione elettrica usa i neuroni e i circuiti spinali già presenti nel corpo per migliorare la funzione dei muscoli e ridurre la spasticità. Ciò offre un'altra interessante e intrigante possibilità: la neuroplasticità.

In questo capitolo ci concentreremo su due caratteristiche esclusive presenti nella terapia di ES rispetto ad altri trattamenti disponibili ai pazienti con spasticità derivante da UMNS: l'inibizione reciproca e la neuroplasticità nei circuiti spinali e corticali provocate dall'attivazione dei circuiti periferici e spinali.

*Inibizione reciproca:* è stato descritto come meccanismo plausibile di riduzione della spasticità basato sulla disattivazione del muscolo antagonista (spastico) mediante l'attivazione del muscolo agonista<sup>144-146</sup>. L'idea dell'inibizione reciproca come causa alla base dell'ES è nata da rapporti precedenti che hanno descritto il miglioramento della deambulazione e altre funzioni muscolari dopo l'allenamento, facendo nascere l'ipotesi che il feedback sensoriale sia un fattore critico per allenare le reti locomotorie spinali<sup>147,148</sup>, inoltre è stata dimostrata l'inibizione reciproca degli afferenti nella modulazione dinamica durante i movimenti volontari<sup>149,150</sup>. Tenendo tutto questo in considerazione vi sono prove concrete del fatto che l'attivazione dei circuiti neuronali esistenti a seguito di lesione o danno possa contribuire al recupero e al miglioramento delle facoltà motorie. La terapia con ES si basa "sull'allenamento" della rete del midollo spinale. Così come l'allenamento fisico aiuta nella riabilitazione, la stimolazione elettrica di questi stessi circuiti neuronali dà luogo a un allenamento efficiente delle sinapsi e delle funzioni neuronali a livello spinale e sub-spinale.

**Come abbiamo mostrato nella prima parte di questo documento, questa attività neuronale ai livelli spinali potrebbe anche interessare livelli più alti del sistema motorio, e poiché non si tratta di un sistema isolato, ma invia segnali alla corteccia motoria e sensoriale, è plausibile pensare alla possibilità di un effetto a livello cerebrale e ai tratti di comunicazione ascendenti e discendenti tra cervello e midollo spinale.**

*Neuroplasticità:* La stimolazione con ES rappresenta una terapia di "allenamento neuronale"; diversamente da altre forme di terapia, l'ES non inibisce il segnale neuronale a nessun livello come invece fa il Baclofen (inibizione di tutti i neuroni nel midollo spinale) o le tossine botuliniche (inibizione del rilascio di Ach al muscolo, arrestando quindi il segnale di contrazione) o arrestando il processo di invio di segnali come l'SDR. Pertanto l'ES funziona in modo totalmente diverso rispetto ad altre terapie, facilitando le sinapsi di tutti i neuroni coinvolti nei circuiti spinali (si veda la Figura 7). Questa attivazione neuronale aiuta i neuroni a mantenere attive e funzionanti le loro sinapsi e tutti gli elementi coinvolti nella trasmissione sinaptica, inoltre questa attività invia segnali alla corteccia dove la plasticità è stata dimostrata a seguito del feedback moto-sensoriale dai muscoli e dal midollo spinale<sup>151-153</sup>, inoltre, è stato ipotizzato che questo "allenamento neuronale" sia responsabile di una possibile plasticità a livelli spinali aumentando i segnali di feedback inviati alle strutture più alte del sistema nervoso<sup>154</sup>.

**Figura 7.** Meccanismo di feedback esercitato dal metodo *Inerventions*. Prove derivanti dalla scienza di base dimostrano che il sistema nervoso centrale dopo una lesione è malleabile e può apprendere. Dopo un danno o una lesione nei centri motori superiori, il controllo del movimento di riflesso risulta molto danneggiato, causando spasticità (freccie e testo in rosso). Usando l'ES nei muscoli, vengono inviati segnali al midollo spinale e al cervello, contribuendo a questa neuroplasticità dipendente dall'attività, a supporto dell'idea di un modello di compensazione, dove i centri motori superiori potrebbero rimodellare le proprie connessioni e influenzare il controllo dei riflessi, grazie alle informazioni inviate dal meccanismo di riflesso, chiudendo in questo modo il circuito della plasticità.

testo della figura 7: **Danno – Nessun controllo dai centri sovraspinali sui movimenti muscolo-scheletrici – Muscolo spastico (iperattività dei motoneuroni)**

Riorganizzazione dei circuiti neuronali, meccanismo di compensazione

1. Inibizione dei motoneuroni che eccitano il muscolo spastico.

2. Informazioni sensoriali reinviati al cervello.

Attivazione delle fibre sensoriali afferenti

Elettrostimolazione del muscolo esteso

## Riepilogo

Il metodo *Inerventions* si basa sull'applicazione di stimoli elettrici ai muscoli per facilitare il processo di inibizione reciproca attivato in modo naturale dal sistema nervoso a livello del midollo spinale. Come discusso precedentemente, **l'ES è un metodo efficace, non invasivo, praticabile e relativamente economico che aiuta il corpo ad "allenare i circuiti neuronali" per ridurre la spasticità.** Riepilogando tutti gli articoli e i rapporti di ricerca qui presentati, non esiste un metodo infallibile, ma questi metodi devono essere considerati in base al tipo di patologia, esito, tipo di paziente, grado e gravità dei sintomi. Tutti gli altri metodi qui citati si sono altresì dimostrati utili nel contrastare la spasticità e molti autori hanno sostenuto un approccio terapeutico basato sulla combinazione di due o perfino tre di questi metodi che potrebbero potenziare gli effetti e comportare esiti migliori e più rapidi nella terapia contro la spasticità. Ciò nonostante **l'ES è l'unico metodo disponibile ad oggi in grado di promuovere un "allenamento" a diversi livelli** (contrazione muscolare, sinapsi neuronale, informazioni, trasmissione...) e rendere possibile ...

*...l'utilizzo delle risorse del corpo come strumento contro la spasticità.*