



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ELETTROSTIMOLAZIONE: DAI PRINCIPI FISICI ALLE
APPLICAZIONI CLINICHE”**

Relatore: Prof. Antonio-Daniele Capobianco

Laureanda: Valentini Emma

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 26/09/2024

SOMMARIO

SOMMARIO	3
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1	9
Elettrofisiologia	9
1.1 Principi di stimolazione cellulare	9
1.2 Struttura del muscolo	12
1.3 Meccanismi di eccitazione e contrazione muscolare	14
1.4 Neuroni e potenziale d'azione	16
1.5 Organizzazione del sistema nervoso.....	19
CAPITOLO 2	22
Stimolazione Elettrica	22
2.1 Cenni storici	22
2.2 Tipologie di correnti usate	25
2.2.1 Corrente continua.....	26
2.2.2 Corrente alternata.....	27
2.2.3 Corrente pulsata	27
2.3 Sicurezza e controindicazione della stimolazione elettrica	29
2.4 Tipologia e configurazione degli elettrodi	32
2.5 Tecniche di stimolazione elettrica	34
CAPITOLO 3	36
Applicazioni cliniche	36
3.1 Introduzione alle applicazioni.....	36
3.2 Elettrostimolazione neuromuscolare	37
3.2.1 Meccanismo di funzionamento	37
3.2.2 Terapia riabilitativa post intervento al ginocchio	37
3.3 Elettrostimolazione epidurale.....	40
3.3.1 Meccanismo di funzionamento	40
3.3.2 Struttura del midollo spinale.....	40

3.3.3 Terapia per lesioni alla colonna	42
3.3.3.1 Elettrostimolazione epidurale e esoscheletro.....	43
3.3.3.2 I limiti dell'elettrostimolazione epidurale	44
3.3.4 Elettrostimolazione epidurale e morbo di Parkinson	45
3.3.4.1 Neuroprotesi per morbo di Parkinson	45
CAPITOLO 4	49
La neuromodulazione.....	49
4.1 Introduzione alla neuromodulazione	49
4.2 Neuromodulazione sacrale	50
4.3 Promettente proposta terapeutica per endometriosi	51
CONCLUSIONI.....	55
BIBLIOGRAFIA	56

ABSTRACT

La stimolazione elettrica è una pratica che risulta molto promettente, non solo nelle classiche applicazioni ortopediche e sportive, ma in numerosi altri campi medici. Con questo elaborato si vuole trattare dell'elettrostimolazione partendo dalla cellula, introducendo i fondamenti dell'elettrofisiologia e arrivando alle numerose applicazioni cliniche che sono state sviluppate nel tempo. In particolare la trattazione inizierà dalle basi dell'elettrofisiologia e si addentrerà sempre più andando a trattare dei meccanismi di stimolazione muscolare e neuronale. Verranno poi discusse le tipologie di correnti utilizzabili e le tecniche di stimolazione che ne derivano. Per quanto riguarda le applicazioni cliniche, saranno approfondite le tecniche di elettrostimolazione neuromuscolare e epidurale, indagandone le modalità di applicazioni, i limiti e i risultati ottenibili. Infine verrà introdotta la neuromodulazione, principalmente a livello sacrale, su cui si basa una promettente proposta terapeutica per l'endometriosi. Verrà più volte ribadito e dimostrato come l'elettrostimolazione, la cui somministrazione è minimamente invasiva, risulta essere non solo efficace, ma fare la differenza nei protocolli riabilitativi e sulla qualità di vita di persone affette da condizioni gravi.

INTRODUZIONE

L'elettrostimolazione rappresenta una tecnologia in continua evoluzione che consente di trattare oggi, con ottimi risultati una grande varietà di patologie e malattie che possono causare invalidità o le cui cure non sono ancora effettivamente efficaci, andando ad incidere sulla qualità di vita del paziente. L'elettrostimolazione è stata originariamente sviluppata come strumento per il recupero muscolare, e ancora oggi viene principalmente utilizzata e con maggior successo in ambito ortopedico-sportivo, ma ha visto una notevole crescita di interesse grazie alla varietà di patologie in cui può essere utilizzata. Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha ampliato ulteriormente la comprensione dei meccanismi fisiologici sottostanti all'elettrostimolazione portando quindi allo sviluppo di proposte terapeutiche innovative per patologie molto diverse tra loro. Questa tesi, partendo dai fondamenti dell'elettrofisiologia e dai sistemi con cui l'elettrostimolazione agisce, esplorerà diverse applicazioni dell'elettrostimolazione, sia più radicate nella medicina che più sperimentali, con l'obiettivo di fornire una visione completa su in che modo questa tecnologia possa essere integrata efficacemente nella pratica clinica. Particolare attenzione sarà dedicata alle basi su cui l'elettrostimolazione si fonda e ad alcune applicazioni più innovative.

CAPITOLO 1

Elettrofisiologia

1.1 PRINCIPI DI STIMOLAZIONE CELLULARE

L'elettrofisiologia si fonda sulla capacità delle cellule di generare e rispondere a stimoli elettrici, che sono alla base della trasmissione dell'informazione nei nervi e della stimolazione della contrazione muscolare.

I costituenti della cellula sono principalmente il nucleo e il citoplasma. In particolare il nucleo è separato dal citoplasma da una membrana nucleare e il citoplasma è diviso dal liquido circostante dalla membrana cellulare detta anche plasmatica. La membrana cellulare è una struttura sottile dello spessore di circa 7-10 nm costituita interamente da fosfolipidi, proteine, e colesterolo. I fosfolipidi presentano una testa idrofila polare e delle code idrofobiche apolari, perciò in ambiente acquoso si dispongono in doppio strato, uniti per le code. In questo modo creano una barriera che impedisce il passaggio di acqua e altre sostanze idrosolubili. [1]

Molte delle proteine presenti attraversano tutta la membrana a creare dei pori che fungono da vie specializzate per il passaggio di specifiche sostanze attraverso la membrana. I canali formati dalle suddette proteine dette trasportatrici possono essere passivi, o controllati da stimoli di varia natura ad esempio elettrici o chimici. Le proteine presenti all'interno della membrana si dividono in *proteine di trasporto*, *proteine canale* e *proteine carrier*. Si differenziano in base alla funzione, nello specifico le proteine canale contengono spazi acquosi che si estendono attraverso tutta la molecola permettendo il libero passaggio di alcuni ioni o molecole; le carrier invece si combinano prima con la sostanza da trasportare e attraverso delle modifiche nella conformazione della proteina, la sostanza viene trasportata dall'altra parte della membrana. Quest'ultime due tipologie di proteine sono altamente selettive riguardo il tipo di composti e molecole di cui veicolano il passaggio. [1]

L'attraversamento della membrana cellulare può avvenire secondo due meccanismi che si distinguono per l'utilizzo o meno di energia. Il meccanismo passivo è la *diffusione* in cui il movimento delle molecole avviene in modo casuale. La diffusione si può distinguere in *libera* nel caso sia innescata da un gradiente di concentrazione e *ionica* se causata da un campo elettrico. [2]

La diffusione libera prevede un flusso netto della sostanza dalla zona a concentrazione maggiore a quella minore.

Questo tipo di processo è descritto dalla legge di Fick:

$$J_{\alpha}(r) = -D_p \nabla C_p(r)$$

dove J_{α} è la densità del flusso ed è indipendente dal segno della carica elettrica e viene misurata in $mol(m^2 * s)$, C_p è la concentrazione della sostanza p nel punto r e D_p è il coefficiente di diffusione della sostanza p . Per cui il flusso J rappresenta il numero di particelle che attraversano una sezione dall'area unitaria nell'unità di tempo. [2]

La diffusione ionica è data invece da una distribuzione non uniforme di cariche elettriche che dà origine ad un campo elettrico per cui la densità del flusso sarà regolato dalla legge di Ohm:

$$J_e(r) = \mu_p \frac{Z_p}{|Z_p|} C_p(r) E(r) = -\mu_p \frac{Z_p}{|Z_p|} C_p \nabla \Phi(r)$$

Dove μ_p è la mobilità elettrica, Z_p è la valenza della carica della specie ionica, $E(r)$ è il campo elettrico generato dalla forza di Lorentz nel punto r , che può essere anche definito come il gradiente per potenziale elettrico in r ($\nabla \phi(r)$). [2]

Sfruttando l'equazione di Einstein che lega il coefficiente di diffusione D_p e la mobilità μ_p troviamo:

$$J_e = -D_p \frac{F}{RT} Z_p C_p \nabla \phi$$

A livello cellulare i due tipi di diffusione avvengono contemporaneamente quindi i loro effetti si sommano e sono descritti da:

$$J_p = J_{\alpha} + J_e = -D_p (\nabla C_p + \frac{Z_p F}{RT} C_p \nabla \phi)$$

Quando si instaura l'equilibrio tra i due tipi di diffusione, i due effetti si compensano per cui la corrente totale è nulla, e si forma una differenza di potenziale di membrana data dalle differenti concentrazioni delle specie ioniche dentro e fuori la cellula. Il potenziale all'equilibrio della singola specie ionica è detto *potenziale di Nernst*:

$$V_p = \phi_{int} - \phi_{ext} = -\frac{RT}{Z_p F} \ln \left(\frac{C_{p,int}}{C_{p,ext}} \right)$$

A formare il potenziale di membrana contribuiscono tutte le specie ioniche assieme e questo viene descritto dal modello a conduttanze parallele. Nel modello le porzioni di membrana prive di canali ionici possono essere considerate come dei condensatori. Difatti il doppio strato fosfolipidico si comporta come un ottimo isolante e lo si può approssimare con un condensatore a piani paralleli dello spessore di circa 10nm. Si pone per ipotesi inoltre che ogni ione abbia un comportamento indipendente dagli altri, che la corrente prodotta dal singolo ione p dipenda dal potenziale di Nernst e che il potenziale di membrana totale vada a creare un'ulteriore corrente. Considerando tutte le ipotesi una porzione di membrana può essere descritta come un generatore di tensione equivalente caratterizzato da una tensione a vuoto data dal potenziale di Nernst della singola specie ionica e da

una conduttanza interna, la quale descrive la conducibilità della porzione di membrana alla relativa specie ionica. Quindi la membrana viene rappresentata come il parallelo dei generatori equivalenti, uno per ogni specie ionica, e di un condensatore che esprime la capacità intrinseca della membrana.

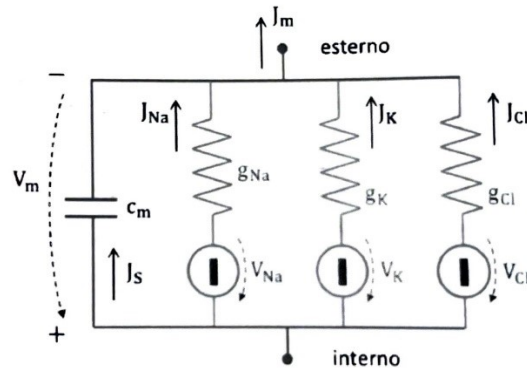


Fig.1 Circuito rappresentate il modello a conduttanze parallele

Risolvendo il circuito si trova il potenziale di equilibrio trans membrana:

$$V_m = \frac{g_{Na}V_{Na} + g_KV_K + g_{Cl}V_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}$$

Che corrisponde alla media pesata sulle conduttanze dei potenziali di Nernst delle specie ioniche più rilevanti quantitativamente, cioè il sodio, il potassio e il cloro.

