

STIMOLAZIONE ELETTRICA FUNZIONALE (FES) E MONITORAGGIO FUNZIONALE DI MUSCOLI DENERVATI-DEGENERATI (DDM)

Risultati tecnologici del progetto europeo “RISE, (ALZATI!)” e principi per future ricerche

Winfried Mayr
Christian Hofer (1)
Manfred Bijak
Helmut Kern (1)
Hermann Lanmüller
Dietmar Rafolt
Stefan Sauermann
Ewald Unger
Hans Stöhr (2)

Center of Biomedical Engineering and Physics, University of Vienna, Austria; (1) Dept. of Physical Medicine, Wilhelminenspital, Vienna, Austria; (2) Dept. of Biomedical Research, Medical University of Vienna, Austria
E-mail: winfried.mayr@meduniwien.ac.at

Stimolazione Elettrica Funzionale (FES)

Quasi tutte le applicazioni cliniche accettate internazionalmente di Stimolazione Elettrica Funzionale, sono basate sulla eccitazione diretta di strutture nervose e – nel caso di funzioni muscolari – sull’attivazione indiretta del muscolo. Per la riattivazione funzionale di muscoli denervati **e specialmente per quelli secondariamente degenerati (DDM, degenerated denervated muscle)** le richieste tecniche sono completamente differenti. A causa dell’assenza di giunzioni neuromuscolari e della conseguente disorganizzazione delle unità motorie, contrazioni muscolari massive possono essere prodotte solo depolarizzando direttamente tutte le miofibre interessate. Ci sono solo alcuni studi pubblicati che dimostrano o in animali o nell’uomo che la riattivazione funzionale di muscoli denervati mediante FES è possibile almeno in teoria, ed anche in casi di grave degenerazione muscolare [4, 8, 9]. Questo significa che due importanti condizioni sono realizzate: Nella DDM rimangono sia 1. importanti strutture eccitabili, sia 2. una sostenuta capacità rigenerativa, che migliorano a seguito di una aumentata attività muscolare. Lomo et.al. [6] hanno dimostrato in uno studio fondamentale nel ratto, che l’elettrostimolazione è capace di ristabilire le proprietà elettriche ed elettrochimiche della membrana muscolare anche dopo vari gradi di degenerazione, e non solo una volta, ma anche ripetutamente. Contemporaneamente erano recuperate forza e caratteristiche dinamiche della scossa muscolare. Carraro et.al. [2] hanno dimostrato anche in un altro studio sul ratto una bassa ma duratura capacità rigenerativa a livello cellulare (miogenesi rigenerativa dipendente dalla moltiplicazione delle cellule satelliti) nel muscolo denervato non trattato, ed ancora un sostanziale aumento di questa attività dopo ripetute lesioni muscolari. Simili eventi miogenici sono stati osservati da questo gruppo di ricerca in pazienti paraplegici con denervazione periferica degli arti inferiori prima e dopo di aver condotto un intenso programma di “FES training” dei loro muscoli quadricipiti.

Tutti questi esperimenti sono prove robuste che la Stimolazione Elettrica Funzionale (FES training) è uno strumento efficace e potente per Mantenere, recuperare funzionalmente e ricostruire la muscolatura denervata. Questa tecnica ha ovviamente un elevato potenziale di essere utilizzata come un nuovo metodo per la riabilitazione di pazienti con denervazioni muscolari di varia origine e specialmente dopo traumi alla cauda equina. Stabilire su solide basi scientifiche questa metodica è stato l’obiettivo principale del progetto Europeo “RISE, Use of electrical stimulation to restore standing in paraplegics with long-term denervated degenerated muscles” (ALZATI, Uso della stimolazione elettrica per recuperare la stazione eretta in paraplegici con muscoli degenerati per denervazione cronica).

