

SOSTEGNO TEORICO ALLE APPLICAZIONI CLINICHE DELLA TUTA MOLLII

Gaia Valentina Pennati, MD, PhD student at Karolinska Institutet, Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Division of Rehabilitation Medicine

Traduzione italiana a cura di Manuela Martini – manuela@italway.it

Introduzione

Le informazioni sensoriali provenienti dai recettori di muscoli e tendini (ad es. posizione di testa, busto o arti da sensori propriocettivi) e della pelle (da sensori tattili, di pressione, di temperatura e del dolore) sono essenziali sia per i movimenti volontari che per quelli mediati da riflessi (1). Esiste una vasta letteratura che dimostra che la terapia volta a modulare un tale input sensoriale dopo una lesione può ridurre l'attività muscolare involontaria, facilitando l'attività muscolare volontaria, e ridurre il dolore che può interferire con la funzione motoria. Questo è alla base del concetto della tuta Mollii. Le esperienze fatte con le applicazioni cliniche della tuta Mollii indicano che il metodo Mollii può avere un impatto sia sulla spasticità che su altre componenti della sindrome del motoneurone superiore (UMNS), su fenomeni distonici e sul dolore. Sono in corso studi volti ad affinare l'applicazione di Mollii.

L'elettrostimolazione con il metodo Mollii

Il metodo Mollii è un approccio innovativo per l'elettrostimolazione non invasiva che consente la stimolazione per mezzo di più elettrodi inseriti in una tuta (Fig. 1). La tuta Mollii è stata inizialmente progettata per ridurre la spasticità invalidante e migliorare la funzione motoria nei soggetti con lesione al sistema nervoso centrale, ma può anche ridurre varie forme di distonia e dolore. Il meccanismo di azione principale suggerito per ridurre la spasticità si riferisce all'inibizione reciproca provocata stimolando l'antagonista di un muscolo spastico come sarà descritto più avanti. Tuttavia, altri meccanismi correlati a un'ampia gamma di input sensoriali



Figure 1. The Mollii

possono giocare un ruolo sui risultati in caso di spasticità, distonia e dolore (vedi più avanti) che

Per informazioni sulla Tuta Mollii in Italia:

NEUROTUTE – Reggio Emilia – www.neurotute.it – info@neurotute.it – 340 2294963

possono verificarsi contemporaneamente in un soggetto. Pertanto, mentre alcuni effetti del trattamento con la tuta Mollii sono legati a un meccanismo fisiopatologico ben definito, che consente una struttura standardizzata della stimolazione, altri effetti possono dipendere da svariati meccanismi complessi e interagenti, e gli approcci terapeutici si basano sull'esperienza clinica e su un programma individuale.

Paresi centrale e sindrome del motoneurone superiore

Con l'espressione "paresi centrale" ci si riferisce a un output alterato del sistema nervoso centrale diretto ai muscoli nel tentativo di generare forza o movimento. La paresi centrale è causata da una lesione nel cervello o nel midollo spinale che colpisce le connessioni tra la corteccia motoria nel cervello e i motoneuroni inferiori nel midollo spinale. È spesso associata a spasticità e ad altri fenomeni, e spesso viene definita come "sindrome del motoneurone superiore" (2).

La sindrome del motoneurone superiore (UMNS) è definita come una serie di segni e sintomi di 1) attività muscolare involontaria, come spasticità, co-contrazione spastica, movimenti associati e distonia spastica, definiti come "componenti positivi", e 2) controllo volontario alterato dei movimenti, come ridotta forza muscolare, coordinazione dei movimenti e destrezza, definiti come "componenti negativi". L'UMNS è spesso presente in pazienti colpiti da ictus, paralisi cerebrale, lesione cerebrale traumatica, lesione al midollo spinale e sclerosi multipla. Altri segni al momento dell'esame possono essere riflessi di contrazione cutanea esagerati (flessore, dolore) e il segno di Babinski.

Spasticità

La spasticità viene comunemente definita come un disturbo motorio caratterizzato da un aumento del riflesso di stiramento tonico dipendente dalla velocità (tono muscolare) con spasmi tendinei esagerati, derivanti da ipereccitabilità dei riflessi da stiramento (miotatici) come una componente della sindrome del motoneurone superiore (UMNS) (3, 4).

Oltre alla spasticità propriamente detta, altre componenti "positive" della UMNS sono spesso incluse in una più ampia definizione di spasticità (5). Specificatamente, "distonia spastica", che si riferisce a posizioni anomale, ad es. della mano o del piede, è un fenomeno che si osserva comunemente in pazienti con paresi moderata o grave causata da continua attivazione involontaria di un muscolo spastico. Può essere associata a dolore e contrattura e causare una significativa disabilità (6).

