



**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. Capobianco Antonio-Daniele

Laureando: Ambrosio Simone

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea: 16 novembre 2022

SOMMARIO

SOMMARIO	3
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1.....	9
Elettrofisiologia.....	9
1.1 Principio di stimolazione cellulare	9
1.2 Struttura del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso periferico.	13
1.3 Neuroni e potenziale d'azione.....	14
1.4 Struttura del muscolo	16
1.5 Sistema di contrazione muscolare	18
CAPITOLO 2.....	21
Stimolazione elettrica	21
2.1 Principi generali e cenni storici	21
2.2 Correnti elettriche nei tessuti neuromuscolari.....	23
2.3 Studio delle correnti utilizzate, della loro forma e durata	24
2.4 Tipologia di elettrodi	27
2.5 Differenza tra stimolazione elettrica naturale e artificiale.....	28
2.6 Introduzione alle varie tecniche terapeutiche	29
CAPITOLO 3.....	31
Stimolazione elettrica funzionale.....	31
3.1 Principio di funzionamento.....	31
3.2 Applicazioni cliniche.....	32
3.3 Configurazione degli elettrodi	33
3.4 Esempio di applicazione clinica: Walkaide II	33
3.5 Studi recenti e risultati: progetto RISE	35
CAPITOLO 4.....	37
Stimolazione elettrica epidurale	37
4.1 Principio di funzionamento.....	37
4.2 Struttura del midollo spinale	38
4.3 Case study: il progetto STIMO.....	39
CONCLUSIONI.....	43
BIBLIOGRAFIA	45

ABSTRACT

Lo scenario attuale e le proiezioni future indicano che le lesioni al midollo osseo interessano sempre più persone a seguito di eventi traumatici o patologie al sistema nervoso e comportano sia gravi disagi sia notevoli costi, diretti e indiretti. Nello scenario attuale ci sono poche soluzioni a questo problema. Attraverso questo elaborato si approfondisce l'elettrostimolazione partendo dai principi dell'elettrofisiologia, trattando poi lo studio delle correnti elettriche nei tessuti neuromuscolari e concludendo con due applicazioni cliniche rilevanti e innovative per le riabilitazioni e il recupero dalle malattie sopra citate quali la stimolazione elettrica funzionale e la stimolazione elettrica epidurale.

Punto iniziale è la trattazione delle basi di elettrofisiologia proposte da manuali quali "Fisiologia medica" a cura di Guyton e Hall e "Fisiologia umana" edito da Pearson. Viene approfondita in modo particolare la struttura della cellula, del sistema nervoso, il potenziale d'azione e la dinamica della contrazione muscolare. Successivamente viene trattata la storia e i principi che governano la tecnica di stimolazione elettrica artificiale utilizzando, tra le varie fonti, il manuale "Stimolazione elettrica neuromuscolare" di Aldo Vasta.

Gli ultimi due capitoli riguardano delle tecniche specifiche di elettrostimolazione, studiate sia attraverso il sopra citato manuale sia approfondendo degli studi appena conclusi e documentandosi su riviste scientifiche come "Nature". Questa scelta è motivata dal desiderio di offrire una visione più specifica di due applicazioni cliniche attuali e relazionarle agli sviluppi futuri di tale tecnica per stimolare l'interesse verso i progressi futuri.

INTRODUZIONE

Questo elaborato intende approfondire una particolare tecnica riabilitativa, l'elettrostimolazione, che sfrutta le proprietà dei tessuti biologici quando vengono interessati da un passaggio di corrente elettrica.

Il desiderio di svolgere un'analisi su questa particolare tematica ha origine dagli argomenti trattati durante il corso di Bioelettromagnetismo e dall'interesse personale per le relazioni tra campi elettrici e corpo umano. Utilizzando come testo di riferimento il manuale a cura di Aldo Vasta, questo elaborato affronta varie sfaccettature dell'elettrostimolazione. Vengono chiariti nel primo capitolo il comportamento dei tessuti biologici eccitabili e i potenziali che naturalmente agiscono nel corpo umano generando contrazioni muscolari e gestendo le informazioni ricevute dallo spazio esterno.

Con il secondo capitolo l'analisi verte invece sulla stimolazione artificiale riassumendo la storia di questo campo di ricerca dal diciassettesimo secolo ad oggi e analizzando i vari elementi fondamentali della tecnica riabilitativa quali la tipologia di correnti utilizzate e le loro proprietà, gli elettrodi, trattando della loro struttura e disposizione, e le differenze che vi sono tra una stimolazione naturale e una artificialmente prodotta.

Con il terzo capitolo si entra nello specifico andando ad approfondire un particolare utilizzo dell'elettrostimolazione: l'elettrostimolazione funzionale. Si parla quindi dei parametri utilizzati e dei suoi scopi oltre che dei recenti risultati raggiunti.

Il quarto capitolo ha una struttura parallela al terzo. In questa parte dell'elaborato viene approfondita una diversa tecnica: elettrostimolazione epidurale. Di particolare rilevanza il case study su un particolare progetto che ha raggiunto importanti risultati nel febbraio 2022 e che rappresenta un punto di svolta per il futuro di questa tecnica.

CAPITOLO 1

Elettrofisiologia

1.1 PRINCIPIO DI STIMOLAZIONE CELLULARE

Le cellule sono l'unità basale dell'organismo umano ed è per questo motivo che l'approfondimento di fenomeni elettrofisiologici non può che partire dal loro studio. Ne esistono di tipi diversi specializzate in differenti funzioni e alcune di esse sono in grado di generare e rispondere a degli impulsi elettrochimici. Questi impulsi sono alla base di vari fenomeni biologici, e nonostante le differenti tipologie di cellule sono riconducibili a un singolo principio di funzionamento che si andrà ora ad analizzare. [1]

Le cellule sono rivestite da una membrana cellulare cioè una struttura elastica dello spessore di 7,5-10 nm che ha 4 funzioni principali: isolare l'ambiente intracellulare da quello extracellulare; regolare lo scambio di sostanze con l'ambiente esterno; favorire la comunicazione tra le varie cellule ed essere un supporto strutturale per la cellula. Tale membrana è costituita principalmente da molecole di origine lipidica (fosfolipidi e colesterolo coprono il 40% della membrana) e da molecole di origine proteica (circa il 55%).[2]

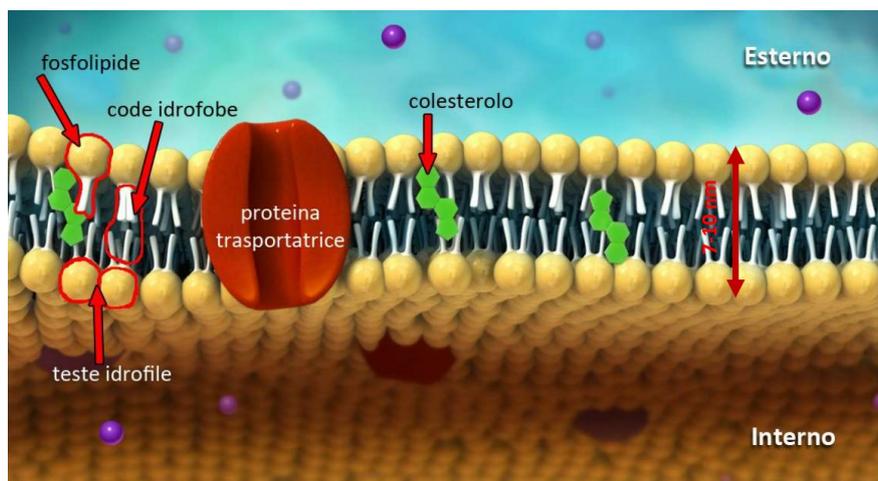


Fig.1 Schema di una porzione di membrana cellulare con i suoi componenti principali

Le prime formano un doppio strato lipidico che garantisce l'impermeabilità della cellula a sostanze idrosolubili, le seconde formano invece dei canali che interrompono la continuità dello strato fosfolipidico e fungono da via alternativa al passaggio di sostanze. A seconda della funzione svolta si parla di: *proteine di trasporto*, *proteine canale* e *proteine carrier*. [1]

Sia le *proteine di trasporto* che le *proteine canale* costituiscono delle vie molto selettive e permettono il passaggio solo di determinati ioni o molecole. Questo passaggio può avvenire attraverso due meccanismi che si differenziano per la necessità o meno di consumare energia.

Vi è un trasporto passivo che comprende fenomeni di diffusione libera e di diffusione ionica e che non necessita di energia e vi è poi un trasporto attivo che richiede un potenziale elettrochimico e quindi un consumo di energia. [2]

Il processo di diffusione libera si sviluppa a partire da un gradiente di concentrazione tra lo spazio intracellulare e lo spazio extracellulare e può avvenire sia attraverso i canali acquosi sia attraverso gli interstizi della membrana se la sostanza è liposolubile.