Per quanto riguarda il trasporto attivo, avviene con l'uso di energia da parte della cellula. Il sistema più importante in cui si esprime è la pompa sodio potassio. La pompa sodio potassio ha il compito di mantenere l'equilibrio dinamico all'interno della cellula in quanto i processi di diffusione porterebbero gli ioni di potassio ad uscire dalla cellula e quindi alla progressiva diminuzione della loro concentrazione all'interno della cellula, mentre gli ioni sodio si accumulano all'interno. La pompa sodio potassio fa sì che le concentrazioni di sodio e potassio rimangano costanti. In particolare riesce a trasportare tramite dei canali specializzati tre ioni sodio all'esterno della cellula e due ioni potassio all'interno della cellula ogni ciclo di idrolisi di adenosintrifosfato (ATP). [2]

1.2 STRUTTURA DEL MUSCOLO

Il corpo umano è composto per circa il 50% da muscoli in particolare, per un 40 % da muscolatura scheletrica e il restante 10% da muscolatura liscia e cardiaca. [1]

Questa iniziale distinzione di tre tipi di tessuto muscolare viene fatta in quanto i muscoli scheletrici, detti anche striati date delle nette striature trasversali, non si contraggono se non in presenza di una stimolazione nervosa, non hanno connessioni anatomiche e funzionali tra le singole fibre e sono generalmente sotto il controllo della volontà; il muscolo cardiaco presenta anch'esso una striatura trasversale, ma è funzionalmente di carattere sinciziale e la sua attività può essere regolata da sistema nervoso autonomo, si contrae ritmicamente anche in assenza di innervazione esterna grazie alla presenza nel miocardio di cellule pacemaker; i muscoli lisci non presentano striature e sono i muscoli che si trovano nei visceri o ad esempio nell'occhio. [3]

In questo elaborato ci concentreremo nella trattazione dei muscoli scheletrici. Sono costituiti da numerose fibre muscolare di un diametro tra i 10 e 80nm, e possono essere denotate come le unità costitutive del sistema muscolare. Ogni fibra muscolare è una singola cellula plurinucleata che è avvolta da una membrana detta *sarcolemma*. [1]

Le fibre muscolari sono costituite a loro volta da miofibrille divisibili in singoli filamenti spessi e sottili rispettivamente di *miosina* e *actina*, nonché grosse molecole proteiche polimerizzate, responsabili del meccanismo contrattile del muscolo scheletrico. I filamenti di actina e miosina sono disposti in modo alternato, andando a formare delle bande chiare corrispondenti all'actina che vengono chiamate *bande I*, mentre le bande scure corrispondono alla miosina e sono dette *bande A*. Si possono notare inoltre delle protuberanze sporgenti dal filamento di miosina dette ponti trasversali, i quali risultano essenziali nel meccanismo di contrazione. All'estremità dei filamenti di actina è presente il disco Z che è connesso con i dischi Z delle miofibrille adiacenti, permettendo la continuità tra le miofibrille. Per cui si osserva un'alternanza di bande chiare e bande scure che conferiscono al muscolo scheletrico il caratteristico aspetto striato. La porzione di miofibrilla tra due dischi Z viene detta *sarcomero*. [3]

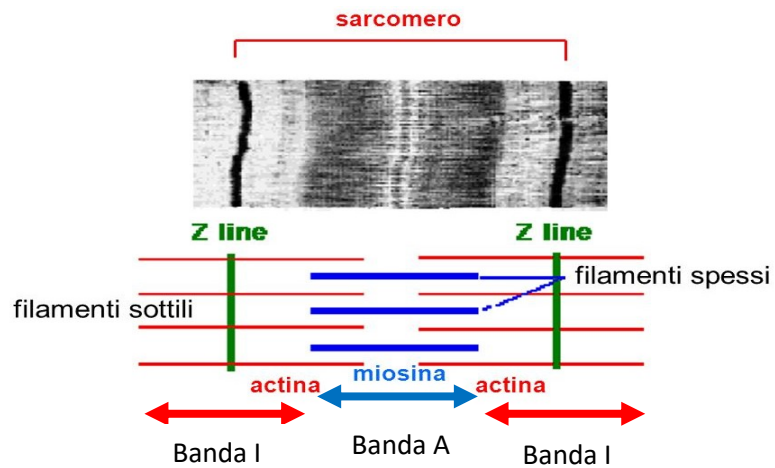


Fig.2 Schema rappresentante la disposizione dei filamenti di actina e miosina

La proteina che tiene in sede i filamenti di actina e miosina è la *titina*, cioè una molecola filamentosa e molto elastica che tiene legati actina e miosina in modo che il sarcomero si possa contrarre. Le varie miofibrille sono sospese l'una vicina all'altra e tra loro vi è un liquido intracellulare chiamato *sarcoplasma*, in cui oltre a potassio, magnesio, fosfato ed enzimi vari, sono presenti i mitocondri i quali sono deputati alla fornitura di ATP necessaria alla contrazione muscolare. [3]

1.3 MECCANISMI DI ECCITAZIONE E CONTRAZIONE MUSCOLARE

Le due funzioni principali dei muscoli scheletrici sono quelle di generare forza e movimento. Questo è possibile solo grazie alla contrazione muscolare che avviene utilizzando l'energia ricavata dall'idrolisi di ATP.

Il sistema di contrazione inizia solo con l'arrivo di un potenziale d'azione alle terminazioni delle fibre muscolari. Il potenziale proviene da un motoneurone del midollo spinale che innerva un certo numero di fibre muscolari a seconda del tipo di muscolo. L'insieme delle fibre muscolari innervate da un motoneurone è detta *unità motoria*. I muscoli piccoli che hanno bisogno di un controllo più preciso hanno unità motorie piccole, composte anche solo da 2 o 3 fibre, a differenza di muscoli più grandi che non necessitano di un controllo fine, hanno unità motorie che possono comprendere qualche centinaio di fibre. [1]

La depolarizzazione della membrana della fibra del muscolo scheletrico inizia dalla *placca motrice*, cioè una il complesso formato dalle terminazioni delle ramificazioni delle fibre nervose che si invaginano sulla superficie della fibra muscolare, restando però all'esterno della membrana plasmatica della fibra stessa. In ogni terminale assonico si trova l'acetilcolina, cioè un neurotrasmettitore che viene liberato nello spazio sinaptico, nel momento in cui l'impulso nervoso arriva alla giunzione neuromuscolare. Sulla membrana della fibra muscolare vi sono molti recettori per l'acetilcolina, formati da dei canali ionici acetilcolina-dipendenti i quali fanno aumentare la permeabilità per gli ioni positivi come potassio e calcio e in particolar modo per gli ioni sodio. L'entrata di numerosi ioni sodio porta ad una locale depolarizzazione della membrana che genera a sua volta un potenziale d'azione e che si propaga lungo la membrana del muscolo tramite i tuboli trasversi detti tuboli T. Il potenziale d'azione che attraversa i tuboli T porta all'apertura di canali per gli ioni calcio del reticolo sarcoplasmatico che rimangono aperti per pochi millisecondi. Gli ioni calcio vengono riversati nelle vicinanze delle miofibrille provocando la contrazione muscolare. Questo è il processo detto *accoppiamento eccitazione-contrazione*. [3]

Attraverso il rilascio degli ioni calcio vengono attivate le forze tra i filamenti di actina e miosina. Affinché il processo di contrazione si realizzi è necessaria anche energia che si ottiene dalla degradazione dell'adenosintrifosfato ridotto ad adenosindifosfato. Le forze generate tirano i filamenti di actina negli spazi compresi tra i filamenti di miosina tanto che le loro estremità si sovrappongono al massimo realizzando così il meccanismo di scorrimento dei filamenti. [3]

La contrazione si mantiene finché rimane alta la concentrazione degli ioni calcio nel sarcoplasma. La pompa del calcio presente a livello dei tuboli del reticolo sarcoplasmatico rimuove gli ioni calcio riportandoli all'interno del reticolo.

La regolazione della forza prodotta dal muscolo viene fatta dal cervello attraverso due meccanismi: il reclutamento e il rate coding. [4]

Il reclutamento consiste nella progressiva attivazione di un numero maggiore di assoni appartenenti ad alfa-neuroni con l'aumento del voltaggio della stimolazione. Il reclutamento segue il principio per cui le fibre muscolari più piccole vengono attivate per prime in quanto hanno un piccolo neurone motore e quindi una bassa soglia di attivazione. Per cui durante la contrazione le fibre muscolari sono reclutate in ordine di dimensione crescente. Quando la forza richiesta è bassa, ma il controllo necessario per l'azione è alto, come ad esempio per scrivere, allora vengono reclutate solo poche fibre muscolari, permettendo un controllo fine. [4]

Il rate coding consiste nel diverso range di frequenza d'attivazione delle varie unità motorie. Piccole unità motorie lavorano in un range di frequenze minore rispetto alle unità più grandi. Quindi la forza di contrazione viene controllata variando il numero di unità motorie attivate. [4]

Il reclutamento sopra descritto, dipendente dal voltaggio e dall'ampiezza di stimolazione è detto *spaziale*. Esiste un altro tipo di reclutamento detto *temporale* che dipende invece dalla frequenza di stimolazione. Il reclutamento temporale utilizza una sequenza di più stimoli che ad una certa frequenza determinano un effetto di sommazione e sovrapposizione.

Con l'aumentare della frequenza il muscolo non ha più il tempo di rilassarsi ed entra nella fase di tetanizzazione, nella quale è in grado di sviluppare una forza notevolmente maggiore rispetto a quella prodotta da stimoli singoli. [4]

Contrazioni muscolari forti e prolungate portano alla fatica muscolare che aumenta in proporzione alla diminuzione delle riserve di glicogeno del muscolo. Difatti la fatica muscolare consta nell'incapacità dei processi contrattili e metabolici di continuare a fornire le stesse prestazioni. [1]

Esistono due tipi di contrazione muscolare dette *isometrica* e *isotonica*. La contrazione isometrica è caratterizzata dall'assenza di accorciamento del muscolo nel corso della contrazione. Durante la contrazione isotonica invece, il muscolo si accorcia senza che la tensione prodotta si modifichi. [1]

Tutti i muscoli subiscono dei processi di rimodellamento in modo da adattarsi alle funzioni che gli vengono richieste. Dei muscoli vengono modificati diametro, lunghezza, forza, irrorazione sanguigna, e il tipo di fibre. Il rimodellamento può portare all'ipertrofia muscolare che si verifica con un aumento della massa muscolare o viceversa nel caso di una sua diminuzione, all'atrofia muscolare. [1]

1.4 NEURONI E POTENZIALE D'AZIONE

Il neurone è la cellula nervosa elementare e costituisce insieme alle cellule della glia la base del sistema nervoso. [3]

Il neurone è costituito da un corpo cellulare, detto anche *soma*, sede del nucleo e di altri organelli citoplasmatici i quali sono fondamentali sia per la crescita e il metabolismo della cellula stessa, sia per la produzione di neurotrasmettitori, necessari alla trasmissione sinaptica. Dal corpo cellulare si diramano dei prolungamenti che distinguiamo in dendriti e assone: i dendriti sono ramificazioni del soma che hanno il compito di ricevere il segnale proveniente da altri neuroni e trasmetterlo verso il corpo cellulare. Presentano delle protuberanze dette spine dendritiche, le quali sono sede dei siti post sinaptici della cellula. L'assone è una lunga ramificazione (in alcuni casi supera il metro), di forma cilindrica con diametro costante. Nella parte terminale vi possono essere delle ulteriori ramificazioni che nel complesso sono dette arborescenze assoniche al cui termine presentano i bottoni sinaptici. [3]

L'assone è deputato alla generazione di sinapsi e quindi alla trasmissione del segnale elettrochimico da un neurone a quello successivo. La parte dell'assone vicina al soma è ricca di canali ionici per il sodio, questo fa sì che la zona sia facilmente eccitabile e dunque è l'area in cui verrà generato il potenziale che si propagherà per l'assone. L'assone può essere ricoperto o meno dalla guaina mielinica per cui detto rispettivamente *mielinico* o *a-mielinico*. Nel caso la guaina sia presente copre l'assone a tratti. I segmenti non coperti dalla guaina sono detti nodi di Ranvier. La differenza sostanziale tra le due tipologie di assoni consta nella modalità di propagazione del potenziale d'azione che nel caso degli a-mielinici avviene lungo tutta la membrana, diversamente nei mielinici in cui la trasmissione del potenziale, detta *saltatoria*, avviene solo a livello dei nodi di Ranvier. [3]

I neuroni presentano una diversa composizione di dendriti e assoni oltre che una morfologia diversa a seconda della specializzazione funzionale della cellula. Possiamo distinguere i neuroni bipolari, nel caso siano costituiti dal corpo cellulare, un dendrite e un assone; unipolari composti da un corto prolungamento che si divide poi a T; multipolari, sono i più numerosi e presentano sia un'arborescenza assonica che dendritica. Quest'ultimi si possono dividere a loro volta in tre classi: sensitivi o afferenti cioè specializzati nella ricezione di impulsi sensoriali, motoneuroni o efferenti i quali hanno origine nel sistema nervoso centrale e hanno il compito di portare l'impulso nervoso ai tessuti effettori, e gli interneuroni i quali hanno sede nel sistema nervoso centrale e collegano le cellule nervose sensitive. [2]

I neuroni efferenti sono di due tipi: somatici o autonomi. I neuroni motori somatici sono responsabili della contrazione muscolare scheletrica, e sono situati all'interno del sistema nervoso centrale. I neuroni motori autonomi sono localizzati al di fuori del SNC, precisamente nei gangli, cioè aggregati

di corpi cellulari neuronali dislocati lungo il sistema nervoso periferico. I neuroni motori autonomi trasmettono il segnale in uscita a muscoli lisci, al muscolo cardiaco e alle ghiandole. [4]