Valutazione della spasticità

Molto spesso la spasticità viene valutata con un allungamento passivo standardizzato dei muscoli spastici e viene quantificata utilizzando la scala Ashworth (7). Si tratta di una scala ordinale, che ha una certa affidabilità documentata, ma anche alcune limitazioni generalmente riconosciute (8, 9). Si noti che non consente una valutazione separata dell'aumentata resistenza dovuta a spasticità o a rigidità dei tessuti. Per separare queste componenti di maggiore resistenza possono essere impiegati metodi neurofisiologici, che però non sono di facile applicazione nella routine clinica (10–12). Un Nuovo metodo, il metodo NeuroFlexor (13–15), consente la separazione e la quantificazione della spasticità effettiva, ovvero la componente neurale/del riflesso, e dei componenti meccanici della resistenza, ovvero componenti viscoelastici/ tessuti molli, ed è stata introdotta nella valutazione del trattamento con Mollii. Quando si valuta l'iperattività muscolare nella paresi spastica, è importante considerare la variazione potenziale correlata a fattori interni ed esterni e standardizzare la valutazione relativamente all'ora del giorno, al livello di stress, alla temperatura esterna e a qualsiasi fattore nocicettivo. Inoltre, la misurazione della spasticità effettuata solo a riposo non fornisce informazioni sul suo impatto potenziale durante i movimenti.

Col tempo, sia segni negativi che positivi della UMNS possono indurre variazioni significative nella composizione muscolare, con accorciamento dei muscoli e limitazione dell'ampiezza di movimento (16). Poi le articolazioni possono diventare completamente immobili e i movimenti dolorosi. La spasticità e le alterazioni del tessuto molle possono interagire in un modo che può aumentare la spasticità. Inoltre, le alterazioni dei tessuti molli possono causare una maggiore resistenza all'allungamento passivo che imita la resistenza a causa della spasticità e quindi interferire con la valutazione della spasticità.

Elettrostimolazione nel trattamento della spasticità

L'elettrostimolazione con l'utilizzo di elettrodi superficiali è un metodo terapeutico non invasivo usato in pazienti con lesione del motoneurone superiore allo scopo di migliorare il controllo motorio volontario aumentando la forza muscolare, riducendo la spasticità e il dolore e aumentando l'ampiezza di movimento passivo (17, 18).

I metodi applicati includono la stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES), la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) e l'elettrostimolazione funzionale (FES). Il termine FES si riferisce al processo che consiste nel combinare la stimolazione a un'attività funzionale. In letteratura vi sono evidenze significative che l'elettrostimolazione provocata, o in

aggiunta a movimenti attivati volontariamente, può essere più efficace rispetto alla stimolazione non provocata nel migliorare il recupero motorio se si aggiunge una componente cognitiva (19, 20).

Nella pratica clinica, l'elettrostimolazione può essere applicata direttamente sui muscoli paretici per migliorarne la funzione, o su muscoli antagonisti per ridurre la spasticità dei corrispondenti muscoli agonisti per inibizione reciproca (si veda più avanti) in soggetti con lesioni al sistema nervoso centrale. I meccanismi suggeriti con cui l'elettrostimolazione può ridurre la spasticità includono il potenziamento dei segnali inibitori spinali (per inibizione reciproca disinaptica Ia e inibizione presinaptica Ia dei motoneuroni alfa) dai gruppi muscolari o nervi stimolati ai gruppi muscolari o nervi reciproci (21). È stato osservato che gli effetti sui riflessi spinali sono dipendenti dalla frequenza. Inoltre, le variazioni della neuroplasticità nei circuiti del midollo spinale possono essere indotte e giocano un ruolo sugli effetti terapeutici dell'elettrostimolazione (22).

La letteratura riporta un'ampia varietà di strategie terapeutiche in termini di parametri di stimolazione, inclusa la frequenza, l'intensità/ampiezza, il ciclo di lavoro, ampiezza/durata della pulsazione e schema, oltre a metodi per la stimolazione e la durata del trattamento. Le applicazioni di diversi setting di stimolazione evocano risposte diverse (17, 19). La stimolazione con corrente a bassa intensità genera un input sensoriale senza alcuna risposta motoria ed è spesso usata per il trattamento del dolore e della spasticità, mentre una stimolazione con corrente a intensità abbastanza elevata da eccedere la soglia motoria evoca contrazioni muscolari e può migliorare la funzione muscolare.