Il flusso della sostanza p -esima è regolato dalla legge di Fick:

$$j_d = -D_p \nabla C_p$$

Dove con D_p indica il coefficiente di diffusione (cm^2/s) della sostanza p e ∇C_p indica il gradiente di concentrazione (mol/cm^3) della medesima sostanza in funzione della sua posizione.

Il flusso di molecole j_d rappresenta quindi il numero di particelle che attraversano una sezione dell'area unitaria nell'unità di tempo, non è un fenomeno elettrico ma un movimento casuale che origina dalla normale attività cinetica della materia. Esso è tanto più veloce quanto è più ampia e sottile la membrana cellulare. [2]

Il processo di diffusione ionica invece avviene a causa di una distribuzione non uniforme di carica elettrica. Considerando che gli ioni sono soggetti alla forza esercitata da un campo elettrico descritta dalla legge di Ohm, il processo di diffusione ionica può essere descritto mediante la seguente relazione:

$$j_e = -u_p \frac{Z_p}{|Z_p|} C_p \nabla \varphi$$

Con $-u_p$ a indicare la mobilità elettronica (V/cm) dello ione p , Z_p la valenza di tale ione, C_p la sua concentrazione e $\nabla \varphi$ indica il gradiente di potenziale elettrico.

Entrambi i processi avvengono contemporaneamente per cui vi è, a livello cellulare, un effetto complessivo descritto dall'equazione di Nernst-Planck:

$$j_p = j_d + j_e$$

Combinando le equazioni precedenti attraverso l'utilizzo dell'equazione di Einstein che lega la mobilità elettronica al coefficiente di diffusione, si ottiene:

$$J_p = D_p F Z_p (\nabla C_p + \frac{Z_p}{RT} \nabla \varphi)$$

In una situazione d'equilibrio, la diffusione di ioni intra ed extracellulare è nulla poiché i due processi si compensano, ne segue che anche la corrente totale è nulla e che esiste un potenziale di membrana dovuto alle differenti concentrazioni all'interno e all'esterno della cellula delle differenti specie ioniche.[2]

Il potenziale della singola specie ionica è descritto dal *Potenziale di Nernst*:

$$V_p = \varphi_i - \varphi_e = \frac{25.8}{Z_p} \ln \left(\frac{[C_p]_e}{[C_p]_i} \right) mV$$

Dove 25.8 è il prodotto tra $R=8.314 \text{ J/K}$, costante dei gas perfetti, e $T=27^\circ\text{C}$, temperatura ambiente. Bisogna però considerare che in una membrana vi sono più specie ioniche e che quindi il potenziale di membrana è dato dalla somma algebrica dei potenziali di Nernst dei singoli ioni. Per descrivere tale fenomeno viene utilizzato il modello di conduttanze parallele.

In tale modello si ipotizza che ogni ione abbia un comportamento indipendente dagli altri, che la singola corrente i -esima dello ione p sia dipendente dal potenziale di Nernst della stessa e che il potenziale complessivo di transmembrana crei un'ulteriore corrente.[2]

Andando a considerare una porzione di membrana priva di canali ionici, il suo comportamento è assimilabile a quello di un condensatore essendo i fosfolipidi degli ottimi isolanti.

Riordinando tutte le ipotesi, un segmento di membrana può essere descritto come un generatore di tensione equivalente i cui parametri fondamentali, ovvero tensione a vuoto e conduttanza interna sono rappresentati, per la singola specie p , dal Potenziale di Nernst di tale ione e dalla conducibilità della membrana a tale sostanza.

Tutta la membrana risulta quindi un circuito costituito da vari paralleli della struttura sopracitata e si può descrivere il potenziale di membrana a riposo come:

$$V = \frac{g_k E_k + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_k + g_{Na} + g_{Cl}}$$

Ovvero una media pesata sulle conduttanze dei potenziali delle specie ioniche più abbondanti cioè il potassio, il sodio e il cloro.[2]

Rimane da descrivere ora il trasporto attivo, fondamentale nel calcolo del potenziale di membrana poiché responsabile del riequilibrio costante delle concentrazioni intra ed extra cellulari delle varie specie ioniche. Andando contro gradiente richiede un dispendio di energia.[2]

Dei vari meccanismi, quello più rilevante è rappresentato dalla pompa sodio-potassio. Questo meccanismo trasporta fuori dalla cellula tre ioni Na^+ e porta dentro due ioni K^+ . L'energia necessaria per svolgere questo compito è fornita dall'idrolisi dell'ATP in una molecola di ADP e uno ione fosfato.[2]

1.2 STRUTTURA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO.

Il compito di inviare, ricevere e organizzare tutte le informazioni provenienti dall'interno o dall'esterno del corpo umano spetta al sistema nervoso. Esso costituisce il "computer" del nostro organismo e viene suddiviso in Sistema Nervoso Centrale, SNC, costituito da cervello e da midollo spinale, e in Sistema Nervoso Periferico, SNP, costituito da neuroni afferenti ed efferenti.[3]

Il SNC ha il compito di, una volta ricevute le informazioni dai recettori sensoriali, di rielaborare una risposta e inviarla attraverso i neuroni efferenti ai corretti destinatari, molto spesso muscoli o ghiandole.[3]

Questa parte del sistema nervoso si divide in tre livelli funzionali: livello spinale, livello cerebrale inferiore o sottocorticale e livello cerebrale superiore o sopra corticale.[1]

Nel livello spinale agiscono reti neuronali che interessano la deambulazione, l'allontanamento da stimoli nocivi, la contrazione dei muscoli scheletrici che si oppongono alla gravità e riflessi che controllano i circoli distrettuali sanguigni, i movimenti gastrointestinali.[1]

Nel livello sottocorticale sono definite gran parte delle attività subconsce come il controllo della pressione arteriosa e della respirazione.[1]

Il livello corticale invece è un deposito di informazioni e lavora necessariamente con i livelli inferiori. IL SNP comprende nervi cranici, nervi spinali e vari recettori; ha il compito di trasmettere le informazioni dal SNC alle diverse regioni del corpo quali muscoli, ghiandole ecc....[1]

Il sistema nervoso può altresì essere suddiviso scegliendo come criterio la funzionalità.

In questo caso parliamo di *sistema nervoso autonomo* intendendo la parte del sistema nervoso volta ai controlli dei riflessi "viscerali" e con *sistema nervoso volontario* la parte che ha il controllo della percezione cosciente.[3]

1.3 NEURONI E POTENZIALE D'AZIONE

La base del sistema nervoso è costituita da due tipologie di cellule: le cellule gliali e i neuroni.

Le prime sono le più numerose, costituiscono la glia, non partecipano alle attività di trasmissione di segnali elettrici ma forniscono un importante supporto biochimico ai neuroni.[2]

A seconda della loro morfologia e della loro funzione, costituiscono la glia: le cellule di Schwann, gli oligodendrociti, le cellule satelliti, gli astrociti, le microglia e le cellule ependimali.

Di rilievo per questo studio sono i neuroni di cui si andrà ora ad approfondirne la morfologia.

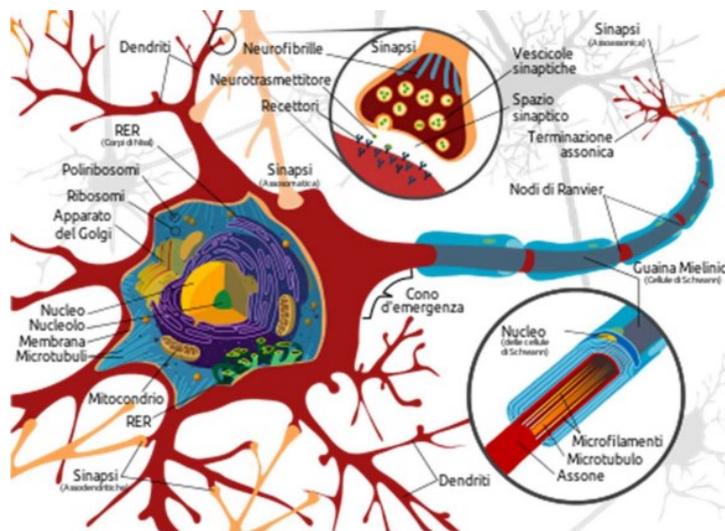


Fig.2 Schema morfologico di un neurone

Essi sono dotati di un corpo cellulare, detto *soma*, che contiene il nucleo e altri organelli citoplasmatici essenziali per la vita della cellula stessa. La forma del soma può variare da una forma stellata (tipica dei motoneuroni) a una forma piramidale (tipica della corteccia cerebrale) o sferica (tipica dei gangli sensitivi).[2]

Da tale corpo cellulare dipartono prolungamenti citoplasmatici che differiscono da neurone a neurone per lunghezza e numero. Tali filamenti vengono definiti *dendriti* se colgono segnali in arrivo da altri neuroni, *assoni* se trasmettono informazioni in uscita. Gli assoni possono terminare con una ramificazione più o meno fitta che viene definita arborescenza assonica a cui capo troviamo le terminazioni sinaptiche necessarie alla generazione di sinapsi e alla trasmissione del segnale da un neurone all'altro.[2]

Se il neurone è rivestito da una guaina viene detto mielinico, se ne è sprovvisto è detto a-mielinico. Tale guaina ne riveste tutto l'assone interrompendosi in piccoli intervalli detti *nodi di Ranvier*.