A riposo le cellule nervose presentano un potenziale di membrana di circa -70mV dovuto principalmente alle concentrazioni ioniche di sodio e potassio all'interno ed all'esterno della cellula. Considerando il solo contributo del potassio il rapporto tra la concentrazione interna e quella esterna porta il valore del potenziale di membrana a -94mV . Andando a considerare il contributo del sodio avremo invece un potenziale di Nerst di $+61\text{mV}$. Per ottenere il valore del potenziale di membrana a riposo utilizziamo l'equazione di Goldman che tiene conto del fatto che la membrana sia altamente più permeabile agli ioni potassio rispetto che agli ioni sodio. Un'ulteriore contributo è dato dalla pompa sodio-potassio che trasportando continuamente ioni sodio verso l'esterno e ioni potassio all'interno con un rapporto 3:2 genera una carica negativa addizionale. La somma di tutti i contributi porta il potenziale di membrana ad essere di -70mV . [4]

Nel momento in cui un neurone è attraversato da una corrente di stimolazione, vi sono dei cambiamenti nelle concentrazioni ioniche intra ed extra cellulari, dovute all'attivazione di canali ionici della membrana, che portano ad un aumento del potenziale di membrana. Se lo stimolo è sufficientemente elevato, allora il cambiamento delle concentrazioni ioniche risulta importante, tanto da generare il cosiddetto *potenziale d'azione*. Il neurone attraversato dallo stimolo da inizio alla fase di depolarizzazione per cui la membrana diventa molto permeabile agli ioni sodio. Questo fenomeno è dovuto ai canali sodio voltaggio dipendenti, per cui con l'arrivo dello stimolo il potenziale di membrana si sposta verso valori meno negativi, modificando la conformazione del canale, nella condizione che viene identificata come stato attivato. Durante questo stato gli ioni sodio si riversano all'interno della cellula in quando la permeabilità della membrana ad essi aumenta dalle 500 alle 5000 volte. L'afflusso di corrente creatosi contribuisce all'innalzamento della tensione fino ad un valore massivo detto *overshoot*. [3]

Il valore alto della tensione porta all'apertura dei canali del potassio voltaggio dipendenti che bilanciano la depolarizzazione dovuta agli ioni sodio. Allo stesso tempo i canali del sodio passano allo stato inattivo e il potenziale inizia a riscendere verso i valori di riposo, inizia cioè il processo di ripolarizzazione, che grazie al contributo degli ioni potassio avviene molto velocemente, in pochi decimi di millisecondo. L'alta velocità di ripolarizzazione, porta ad una fase di iperpolarizzazione per cui la tensione di membrana scende sotto i valori di riposo, e l'equilibrio è poi ristabilito dalla pompa sodio potassio. [3]

Il potenziale d'azione che insorge localmente in un punto della membrana riesce ad eccitare le zone adiacente permettendo la propagazione del potenziale. Gli ioni positivi del sodio entrando nella membrana diffondono all'interno per alcuni millimetri in entrambe le direzioni. Le cariche positive

fanno aumentare il potenziale fino ad arrivare ad un livello soglia per lo sviluppo di un potenziale, pertanto i canali del sodio di queste nuove porzioni si aprono e il potenziale d'azione si propaga, seguendo lo stesso meccanismo per l'intera fibra nervosa. [3]

La propagazione è influenzata dalla guaina mielinica che se presente rende la propagazione molto più veloce in quanto i potenziali d'azione sorgono soltanto a livello dei nodi, come già era stato accennato in precedenza, attraverso una conduzione detta *saltatoria*, che oltre ad essere conveniente in termini di velocità, lo è anche a livello energetico, in quanto il potenziale d'azione viene generato solo a livello dei nodi, quindi il numero di ioni che attraversano la membrana sono molto inferiori rispetto alla conduzione mielinica. Perciò vi sarà un risparmio di energia nel ristabilire le concentrazioni di sodio e potassio. L'altro parametro che influenza la velocità di propagazione è il diametro del neurone: la velocità aumenta all'aumentare del diametro. [3]

Il potenziale d'azione segue il principio del tutto o nulla, cioè l'impulso può raggiungere un punto della membrana in cui non si genera una depolarizzazione sufficiente ad eccitare anche la membrana adiacente e quindi la propagazione si ferma. [3]

Dopo l'overshoot si presenta un periodo refrattario in cui un neurone non può generare un altro potenziale d'azione. Ciò dipende dal fatto che subito dopo l'inizio del potenziale d'azione i canali del sodio si inattivano e qualsiasi intensità di stimolazione non è in grado di aprire le porte di inattivazione. La possibilità di generare un potenziale d'azione viene ristabilita quando il potenziale di membrana si riavvicina a quello di riposo, in questo modo i canali del calcio aprono le porte di inattivazione. A causa del periodo refrattario i potenziali d'azione hanno una frequenza massima di ripetizione. È proprio grazie al periodo refrattario che la propagazione del potenziale avviene in una sola direzione. [3]

1.5 ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è una rete complessa che coordina le attività del corpo e risponde a stimoli interni ed esterni. A livello cellulare si compone di neuroni, cellula della glia e recettori. Le cellule della glia sono un insieme eterogeneo di cellule le quali hanno principalmente funzione di supporto ai neuroni. Si possono classificare in: *astrociti*, *microglia*, *oligodendrociti* e *cellule di Schwann*. [4]

Gli astrociti forniscono sostegno strutturale e si occupano del metabolismo dei neurotrasmettitori, la microglia elimina le sostanze di rifiuto, gli oligodendrociti formano la guaina mielina nel cervello e a livello midollare, mentre le cellule di Schwann compongono la guaina mielinica dei nervi. I recettori invece fungono da interfaccia tra il sistema nervoso e il mondo esterno, traducendo uno stimolo esterno in un segnale elettrico e si occupano inoltre dell'amplificazione di tale segnale. [4]

Possiamo dividere il sistema nervoso in due parti principali il *sistema nervoso centrale* (SNC) e il *sistema nervoso periferico* (SNP). Il sistema nervoso centrale comprende cervello e midollo spinale, mentre il sistema nervoso periferico è costituito dall'insieme dei neuroni afferenti ed efferenti. Il sistema nervoso centrale ha il compito di elaborare gli stimoli che provengono dai recettori e fornire una risposta che viene trasmessa tramite i nervi efferenti a organi, muscoli o ghiandole. In termini funzionali l'SNC si può dividere in livello spinale, cerebrale inferiore o sottocorticale e cerebrale superiore o corticale. A livello spinale vengono elaborate delle risposte come movimenti di deambulazione, spostamento di parti del corpo in modo da allontanarsi da stimoli nocivi, riflessi che permettono di mantenere la contrazione muscolare degli arti inferiori per contrastare la gravità e i riflessi che controllano i movimenti gastrointestinali, l'escrezione urinaria e la circolazione distrettuale. Del livello sottocorticale fanno parte bulbo, ponte, mesencefalo ipotalamo, talamo, cervelletto e nuclei della base. Questi sono i centri che regolano molte delle attività subconscie, come la respirazione, la pressione sanguigna, l'equilibrio e vari stati emozionali. Il livello cerebrale superiore agisce sempre in associazione a strutture inferiori, rendendo più precise le funzioni del livello sottocorticale. In generale il livello corticale contiene una vasta gamma di informazioni che sono essenziali ad esempio per i processi mentali, che il livello sottocorticale non può però elaborare da solo ma sempre in associazione con i livelli inferiori. [1]

Il sistema nervoso periferico consta dell'insieme dei gangli nervosi e dei nervi che si possono individuare all'esterno dell'encefalo e del midollo spinale. È suddivisibile in sistema nervoso *autonomo* e sistema nervoso *somatico*. Il sistema nervoso autonomo interessa gli organi interni inclusi i vasi sanguigni, stomaco, intestino, fegato, reni, vescica, organi genitali, polmoni, pupille, cuore, ghiandole digestive e alcuni processi come la salivazione e la sudorazione. Il sistema nervoso autonomo si distingue in *simpatico* e *parasimpatico*. Il sistema nervoso periferico riceve informazioni

sul corpo e sull'ambiente esterno e risponde stimolando dei processi corporei attraverso il simpatico o inibendoli solitamente attraverso il parasimpatico. In particolare il sistema simpatico si attiva per dare risposte in situazioni stressanti o di emergenza, mentre il parasimpatico controlla i processi corporei in situazioni ordinarie. Il sistema nervoso somatico è associato al controllo volontario dei movimenti attraverso l'azione dei muscoli scheletrici e all'elaborazione di informazioni sensoriali date da stimoli esterni e recepite da pelle, organi di senso, o da stimoli interni captati da enterocettori e propriocettori. [1]

CAPITOLO 2

Stimolazione Elettrica

2.1 CENNI STORICI

Anche se l'elettricità fu scoperta nel 600 a.C. dagli antichi greci, i quali sperimentarono le proprietà elettrostatiche dell'ambra strofinata che attirava verso di sé dei piccoli pezzi di paglia, già nel 100 a.C. furono utilizzate le proprietà terapeutiche delle correnti elettriche ricavate a livello naturale, come da alcuni minerali o sfruttando il pesce torpedine, per andare a curare la gotta, artriti o stati infiammatori. [4]

Fu poi nel 1660 che venne costruito il primo generatore per la produzione di elettricità statica, usato in ambito medico, per trattare paralisi e il dolore. Successivamente negli ultimi anni del 700 Galvani scoprì che la contrazione del muscolo della coscia della rana produceva elettricità, e che l'elettricità applicata al muscolo della rana, aveva la capacità di causare una contrazione. Negli anni successivi vi furono degli ulteriori scoperte in campo elettrico, Alessandro Volta riuscì a sviluppare una cella voltaica nonché il primo apparecchio in grado di produrre corrente diretta. Dalla scoperta di Volta in poi si susseguirono numerose ricerche come quella di Duchenne, pioniere nell'uso dell'elettricità a fini di investigazione biologica.[4]

In quegli anni però lo strumento utilizzato per le ricerche, cioè l'oscilloscopio non era abbastanza sensibile per misurare le correnti elettriche neuronali per cui le ricerche subirono un periodo di stallo sino al 1826, quando il fisiologo tedesco Muller propose la teoria delle "*specifiche energie del nervo*", secondo la quale i differenti nervi trasportano un codice che identifica la loro origine dal cervello. Da qui in poi si susseguirono una serie di scoperte partendo da Faraday che produsse il primo apparecchio per la corrente alternata, Purkinje e Remak suggerirono che le fibre nervose e le cellule nervose fossero collegate, Schwann propose la teoria secondo la quale il sistema nervoso è composto di cellule neurale individuali. Nel 1849 partendo dal galvanometro, sviluppato da Galvani, Reymond sviluppò un apparato sensibile in grado di misurare la corrente d'azione nel nervo di una rana. Helmholtz riuscì a misurare la velocità degli impulsi del nervo di rana, Deiters scoprì che le cellule neuronali hanno diversi tipi di prolungamenti che in futuro verranno chiamati assoni e dendriti. Venne scoperto dal fisiologo Bernstein le modalità con cui la membrana delle cellule nervose vengono depolarizzare e polarizzate; Bowditch scoprì che il potenziale d'azione ha la caratteristica di essere o tutto o niente. [4]

Con l'invenzione dell'oscilloscopio a raggi catodici si poterono scoprire ulteriori informazioni riguardo all'elettrofisiologia di nervi e muscoli. Grazie all'utilizzo di questo apparecchio vennero trovati i tempi del potenziale d'azione, del periodo refrattario e che le fibre nervose possono essere classificate in base alla velocità di conduzione del segnale. [4]

Nel 1901 Weiss gettò le basi della moderna elettrostimolazione capendo che per poter ottenere dei risultati è necessario individuare la corretta quantità di corrente da applicare al tessuto muscolare nell'unità di tempo. Questo concetto venne sviluppato fino ad arrivare alle tecniche di elettrostimolazione usate ancora oggi come CES, FES e TENS. Pertanto dal punto di vista delle applicazioni biomedicali, la stimolazione elettrica come strumento di terapia è stata messa in atto solo negli ultimi decenni, in cui sono stati fatti ulteriori progressi nell'ambito delle neuroscienze, nell'elettronica e nella medicina. Questi sviluppi permisero di intuire le potenzialità della stimolazione elettrica nelle applicazioni cliniche, ma anche come strumento per lo studio della fisiologia di tessuti eccitabili. [2]