Si noti che aumentando l'intensità della corrente si aumenta la forza della contrazione muscolare, ma aumenta anche il rischio di effetti collaterali, quali dolore e irritazione cutanea. Non esiste alcuna raccomandazione specifica per i parametri dell'elettrostimolazione, ma l'applicazione deve essere personalizzata per gli obiettivi terapeutici (17). La frequenza si riferisce al numero di pulsazioni al secondo durante la stimolazione, e varia in un intervallo compreso fra 20 e 50 Hz per la stimolazione motoria, e 1,7 e 100 Hz per la stimolazione sub-motoria. Per la stimolazione motoria si preferisce una forma d'onda bifasica, mentre per la stimolazione sub-motoria si applicano stimoli mono o bifasici. La durata della pulsazione varia in un intervallo compreso fra 0,2 e 0,5 ms per la stimolazione motoria, e tra 0,1 e 0,3 ms per la stimolazione sub-motoria. Le pulsazioni cicliche vengono solitamente descritte dal rapporto tra ON e OFF; nelle applicazioni cliniche vengono usati rapporti di 1:1 – 1:10. Infine, l'effetto di una corrente elettrica sul tessuto sottostante è altamente correlato alla dimensione dell'elettrodo. Gli elettrodi di 5 x 5 e 5 x 9 cm sono adeguati a seconda della grandezza del muscolo, mentre un diametro di 2,5–3 cm è adatto per

stimolare direttamente un nervo. Inoltre, devono essere considerati il posizionamento degli elettrodi e la conducibilità dell'interfaccia pelle-elettrodo.

Il metodo Mollii usa basse frequenze e basse intensità che evocano un input sensoriale ma che non provocano direttamente le contrazioni muscolari.

La selezione dei parametri di stimolazione influenza la percezione/il comfort della stimolazione, oltre alla sicurezza. Inoltre, la stimolazione elettrica può indurre affaticamento neuromuscolare alterando il normale ordine di reclutamento dell'unità motoria (18). Pertanto, è essenziale una buona adesione alla terapia del paziente affinché il trattamento possa riuscire, e richiede l'ottimizzazione dei parametri di stimolazione.

Inibizione reciproca

I movimenti di un'articolazione sono controllati da muscoli opposti, ad es. gli estensori e i flessori, che devono lavorare in sincronia per generale movimenti fluidi. L'inibizione reciproca si riferisce alla disattivazione di un muscolo antagonista in risposta a un input sensoriale Ia da un agonista in contrazione, ed è mediata da interneuroni inibitori Ia nel midollo spinale (Fig. 2). Pertanto, quando un muscolo agonista è attivo, il gruppo muscolare opposto (antagonista) viene inibito per impedire che si attivi contro la contrazione del muscolo agonista. L'inibizione reciproca svolge un ruolo fondamentale per la normale realizzazione dei movimenti e può essere utilizzata per ridurre la spasticità, oltre ad altre iperattività muscolari indesiderate, e per migliorare l'attivazione muscolare volontaria e il controllo del movimento.

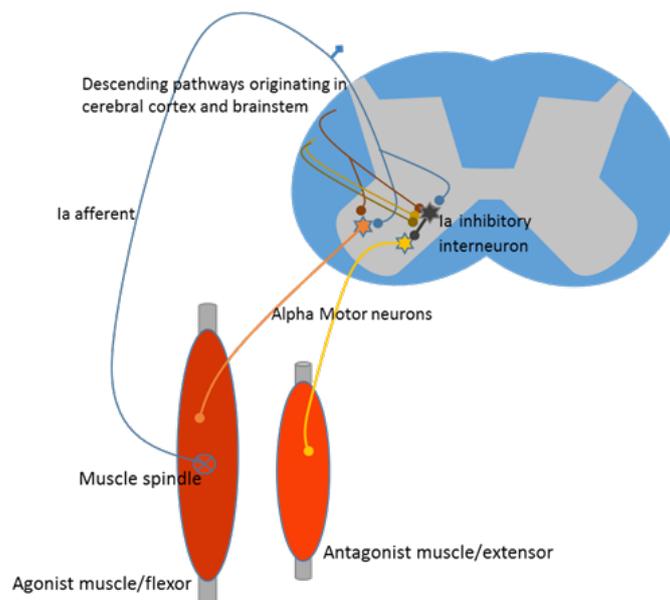


Figura 2. Inibizione reciproca. Quando un muscolo (ad es. un flessore del gomito) viene allungato, ciò richiama un input sensoriale dai fusi muscolari che attraversano le fibre nervose afferenti (fibre sensoriali dal grande