Da un punto di vista strutturale i neuroni si differenziano in: neuroni *bipolari*, *unipolari* (o pseudounipolari) o *multipolari*.[2]

I neuroni bipolari sono composti, oltre che dal soma, da un dendrite e da un assone.

I neuroni pseudounipolari invece sono costituiti da un breve assone che si divide a T. Durante lo sviluppo il dendrite si è fuso con l'assone.

I neuroni multipolari sono costituiti invece da molti assoni e da molti dendriti. A seconda della forma e dell'estensione si dividono in: neuroni sensitivi (o afferenti), neuroni motori (o efferenti) e interneuroni.

Come visto precedentemente ogni cellula vivente ha una differenza di potenziale di membrana a riposo. Nel momento in cui il neurone è attraversato da una corrente, vi è l'apertura di determinati canali ionici che, facendo variare rapidamente le concentrazioni intra ed extra cellulari, crea un significativo cambiamento della differenza di potenziale noto come *potenziale d'azione*. [2]

Questo stimolo viaggia dalla zona di trigger del neurone e si propaga verso l'assone e ha un andamento caratterizzato da quattro fasi distinte e dipendenti dall'apertura e chiusura dei canali ionici del sodio e del potassio.[2]

La prima fase è una depolarizzazione della membrana fino a un valore soglia innescata da un potenziale giunto in zona trigger. Il raggiungimento del valore soglia comporta l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il Na^+ . A questo punto si assiste ad un rapido ingresso di ioni sodio che depolarizza la membrana fino a quando, raggiunto un valore massimo detto *overshoot*, i canali del sodio si chiudono e si aprono i canali voltaggio-dipendenti di K^+ .

Segue quindi una fase discendente, ripolarizzazione, dovuta all'uscita dalla cellula di ioni potassio secondo gradiente, che riporta il potenziale di membrana al suo valore di riposo. Prima di raggiungere il valore di riposo la membrana attraversa un'altra fase detta di iperpolarizzazione. Ciò è dovuto al fatto che, quando la membrana raggiunge il suo valore di riposo, i canali del potassio sono ancora aperti e quindi ioni K^+ continuano a fuori uscire dalla cellula. Dopo un potenziale d'azione vi è inoltre un periodo di refrattario dovuto al fatto che i canali del sodio devono tornare al loro stato di riposo. Tale periodo si divide in periodo refrattario assoluto e relativo.[2]

Durante il primo periodo non è possibile che avvenga potenziale d'azione indipendentemente dallo stimolo.

Mentre persiste il periodo refrattario relativo invece, essendo alcuni canali del potassio tornati in posizione, se giunge uno stimolo molto più elevato degli stimoli normali, può innescarsi un nuovo potenziale d'azione.[2]

Per quanto riguarda la propagazione, il potenziale d'azione una volta innescato nella zona trigger, si propaga lungo tutto l'assone con velocità differenti a seconda della presenza o meno del rivestimento mielinico: negli assoni mielinici il potenziale viaggia a velocità maggiori. Altro parametro che influenza la velocità di propagazione è il diametro del neurone: maggiore è il diametro maggiore è la velocità. La propagazione avviene lungo una sola direzione proprio grazie al periodo refrattario.[2]

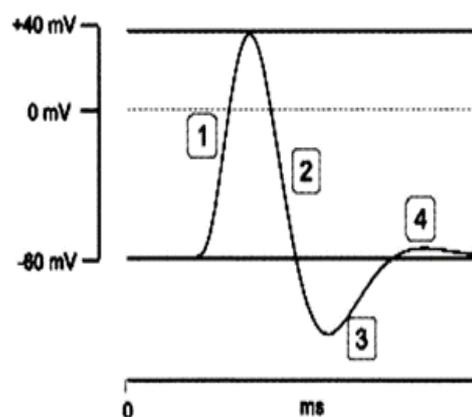


Fig.3 Andamento del potenziale d'azione e sue fasi: 1. Depolarizzazione. 2. Ripolarizzazione. 3. Iperpolarizzazione. 4. Ritorno al potenziale di riposo

1.4 STRUTTURA DEL MUSCOLO

Circa il 50% del peso corporeo è rappresentato dal tessuto muscolare. Tale tessuto, suddiviso in tessuto muscolare scheletrico, liscio e cardiaco, è responsabile dei movimenti volontari e non, del corpo umano attraverso un meccanismo di contrazione che andremo in seguito ad analizzare.[3]

Quando si parla di muscolatura vengono usati termini specifici per riferirsi alle componenti cellulari. Per questa ragione si parla di *sarcolemma* per indicare la membrana della cellula muscolare e si parla di *sarcoplasma* per indicare il citoplasma.[3]

Il muscolo scheletrico costituisce la maggior parte della massa muscolare e nella quasi totalità dei casi riveste lo scheletro ed è responsabile dei movimenti volontari; il muscolo cardiaco è presente solamente nel cuore ed è responsabile dei movimenti del sangue nel sistema circolatorio; il muscolo liscio invece circonda gli organi interni e la sua funzione principale è quella di determinare lo spostamento di sostanza in entrata, all'interno e all'uscita del corpo umano. I primi due tipi di muscoli vengono classificati anche come muscoli striati.[3]

In questo elaborato si andrà ad approfondire ciò che riguarda i muscoli scheletrici, detti anche volontari, poiché sono utilizzati nelle maggior parte delle tecniche di stimolazione elettrica.

Tale tipologia di muscolo è legata alle ossa mediante delle strutture di collagene dette tendini.

Il muscolo prende il nome di *flessore* se, durante la contrazione, i centri delle ossa a cui esso è legato, si avvicinano. Se esse si allontanano prende il nome di *estensore*. Coppie di muscoli estensori-flessori son definiti gruppi muscolari antagonisti.

Con procedimento induttivo si osserva che il muscolo scheletrico è formato da *fasci muscolari*, cioè raggruppamenti di numerose sottostrutture che vengono chiamate *fibra*. [3]

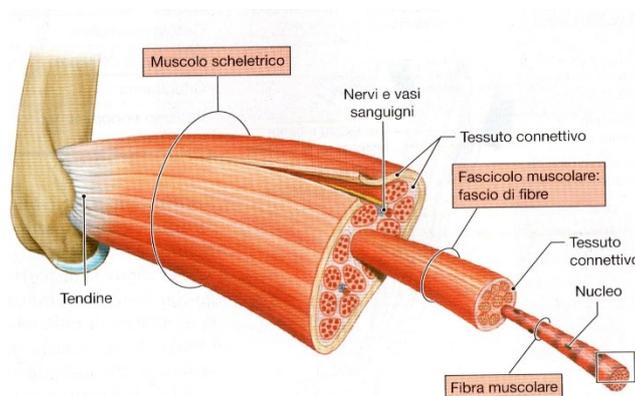


Fig.4 Struttura del muscolo scheletrico

La lunghezza e il numero di fibre varia da muscolo a muscolo ed è strettamente correlato alla funzione che il tessuto è chiamato a svolgere.

Ciascuna fibra, per quanto numerosa, è innervata da una singola terminazione nervosa ed è formata da strutture basali dette microfibrille che sono alla base del fenomeno della contrazione muscolare.

Le microfibrille hanno una forma filamentosa e sono costituite principalmente da diversi tipi di molecole proteiche organizzate in strutture contrattili dette sarcomeri.

Tra le varie proteine di notevole importanza sono la miosina e l'actina. [3]

La prima forma filamenti spessi ed è da considerarsi come il motore del muscolo; l'actina invece forma filamenti sottili.

Questi filamenti sono intrecciati tra loro e se osservati al microscopio, è possibile notare un'alternanza di zone chiare (corrispondenti ai filamenti di actina) e zone scure (corrispondenti ai filamenti di miosina). Si notano poi i cosiddetti ponti trasversali: teste di miosina legate ai filamenti di actina.

Il corretto allineamento dei filamenti è garantito da un'altra proteina chiamata titina. Essa ha due compiti: 1) deve stabilizzare la posizione dei filamenti contrattili; 2) attraverso la sua elasticità deve permettere il ritorno alla lunghezza originale del sarcomero dopo la contrazione. [3]

1.5 SISTEMA DI CONTRAZIONE MUSCOLARE

La contrazione muscolare è il processo attraverso il quale il corpo umano riesce a sviluppare una forza, detta tensione muscolare. È un processo attivo che richiede energia, rimediata dall'idrolisi dell'ATP (adenosintrifosfato).