2.2 TIPOLOGIE DI CORRENTI USATE

Per rendere l'elettrostimolazione efficace e efficiente vanno ottimizzati una serie di parametri che permettono di migliorare il sistema di stimolazione in termini di focalizzazione spaziale, ampiezza della risposta allo stimolo da parte dei tessuti, consumo di energia e assenza di surriscaldamento e di danno biologico sui tessuti. I vari aspetti da affinare possono essere riassunti in 4 punti: geometria dell'elettrodo e conducibilità del mezzo, geometria della cellula e la sua posizione rispetto all'elettrodo, parametri di stimolazione e distribuzione dei canali ionici di membrana. [2]

Per quanto concerne il primo punto, la risposta alla stimolazione elettrica dipende dalla corrente iniettata nel volume conduttore oltre che dalla forma e dalla dimensione dell'elettrodo e dal grado di isotropia e omogeneità del tessuto biologico. Data la posizione dell'elettrodo rispetto alla cellula possiamo dire che tanto più è vicino al target, tanto minore è la corrente di stimolazione necessaria per garantire l'attivazione del tessuto. Nel caso però di geometrie complesse come quelle che si trovano nel sistema nervoso centrale, rendono più complicata e variabile la relazione tra la corrente di stimolazione e la distanza relativa elettrodo-target. Dunque l'orientamento spaziale delle strutture nervose rispetto all'elettrodo assume notevole rilevanza. I parametri di stimolazione sono in generale 4: polarità, durata, ampiezza e frequenza dello stimolo. In base a come questi parametri vengono impostati, si possono selezionare diversi tipi e famiglie di neuroni da attivare. [2]

Un altro fattore rilevante è la distribuzione dei canali ionici di membrana e gli assoni sono caratterizzati da una densità di canali per il sodio più alta rispetto al corpo cellulare e ai dendriti. Pertanto sono proprio gli assoni i responsabili dell'insorgenza dei potenziali d'azione. D'altra parte però corpi cellulari e i dendriti presentano dei particolari tipi di canali per il calcio e per il potassio, i quali influiscono sul grado di eccitabilità del neurone e di conseguenza sul grado di attivazione della fibra nervosa. Questo aspetto è più rilevante quando viene fatto uso di un lungo treno d'impulsi durante la stimolazione.

La stimolazione elettrica può essere utilizzata principalmente in due modi o agendo sui motoneuroni, quindi con stimolazione diretta di fibre nervose periferiche, oppure al fine ripristinare funzionalità motorie e sensoriali, andando ad agire direttamente sul sistema nervoso centrale, attraverso la stimolazione spinale. Gli elementi neuronali che vengono coinvolti durante la stimolazione del sistema nervoso centrale sono i corpi cellulari che si trovano vicino all'elettrodo, gli assoni nelle vicinanze dell'elettrodo e i terminali pre-sinaptici che si proiettano sui neuroni localizzati nella regione dell'elettrodo. Per quanto concerne invece la stimolazione elettrica neuromuscolare, la stimolazione viene indotta a livello periferico, senza passare per il sistema nervoso centrale. La corrente viene applicata a livello della placca motrice, punto in cui non è presente la guaina mielinica,

che date le sue proprietà isolanti non permetterebbe il passaggio della corrente. La stimolazione elettrica riesce ad indurre delle contrazioni muscolari andando a generare dei potenziali d'azione nelle cellule nervose o muscolari, grazie alla corrente che si sostituisce all'impulso biologico. [4]

Applicando gli elettrodi a livello cutaneo, si crea un circuito, alla cui chiusura vi sarà una corrente e quindi il rispettivo campo elettrico che genererà nel tessuto l'overshoot e successivamente la depolarizzazione che avrà come conseguenza finale la contrazione muscolare. Le tipologie di correnti utilizzate a livello terapeutico sono la *corrente continua o diretta*, la *corrente alternata* e la *corrente ad impulsi*. [4]

2.2.1 Corrente continua

La corrente continua viene generata da un flusso di cariche di almeno un secondo. La direzione della corrente è per convenzione quella delle cariche positive, anche se le cariche in movimento nella realtà sono gli elettroni. Per cui la corrente è unidirezionale e costante, questo causa un surriscaldamento dei tessuti biologici e un accumulo di ioni nei tessuti stessi. La corrente continua è poco utilizzata nella stimolazione dei tessuti in quanto poco efficace dato che l'eccitazione dei tessuti è dovuta ad un innalzamento dell'intensità elettrica e non ad un flusso costante. Si può notare infatti un'eccitazione dei tessuti solo alla chiusura e all'apertura del circuito. Inoltre l'accumulo di cariche sotto gli elettrodi comporta la possibilità di ustioni dei tessuti interessati. Vi sono varie possibilità di modulazione della corrente: la corrente continua invertita si ottiene invertendo a polarità dopo un secondo o più di flusso; la corrente continua interrotta si crea interrompendo la corrente per un secondo o più, dopo che il suo flusso sia stato attivato per un secondo o più, e poi fatta ripartire. Se la corrente viene alzata gradualmente o abbassata gradualmente per un secondo o più la corrente si dice rispettivamente di *ramp up* e *ramp down*. Un campo di applicazione della corrente diretta è la ionoforesi, che sfrutta il movimento degli ioni per introdurre dei farmaci nel paziente, disciolti negli ioni stessi. [4]

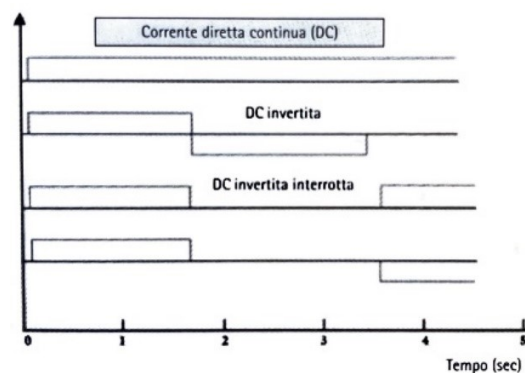


Fig.3 Corrente diretta in continuo, invertita, interrotta e la combinazione delle due

2.2.2 Corrente alternata

La corrente alternata (AC) consiste in un flusso continuo di ioni bidirezionale, con un andamento periodico e le sue polarità vengono invertite a ogni ciclo in base alla frequenza. In un periodo si ha un'onda positiva e un'onda negativa. La corrente e la tensione vengono chiamate sinusoidali quando l'andamento nel tempo è sinusoidale. Vi sono diverse possibilità di modulazione, come per la corrente continua, anche per l'alternata. L'AC burst modulata che si ottiene quando il flusso della corrente viene interrotto e poi ripetuto ogni pochi millisecondi. L'AC modulata in ampiezza si crea ripetendo l'ampiezza aumentata o diminuita ogni pochi millisecondi. Infine la corrente alternata può essere modulata per ottenere una AC interrotta (per almeno 1 secondo) ramp up o ramp down (aumentata o diminuita gradualmente per almeno 1 secondo). [4]

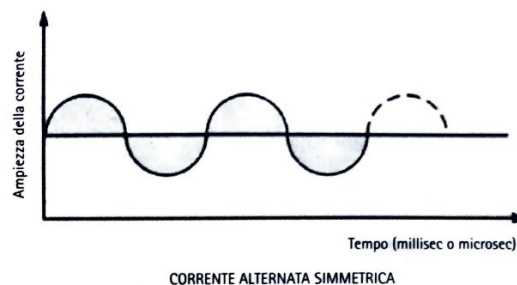


Fig.4 Corrente alternata simmetrica sinusoidale

2.2.3 Corrente pulsata

La corrente pulsata viene definita come un flusso di corrente unidirezionale o bidirezionale della durata di meno di un secondo e periodicamente che si interrompe per un periodo finito prima del nuovo impulso. Possiamo diversificare tre tipi di corrente pulsata: *monofasica*, *bifasica* e *polifasica*. L'impulso monofasico consiste in un flusso unidirezionale di corrente che periodicamente viene interrotto. L'impulso bifasico consta nella deviazione della linea isoelettrica prima in una direzione e poi nella direzione opposta. L'onda bifasica può essere simmetrica, cioè la modalità con cui varia la corrente è uguale ma opposta in direzione, o asimmetrica per cui le due fasi non sono speculari. La corrente pulsata può essere modulata sia in ampiezza ogni pochi millisecondi, sia per ottenere dei burst di impulsi. La corrente pulsata monofasica può essere modulata a creare delle rampe e può essere anche invertita la polarità periodicamente. Una modulazione possibile solo con la corrente pulsata è la variazione della durata e della fase dell'impulso. Nelle applicazioni mediche, le correnti utilizzate sono molto piccole nell'ordine dei milli e micro ampere. [4]

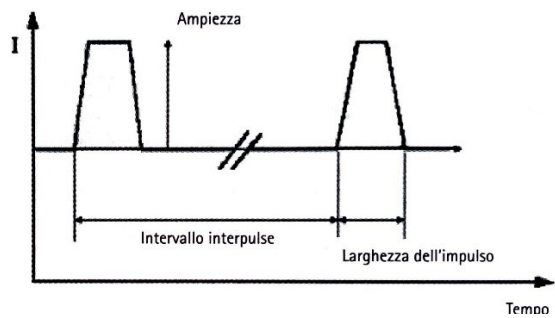


Fig.5 Impulso monofasico

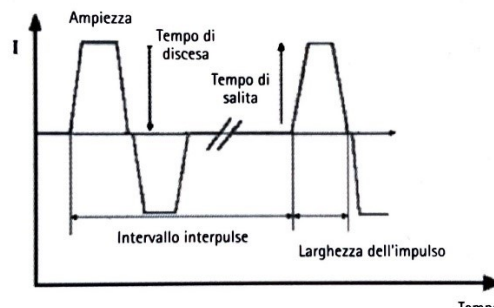


Fig.6 Impulso bifasico

2.3 SICUREZZA E CONTROINDICAZIONI DELLA STIMOLAZIONE ELETTRICA

L'elettrostimolazione è largamente utilizzata anche per la quasi totale assenza di controindicazioni che presenta. Vi sono però diverse linee guida, elaborate dalla US Food and Drug Administration (FDA), da seguire per l'applicazione dell'elettrostimolazione, in particolare non si può applicare a soggetti con pacemaker cardiaci, l'applicazione della terapia non può avvenire sul torace in caso di pazienti soggetti ad aritmie, recenti infarti o altre anomalie cardiache. Inoltre l'applicazione sull'area del seno carotideo può interferire con la regolazione della pressione cardiaca e l'applicazione trans cerebrale può interferire con le funzioni neurali. È controindicata sull'utero di donne incinte e su tessuti cancerosi maligni. Nel caso di applicazione in zone dove è superficialmente localizzato tessuto osseo, può provocare dolore periostale, se usata un'alta ampiezza di corrente. È controindicata poi l'applicazione in aree vicine a metallo sporgente e in persone che non reagiscono bene alla procedura. L'applicazione in aree con eccessivo tessuto adiposo, comporta l'uso di un livello di stimolazione più elevato che può provocare dolore. Nel caso l'applicazione avvenga su una cicatrice è necessario tenere conto del fatto che il tessuto cicatriziale possiede una resistenza elettrica maggiore e la corrente agisce preferenzialmente sui bordi della cicatrice, con il rischio di causare delle ustioni. In generale il danno tissutale dovuto all'elettrostimolazione, può essere evitato impostando in modo adeguato i parametri della stimolazione stessa. Bisogna infatti rispettare il limite di massima corrente elettrica che il tessuto può sopportare prima di danneggiarsi. [4]

Il limite di danno tissutale è legato a due parametri, la *carica di fase*, cioè la carica totale, e la *densità di carica* che dipende dalla dimensione dell'elettrodo. È sempre preferibile l'uso di elettrodi di minori dimensioni in quanto sono in grado di sopportare una maggiore densità di carica, con una carica totale ridotta. Se seguite tutte le linee guida, l'elettrostimolazione è generalmente considerata un approccio terapeutico sicuro. [2]

A dimostrazione di ciò, in questo elaborato è stato esaminato uno studio cioè "*Safety and efficacy of electrical stimulation for lower-extremity muscle weakness in intensive care unit 2019 Novel Coronavirus patients: A phase I double-blinded randomized controlled trial*" e un articolo "*Safety of neuromuscular electrical stimulation among critically ill patients: systematic review*".