diametro, chiamate afferenti Ia) in contatto diretto con i motoneuroni inferiori nel midollo spinale, e provoca impulsi nelle fibre nervose efferenti che attivano lo stesso muscolo e causano una contrazione muscolare riflessa (il riflesso di stiramento). In parallelo, l'input sensoriale inibisce inoltre i muscoli antagonisti (in questo caso il muscolo estensore del gomito) per attivazione degli interneuroni spinali nello stesso segmento spinale: inibizione reciproca. Questo meccanismo può essere utilizzato per ridurre la spasticità, ad es. in un muscolo flessore del gomito per elettrostimolazione delle fibre nervose afferenti del muscolo estensore del gomito opposto che attiva gli interneuroni Ia inibitori e riduce l'eccitabilità del motoneurone del muscolo flessore. Illustrazione adattata da *Principles of Neural Science*, quinta edizione (Fig 35-5, pag. 798), di Kandel ER, et al. 2013.

Applicazione della tuta Mollii nella spasticità

Il meccanismo principale oggetto dell'approccio di Mollii per il trattamento della spasticità è l'attivazione del percorso disinaptico inibitorio Ia reciproco illustrato nella Fig. 3. Il rilassamento del muscolo agonista è ottenuto tramite elettrostimolazione dell'antagonista, aumentando la contrazione dell'agonista e i movimenti volontari.

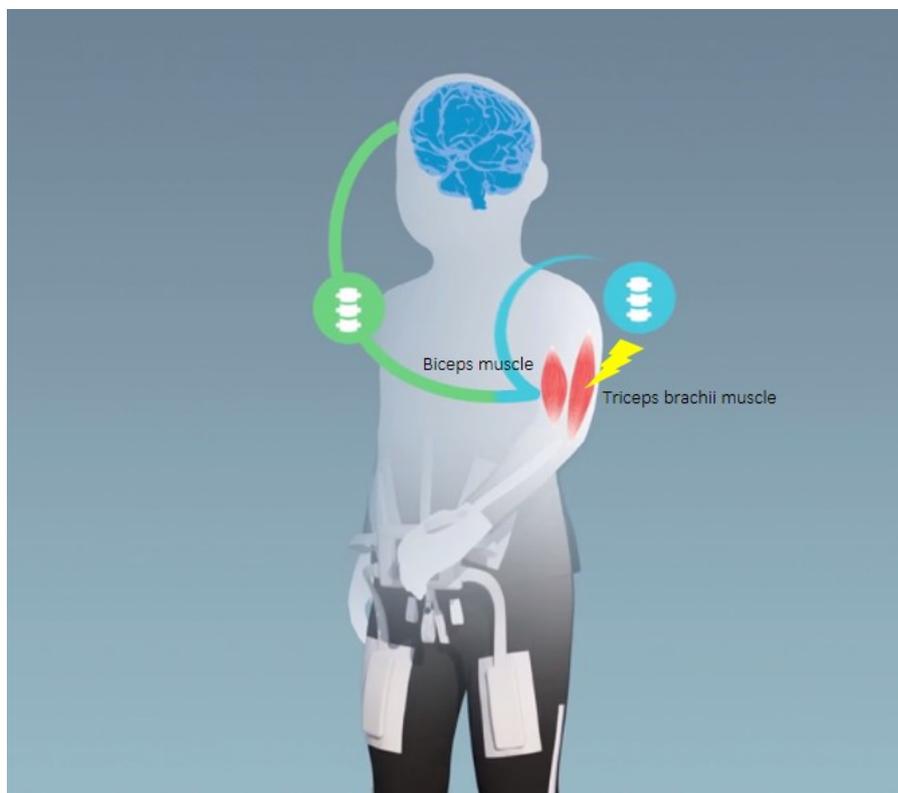


Figura 3. Esempio di posizione del flessorio spastico/distonico del braccio. L'elettrostimolazione è applicata sull'antagonista (muscolo tricipite brachiale) dei bicipiti per rilassare reciprocamente il flessore agonista spastico del gomito. Un approccio simile per l'elettrostimolazione terapeutica può essere applicato a tutti gli arti e alle parti del corpo in cui è presente spasticità. Immagine video adattata da *Stora Designpriset: Invention Mollii Suit*, disponibile su: <https://vimeo.com/126102361>.