L'origine della contrazione si ha con l'arrivo del potenziale d'azione alle terminazioni sulle fibre muscolari (al motoneurone alfa) e la successiva liberazione di uno specifico neurotrasmettitore: l'*acetilcolina*.

Questo neurotrasmettitore comporta l'apertura di canali ad esso dipendenti che permettono l'ingresso di quantità di ioni sodio così elevate da creare una depolarizzazione locale.

Questa depolarizzazione genera un potenziale d'azione sulla membrana della fibra muscolare che si propaga lungo la stessa con meccanismo identico a quanto avviene nelle fibre nervose.

Quando questo potenziale arriva al centro della fibra provoca la liberazione di ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico che stimolano forze di attrazione tra i filamenti di miosina e quelli di actina e causando lo scorrimento degli uni sugli altri, ossia la contrazione.

Nel momento in cui gli ioni calcio rientrano nel reticolo, ovvero dopo una frazione di secondo, termina la contrazione.

La forza necessaria allo scorrimento dei filamenti è generata dalla flessione dei ponti trasversali. Quando un segnale, mediato dal calcio, avvia il "power stroke", il ponte trasversale di miosina trascina il filamento di actina verso il centro del sarcomero. Nel momento in cui tale colpo di forza cessa, la miosina si stacca dall'actina, si ridistende e si attacca ad una nuova molecola di actina per prepararsi ad un nuovo ciclo di contrazione.

L'energia necessaria al colpo di forza proviene dalla conversione in energia meccanica dell'energia chimica del legame di ATP da parte della miosina. Tale molecola è infatti in grado di idrolizzare l'ATP ad ADP e fosfato inorganico. L'energia è convertita in energia meccanica corrispondente alla variazione dell'angolo tra l'asse longitudinale del filamento di miosina e la testa della stessa.

Resta da approfondire la struttura da cui dipende il potenziale d'azione che promuove la contrazione muscolare. Tale struttura è detta *unità motoria* ed è composta da un motoneurone alfa, dal suo assone, dalla giunzione neuromuscolare definita *placca motoria* e dalle fibre adiacenti, variabile e dipendente dalla grandezza della forza contrattile che devono sviluppare: più è ridotto il numero di fibre innervate, maggiore è il controllo sulla forza generata. Esistono due tipi di contrazione muscolare: una contrazione isotonica e una contrazione isometrica.

Nel primo tipo di contrazione il muscolo si contrae, si accorcia e si genera una forza in grado di spostare il carico. Nel secondo caso, il muscolo si contrae ma non si accorcia e la forza prodotta non è in grado di spostare il carico.

Sulla base della velocità di contrazione e sulla resistenza alla fatica, inoltre, le fibre muscolari del muscolo scheletrico possono essere classificate in: fibre di tipo I (fibre lente), fibre di tipo II (fibre a rapida contrazione) e fibre intermedie (tipo IIA).

CAPITOLO 2

Stimolazione elettrica

2.1 PRINCIPI GENERALI E CENNI STORICI

L'interazione tra i tessuti biologici e i campi elettrici ha rappresentato un campo di ricerca molto attivo negli ultimi due secoli.

Pioniere di tali studi fu Luigi Galvani (1737-1798) che, attraverso i suoi esperimenti, scoprì che la contrazione del muscolo di rana produceva corrente e che viceversa, se stimolato da corrente il muscolo si contraeva.[4]

Dai suoi studi e dalle scoperte di Alessandro Volta sulla corrente diretta chiamata da lui “galvanica” in onore del suo maestro, altri ricercatori hanno poi proseguito quella strada fino ai giorni nostri. Una delle tappe fondamentali di questo percorso è rappresentata dalla scoperta da parte di Duchenne (1806-1875), fondatore della neurologia, dei punti motori di stimolazione, essenziali per costruire poi i primi elettrodi transcutanei.[4]

Con lo sviluppo di nuovi strumenti di ricerca e i miglioramenti di quelli esistenti, si riuscì successivamente a misurare le correnti elettriche generate dalle cellule nervose e muscolari.

E fu così possibile studiare in maniera più approfondita le cellule del sistema nervoso che ora portano i nomi dei loro scopritori: ricordiamo Purkinje (1787-1869), Schwann (1810-1882).[4]

Successivo tassello fondamentale nell'elettrofisiologia è rappresentato dalla scoperta a opera di Du Bois Reymond (1818-1896) della corrente d'azione (definita oggi ‘ potenziale d'azione’).

Negli anni successivi lo studio di tale fenomeno portò al Nobel nel 1932, il fisiologo Adrian (1889-1977) fino ad arrivare in tempi più recenti con l'attuazione delle attuali tecniche terapeutiche come la CES (Cranial Electric Stimulation), la FES (Functional Electric Stimulation) e EES (Epidural Electric Stimulation).[4]

Oggi la stimolazione elettrica è utilizzata per lo più per ripristinare le funzionalità motorie o sensoriali in persone che hanno subito danni irreversibili a seguito di patologie o incidenti.

L'efficacia e l'efficienza di un sistema di stimolazione elettrica è determinata da vari parametri, tra cui la focalizzazione spaziale, il rischio di danni al tessuto biologico, al consumo di energia e ampiezza della risposta dei tessuti.[4]

Bisogna quindi considerare quattro aspetti: la geometria dell'elettrodo e la conducibilità del mezzo; la geometria della cellula e la sua posizione rispetto all'elettrodo; i parametri di stimolazione ovvero l'ampiezza, la durata, la tipologia di impulso; e la distribuzione dei canali ionici di membrana essendo coinvolti nel potenziale d'azione.[4]

2.2 CORRENTI ELETTRICHE NEI TESSUTI NEUROMUSCOLARI

Nel primo capitolo si è parlato di contrazione muscolare approfondendone il suo meccanismo.

Ora viene studiato tale fenomeno elettrofisiologicamente, studiando cioè l'impulso trasmesso dal motoneurone e le sue cause.

L'impulso che arriva al motoneurone ha origine dalla corteccia premotoria, passa poi alla corteccia motoria primaria e giunge infine a destinazione.

La quantità di forza generata dal singolo muscolo viene controllata dal cervello attraverso due meccanismi: reclutamento e rate coding.[4]

Con il termine reclutamento s'intende l'attivazione, in maniera graduata, di un numero sempre maggiore di motoneuroni alfa partendo da quelli di dimensione inferiore. Ciò avviene aumentando l'ampiezza dello stimolo (aumenta il voltaggio).

Ricordando che un numero minore di fibre innervate corrisponde ad un maggiore controllo della forza (crf. Capitolo 1, paragrafo 5), è chiaro che il sistema di reclutamento diviene perfettamente funzionale in casi in cui sia richiesta poca forza ma elevato controllo andando a stimolare dapprima le unità motorie più piccole.[4]

Col termine rate coding invece s'intende il differente range di frequenza d'attivazione delle diverse unità motorie: a basse frequenze operano le unità motorie più piccole.[4]

Esiste poi un reclutamento spaziale che sfrutta il fenomeno della sommazione e sovrapposizione attraverso impulsi che si susseguono rapidamente.

Aumentando la frequenza degli stimoli, le fibre muscolari non hanno il tempo di rilassarsi completamente e vi è quindi una fusione dei vari stimoli detta tetano. Esso può essere completo o incompleto a seconda della frequenza di stimolazione. Attraverso il fenomeno della tetanizzazione è possibile sviluppare una forza molto maggiore di quella ottenuta con impulsi singoli. D'altra parte, la fatica muscolare in questi casi comporta una rapida riduzione della tensione (nel caso di singolo impulso la fase discendente è più graduale).[4]

Quanto detto finora è applicabile in caso di tessuti muscolari sani, ovvero tessuti in cui la terminazione nervosa non ha subito danni. Nel caso invece il muscolo abbia perso la sua innervazione, lo stimolo necessario per stimolare una contrazione deve essere più elevato di quanto precedentemente detto poiché agisce direttamente sul tessuto muscolare. In questi casi la stimolazione elettrica ha come scopo principale quello di ritardare l'atrofia del muscolo, ovvero la diminuzione della dimensione e del numero di fibrocellule muscolari. [4]

2.3 STUDIO DELLE CORRENTI UTILIZZATE, DELLA LORO FORMA E DURATA

A livello biologico la contrazione muscolare è governata dal sistema nervoso centrale, il quale trasmette attraverso impulsi elettrochimici degli impulsi al tessuto muscolare.

Quando questo percorso non può essere percorso per via di danni ai tessuti nervosi, la stimolazione elettrica consente di sostituirsi al sistema nervoso e generare direttamente dei potenziali d'azione sulle cellule eccitabili attraverso un generatore esterno. Il punto più appropriato dove poter applicare tale corrente è la giunzione neuromuscolare, essendo facilmente individuabile da un punto di vista anatomico ed essendo privo di rivestimento mielinico.[4]

Dal punto di vista funzionale, si viene a creare un circuito composto dalla superficie del muscolo e da due elettrodi di differente polarità. Alla chiusura del circuito si ha passaggio di corrente e generazione dell'*overshoot* con la successiva depolarizzazione e contrazione muscolare.