Per quanto concerne il primo, prende in considerazione i pazienti covid in condizione critiche ricoverati in terapia intensiva presso il Baylor St. Luke's medical center a Houston, tra dicembre 2020 e marzo 2021. I pazienti per essere ammessi allo studio dovevano rispettare alcune condizioni tra cui: essere stati ricoverati in terapia intensiva da almeno 3 giorni prima dell'inizio della terapia di

elettrostimolazione, aver ricevuto ventilazione assistita e la prescrizione di almeno una settimana di riposo a letto. Vennero esclusi i pazienti soggetti a paralisi. Del gruppo di pazienti scelto, la metà ricevette la terapia di elettrostimolazione, all'altra metà, detta di controllo, vennero applicati degli elettrodi collegati ad un dispositivo non funzionante. L'elettrostimolazione venne applicata sul gastrocnemio prossimale, tramite elettrodi 2cm x 2cm, con l'ampiezza impostata a 50 V e la frequenza degli impulsi impostata tra 10 e 1221 Hz, mentre venne stabilita la durata degli impulsi tra 400 e 1400 microsecondi. La valutazione della sicurezza dell'elettrostimolazione venne fatta sulla base dei segni vitali, della frequenza cardiaca e respiratoria, della pressione cardiaca, della saturazione d'ossigeno nel sangue e eventi anomali quali dolore, danni alla pelle. Questi fattori vennero valutati dopo 3 giorni e dopo 9 giorni. Lo studio concluse che l'elettrostimolazione non alterò i segni vitali dei paziente né il consumo di ossigeno da parte degli arti inferiori, non interferì con procedure terapeutiche per il covid-19 e non vi furono eventi avversi per la durata dello studio. [5]

La revisione sistematica invece, prese in considerazione quattro articoli che sono stati considerati adatti per la valutazione della sicurezza dell'elettrostimolazione. I quattro studi esaminati insieme inclusero 162 pazienti.

- Il primo studio aveva come obiettivo valutare gli effetti della stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES) sulla forza muscolare dei pazienti con sepsi, sottoposti a ventilazione meccanica invasiva. L'unico effetto avverso che si verificò fu un'ustione superficiale su un singolo paziente, dopo la prima sessione di NMES a causa di una configurazione non conforme;
- il secondo studio doveva valutare gli effetti dell'NMES sui muscoli periferici di pazienti gravemente malati, il 15% di questi segnalò come effetto avverso una sensazione di formicolio;
- il terzo studio aveva come fine confrontare l'efficacia della mobilizzazione attiva con la mobilizzazione attiva in combinazione con l'NMES e la sola NMES. Su tale studio vennero riportate le variabili emodinamiche. Si notò una diminuzione della frequenza cardiaca nel gruppo di pazienti sottoposto sia a mobilizzazione attiva che a NMES, mentre non sono stati riscontrati variazioni nella frequenza respiratoria;
- il quarto studio volle studiare gli effetti dell'NMES sulla mobilizzazione di cellule progenitrici endoteliali, nei pazienti gravemente malati con sepsi. Venne riscontrato un piccolo incremento della frequenza cardiaca e della frequenza respiratoria, mentre la pressione sanguigna media rimase costante. Inoltre si notò un lieve incremento del lattato nel sangue in entrambi i gruppi.

la revisione sistematica conclude dunque che la stimolazione elettrica muscolare è una tecnica sicura se applicata da professionisti formati e impostata con parametri basati su prove adeguate. [6]

Possiamo dire che l'elettrostimolazione se applicata in maniera corretta, seguendo le linee guida, e da personale qualificato, è una tecnica sicura e non dolorosa.

2.4 TIPOLOGIA E CONFIGURAZIONE DEGLI ELETTRODI

L'importanza dell'elettrodo è di facile comprensione, dato che costituisce il vero e proprio mezzo di passaggio della corrente per la stimolazione.

Le varie tipologie di elettrodi si distinguono per la loro composizione [4]:

- gli elettrodi metallici che sono ad oggi non più utilizzati per le applicazioni transcutanee;
- gli elettrodi in gomma conduttiva composti da una gomma caricata con delle polveri conduttive. Una parte di questi elettrodi sono detti a dorso isolato e sono composti da due tratti, uno in gomma conduttiva con al centro un pezzo di velcro maschio in modo da riuscire a fissar la spugna, e l'altro tratto di plastica morbida isolante;
- gli elettrodi siliconici sono costituiti da silicone caricato con polveri conduttive e vi possono essere integrate invece che delle spugne, delle piastrine di gomma karaya.
- gli elettrodi autoadesivi, composti di un gel solido adesivo, hanno la caratteristica di poter essere riutilizzati per più trattamenti, ed è consigliato siano comunque utilizzati per un singolo paziente. Dopo ogni uso devono essere inumiditi e riposti nella propria custodia. Prima dell'applicazione degli elettrodi la pelle dovrebbe essere preparata e pulita con alcol.
- elettrodi spugna, è necessario inumidirli prima del loro utilizzo e dovrebbero essere usati per un solo paziente per evitare la trasmissione di eventuali infezioni. Le spugne devono risultare comode sulla pelle per essere efficaci. Sono comunemente conservati in sostante antimuffa, per questo devono essere ben lavate prima della loro applicazione, in modo da evitare irritazioni e reazioni allergiche.
- elettrodi speciali cioè gli elettrodi anali a vaginali i quali hanno la stessa composizione ma una forma leggermente diversa. Sono costituiti da materiale plastico con elettrodi in acciaio inossidabile ad anelli trasversali. Gli elettrodi possono essere di varia lunghezza e conformazione.

Possiamo differenziare gli elettrodi in base alla modalità di applicazione in: *transcutanei*, applicati sulla superficie della pelle, *percutanei* (intramuscolari) e *subcutanei* (impiantati). La stimolazione elettrica transcutanea è la meno invasiva non che la più utilizzata in ambito clinico, anche se non si ha la possibilità di stimolare muscoli in profondità o di avere una selettività elevata. Gli elettrodi impiantabili devono essere biocompatibili, quindi la parte conduttiva deve essere costituita da materiali come leghe di platino-iridio, acciai inossidabili, mentre la parte isolante da gomme siliconiche. [4]

La configurazione degli elettrodi è specifica nel realizzare un determinato effetto terapeutico. Al fine di mantenere un buon contatto tra l'elettrodo e la pelle si può utilizzare una soluzione conduttrice o un gel che riduca la resistenza. In ogni caso ci si deve assicurare che la sostanza utilizzata non vada ad irritare la pelle. In generale i due elettrodi dovrebbero essere collocati dalla stessa parte del corpo in modo che non avvenga passaggio di corrente attraverso il torace o i genitali. [4]

Le configurazioni con cui possono essere posizioni gli elettrodi sono generalmente quattro: sui punti motori, orientazione monopolare, orientazione bipolare e orientazione quadripolare. L'elettrodo viene posizionato sul punto motore nel caso di muscoli innervati. Consiste nel punto in cui si ottiene la contrazione muscolare desiderata con la minore stimolazione. Nel caso di muscoli denervati invece l'area più eccitabile può essere localizzata un po' più distalmente dal centro del ventre muscolare. [4]

Nella tecnica monopolare si distinguono due tipi di elettrodi detti *stimolante* e *dispersivo*. L'elettrodo stimolante viene posizionato sull'area di tessuto dove è desiderato l'effetto maggiore, mentre l'elettrodo dispersivo viene posto ad una certa distanza dall'area che deve essere trattata. L'elettrodo stimolante è di dimensioni minori rispetto a quello dispersivo, in modo che la densità di corrente sia maggiore sullo stimolante. [4]

Nella configurazione bipolare entrambi gli elettrodi sono posti nell'area da trattare in modo che il flusso di corrente venga concentrato in una zona più specifica. La suddetta modalità prevede l'uso di elettrodi delle stesse dimensioni. Tale tecnica viene usata ad esempio per stimolare un muscolo, senza stimolare quelli vicini. [4]

La configurazione quadripolare è unicamente utilizzata nell'applicazione di correnti interferenziali. Prevede l'uso di quattro elettrodi due per circuito, tutti posti sopra l'area di trattamento. [4]

2.5 TECNICHE DI STIMOLAZIONE ELETTRICA

A seconda del tipo di corrente utilizzata, dalle modalità e dai fini dell'applicazione, si possono distinguere varie tecniche di elettrostimolazione. L'elettrostimolazione utilizzata al fine di contrarre muscoli, andando ad attivare i motoneuroni dei nervi periferici misti o attraverso il reclutamento dei riflessi, viene denominata *elettrostimolazione neuromuscolare* o *NMES*. Le sue applicazioni sono varie: dal potenziamento dei muscoli, all'inibizione temporanea di spasmi muscolari fino al trattamento di pazienti con lesioni del sistema nervoso centrale o della colonna vertebrale (*Spinal Cord Injury* o *SCI*). [4]

Nel caso in cui la NMES provochi la contrazione muscolare stimolando il sistema nervoso periferico e venga usata per assistere ad attività funzionali come il cammino, viene chiamata *FES* cioè *elettrostimolazione funzionale*. [4]

La stimolazione elettrica diretta dei muscoli, senza l'attivazione del sistema nervoso periferico costituisce l'*EMS* cioè *stimolazione elettrica muscolare*. questa tecnica viene usata per la contrazione di muscoli denervati, in modo da limitare la degenerazione delle fibre muscolari. [4]

Si parla di *EES* cioè *elettrostimolazione epidurale*, quando la stimolazione avviene a livello spinale con il fine di ripristinare delle funzioni motorie dovute a lesioni della colonna vertebrale. [4]

Vi sono varie altre tecniche di stimolazione che non saranno oggetto di trattazione in questo elaborato.

CAPITOLO 3

Applicazioni cliniche

3.1 INTRODUZIONE ALLE APPLICAZIONI

L'elettrostimolazione è una tecnologia utilizzata in ambito clinico per stimolare i tessuti biologici tramite impulsi elettrici. Sebbene sia principalmente utilizzata in ambito sportivo e ortopedico, questa tecnica trova applicazioni in molte altre aree della medicina come la riabilitazione, la gestione del dolore e la terapia per lesioni spinali. Per ogni tipo di applicazione viene usata la tecnica di stimolazione più adatta. Si è affermata come un'importante risorsa terapeutica in quanto risulta essere molto versatile dato che i suoi parametri possono essere regolati in base al paziente e alle caratteristiche della condizione trattata. Un'applicazione avanzata di questa tecnologia è rappresentata dalle neuroprotesi, utilizzate per ripristinare delle funzioni motorie in pazienti con disabilità neurologiche. Come verrà discusso nei prossimi paragrafi, l'elettrostimolazione è riuscita ad essere efficace in pazienti con patologie le cui cure tradizionali non sono ancora sufficienti. È concretamente di aiuto al miglioramento della qualità di vita di numerose persone.

3.2 ELETTROSTIMOLAZIONE NEUROMUSCOLARE

3.2.1 Meccanismo di funzionamento

La NMES è indicata per il trattamento di diverse condizioni quali: prevenzione dell'amiotrofia, mantenimento o aumento della gamma di movimenti, rieducazione muscolare, rilassamento degli spasmi muscolari e aumento della circolazione sanguigna locale. L'elettrostimolazione neuromuscolare utilizza degli impulsi elettrici per stimolare i muscoli attraverso i neuroni motori, simulando una contrazione muscolare naturale. Un dispositivo funge da generatore di impulsi, i quali vengono trasmessi ai tessuti tramite degli elettrodi, che vengono posti direttamente sopra il muscolo da stimolare, nel punto motore. Gli impulsi generati agiscono sui motoneuroni depolarizzandone la membrana, quindi inducendo un potenziale d'azione che causa la contrazione delle fibre muscolari. È da considerare che è vantaggioso agire sui nervi e non direttamente sui muscoli, in quanto il tessuto muscolare richiede una stimolazione più intensa per raggiungere il potenziale d'azione. La frequenza e la durata degli impulsi determinano l'intensità e la profondità della stimolazione. [4]

3.2.2 Terapia riabilitativa post intervento al ginocchio

Lunghi periodi di inattività o di immobilizzazione del ginocchio, dopo ad esempio un infortunio o un intervento, portano ad una condizione di debolezza muscolare che può persistere negli anni nonostante la riabilitazione. La debolezza muscolare può essere in parte spiegata dall'atrofia muscolare, ma anche dalla diminuita capacità di attivare le fibre muscolari disponibili, che rappresenta una risposta protettiva e riflessiva volta a deviare l'impulso nervoso verso la muscolatura circostante, impendendo così il lavoro muscolare volontario e la normale funzionalità. [7]

La stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES) è spesso utilizzata come complemento ai programmi riabilitativi per aggirare i deficit neurali dopo infortunio e un intervento. Risulta particolarmente d'aiuto nelle prime fasi della riabilitazione, quando il paziente può avere ancora difficoltà a eseguire contrazioni muscolari volontarie a causa del dolore, del gonfiore o della limitazione della mobilità. Tuttavia un uso più esteso della stimolazione neuromuscolare, in modo più proattivo, in associazione a movimenti funzionali, può dare risultati migliori, in quanto previene l'atrofia muscolare nei pazienti soggetti a lesioni ortopediche/chirurgiche. [8]

Per questo si possono trovare in letteratura vari studi che provano l'efficacia della stimolazione elettrica in questo senso. È stata condotta una ricerca bibliografica assistita da computer utilizzando i database di PubMed e PEDro, per studi clinici in cui i pazienti, dopo un intervento al ginocchio sono stati sottoposti a stimolazione elettrica neuromuscolare. Sono stati selezionati nove studi clinici. Gli

studi inclusi fanno riferimento a pazienti sottoposti a interventi di ricostruzione del legamento crociato anteriore o di artroplastica del ginocchio. Gli studi considerati avevano come obiettivo la valutazione degli effetti della NMES sui muscoli soggetti ad atrofia dopo un intervento al ginocchio. In tutti gli studi è stata somministrata al paziente una stimolazione elettrica dai 35 ai 50 Hz, con una intensità progressiva durante il trattamento, regolata in base al limite di sopportazione del paziente, fino ad un valore massimo di 120mA.