Distonia

La distonia è un disturbo invalidante caratterizzato da contrazioni muscolari sostenute o intermittenti che causano movimenti involontari e/o posture anomale (23, 24). La distonia può essere classificata clinicamente in base a età di esordio, distribuzione corporea, schema temporale e caratteristiche associate (23). Anatomicamente, può essere focale (una parte del corpo interessata, ad es. una mano), segmentale (due o più parti del corpo contigue), multifocale (due o più parti del corpo non contigue) o generalizzata. La distonia può essere anche isolata, combinata ad un altro disturbo del movimento o associata ad altre manifestazioni neurologiche o sistemiche (definite come distonia complessa). Il termine “distonia focale” può riferirsi sia a specifiche malattie del movimento indipendenti, ad es. distonia cervicale o torcicollo (una distonia focale che interessa i muscoli del collo) che a segni distonici focali presenti in altri disturbi, come la distonia spastica della mano o del piede che insorge a seguito di ictus.

La classificazione eziologica della distonia considera invece l'evidenza della patologia del sistema nervoso, se la distonia è ereditata o acquisita e se la causa alla base è nota (idiopatica) o ignota. Il termine “distonia primaria” si riferisce a casi senza lesioni degenerative o strutturali al sistema nervoso, mentre la “distonia secondaria” è derivata da una vasta gamma di casi, compresi mutazioni genetiche, lesione cerebrale perinatale (paralisi cerebrale distonica), lesione cerebrale vascolare o traumatica, infezioni e reazioni a determinati farmaci.

Il meccanismo neurale alla base della distonia interessa molte regioni del sistema nervoso centrale. I gangli basali giocano un ruolo chiave in molti disturbi del movimento, e sebbene il ruolo della funzione sensoriale nella distonia sia lontano dall'essere compreso, l'input sensoriale propriocettivo svolge una parte fondamentale nella generazione e coordinazione dei movimenti (25).

Paralisi cerebrale distonica

La distonia nella paralisi cerebrale (PC) si presenta con vari schemi di postura anomala e movimenti involontari (26). La CP distonica è il secondo tipo di paralisi cerebrale più comune, dopo le forme spastiche, presentandosi in un paziente su sei con PC (27, 28). Anche se tipicamente correlata a una funzione disturbata nelle reti dei gangli basali, la fisiopatologia di questo disturbo del movimento è ancora largamente sconosciuta, e le strategie di riabilitazione sono tipicamente multidisciplinari, compresi farmaci per via orale e interventi di neuromodulazione.

L'applicazione di Mollii per la distonia

Prove di trattamento con la tuta Mollii possono essere rilevanti sia per la distonia focale e segmentale che per quella generale, sebbene siano necessari studi clinici controllati. Le esperienze

Per informazioni sulla Tuta Mollii in Italia:

NEUROTUTE – Reggio Emilia – www.neurotute.it – info@neurotute.it – 340 2294963

cliniche suggeriscono che la tuta Mollii può ridurre i sintomi distonici e il mantenimento di una postura corporea ottimale. L'input sensoriale fornito sia dall'elettrostimolazione che dalla tuta stessa può anche avere un impatto sulla consapevolezza propriocettiva, che è essenziale non solo per il controllo motorio nell'attività dinamica, ma anche per mantenere il controllo della posizione e dell'equilibrio. La coordinazione dei movimenti (ad es. il fatto che l'attività muscolare attorno all'articolazione della spalla sia coordinata con l'attività muscolare attorno al gomito per svolgere un movimento che permette di raggiungere un oggetto) può essere anche disturbata dalla presenza concomitante di atassia e può essere ridotta dal trattamento con Mollii, si veda la Fig. 4.