Non tutte le correnti possono generare però una contrazione.

A scopo terapeutico sono state studiate tre diverse tipologie di corrente:

- Corrente continua (DC)
- Corrente alternata (AC)
- Corrente pulsata (PC)

Con corrente continua (DC) s'intende una corrente con un flusso continuo di cariche elettriche per almeno un secondo, è unidirezionale e costante. Causa un aumento di temperatura nei tessuti e può portare a bruciature e cicatrici.

Fin dai primi esperimenti di Du Bois Reymond, è risultata poco efficace nella stimolazione dei muscoli in quanto il fenomeno della contrazione è dovuto al brusco innalzamento dell'intensità elettrica e non al passaggio costante.[4]

Viene oggi usata solo in determinate terapie attraverso la ionoforesi, una tecnica che sfrutta il movimento ionico per inserire a livello locale degli antinfiammatori disciolti in ioni in modo da evitare tecniche invasive.[4]

La corrente alternata (AC) è un flusso di cariche elettriche continuo e bidirezionale: ha un andamento periodico e le polarità vengono invertite ad ogni ciclo secondo una determinata frequenza. Anche questa tipologia di corrente può essere modulata e si può ottenere una corrente modulata in ampiezza, una corrente burst-modulata (detta "corrente russa") e una corrente AC interrotta e una rampa up/down.[4]

Con corrente pulsata (PC) s'intende un flusso di cariche elettriche unidirezionale o bidirezionale che dura meno di 1 secondo che s'interrompe per un periodo finito (si parla di millesimi di secondo) prima di avere un nuovo impulso.[4]

Può essere rilasciata in due differenti forme: monofasica, bifasica.

Un impulso monofasico corrisponde ad un flusso unidirezionale di corrente che viene interrotta con una certa frequenza.

Quando si parla di impulso bifasico invece s'intende una deviazione dalla linea isoelettrica prima in una direzione e poi in direzione opposta. Si può avere poi un impulso bifasico simmetrico se a variare è solamente la direzione o asimmetrico se le fasi non sono speculari.[4]

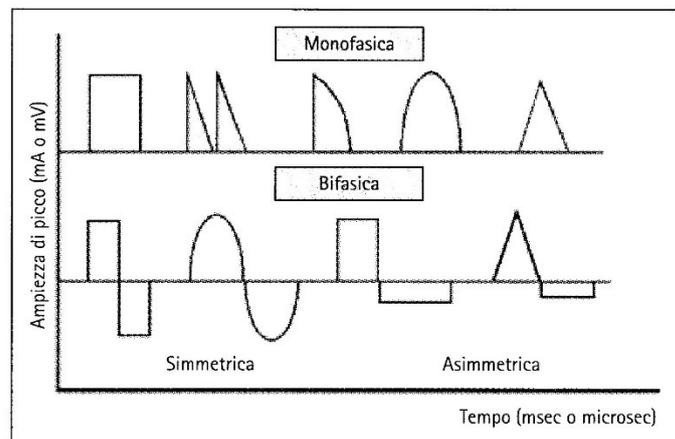


Fig.5 corrente alternata simmetrica e asimmetrica. Sopra: forme d'onda monofasica. Sotto: forme d'onda bifasiche simmetriche e asimmetriche.

I tessuti biologici si comportano come “complesso resistore e rete di capacitori” [4], ovvero la pelle è un conduttore molto povero e la resistenza aumenta con l'aumentare dell'acqua.

La profondità della penetrazione di correnti varia in funzione di determinati parametri, in particolare aumenta se:

- Aumenta l'ampiezza;
- Diminuisce la durata dell'impulso;
- Aumenta la distanza tra elettrodi;
- Aumenta la dimensione degli elettrodi;
- Posizionamento degli elettrodi in parte opposte del corpo.

L'ampiezza degli stimoli può essere aumentata variando l'intensità, la frequenza e la durata.

Se la potenza aumenta si osservano tre livelli sequenziali di risposta.[4]

Il primo è un livello sensorio: vengono attivati i neuroni sensitivi e si percepisce una sensazione di bruciore, intorpidimento. Ciò si verifica a 200 microampere e comporta, a livello fisiologico una diminuzione del dolore, aumento della velocità di guarigione da ferite cutanee e aumento della microcircolazione nell'area dove vi è flusso di corrente elettrica.

Il secondo livello è di tipo muscolare: vengono eccitati le innervazioni dei muscoli provocandone la contrazione. Si possono ottenere quattro differenti tipologie di contrazione:

- contrazione muscolare intermittente, tra 1 e 5 Hz;
- battimento, scossa del muscolo, si verifica tra 6_25 Hz;
- contrazione tetanica sostenuta, vi è completa fusione tetanica, avviene per frequenze superiori ai 25 Hz (normalmente usate frequenze di 50 Hz);
- contrazione tetanica intermittente, serie di contrazioni tetaniche non sostenute (stesse frequenze usate nel caso precedente).

Il terzo livello è di tipo analgesico e vengono stimulate fibre di piccolo diametro.[4]

Trattandosi di una tecnica terapeutica, la strumentazione deve sottostare a delle specifiche tecniche rilasciate dagli enti di competenza quali FDA ed UE.[4]

Per quanto riguarda le linee guida la Food and Drug Administration stabilisce che i dispositivi medici biomedicali volti alla stimolazione elettrica possono essere usati nei seguenti casi:

- rilasciamento dei muscoli spastici;
- prevenzioni dell'atrofia;
- aumento della circolazione sanguigna;
- rieducazione muscolare;
- mantenere o aumentare range di movimento;
- prevenire la trombosi venosa nel polpaccio post-intervento chirurgico.

Gli scopi per cui tale tecnica può essere usata sono vari e spaziano dalla modulazione del dolore attraverso meccanismi di inibizione, al miglioramento della mobilità articolare mediante stretching meccanico.

Andando a immettere nel corpo delle correnti, seppur regolamentate da norme internazionali e ritenute sicure, la stimolazione elettrica non può essere applicata nella zona toracica a soggetti con aritmie cardiache, con recente infarto del miocardio o con altre anomalie cardiache.

Non può essere applicata in nessuna regione invece di pazienti portatori di pacemaker o donne in gravidanza.[4]

2.4 TIPOLOGIA DI ELETTRODI

Oltre alla tipologia di corrente, alla sua durata e forma, in ambito terapeutico risulta importante anche il posizionamento e la tipologia di elettrodi utilizzati.[4]

Gli elettrodi, quindi, costituiscono il componente chiave di un'apparecchiatura di elettrostimolazione poiché dalla loro struttura fisica e chimica, dal loro posizionamento e dal loro corretto funzionamento dipende la buona riuscita della terapia

Essi costituiscono l'interfaccia tra lo strumento e la pelle del paziente. Per garantire una maggiore efficienza e una minore impedenza cutanea si può ricorrere a gel o a spugne che diminuiscono l'impedenza.

La loro composizione può variare: possono essere metallici (oggi utilizzati raramente nelle applicazioni transcutanee); in gomma conduttiva; siliconici; autoadesivi; elettrodi a spugna ed elettrodi speciali.



Fig.6 Elettrodi adesivi superficiali di diverse forme e dimensioni

Sia gli elettrodi in gomma conduttiva che quelli siliconici sono caricati con delle polveri conduttive. A seconda dell'applicazione terapeutica e del muscolo su cui vengono posti, geometria e dimensione variano sempre in un'ottica di maggiore efficienza ed efficacia.

Al fine di ottenere una stimolazione efficace devono essere posizionati sopra i punti motori, essendo i punti dove uno stimolo di bassa intensità produce un movimento ottimale per quanto già detto nei paragrafi precedenti.

Devono essere posizionati in modo tale che la superficie di contatto con la cute sia la più vasta possibile.

Gli elettrodi si differenziano in tre categorie principali: transcutanei (superficiali), percutanei (intramuscolari) o sub cutanei (impiantati).[4]

La stimolazione elettrica transcutanea utilizza elettrodi posti sulla cute, in corrispondenza dei punti motori dei muscoli per i motivi precedentemente visti (maggiore efficienza).

È una tecnica non invasiva, con un basso costo tecnologico e reversibile e proprio per queste ragioni è la più utilizzata in ambito clinico. Operando in superficie diviene difficile però stimolare muscoli più in profondità o avere una selettività elevata.

Essendo a contatto con la cute o all'interno di un muscolo questi dispositivi devono essere biocompatibili, cioè non devono provocare reazione avversa al corpo del paziente.

Nelle costruzioni di elettrodi sub cutanei quindi perciò utilizzati materiali più inerti possibili come leghe di platino-iridio, acciai inossidabili per le parti dedite alla conduzione e gomme siliconiche per le parti isolanti.