Le modalità contestuali in cui la stimolazione elettrica è stata applicata, oltre che i fattori valutati sono diverse. Dai vari protocolli applicati e dai risultati ottenuti possiamo formulare varie considerazioni. Tutti gli studi hanno dimostrato effetti positivi associati all'uso di NMES come terapia riabilitativa, sia pre-operatoria sia post-operatoria. In particolare l'uso di NMES precoce dopo un infortunio modifica in modo benefico gli adattamenti delle dimensioni e della contrattilità a livello delle fibre muscolari. Inoltre per quanto riguarda le singole fibre muscolari, possiamo dire che l'elettrostimolazione impedisce la riduzione della potenza massima prodotta, aumenta la velocità di contrazione nelle fibre a contrazione lenta e riesce a mitigare l'atrofia nelle fibre a contrazione veloce. È da notare che la valutazione fatta a livello cellulare, e non sull'intero muscolo risulta molto più precisa, in quanto la misurazione della dimensione del muscolo può essere soggetta a distorsioni. [8]

La NMES risulta di migliore efficacia sovrapposta ad esercizi funzionali come sit-to-stand-to-sit. Dai dati ottenuti si evince che l'associazione della stimolazione con l'esercizio attivo è stata efficace per il recupero del carico simmetrico sugli arti inferiori, e porta ad una maggiore forza muscolare del quadricipite, che rimane anche nei mesi successivi al trattamento. Tuttavia è da specificare che la NMES porta ad un miglioramento della forza massima, che non sempre si traduce in un miglioramento dei movimenti funzionali. La sovrapposizione dell'NMES a movimenti funzionali potrebbe risolvere il problema. [9]

I pazienti sottoposti a NMES presentavano meno dolore al ginocchio, il che potrebbe essere collegato principalmente al tendine rotuleo. Perciò l'osservazione di una riduzione del dolore articolare potrebbe essere correlata al processo di guarigione del tendine. [9]

Il recupero precoce della forza muscolare e del carico simmetrico degli arti inferiori consente ai pazienti di sostenere carichi più elevati nelle fasi successive della riabilitazione e conseguentemente il ritorno alle attività sportive con una forza muscolare più elevata e più simmetrica riduce il rischio di re-infortunio. [9], [12]

Oltre ai vari benefici a livello muscolare, l'uso della stimolazione elettrica va ad aumentare il flusso venoso, valutato attraverso l'ultrasonografia. Per questo può essere considerata come terapia da introdurre nella profilassi per evitare la trombosi venosa a seguito di operazione ortopediche agli arti inferiori. [10]

La NMES ogni volta che genera grandi contrazioni, provoca una sensazione di disagio data la sgradevole trazione dei tessuti cutanei e sottocutanei e la concomitante attivazione dei nocicettori afferenti. Di conseguenza la coppia evocata dalla NMES è limitata dal livello di tolleranza del paziente, il che rappresenta uno degli svantaggi dell'NMES. Ciò può essere risolto attraverso l'uso di *NMES multipath*, che sostituisce l'uso dei generici elettrodi, e consiste nell'integrazione di NMES in un indumento indossabile. La NMES multipath va ad utilizzare più percorsi di corrente e grandi elettrodi. È stata in grado di generare contrazioni più forti, andando a diminuire il disagio del paziente e l'affaticamento muscolare, rispetto all'NMES convenzionale. Questo perché i grandi elettrodi utilizzati, riducono lo spazio tra gli elettrodi prossimali e distali, e coprono un'area più grande rispetto alla NMES convenzionale, quindi favoriscono una maggiore attivazione muscolare. [11]

Per cui possiamo concludere che la NMES sia una valida terapia riabilitativa in caso di infortuni al ginocchio, in quanto inverte il processo di atrofizzazione, che non è dovuto solo all'immobilizzazione, ma anche a fattori neurali, che quindi può compromettere a lungo termine le funzioni del muscolo quadricipite, dopo un intervento al ginocchio.

3.3 ELETTROSTIMOLAZIONE EPIDURALE

3.3.1 Meccanismo di funzionamento

L'elettrostimolazione epidurale, EES, è una tecnica neurochirurgica utilizzata nel trattamento del dolore cronico o per ripristinare o migliorare le funzioni motorie e sensoriali in pazienti con lesioni al midollo. A differenza della stimolazione neuromuscolare, in cui viene stimolata la placca motrice nei muscoli innervati o il muscolo stesso se denervato, in questo caso viene stimolato il midollo spinale e più precisamente le radici dorsali: vengono applicati degli impulsi elettrici direttamente sulla dura madre, attraverso degli elettrodi posizionati nell'area epidurale. Gli impulsi elettrici sono generati da un dispositivo esterno, e vengono trasmessi tramite dei cavi connessi agli elettrodi. Questa tecnica risulta quindi maggiormente invasiva, ma permette di stimolare direttamente i circuiti nervosi aggirando i nervi compromessi dalla lesione. L'efficacia della tecnica dipende dalla localizzazione e dalla gravità della lesione, nonché dall'ottimizzazione dei parametri di stimolazione elettrica. Questo approccio offre vantaggi significativi in termini di miglioramento della qualità di vita, specialmente per quei pazienti che non rispondono ai trattamenti farmacologici o chirurgici tradizionali. [4]

3.3.2 Struttura del midollo spinale

Il midollo spinale funge da centro di connessione tra le vie afferenti cioè sensitive e quelle efferenti ossia motorie. Non è da considerarsi solamente una via per la trasmissione di segnali, infatti il midollo spinale è necessario, insieme ai più importanti sistemi encefalici, per l'attivazione e il controllo delle contrazioni muscolari intenzionali. Il midollo spinale ha inizio dal cervello e finisce circa a livello della seconda vertebra lombare. Visto in sezione il midollo presenta la caratteristica forma a farfalla formata dalla sostanza grigia (amielinica) intorno alla quale vi è la sostanza bianca formata da tratti di fibre mieliniche che ascendono e discendono il midollo. Vi sono 3 tipi di neuroni, sensori, motori e interneuroni, integrati in parti specifiche del midollo. I neuroni sensori hanno i corpi cellulari nei gangli dorsali, mentre i loro assoni viaggiano attraverso la materia grigia del midollo in cui si trovano anche gli interneuroni ai quali si possono connettere. Anche i neuroni motori si trovano nella materia grigia. I loro assoni escono dal midollo dalle radici ventrali. [4]

A circondare il midollo vi sono le meningi le quali sono formate da tre strati di tessuto connettivo. Il midollo spinale è organizzato in una serie di sezioni chiamate segmenti spinali, ognuno dei quali dà origine a un paio di nervi spinali. Vi sono in totale 31 nervi spinali, i quali fanno parte del sistema nervoso periferico e contengono sia una radice dorsale responsabile della gestione delle informazioni afferenti, sia una radice ventrale che gestisce invece le informazioni efferenti. I nervi spinali si

riuniscono insieme in plessi. Vi sono 4 plessi volontari: plesso cervicale, il plesso brachiale, il plesso lombare e il plesso sacrale. [4]

Nella parte inferiore del midollo, a livello delle vertebre lombari L1-L2, il midollo non prosegue come una struttura continua ma si divide in un fascio di radici nervose che formano la cosiddetta *cauda equina*. [4]

Una lesione al midollo comporta un'interruzione della comunicazione tra l'encefalo e il resto del corpo. Queste lesioni possono causare perdita di sensibilità, paralisi e problemi con le funzioni corporee automatiche come la respirazione e la digestione, in base al livello a cui è avvenuta la lesione e la gravità.

3.3.3 Terapia per lesioni alla colonna

La lesione del midollo spinale (SCI) è una complicazione tragica di un trauma che può causare come già detto, la perdita delle funzionalità sensorie e motorie. La lesione può essere classificata in base al grado di perdita di funzionalità come completa e incompleta. L'attuale trattamento per la SCI consta nella combinazione di varie procedure mediche, chirurgiche e di neuroriabilitazione. Nonostante le suddette cure, i pazienti raggiungono una fase oltre la quale non si riescono a raggiungere dei miglioramenti. Questo rende necessario delle strategie per affrontare la quotidianità che incidono sulla qualità di vita del paziente. Pertanto la ricerca sulle potenziali terapie applicabili è notevole, anche se non si è ancora riusciti ad arrivare ad un risultato che sia significativo per il recupero del paziente. L'elettrostimolazione epidurale è cresciuta di importanza come trattamento in quanto migliora le funzioni locomotorie e aiutano nel recupero di funzioni cardiovascolari, respiratorie e genitourinarie.

Nella stimolazione epidurale del midollo, gli elettrodi devono essere impiantati nella dura madre o per via percutanea, o per via chirurgica con un intervento detto laminectomia minima. L'approccio percutaneo è quello ad oggi maggiormente utilizzato in quanto meno invasivo e reversibile. [4]

La locomozione è controllata, oltre che dai tratti sopraspinali, che svolgono un ruolo nella pianificazione, nell'inizio e nella modulazione del movimento, anche dalla rete di interneuroni presenti nel midollo spinale, attraverso un'efficiente integrazione del segnale e la coordinazione motoria. Nella lesione midollare, dove i circuiti motori sono interrotti, gli interneuroni risparmiati, possono essere reclutati dall'elettrostimolazione consentendo la comunicazione attraverso la formazione e l'attivazione di circuiti nella lesione del midollo. Anche le vie riflesse vengono reclutate durante l'elettrostimolazione, facendo attivare i motoneuroni, e portando alla contrazione di muscoli estensori e flessori. [13]

Anche i segnali di feedback sensoriali e propriocettivi durante il movimento svolgono un ruolo nel meccanismo di neuromodulazione del midollo spinale. Vi sono diversi processi nel ciclo del passo che sono integrati con il feedback propriocettivo, che attiva i motoneuroni appropriati. La stimolazione elettrica dei circuiti propriocettivi aumenta l'eccitabilità delle reti neuronali risparmiati dalla lesione e diminuisca i loro potenziali di soglia, preparandole alla successiva attivazione. [13]

Il posizionamento dell'elettrocattetero avviene nella maggior parte dei casi a livello di T11-L1 e risulta coerente in generale con i risultati ottenuti in termini di efficacia della terapia. Dipendentemente dal tipo di problematica da trattare, vi sono posizioni dell'elettrocattetero che risultano più indicate: T9-

T11 per le funzioni polmonari, T11-L1 per il controllo motorio e le funzioni cardiovascolari e L1-S1 per le funzioni genito-urinarie. [13]

La valutazione dell'efficacia dell'elettrostimolazione epidurale viene fatta sulla base di fattori come, la capacità di stare in posizione eretta, il supporto del peso corporeo, l'elettromiografia e l'attività muscolare generale. Gli studi condotti sull'uso di EES nel caso di lesioni spinali hanno riportato un miglioramento generale nella locomozione assistita o indipendente, e quindi anche nel supporto del peso corporeo e capacità stare eretti. Gli effetti avversi riportati sono principalmente dovuti alla procedura d'impianto degli elettrodi (infezioni, ematomi). [13]

Per massimizzare l'efficacia della terapia di elettrostimolazione è necessario che il trattamento sia totalmente costruito sul paziente, quindi adattarlo in base alle caratteristiche della lesione oltre che alle aspettative di recupero. Anche il posizionamento degli elettrodi deve essere molto preciso, in quanto diverse configurazioni portano a risultati diversi. [13]

Elettrostimolazione epidurale con esoscheletro

L'utilizzo dell'esoscheletro durante la terapia di elettrostimolazione, costituisce un approccio che migliora l'efficacia della terapia stessa. Ad oggi la EES risulta effettivamente risolutiva se combinata ad una riabilitazione locomotoria intensiva effettuata da personale ben preparato. A causa dell'aumento del numero di casi di lesioni spinali, di carenze di personale e dei costi della riabilitazione, non è sempre possibile applicare in maniera adeguata questo tipo di cure. L'uso dell'esoscheletro facilita la deambulazione e rende meno complicato il lavoro del team di riabilitazione. L'esoscheletro è stato progettato per offrire un'andatura con carico a terra, consentendo vari livelli di movimento degli arti inferiori in relazione al livello di assistenza all'oscillazione fornito dal dispositivo. [14]