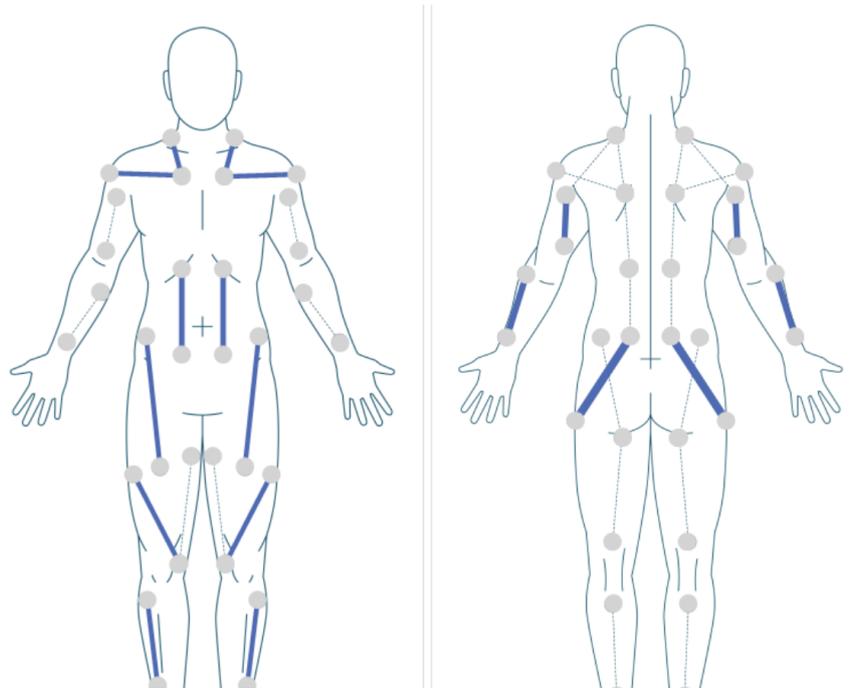


Figura 4. Esempio stimolazione tramite la tuta Mollii per sintomi distonici. Per un'adeguata elettrostimolazione deve essere considerata un'ampia eterogeneità interindividuale (ad es. nella paralisi cerebrale (PC) mista che si verifica quando un soggetto presenta tratti di paralisi cerebrale spastica, atetoide e atassica, e che rappresenta il 10% dei casi totali di CP).

Dolore

Sia il dolore di origine neuropatica che di origine nocicettiva è un sintomo comune nei pazienti con lesione al sistema nervoso centrale, e può contribuire a una ridotta qualità della vita (29, 30). Il dolore neuropatico è causato da danno o disfunzione del sistema nervoso, mentre il dolore nocicettivo è causato da danno del tessuto non neurale, o muscoloscheletrico dovuto all'osso, all'articolazione, a trauma muscolare o infiammazione, instabilità meccanica o spasmo muscolare.

La stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS) è un trattamento non farmacologico e non invasivo comunemente usato per il dolore di varie eziologie (31–33). La TENS può ridurre il dolore

Per informazioni sulla Tuta Mollii in Italia:

NEUROTUTE – Reggio Emilia – www.neurotute.it – info@neurotute.it – 340 2294963

attraverso meccanismi sia centrali che periferici. Nel sistema nervoso centrale, l'attivazione di oppioidi, GABA, serotonina e recettori muscarinici indotta dalla TENS può ridurre l'attività dei corni dorsali dei neuroni correlata al dolore (34). Nei nervi periferici, i recettori oppioidi e i recettori noradrenergici α -2 sono coinvolti nell'analgesia indotta dalla TENS nel punto della stimolazione.

I fattori coinvolti nell'effetto analgesico della TENS includono intensità e frequenza della stimolazione e il posizionamento di elettrodi. La TENS può essere applicata con basse (< 10 Hz) o alte frequenze (> 50 Hz). Come sottolineato in precedenza, il metodo Mollii usa basse frequenze e basse intensità che richiamano un input sensoriale ma non provocano direttamente la contrazione muscolare. "L'intensità sensoriale" può essere percepita come una chiara sensazione di formicolio senza dolore o contrazione motoria. Frequenze diverse attivano diversi recettori oppioidi per produrre analgesia e hanno mostrato un effetto analgesico specificatamente quando vengono applicate a intensità forte e non dolorosa. In particolare, la TENS a bassa frequenza attiva i recettori μ -oppioidi nel midollo spinale e nel tronco encefalico, causando una ridotta sensazione del dolore. Le concentrazioni di serotonina spinale aumentano altresì durante e subito dopo il trattamento con TENS a bassa frequenza (35, 36). I punti stimolati non sono cruciali per ottenere questo effetto, mentre il numero di elettrodi applicati è importante per l'aumento della serotonina spinale. Con l'elettrostimolazione a bassa frequenza è stato riferito anche l'aumento delle endorfine beta e met-enkephalin.