2.5 DIFFERENZA TRA STIMOLAZIONE ELETTRICA NATURALE ED ARTIFICIALE

La stimolazione elettrica fisiologica come detto, prevede che l'impulso generato dall'encefalo, si trasmetta poi attraverso ai motoneuroni che innervano un determinato muscolo e la forza dipende dal numero di motoneuroni in maniera direttamente proporzionale.

La stimolazione elettrica artificiale invece attiva prima i neuroni i cui assoni hanno un diametro maggiore. Questo comportamento apparentemente è in contrasto con il "principio della dimensione di Henneman" per cui le unità motorie vengono attivate in relazione alla quantità di forza che si vuole produrre con la contrazione.

Va ricordato però che, la resistenza assiale è inversamente proporzionale al diametro dell'assone e questo permette quindi di riuscire a stimolare una contrazione artificialmente con un impulso molto ridotto.[5]

2.6 INTRODUZIONE ALLE VARIE TECNICHE TERAPEUTICHE

A seconda degli scopi e del tipo di stimolazione che si utilizza, esistono varie tecniche di stimolazione elettrica.

Si parla di F.E.S quando la stimolazione elettrica vuole ricreare o essere da stimolo ad una determinata funzione che si è persa a causa di danni al midollo spinale o in seguito a malattie degenerative.

Si parla invece di T.E.N.S quando si utilizzano correnti a bassa frequenza per controllare o alleviare il dolore cronico.

Quando la stimolazione avviene a livello spinale con lo scopo di ripristinare le funzioni motorie viene chiamata E.E.S. e verrà approfondita nel capitolo 4.

Vi sono poi varie tecniche, dalla stimolazione transcranica alla stimolazione neuromuscolare che prevedono scopi e strumenti simili alle tecniche sopracitate ma che non verranno trattate in questo elaborato.

CAPITOLO 3

Stimolazione elettrica funzionale

3.1 PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

La tecnica di stimolazione elettrica funzionale, FES, ha lo scopo di fornire una contrazione muscolare a tessuti che hanno perso il controllo nervoso a seguito di patologie o eventi esterni, producendo “un movimento funzionalmente vantaggioso.”[4]

Questa tecnica avviene stimolando artificialmente direttamente le terminazioni nervose del muscolo e pertanto è possibile applicarla solo in casi in cui il muscolo sia sano e i motoneuroni inferiori intatti. Può essere usata nel trattare disfunzioni nervose (ad esempio del nervo uditivo o del nervo frenico andando a ripristinare la respirazione diaframmatica).

Tale tecnica opera sulle terminazioni nervose creando attraverso due elettrodi uno stimolo in grado di evocare un potenziale d'azione. Vengono stimolati i nervi anziché il tessuto muscolare perché lo sforzo richiesto è minore: in altri termini la soglia di carico per produrre un potenziale d'azione nel tessuto muscolare è di gran lunga maggiore rispetto a quella del tessuto nervoso

Per questa ragione i motoneuroni inferiori devono essere sani, stesse motivazioni valgono per quanto riguarda le giunzioni muscolari e il tessuto stesso.[4]

Rispetto a quanto visto nel paragrafo dedicato alla contrazione muscolare fisiologica, in questa tecnica il reclutamento è detto inverso: si parte dallo stimolare placche motrici di diametro esteso rispetto a quelle più piccole. Questo perché è necessaria una corrente minore per attivarle rispetto alle placche più sottili e il maggiore spazio tra i nodi di Ranvier negli assoni di dimensione elevata induce un potenziale transmembrana maggiore. [6]

3.2 APPLICAZIONI CLINICHE

In ambito clinico si utilizzano normalmente due elettrodi posizionati in modo tale da consentire un passaggio di corrente tra loro. Essi sono collegati esternamente ad uno strumento, uno stimolatore, che può essere utilizzato sia in corrente che in tensione.

Vi è poi la possibilità di lavorare con un sistema monopolare o bipolare.

Utilizzare una configurazione monopolare consente di utilizzare meno elettrodi (soprattutto in casi di sistemi monopolari multicanale) essendoci un unico elettrodo di ritorno per più elettrodi attivi.

D'altro canto, una configurazione bipolare multicanale, a costo di un numero maggiore di elettrodi (ogni elettrodo di riferimento deve avere un proprio elettrodo di ritorno), consente di avere una maggiore localizzazione della corrente.[6]

Generalmente la stimolazione regolata in tensione viene utilizzata per terapie che prevedono una stimolazione superficiale. Questo perché la corrente che viene trasmessa al tessuto biologico è dipendente dall'impedenza elettrodo-cute: più essa aumenta più la corrente trasmessa diminuisce.

Utilizzando una stimolazione regolata in corrente si risolve questo problema essendo tale flusso controllato dallo strumento.[6]

L'impulso varia in frequenza e ampiezza durante il processo terapeutico: per le prime sedute si utilizzerà un impulso di corta durata mentre, man mano che si procede con le sedute, tale parametro aumenta in maniera graduale seguendo i miglioramenti fisiologici.

Ad esempio, in una terapia eseguita per allenare il paziente al passo, la durata ottimale del treno d'impulsi iniziale è tra gli 0.8 e 1 secondo.[4]

3.3 CONFIGURAZIONE DEGLI ELETTRODI

Vengono usate principalmente due configurazioni in ambito terapeutico:

- configurazione monopolare
- configurazione bipolare

Con la prima tecnica la stimolazione elettrica avviene solo su uno dei due elettrodi che viene posizionato nelle vicinanze di un nervo o sopra una giunzione neuromuscolare ed è di piccole dimensioni. Il secondo elettrodo, molto più grande, viene posizionato nella parte opposta, di norma sul muscolo antagonista e viene detto “elettrodo di riferimento”.

Essendo l’elettrodo attivo molto piccolo, la densità di corrente supera la terminazione nervosa ma, essendo l’altro elettrodo di dimensioni maggiori, tale densità resta sotto la soglia di eccitazione.

Viene utilizzata per elettromiografie e in ambito di ricerca[6]

Con la seconda configurazione invece gli elettrodi hanno la stessa dimensione e vengono posizionati sullo stesso muscolo. In questo modo si ha una densità più uniforme lungo il percorso a discapito di una selettività maggiore. Si sceglie di utilizzare questa tecnica in ambito riabilitativo e in programmi di allenamento, avendo entrambi i protocolli lo scopo di attivare quanti più assoni possibili lungo il muscolo per massimizzare la forza prodotta in relazione ad una corrente ridotta.[6]

3.4 ESEMPIO DI APPLICAZIONE CLINICA: WALKAIDE II

Attualmente la FES viene utilizzata in una dozzina di casi clinici. Ad esempio: esercizi cardiovascolari, assistenza respiratoria, muovere passi e camminare, afferrare e allungare il braccio, funzioni vescicali e intestinali.

Uno dei casi più classici dove viene adoperata la FES è nella patologia del “piede cadente”.

Questa patologia comporta l’incapacità da parte del paziente di poter sollevare il piede, o meglio, di dorsi flettere l’arto nell’atto della camminata e ciò comporta lo strisciamento del piede durante la locomozione con evidenti disagi.

Questo disordine neuromuscolare dovuto all’incapacità di attivare il nervo peroneo può avere origine da patologie del SNC come la sclerosi multipla o da lesioni del midollo spinali incomplete.

Si stima che in Europa circa il 10% delle oltre 500.000 persone colpite da ictus subisca questa patologia.

Oltre al tutore, come soluzione alternativa si ricorre a sistemi di stimolazione indossabili e facilmente personalizzabili.

Un esempio di questi strumenti è rappresentato dal WalkAide II, oggi uno dei dispositivi più avanzati nel suo campo.

Consiste in un piccolo dispositivo composto da elettrodi in acciaio inossidabile, una batteria e un neuro stimolatore, si può posizionare e rimuovere in maniera autonoma. È dotato di un accelerometro in grado di stabilire, in base all'angolatura della camminata, quando attivare e quando disattivare la stimolazione elettrica. Essendo poi dotato di collegamento bluetooth permette al paziente di configurarlo dal proprio dispositivo cellulare e ottenere una programmazione personalizzata.

Esso utilizza impulsi bifasici asimmetrici, con una durata che può variare dai 100 ai 300 microsecondi, ad una frequenza che oscilla dai 16 ai 50 Hz.[7]

Dopo averlo fissato in corrispondenza del nervo peroneale, sopra la fibula, si può passare alla configurazione del dispositivo.