Un'analisi dell'uso dell'esoscheletro combinato con la stimolazione epidurale è stata fatta nello studio di un caso clinico il cui partecipante aveva una lesione spinale completa in C7. Al paziente è stato impiantato uno stimolatore epidurale sui segmenti spinali T12 - S2 ed è stato sottoposto a 12 settimane (24 sessioni) di deambulazione assistita con esoscheletro. Le prime tre sessioni sono state eseguite con assistenza all'oscillazione del 100% e senza l'uso di stimolazione elettrica. Solo durante le sessioni dalla quarta alla sesta, il paziente è stato incoraggiato ad attivare brevemente la stimolazione epidurale per acquisirne familiarità. Con l'avanzare delle settimane la percentuale di assistenza oscillatoria è stata diminuita e sono stati cambiati i parametri di stimolazione. Dopo il periodo di allenamento è stato osservato un miglioramento nei pattern motori principalmente del quadricipite femorale e dei muscoli posteriori della coscia. [14]

Secondo i dati raccolti dall'elettromiografia vi è un particolare miglioramento con l'aggiunta dell'elettrostimolazione durante la deambulazione assistita, e attraverso la riduzione dell'assistenza allo swing. Il partecipante ha dimostrato un aumento della richiesta cardiovascolare, un aumento nella velocità della deambulazione assistita e modesti miglioramenti della composizione corporea del partecipante dalla baseline al post-intervento. L'aumento della velocità potrebbe essersi verificato a causa dell'apprendimento motorio di un'appropriata strategia di spostamento del peso durante la deambulazione assistita. [14]

Perciò l'uso dell'esoscheletro durante la riabilitazione, aumenta l'efficacia dell'elettrostimolazione, e quindi porta ad un effettivo miglioramento nella condizione del paziente.

Limiti elettrostimolazione epidurale

Possiamo affermare che la stimolazione elettrica epidurale (EES) possa aiutare nel recupero delle funzioni locomotorie nei pazienti con lesioni spinali. I vari studi hanno però dimostrato che la stimolazione elettrica risulta molto più efficace nei modelli animali rispetto che negli umani. Si può attribuire questa discrepanza all'interferenza tra l'elettrostimolazione epidurale e la trasmissione di informazione propriocettive negli esseri umani. [15]

Durante l'EES vengono reclutate anche le fibre afferenti che trasmettano informazioni propriocettive. Questo come già detto ne aumenta l'eccitabilità, d'altra parte però va ad interferire con il normale flusso di informazioni che vengono trasmesse lungo le suddette vie neuronali. Ciò avviene perché la stimolazione elettrica innesca dei potenziali d'azione bidirezionali. I potenziali d'azione antidromici potrebbero collidere con i potenziali d'azione che trasmettono informazioni propriocettive. [15]

La probabilità di queste interazioni dannose aumenta con l'aumentare della frequenza dell'EES, alla frequenza di scarica dei nervi afferenti e al tempo necessario di un potenziale d'azione per viaggiare per l'intera lunghezza della fibra. Da questi parametri si può comprendere da dove derivano le differenze che si trovano nei ratti rispetto che negli umani: la durata del viaggio delle informazioni lungo la fibra nervosa è più lunga negli esseri umani rispetto che nei ratti, aumentando la probabilità di collisione. Si possono sviluppare dei modelli computazionali degli afferenti propriocettivi in modo da studiare le probabilità di collisione tra i potenziali d'azione durante la stimolazione elettrica. Le probabilità di collisione nei ratti, dati i risultati degli studi non super mai il 20% durante la somministrazione di EES. Negli esseri umani le percentuali sono nettamente diverse, infatti anche a frequenze relativamente basse di stimolazione, venivano bloccati la maggior parte dei segnali propriocettivi naturali dal raggiungere il midollo spinale. [15]

3.3.4 Elettrostimolazione epidurale e morbo di Parkinson

Il 90% delle persone affette dal morbo di Parkinson in fase avanzata, soffre di deficit locomotori che includono disturbi dell'andatura e problemi di equilibrio, riducendo gravemente la qualità di vita del paziente. Le terapie ad oggi disponibili riescono ad agire solo su parte dei sintomi e non riescono a migliorare l'equilibrio e la stabilità posturale. L'elettrostimolazione lombosacrale del midollo rappresenta una terapia alternativa. La stimolazione elettrica lombosacrale modula l'attività dei motoneuroni attraverso l'attivazione di nervi afferenti di grande diametro, entranti nel midollo attraverso le radici dorsali. Questo tipo di stimolazione ci consente di avere il controllo in tempo reale sui motoneuroni delle gambe, che se attivati con stimoli che riproducono il modello di attivazione spaziotemporale naturale, può ripristinare la capacità di mantenere la postura errata, la deambulazione, il ciclismo e il nuoto. [16]

Neuroprotesi per morbo di Parkinson

“*A spinal cord neuroprosthesis for locomotor deficits due to Parkinson's disease*” è il nome dell'articolo pubblicato nella nota rivista *Nature*, che introduce un'innovativa proposta terapeutica per le persone che presentano problematiche locomotorie dovute al morbo di Parkinson in fase avanzata. Gli autori dell'articolo svilupparono una neuroprotesi in grado non soltanto di migliorare i deficit locomotori, ma anche di ripristinare la deambulazione.

Fu inizialmente sviluppata una neuroprotesi in un modello di primate non umano che replicava i deficit locomotori dei pazienti affetti da Parkinson. Il modello che venne verificato come più appropriato, fu quello di un primate non umano trattato con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP). Tramite un sistema posto sulla testa dei primati furono in grado di registrare i segnali elettromiografici dei soggetti non trattati con MPTP. Questo ha consentito di individuare sei precisi punti situati negli emicordi destro e sinistro che sono attivati sequenzialmente durante la camminata. Fu poi fatto il confronto tra i segnali registrati prima e dopo la somministrazione di MPTP, trovando così che i deficit locomotori derivano dalle alterazioni nella tempistica, durata e ampiezza dell'attivazione dei 6 punti specifici. [16]

Perciò l'obiettivo era quella di sviluppare una neuroprotesi che avesse una configurazione di elettrodi che potesse colpire le zone di ingresso delle radici dorsali che si proiettano verso i segmenti spinali in cui si trova ciascun hotspot. Fu quindi progettato un array di otto elettrodi, i quali sono stati

impiantati in 4 primati dai quali si concluse che gli elettrodi avevano la capacità di accedere agli insiemi di hotspot responsabili dei deficit locomotori. Gli impulsi dell'EES dovevano essere coordinati con le intenzioni motorie del soggetto al fine di compiere il movimento. Le intenzioni motorie possono essere rilevabili con varie tecnologie ma l'unica applicabile con i primati, è il rilevamento delle intenzioni dall'attività della corteccia motoria. [16]

Per cui in un singolo intervento neurochirurgico a tre NHP sono stati inseriti due array di microelettrodi nella corteccia motoria, due array di elettrodi nel midollo spinale, un generatore di impulsi nell'addome e degli elettrodi EMG nei muscoli delle gambe. Fu configurato un computer di controllo che dopo aver acquisito i dati neuronali dalla corteccia, inviava sequenze di burst di EES al generatore di impulsi per tradurre le intenzioni motorie nell'attivazione dei sei hotspot per facilitare la deambulazione. Questo sistema funge come un ponte digitale tra cervello e midollo spinale che ha funzionato in tempo reale. Come previsto la neuroprotesi ripristinò l'attivazione naturale nei motoneuroni delle gambe durante la deambulazione, che ha portato al miglioramento della qualità dell'andatura, dell'equilibrio oltre che della postura. [16]

Considerati i dati positivi ottenuti si procedette con lo sviluppo della neuroprotesi per gli esseri umani. Il partecipante allo studio clinico dal nome STIMO-PARK, era un uomo di 62 anni affetto da Parkinson da 30 anni che presentava i caratteristici deficit locomotori, come una marcata asimmetria dell'andatura, lunghezza del passo ridotta, problemi di equilibrio e frequenti cadute. A differenza dei primati non si è riusciti a registrare l'attivazione spaziotemporale naturale dei neuroni motori delle gambe del paziente, prima che insorgesse il Parkinson. Per questo venne sviluppato un modello neurobiomeccanico basato sui riflessi, che ha consentito la stima dell'attivazione ottimale dei muscoli durante la deambulazione nel paziente senza la malattia. Come negli NHP il verificarsi dell'accettazione del peso, la propulsione e il sollevamento delle gambe corrisponde all'attivazione di sei hotspot in regioni specifiche del midollo spinale. Dunque l'EES doveva agire nelle zone di ingresso delle radici dorsali che si proiettano verso i sei hotspot. Per colpire queste zone è stato impiantato un array di elettrodi neurochirurgicamente nella posizione pianificata. L'array di elettrodi è stato poi interfacciato con generatore di impulsi (IPG) che è stato aggiornato con moduli di comunicazione wireless. Invece di eseguire l'impianto chirurgico per rilevare le attività corticali, è stato considerato un approccio meno invasivo consistente in una serie di sensori indossabili sulle gambe, i cui segnali potevano coordinare l'EES con i movimenti in corso. Venne sviluppato un software che in input riceveva i segnali provenienti dalle sensori inerziali della gamba destra e sinistra, e inviava sequenze aggiornate di burst di EES al generatore di impulsi impiantato. [16]

La neuroprotesi ha ripristinato l'attivazione spaziotemporale naturale dei neuroni motori delle gambe durante la deambulazione, ripristinando quindi la simmetria dell'andatura, rinforzando l'attività dei muscoli della gamba più colpita. Le raffiche di EES hanno aumentato l'attivazione degli hotspot di propulsione producendo traiettorie del piede più lunghe e alte. Inoltre le raffiche di EES mirate agli hotspot di accettazione del peso hanno rinforzato la stabilità durante la posizione eretta, che ha migliorato anche l'equilibrio. Anche gli episodi di freezing del passo, cioè l'incapacità temporanea di muovere le gambe, sono quasi scomparsi. La neuroprotesi ha consentito al paziente di godersi delle passeggiate, anche di diversi chilometri senza assistenza aggiuntiva, spegnendo la protesi solo quando è seduto per lunghi periodi di tempo. Questa neuroprotesi apre nuove prospettive per ridurre la gravità dei deficit locomotori nelle persone con PD. [16]

CAPITOLO 4

La neuromodulazione

4.1 INTRODUZIONE ALLA NEUROMODULAZIONE

La neuromodulazione è una delle aree della medicina più in sviluppo, in grado di impattare in molteplici specializzazioni e in innumerevoli patologie. La neuromodulazione può essere definita come la tecnologia che influenza l'interfaccia neurale, cioè l'insieme dei processi di stimolazione, inibizione, modifica, regolazione o alterazione terapeutica dell'attività elettrica o chimica nel sistema nervoso centrale o periferico. [17]

Vi sono tre condizioni generali, perché una terapia possa essere considerata parte della neuromodulazione:

- la terapia deve essere dinamica e costante nel tempo, non di breve durata e non ripetitiva;
- l'attività di uno specifico circuito neuronale è influenzata dalla continua stimolazione elettrica o neurofarmacologica;
- gli effetti clinici sono controllabili in qualsiasi momento, variando uno o più parametri della stimolazione, in modo da andare in contro ai bisogni del paziente.