Teoria del dolore "gate control" (teoria del cancello)

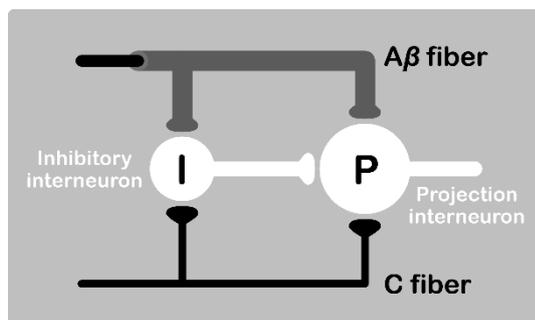


Figure 5. Gate control theory of pain

Sulla base del diametro assonale e della velocità di conduzione, le fibre nervose possono essere classificate in tre tipi: A (con sottogruppi), B e C (37). Le fibre A β sono più grandi e hanno una più elevata conduzione della velocità se confrontate con le fibre A-delta e con le fibre C, e conducono impulsi nervosi afferenti correlati alla sensazione del tatto e della

pressione al sistema nervoso centrale. Le fibre A-delta e le fibre C invece conducono i segnali del dolore. Le fibre A-delta sono più veloci delle fibre C e conducono impulsi nervosi afferenti che evocano il dolore pungente, mentre le più lente fibre C conducono impulsi nervosi che evocano il dolore diffuso.

Secondo la teoria del cancello relativa al dolore, postulata da Melzack e Wall nel 1965 (38), una funzione "cancello", che consiste di sinapsi eccitatorie e inibitorie nel corno dorsale del midollo spinale, può regolare la trasmissione degli stimoli del dolore ascendendo i tratti spinali fino al

cervello. Questo cancello può essere aperto da stimoli nocicettivi condotti negli afferenti del dolore e può essere chiuso da stimoli non dolorosi (ad es. tatto, pressione e correnti elettriche) che eccitano gli afferenti periferici di grande diametro a bassa soglia. Pertanto, livelli bassi di elettrostimolazione che attivano selettivamente fibre nervose non dolorose afferenti (fibre A β), possono interrompere la trasmissione degli impulsi dolorosi al cervello, e quindi ridurre il dolore.

Anche se ulteriori studi hanno dimostrato che le interazioni tattili nocicettive nel midollo spinale non sono l'unico meccanismo coinvolto nell'elaborazione dei segnali nocicettivi (il che include anche il tronco encefalico e i livelli superiori), il modello ha ispirato nuovi approcci di trattamento, come la TENS (39).

Applicazione di Mollii per il dolore

La programmazione di Mollii deve essere principalmente eseguita per mirare qualsiasi disturbo del movimento presente ma, come indicato precedentemente, si può anche pensare di aggiungere altri punti di elettrodi attivi per approssimare il dolore. La stimolazione a bassa intensità che non interferisce con l'attivazione/disattivazione dei sintomi motori, può essere aggiunta in più punti se il dolore è il principale fattore del disturbo.

Traduzione italiana a cura di Manuela Martini – manuela@italway.it

References

1. Bolognini N, Russo C, Edwards DJ. The sensory side of post-stroke motor rehabilitation. *Restor Neurol Neurosci*. 2016 Apr 11;34(4):571-86. doi: 10.3233/RNN-150606.
2. Barnes MP and Johnson GR, Eds. Upper motor neurone syndrome and spasticity clinical management and neurophysiology (2nd Edition). Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
3. Lance JW. Spasticity: disordered motor control. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. *Symposium Synopsis*. 4th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980: p. 485-94.
4. van den Noort JC. European consensus on the concepts and measurement of the pathophysiological neuromuscular responses to passive muscle stretch. *Eur J Neurol*. 2017 Jul;24(7):981-e38. doi: 10.1111/ene.13322. Epub 2017 May 29
5. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and Rehabilitation* 2005; 27: 2–6.
6. Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *Int J Stroke*. 2011 Feb;6(1):42-6. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00539.x.
7. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206-7.
8. Pandyan AD, Price CI, Rodgers H, Barnes MP, Johnson GR. Biomechanical examination of a commonly used measure of spasticity. *Clinical Biomechanics* 2001; 16:859–865.
9. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):46-52. doi: 10.1136/jnnp.2009.177071.
10. Ada L, O'Dwyer N, O'Neill E. Relation between spasticity, weakness and contracture of the elbow flexors and upper limb activity after stroke: an observational study. *Disabil Rehabil*. 2006 Jul 15-30;28(13-14):891-7.
11. Malhotra S, Pandyan AD, Rosewilliam S, Roffe C, Hermens H. Spasticity and contractures at the wrist after stroke: time course of development and their association with functional recovery of the upper limb. *Clin Rehabil*. 2011 Feb;25(2):184-91. doi: 10.1177/0269215510381620. Epub 2010 Oct 4.
12. Mirbagheri MM, Lilaonitkul T, Rymer WZ. Prediction of natural history of neuromuscular properties after stroke using Fugl-Meyer scores at 1 month. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Jun;25(5):458-68. doi: 10.1177/1545968310390222. Epub 2011 Feb 8.
13. Lindberg PG, Gäverth J, Islam M, Fagergren A, Borg J, Forssberg H. Validation of a New Biomechanical Model to Measure Muscle Tone in Spastic Muscles. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(7):617-25. doi:10.1177/1545968311403494.
14. Gäverth J, Sandgren M, Lindberg PG, Forssberg H, Eliasson AC. Test-retest and inter-rater reliability of a method to measure wrist and finger spasticity. *J Rehabil Med*. 2013;45(7):630-6. doi: 10.2340/16501977-1160.
15. Gäverth J, Eliasson AC, Kullander K, Borg J, Lindberg PG, Forssberg H. Sensitivity of the NeuroFlexor method to measure change in spasticity after treatment with botulinum toxin A in wrist and finger muscles. *J Rehabil Med*. 2014;46(7):629-34. doi: 10.2340/16501977-1824.
16. Sheng Li and Gerard E. Francisco. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9: 192. Published online 2015 Apr 10. doi: 10.3389/fnhum.2015.00192.
17. Schuhfried O, Crevenna R, Fialka-Moser V, Paternostro-Sluga T. Non-invasive neuromuscular electrical stimulation in patients with central nervous system lesions: an educational review. *J Rehabil Med*. 2012 Feb;44(2):99-105.
18. Doucet BM, Lam A, Griffin L. Neuromuscular Electrical Stimulation for Skeletal Muscle Function. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2012;85(2):201-215.