Prevede due configurazioni principali, Gait Mode e Training Mode con differenti programmi di allenamento: il primo programma prevede un progressivo aumento delle camminate giornaliere col passare delle settimane: dai 15 minuti al giorno si passa a 4 ore dopo tre settimane, a riprova di quanto una stimolazione altamente selettiva, accompagnata ad una riabilitazione giornaliera possa portare a dei risultati molto efficaci in un tempo relativamente breve.[7]



Fig.7 esempio di applicazione del dispositivo WalkAide II

3.5 STUDI RECENTI E RISULTATI: PROGETTO RISE

Un recente studio europeo denominato RISE (Alzati!) rappresenta invece un notevole progresso per quanto riguarda la stimolazione elettrica di tessuti parzialmente o completamente denervati.

Nei muscoli privi di giunzione neuromuscolari la stimolazione deve essere elevata perché è necessario stimolare direttamente le fibre muscolari con un'intensità molto maggiore rispetto alle fibre nervose ed è per questa ragione che per molti anni si è ritenuta inutile la stimolazione elettrica in queste situazioni.[8]

Con questo progetto però si è dimostrato che combinando stimolazione elettrica eseguita con elettrodi cutanei specifici e impulsi di durata molto lunga e amperaggio elevato, con un allenamento giornaliero costante e progressivo, dopo uno due anni è possibile sviluppare in pazienti con muscoli inizialmente denervati, una forza tale per cui possono alzarsi in piedi autonomamente e mantenere la posizione eretta per diverso tempo.

Per raggiungere tale scopo, il progetto ha dovuto stravolgere i parametri e le strumentazioni finora utilizzate.

Sono stati utilizzati elettrodi in gomma siliconica applicati direttamente sulla cute o mediante un gel elettroconduttore molto vasti (circa 200 cm²) in grado di stimolare tutto il muscolo denervato, cercando di ottenere uno stimolo uniforme.

Inoltre, sono stati utilizzati impulsi 100-1000 volte più ampi di quelli comunemente usati in casi di muscoli innervati.[8]

La maggior parte dei pazienti presentava un avanzato stato di degenerazione muscolare, tale da impedire una fusione tetanica iniziale ma solo scosse semplici.

I primi risultati si sono ottenuti con impulsi elettrici rettangolari bifasici ad una frequenza di 1-2 Hertz, con 2 sessioni di 15 minuti al giorno.

Con il miglioramento della funzionalità del muscolo della coscia, si è arrivati ad utilizzare frequenze comprese tra i 5 e gli 8 Hertz, fino a raggiungere la contrazione tetanica del muscolo dopo alcune settimane con un range di frequenze pari a 16-25 Hertz.[8]

Tale studio prevedeva inoltre una tomografia dopo un anno di allenamento FES del quadricipite femorale stimolato. Tali immagini hanno mostrato un aumento del 62% della densità (conseguente a una diminuzione del tessuto adiposo e ad un aumento di fibre proteiche funzionali alla contrazione muscolare) e un incremento del 48% dell'area muscolare.[8]

Al termine di tale studio i pazienti sono riusciti a mantenere una posizione eretta per 20 secondi alternando il carico del peso sulla gamba destra e sinistra. Inoltre, sono riusciti ad alzarsi e sedersi autonomamente dalla sedia.

Sviluppo futuro di questo studio è quello di sviluppare, modificando i protocolli e i parametri di allenamento, una forza muscolare nei pazienti in tempi più rapidi e con lo scopo di riuscire a utilizzare tale forza per poter compiere dei passi e arrivare ad una deambulazione assistita in soggetti con muscoli completamente denervati.

Tale risultato si è ottenuto con una stimolazione cutanea e quindi un dispositivo esterno. L'utilizzo di un sistema impiantabile sarebbe stato vantaggioso per varie ragioni. Prima di tutto si avrebbe avuto una selettività maggiore del muscolo e una diminuzione del dolore nelle applicazioni. In secondo luogo, sarebbe stata più semplice da utilizzare quotidianamente. Tale soluzione richiede però una tecnologia più complessa: è necessario utilizzare degli elettrodi che resistano alla corrosione a lungo, che siano biocompatibili, necessariamente flessibili e che riescano a sopportare un flusso di corrente molto importante, essendo l'interfaccia elettrodo cute ad alta resistenza. [8]Tecnologia complessa è richiesta anche per le componentistiche esterne che devono essere in grado di fornire una potenza molto elevata rispetto ad altri strumenti di simile utilizzo. Per tutte queste ragioni, ad oggi, vi sono solo prototipi di stimolatori impiantabili e per il progetto RISE si è utilizzata la strumentazione citata.

CAPITOLO 4

Stimolazione elettrica epidurale

4.1 PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

La stimolazione elettrica epidurale, EES, rappresenta un'ulteriore tecnica riabilitativa per il ripristino delle attività motorie in pazienti che hanno subito lesioni al midollo spinale.

A differenza della FES, la stimolazione elettrica non avviene sulla placca motrice del muscolo o sul muscolo stesso in caso di tessuti denervati con lo scopo di ripristinare una determinata funzione, bensì avviene al livello del midollo spinale, più precisamente si stimolano le radici dorsali del paziente.

È quindi una tecnica più invasiva della FES e che richiede una maggiore complessità ingegneristica ma che permette di ripristinare movimenti più complessi e di avere una maggiore selettività muscolare. Andando a interagire direttamente con i gangli dorsali, l'impulso che li attiva deve essere quanto più simile possibile all'impulso che il cervello, in paziente sano, trasmette a quella determinata zona del midollo.

La strumentazione richiesta si compone di due parti: un elettrostimolatore e un array di elettrodi. Studiando poi il case study nel paragrafo successivo si andrà ad approfondire il loro funzionamento.

4.2 STRUTTURA DEL MIDOLLO SPINALE

Il midollo spinale funge da via di comunicazione tra l'encefalo, con cui costituisce il sistema nervoso centrale (SNC), e tutti gli altri organi.[3]

Si divide in quattro regioni (cervicale, toracica, lombare, sacrale) ed ognuna di esse è divisa in segmenti ed ogni segmento contiene una coppia di nervi spinali.

Tali nervi spinali, sono parte del sistema nervoso periferico, sono in tutto 31 paia e sono nervi misti ovvero contengono sia assone di neuroni motori che assone di neuroni sensitivi. Sono costituiti da una radice dorsale specializzata nel gestire le informazioni afferenti e da una radice ventrale che invece trasporta le informazioni efferenti, dal SNC ai muscoli.

Il midollo spinale, visto in sezione, presenta una caratteristica forma a farfalla principalmente formata da sostanza grigia circondata da sostanza bianca. Quest'ultima può essere suddivisa in fasci che a loro volta possono essere ascendenti, informazioni verso l'encefalo e sono posizionati lateralmente, o possono essere fasci discendenti dediti a portare informazioni efferenti e occupano posizioni ventrali.[3]

Con una lesione al midollo spinale s'interrompe quindi la comunicazione tra gli stimoli generati dall'encefalo e le zone bersaglio. A seconda di dove avviene questa lesione il danno può essere più o meno esteso. Generalmente una lesione ad un livello alto corrisponde ad una vasta menomazione.

Secondo i dati della FAIP (Federazione delle Associazioni Italiane delle Persone con lesione al midollo spinale) in Italia vivono circa 75 000 persone con lesioni di questo tipo e ogni anno circa 2500 persone diventano para o tetraplegiche a seguito di incidenti stradali (45%), incidenti sul lavoro (20%), incidenti sportivi (10%) e la restante parte a seguito di armi da fuoco o malattie degenerative. Circa l'80% di queste persone ha un'età compresa tra i 10 e i 40 anni.

È evidente che essi hanno un'aspettativa di vita molto lunga e che molto spesso, non solo in Italia, queste situazioni cliniche comportano costi diretti ed indiretti altissimi per il paziente, per la sua famiglia e la società stessa. Molto spesso, inoltre, non ci sono strutture per poter seguire tutti i pazienti o non esistono soluzioni in grado di migliorare la qualità della vita di questi soggetti.

4.3 CASE STUDY: STIMO

Lo studio più avanzato per quanto riguarda questa tecnica riabilitativa è senza dubbio il progetto STIMO (STImulation Movement Overground) presentato dall'università di Losanna e i cui risultati sono stati pubblicati nel febbraio 2022 su Nature Medicine. Tale studio intende dimostrare che gli effetti di EES insieme ad allenamenti costanti libero possono ripristinare, seppur in maniera parziale, le funzioni locomotorie in pazienti con una lesione midollare molto estesa.

Una serie di esperimenti di questo studio intendeva avvalorare l'ipotesi per cui un array di elettrodi, inizialmente progettato per essere inseriti nella colonna spinale con lo scopo di alleviare il dolore cronico, se inserito nelle radici dorsali responsabili del tronco e degli arti inferiori sarebbe risultato molto efficace per il ripristino delle attività motorie.

I test si sono svolti su tre pazienti, tutti con lesioni gravi al midollo spinale. Per prima cosa si è studiata la fisiologia delle loro colonne vertebrali e si è andata ad individuare la zona specifica del midollo spinale responsabile del movimento. Tale zona è lunga circa 6 cm.[9]

Una delle prime sfide che da affrontare è stata quella di ottenere un accurato modello di midollo spinale per poter capire la miglior disposizione funzionale degli elettrodi sulle radici dorsali.