Ad oggi le applicazioni della neuromodulazione che si sono più affermate sono quelle che riguardano i dispositivi impiantabili, in particolare neurostimolatori e i microinfusori. I campi in cui la neuromodulazione si è verificata efficace sono vari e comprendono problemi cardiaci, problemi gastrici, epilessia, disturbi motori, emicranie, dolore cronico, infarti, disturbi della vista e dell'udito, disordini neurocomportamentali, ischemie, incontinenza urinaria e fecale, e molti altri. Date le vaste applicazioni, la neuromodulazione riveste un ruolo fondamentale nella medicina, ed è una promettente risorsa per lo sviluppo di terapie innovative al fine di migliorare la qualità di vita delle persone. [17]

4.2 NEUROMODULAZIONE SACRALE

Con neuromodulazione sacrale si intende la manipolazione del sistema nervoso attraverso degli elettrodi impiantati nella regione sacrale del midollo spinale. È una tecnica utilizzata per trattare problemi legati alla funzione della vescica, dell'intestino e del pavimento pelvico, come l'incontinenza urinaria e fecale, la ritenzione urinaria e altri disturbi del controllo delle funzioni pelviche. [17]

La pelvi è innervata dal sistema nervoso simpatico, parasimpatico e somatico. Il sistema di nervi del simpatico che vanno verso la vescica ha origine dai livelli dal midollo spinale T12-L2, mentre l'innervazione parasimpatica dai livelli S2-S4. Per quanto riguarda i visceri pelvici, l'innervazione simpatica ha origine nel segmento del midollo spinale toracolombare, mentre il deflusso parasimpatico avviene tramite le radici nervose in S2-S4. L'innervazione efferente e afferente somatica verso il bacino ha origine dai livelli del midollo spinale sacrale, S2-S4. [17]

Le radici nervose S3 sono responsabili principalmente della maculatura perineale anteriore, per questo vengono generalmente trattate le radici nervose S3, attraverso procedure di elettrostimolazione, per disfunzioni del pavimento pelvico. Tuttavia, le sensazioni che provengono dal pavimento pelvico sono trasmesse tramite il sistema parasimpatico afferente sacrale S2-S4, quindi le procedure che mirano al trattamento del dolore nelle zone pelviche, devono includere la stimolazione delle radici nervose S2, S3 e S4.[17]

4.3 PROMETTENTE PROPOSTA TERAPICA PER ENDOMETRIOSI

Il 24% delle donne nel mondo soffre di dolore pelvico cronico, il quale viene definito come un dolore ciclico o meno che duri per almeno sei mesi e include un'aspecifica combinazione di dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico-addominale non associato alle mestruazioni. L'endometriosi è una patologia che consta nella presenza di ghiandole endometriali funzionali e stroma al di fuori della cavità uterina. Il 45% delle pazienti che presentano di dolore pelvico cronico ha l'endometriosi e dal 10 al 15% delle donne in età riproduttiva soffre di endometriosi.[18]

Le procedure ad oggi utilizzate quali terapie ormonali e chirurgiche, oltre che la somministrazione di analgesici, sono talvolta inefficaci in quanto il dolore si ripresenta anche non associato al ritorno delle lesioni. L'uso della neuromodulazione sacrale per il trattamento del dolore cronico in pazienti con endometriosi, risulta innovativo per questa patologia, anche se già utilizzato in pazienti urologi con dolore pelvico cronico. Per questo è stato condotto uno studio pilota, "*Sacral neuromodulation in endometriosis – A promising treatment option for chronic pelvic pain*", che valuta l'efficacia della neuromodulazione sacrale nella gestione del dolore pelvico dovuto a endometriosi.

Le pazienti per essere scelte dovevano rispettare due criteri: presentare dolore pelvico cronico non associato ad altre patologie se non l'endometriosi e che siano state provate altre procedure terapeutiche senza risultati adeguati, o che non sia possibile utilizzarle. Le pazienti partecipanti allo studio vennero divise in tre gruppi:

- il primo gruppo è stato sottoposto ad un intervento chirurgico radicale, quale un'isterectomia o un'annessiectomia, in cui le lesioni dovute all'endometriosi sono state completamente recise, senza segni di ricomparsa secondo le immagini della risonanza magnetica o degli ultrasuoni;
- il secondo gruppo è stato sottoposto a "*fertility sparing surgery*", cioè un intervento chirurgico in cui vengono preservati l'utero e il tessuto ovarico sufficiente per il concepimento, da cui sono state comunque recise tutte le lesioni dovute all'endometriosi senza segni di ricomparsa, secondo le immagini della risonanza magnetica o degli ultrasuoni;
- del terzo gruppo fanno parte le pazienti che dopo uno dei sopracitati interventi, hanno presentato residui di tessuto endometriale o la ricomparsa di lesioni, e che non desiderano essere rioperate.

Successivamente è stato impiantato il dispositivo di neuromodulazione sacrale nei pazienti, in due step. Nello stage 1 la radice del terzo nervo sacrale è stata stimolata attraverso l'elettrodo impiantato con correnti di bassa entità, e questo tipo di set up è stato mantenuto per 4 settimane. Lo stage 2

prevede l'impianto di un generatore di impulsi. Se procedere o meno con lo stage 2, è stato deciso in base al miglioramento della sintomatologia che il primo step può aver portato e all'opinione del paziente stesso. [18]

La valutazione dei sintomi è stata fatta, oltre che prima dello stage 1, alla fine dello stage 1, da un mese a due mesi dopo lo stage 2, dopo ogni 6 mesi per 2 anni e dopo 3 anni dallo stage 2. La valutazione dell'efficacia della terapia neuro modulativa è stata fatta sulla base di 5 questionari:

- il BPI cioè un generico questionario sul dolore da cui vengono calcolati due punteggi, la criticità del dolore e quanto il dolore interferisca con le attività quotidiane;
- un questionario sui miglioramenti clinici globali;
- un questionario che valuta la qualità di vita in base a 15 fattori (15D): mobilità, vista, udito, funzioni respiratorie, sonno, capacità comunicative, escrezioni, attività quotidiane, funzioni mentali, malessere, depressione, vitalità, attività sessuale, stress e alimentazione;
- il Biberoglu e Behrman 1981 (B&B), questo questionario va a valutare i tre sintomi principali dell'endometriosi cioè dismenorrea, dolore pelvico e dispareunia, sulla base di un'intervista al paziente relativa alla 4 settimane precedenti al trattamento;
- il McCoy cioè un questionario che valuta la sessualità femminile.

Allo studio hanno partecipato 35 pazienti di sesso femminile, di queste tutte sono state sottoposte allo stage 1 e 31 allo stage 2. vi sono state alcune complicazioni dopo lo stage 1 e dopo lo stage 2 (un' infezione e dolore dopo lo stage 1 e 5 pazienti con infezione e 1 con dolore dopo lo stage 2).

Un miglioramento statisticamente significativo è stato notato in tutti i fattori valutati nel questionario BPI, in due fattori del BPI che valutano l'interferenza del dolore con le attività quotidiane, complessivamente nel questionario 15 D e nel B&B, non è stato riscontrato alcun peggioramento dei sintomi. I miglioramenti sono stati osservati indipendentemente dalla durata dell'endometriosi e in tutti e tre i gruppi reclutati. I migliori risultati sono stati trovati nel secondo gruppo, un elemento di difficile comprensione dato che né i meccanismi di neuromodulazione né l'endometriosi sono stati completamente compresi. I miglioramenti nel gruppo 1 ci suggeriscono che la SNM potrebbe essere una buona opzione delle donne con forte dolore pelvico e nessuna recidiva di lesioni endometriali, dopo interventi di chirurgia pelvica radicale e conservativa. [18]

La SNM dovrebbe essere considerata un'opzione per trattare il dolore pelvico cronico in pazienti con endometriosi quando le attuali terapie mediche e chirurgiche non hanno successo. La SNM potrebbe essere presa in considerazione come terapia anche prima dell'intervento chirurgico. Dato che la SNM è una procedura minimamente invasiva che può essere eseguita in day-hospital e presenta solo piccolo

complicazioni facilmente gestibili, potrebbe evitare i rischi collegati a terapie chirurgiche complesse.

[18]

CONCLUSIONI

Da quanto è stato presentato in questo elaborato, possiamo concludere che l'elettrostimolazione, nelle sue diverse forme, è una più che valida tecnica terapeutica, per numerose patologie. Risulta essere particolarmente efficace se applicata prontamente subito dopo la lesione o l'infortunio. L'elettrostimolazione ha origini antiche, ad oggi possiamo dire sia una pratica ampiamente sviluppata, che continua ad essere studiata, tramite la ricerca, e continua a dare risultati benefici per i pazienti. È molto interessante come una singola tecnica abbia un così vasto campo di applicazione, e con controindicazioni pressoché nulle, se applicata in modo consono. Per questo possiamo dire che segue il principio, prettamente ingegneristico, per cui con spese limitate, sia a livello di personale medico, in quanto l'elettrostimolazione è applicabile dallo stesso paziente, sia a livello di danno al paziente, si arriva a dei risultati più che soddisfacenti. L'elettrostimolazione ha la potenzialità di cambiare la vita a persone con lesioni al midollo, che soffrono di dolore cronico e di spasticità muscolare, patologie che fino a pochi anni fa prevedevano cure molto invasive, dall'efficacia dubbia. In futuro, grazie alla ricerca, la qualità di vita di molte altre persone, potrà essere migliorata.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Arthur C. Guyton, Joh E. Hall, *Fisiologia medica*, 11a ed. Milano 2006.
- [2] L. Mainardi e P. Ravazzani, *Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo*, 1a ed. Bologna, 2011.
- [3] Kim E. Barret, *Fisiologia Medica di Ganong*. 12° ed Padova 2011.
- [4] A. Vasta, *Stimolazione elettrica neuromuscolare*. Torino, 2003.
- [5] Zulbaran-Rojas A, Mishra R, Rodriguez N, Bara RO, Lee M, Bagheri AB, Herlihy JP, Siddique M, Najafi B. *Safety and efficacy of electrical stimulation for lower-extremity muscle weakness in intensive care unit 2019 Novel Coronavirus patients: A phase I double-blinded randomized controlled trial*. Front Med (Lausanne), 2022.
- [6] Sachetti A, Carpes MF, Dias AS, Sbruzzi G. *Safety of neuromuscular electrical stimulation among critically ill patients: systematic review*, 2018.
- [7] Hauger AV, Reiman MP, Bjordal JM, Sheets C, Ledbetter L, Goode AP. *Neuromuscular electrical stimulation is effective in strengthening the quadriceps muscle after anterior cruciate ligament surgery*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2018.
- [8] Toth MJ, Tourville TW, Voigt TB, Choquette RH, Anair BM, Falcone MJ, Failla MJ, Stevens-Laplaey JE, Endres NK, Slauterbeck JR, Beynnon BD. *Utility of Neuromuscular Electrical Stimulation to Preserve Quadriceps Muscle Fiber Size and Contractility After Anterior Cruciate Ligament Injuries and Reconstruction: A Randomized, Sham-Controlled, Blinded Trial*. Am J Sports Med, 2020.
- [9] Labanca L, Rocchi JE, Laudani L, Guitaldi R, Virgulti A, Mariani PP, Macaluso A. *Neuromuscular Electrical Stimulation Superimposed on Movement Early after ACL Surgery*. Med Sci Sports Exerc, 2018.
- [10] Yilmaz S, Calbiyik M, Yilmaz BK, Aksoy E, *Potential role of electrostimulation in augmentation of venous blood flow after total knee replacement: a pilot study*.
- [11] Morf C, Wellauer V, Casartelli NC, Maffiuletti NA. *Acute effects of multipath electrical stimulation in patients with total knee arthroplasty*. Arch Phys Med Rehabil 2015.

- [12] Labanca L, Rocchi JE, Giannini S, Faloni ER, Montanari G, Mariani PP, Macaluso A. *Early Superimposed NMES Training is Effective to Improve Strength and Function Following ACL Reconstruction with Hamstring Graft regardless of Tendon Regeneration*. J Sports Sci Med 2022.
- [13] Chalif, J.I.; Chavarro, V.S.; Mensah, E.; Johnston, B.; Fields, D.P.; Chalif, E.J.; Chiang, M.; Sutton, O.; Yong, R.; Trumbower, R.; et al. *Epidural Spinal Cord Stimulation for Spinal Cord Injury in Humans: A Systematic Review*. J. Clin. Med. 2024.
- [14] Gorgey AS, Gill S, Holman ME, Davis JC, Atri R, Bai O, Goetz L, Lester DL, Trainer R, Lavis TD. *The feasibility of using exoskeletal-assisted walking with epidural stimulation: a case report study*. Ann Clin Transl Neurol 2020.
- [15] Formento E, Minassian K, Wagner F, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, Rowald A, Bloch J, Micera S, Capogrosso M, Courtine G. *Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury*. Nat Neurosci 2018.
- [16] Milekovic, T., Moraud, E.M., Macellari, N. et al. *A spinal cord neuroprosthesis for locomotor deficits due to Parkinson's disease*. Nat Med 29, 2023.
- [17] Elliot Krames, P. Hunter Peckham, Ali R. Rezai. *Neuromodulation Comprehensive Textbook of Principles, Technologies, and Therapies*. 2a ed. 2018.
- [18] Zegrea A, Ojala E, Suvitie P, Varpe P, Huhtinen H, Mäkelä-Kaikkonen J, Rautio T, Härkki P, Salmenkylä S, Ukkonen M, Lavonius M, Pinta T. *Sacral neuromodulation in endometriosis - A promising treatment option for chronic pelvic pain*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023.