Per informazioni sulla Tuta Mollii in Italia:

NEUROTUTE – Reggio Emilia – www.neurotute.it – info@neurotute.it – 340 2294963

19. de Kroon JR, Ijzerman MJ, Chae J, Lankhorst GJ, Zilvold G. Relation between stimulation characteristics and clinical outcome in studies using electrical stimulation to improve motor control of the upper extremity in stroke. *J Rehabil Med*. 2005 Mar;37(2):65-74.
20. Mills PB, Dossa F. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Management of Limb Spasticity: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016 Apr;95(4):309-18.
21. Koyama S, Tanabe S, Takeda K, Sakurai H, Kanada Y. Modulation of spinal inhibitory reflexes depends on the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation in spastic stroke survivors. *Somatosens Mot Res*. 2016 Mar;33(1):8-15.
22. Motta-Oishi AA, Magalhães FH, Micolis de Azevedo F. Neuromuscular electrical stimulation for stroke rehabilitation: is spinal plasticity a possible mechanism associated with diminished spasticity? *Med Hypotheses*. 2013 Nov;81(5):784-8.
23. Klein C, Lohmann K, Marras C, et al. Hereditary Dystonia Overview. 2003 Oct 28 [Updated 2017 Jun 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1155/>
24. Pana A, Saggiu BM. Dystonia. [Updated 2017 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448144/>
25. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):100-12. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70213-8.
26. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):571-6.
27. Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):741-749. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30252-1.
28. Rice J, Skuza P, Baker F, Russo R and Fehlings D. Identification and measurement of dystonia in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Aug 8. doi: 10.1111/dmcn.13502.
29. Hagen EM, Rekand T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain and Therapy*. 2015;4(1):51-65. doi:10.1007/s40122-015-0033-y.
30. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):190-201. doi: 10.1159/000375397. Epub 2015 Mar 5.
31. Binder A, Baron R. Utility of transcutaneous electrical nerve stimulation in neurologic pain disorders. *Neurology*. 2010 Jan 12;74(2):104-5.
32. Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 15;(6):CD006142.
33. Johnson MI, Jones G. Transcutaneous electrical nerve stimulation: current status of evidence. *Pain Manag*. 2017 Jan;7(1):1-4.
34. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag*. 2014 May;4(3):197-209.
35. Sluka KA, Lisi TL, Westlund KN. Increased Release of Serotonin in the Spinal Cord During Low, But Not High, Frequency Transcutaneous Electric Nerve Stimulation in Rats With Joint Inflammation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Aug; 87(8): 1137–1140.
36. DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA. Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Hyperalgesia and Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Dec; 10(6): 492–499.
37. Standring S. *Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. (Forty-first edition). New York : Elsevier Limited, 2016.
38. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150 (3699):971–9.
39. Treede RD. Gait control mechanisms in the nociceptive system. *Pain*. 2016 Jun;157(6):1199-204.