Per ottenere ciò sono stati analizzati 27 midolli spinali differenti con tecniche tomografiche che hanno restituito un quadro dettagliato della diversa topologia dell'organo nei differenti soggetti soprattutto nel tratto caudale.[9]

Si è passati poi a studiare la miglior configurazione per l'array costituito da 16 elettrodi. Tali dispositivi dovevano inserirsi in altrettante radici dorsali in una posizione tale per cui venissero stimolati in maniera efficace i nervi lì presenti. Per questo passaggio gli studiosi si sono serviti di un simulatore, Sim4Life, che ha dimostrato che questa tecnica di stimolazione attiva in un primo momento assoni di grande diametro, essendosi eccitate prima tutti i motoneuroni alpha rispetto ai motoneuroni beta.[9]

Per ottenere la configurazione ottimale hanno concentrato i loro sforzi su quattro caratteristiche:

- distribuzione rostro caudale: analizzando le diverse colonne vertebrali si è ricavata la topologia media del midollo spinale che ha consentito di ottenere una dimensione adeguata al posizionamento del paddle;
- posizione laterale per massimizzare la selettività a sinistra e destra: si è notato che la selettività massima si ottiene con un elettrodo a 2,3 mm a lato della zona mediana ma che un minimo movimento, dell'ordine di 1 mm, poteva ridurre la selettività del 50%. Essendo errori impossibili da evitare nell'inserimento operatorio, simulazioni hanno dimostrato che la regione più adatta si trova a 4,7mm rispetto al centro;
- posizioni intermedie per guidare le correnti: varie simulazioni dimostravano che si potevano creare dei reclutamenti involontari di fibre muscolari. Per evitare ciò una configurazione multipolare con elettrodi posizionati anche lungo la zona mediana è stata ritenuta la soluzione migliore
- disposizione della regione sacrale: in relazione alla configurazione anatomica di tale regione si è scelto di usare una disposizione trasversale degli elettrodi per migliorare la selettività.

Il passo successivo è stata la validazione dei risultati ottenuti tramite stimolazione sui pazienti.

Si è andati quindi ad attivare singolarmente ogni singolo elettrodo per valutarne l'efficacia e si è giunti a definire la configurazione ottimale.[9]

Per una totale efficienza tale array deve essere collegato ad un neurostimolatore che accenda e spenga l'impulso nei tempi corretti. Si è utilizzato come dispositivo Activa RC sviluppato da Medtronic® posizionato sottocute all'altezza dell'addome.

Si è sviluppato inoltre un software in grado di gestire dei modelli di allenamento ed essere facilmente utilizzabile dal paziente.

Immediatamente dopo l'operazione di inserimento di tale impianto si sono osservati i risultati ottenuti.

Successivamente all'operazione è stata costruita una base molto vasta di informazioni riguardanti gli stimoli necessari, per ogni paziente, per attivare un determinato muscolo

Questo alto livello di personalizzazione della stimolazione ha consentito ai pazienti di poter muovere i primi passi in maniera autonoma sul terreno sostenuti da una struttura multidirezionale per il controllo del peso corporeo e arrivare, dopo un solo giorno, a muovere circa 300 passi. Questa struttura appare necessaria poiché i tre pazienti, dopo la lesione completa del midollo avevano dimostrato una totale incapacità di muovere gli arti inferiori che, dopo anni, sono andati quindi incontro ad una perdita muscolare notevole.[9]

Un ulteriore step è stato quello di configurare dei programmi di allenamento per differenti attività fisiche come il nuoto e la pedalata su apposite biciclette.

I risultati ottenuti son stati buoni ma si dimostravano validi in condizioni limitate. Infatti, la stimolazione ha consentito un rapido controllo delle giunzioni neuromuscolari in pazienti con lesione completa, ma essi non erano ancora in grado di sostenere il loro peso corporeo e quindi di adattarsi in ambienti quotidiani. Per questo si è cercato di dimostrare se un aumento progressivo dell'allenamento potesse andare in questa direzione.

Dopo cinque mesi di allenamento i pazienti avevano acquisito una completa capacità di sostenere il loro peso ed erano in grado di regolare l'ampiezza della loro camminata o di alzarsi e sedersi in maniera indipendente dalla stimolazione.[9]

Questo studio non solo dimostra che attraverso una grande personalizzazione del paddle di elettrodi e di un programma di stimolazione specifico per il paziente si può ripristinare in tempi molto brevi la completa funzionalità motoria, ma apre anche la strada ad una possibile applicazione di questa logica di terapia anche per altre problematiche legate alle lesioni midollari. Andando ad intervenire con questa metodologia in altre zone del midollo spinale, stimolando quindi differenti radici dorsali potrebbero essere ripristinate le funzioni motorie degli arti superiori, l'emodinamica o processi intestinali o vescicali.[9]

Rappresenta quindi un'innovativa soluzione alle lesioni del midollo spinale.

Passo successivo a questa soluzione è un innovativo progetto che punta a bypassare la lesione midollare e ad utilizzare lo stimolo naturale proveniente dall'encefalo per il ripristino delle funzionalità motorie. Attraverso un collegamento wireless l'impulso generato dalla corteccia viene registrato da elettro cateteri, rielaborato e trasmesso ad un neuro stimolatore, simile a quello visto nel progetto citato, collegato alle radici dorsali a valle del danno.

Allo stato dell'arte la sperimentazione è giunta a test su animali che, seppur buoni, sono ancora lontani dal raggiungimento dell'obiettivo su paziente umano.

Un vantaggio di questa avanguardistica tecnica è quello di avere stimoli sempre più precisi e la possibilità di compiere movimenti sempre più complessi.

CONCLUSIONI

Al termine di questo elaborato si può concludere che il campo della stimolazione elettrica in ambienti clinici rappresenta oggi una valida soluzione a molteplici patologie con risultati migliori se tale tecnica riabilitativa viene utilizzata in tempi immediatamente successivi al trauma del midollo spinale, in modo da fronteggiare l'atrofia muscolare e la plasticità nervosa.

Analizzando i principi fisiologici alla base di tale tecnica appare chiaro come le soluzioni più efficaci oggi adoperate non facciano altro che tentare di replicare quello che il nostro organismo fa in maniera naturale. Questo può essere visto come la declinazione più pratica dell'ingegneria biomedica: trovare soluzioni ingegneristiche da applicare ad un organismo che, per certi versi, funziona già con regole e principi propri dell'ingegneria.

Analizzando quanto detto nel testo si può affermare inoltre che, rispetto ad un recente passato, queste soluzioni sono oggi e saranno in un futuro in cui l'aspettativa di vita si allunga, uno strumento quanto più necessario.

Aspetto da non sottovalutare è l'impatto psicologico oltre che fisiologico: riacquisire la funzionalità motoria, riuscire a sostenere camminate in maniera autonoma e anche semplicemente il potersi alzare dalla sedia senza aiuti esterni comportamento un netto miglioramento della qualità di vita.

Per molti soggetti una lesione al midollo o un ictus, fino a qualche anno fa poteva significare ovviamente uno stravolgimento totale della loro vita ma soprattutto l'abbandono di qualsiasi speranza di miglioramento. Oggi, e domani sempre di più, sarà possibile fornire loro una prospettiva diversa volta con una maggior serenità personale ma anche delle loro famiglie

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Guyton, M. Hall, e G. Tronca, *Fisiologia medica*, 14^a ed. Milano, 2021.
- [2] L. Mainardi e P. Ravazzani, *Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo*, 1^a ed. Bologna, 2011.
- [3] U. Dee Silverthorn e A. Portalupi, *Fisiologia umana: un approccio integrato*, 8^a ed. milano, 2020.
- [4] A. Vasta, *Stimolazione elettrica neuromuscolare*. Torino, 2003.
- [5] S. R. Cristiano, «Variazione della forza elettricamente indotta in funzione dell'angolo articolare e della posizione degli elettrodi di stimolazione: nuove proposte per una ottimizzazione della stimolazione elettrica funzionale», POLITECNICO DI TORINO, Torino, 2020.
- [6] M. Pieroni, «16. FES_0», 2013.
https://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/16.%20FES_0.pdf
(consultato nov. 02, 2022).
- [7] Ortho-europe, «WalkAide II». Consultato: nov. 02, 2022. [Online]. Available:
<https://www.ortho-europe.com/product/walkaide-ii/>
- [8] W. "Mayr *et al.*, «STIMOLAZIONE ELETTRICA FUNZIONALE (FES) E MONITORAGGIO FUNZIONALE DI MUSCOLI DENERVATI-DEGENERATI (DDM) », 2017.
- [9] A. Rowald *et al.*, «Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis», *Nat Med*, vol. 28, n. 2, pagg. 260–271, feb. 2022, doi: 10.1038/s41591-021-01663-5.