Eccitabilità del muscolo denervato

La risposta della membrana muscolare alla corrente elettrica dipende fortemente dallo stato di degenerazione o recupero delle cellule muscolari, ma in ogni caso è molto più bassa di quella delle cellule nervose e dei loro assoni. Esse richiedono impulsi di durata tra 10 e 150 msec e dopo severa degenerazione anche fino a 300 msec per evocare la depolarizzazione delle membrane muscolari in un punto della fibra muscolare e la diffusione del potenziale d’azione, che viaggia nelle due opposte direzioni verso i terminali tendinei delle miofibre. Conseguentemente anche l’ampiezza è significativamente più alta di quella sufficiente a stimolare la stimolazione del nervo. Il reclutamento di un sufficiente numero di fibre dipende dall’omogenea distribuzione del campo elettrico più o meno concentrato sul muscolo bersaglio. La seconda condizione è essenziale per minimizzare le non-desiderabili co-contrazioni di altri muscoli vicini e di nervi in tessuti adiacenti. Utili stimoli hanno la forma d’impulsi rettangolari bifasici o in qualche caso particolare impulsi incrementali (scalari). La forma rettangolare è più efficace nel reclutare fibre muscolari; la forma a rampa ha l’importante vantaggio di ridurre l’eccitazione di strutture nervose nella vicinanza immediata de muscolo. Un problema grave, che impedisce l’applicazione della FES nei muscoli denervati, sta nelle attuali specifiche di sicurezza della corrente applicabile da stimolatori elettrici commerciali. Le specifiche europee limitano l’uscita di energia a 300 mJ per impulso, il che significa limitare nel caso di impulsi più lunghi di 100 msec la corrente a 80 mA. Questi valori sono

molto lontani da quelli necessari a produrre contrazioni muscolari dei muscoli denervati, in particolare dopo un anno dalla lesione spinale, per mezzo di elettrodi superficiali, salvo che non si tratti di piccoli muscoli non severamente degenerati.

A Vienna sono stati condotti durante gli ultimi 15 anni vari trials clinici su pazienti con denervazione completa permanente degli arti inferiori. La stimolazione è stata effettuata utilizzando strumentazione non-invasiva, elettrodi di superficie e diversi prototipi di stimolatori. I parametri elettrici e le strategie di training sono stati determinati più o meno mediante tentativi ed errori sono stati sempre personalizzati a ciascun paziente. I pazienti hanno iniziato il FES training tra 1 e 30 anni dopo la denervazione, pertanto presentavano gradi molto diversi di degenerazione muscolare. Generalmente sono stati usati impulsi bifasici rettangolari a voltaggio costante (VC). La lunghezza dell'impulso era molto diversa in questo gruppo di pazienti, da oltre 150 msec all'inizio del trattamento nel caso di degenerazione molto severa giù fino a 40 msec con il progredire del training e della conseguente rigenerazione muscolare. In media, almeno 60 minuti (una volta il giorno) o due sessioni giornaliere da 30 minuti per gruppo muscolare sono state sufficienti per il recupero trofico ed il mantenimento della funzione muscolare.

Lo studio ha chiaramente dimostrato che il recupero del trofismo e un certo grado di attività funzionale dei muscoli denervati con il FES training è possibile e che la funzione muscolare può essere mantenuta a lungo (molti anni o decine di anni) [4], anche se restano aperte molte questioni circa le migliori strategie di allenamento ed i migliori parametri di stimolazione [5]. Molti pazienti sono stati in grado di recuperare la stazione eretta usando la loro propria potenza muscolare prodotta mediante stimolazione elettrica funzionale (FES). Altri pazienti hanno raggiunto vari gradi di miglioramento delle loro condizioni muscolari. Lo stimolatore, nel più recente stadio di sviluppo [3] (Fig. 4.1), è uno stimolatore a due canali che è capace di erogare impulsi bilanciati bifasici o monofasici a VC con ampiezza fino a ± 80 V contro resistenze di 300 Ω . Per garantire la sicurezza ottimale dei pazienti il sistema è alimentato da batterie ricaricabili, tutte le uscite elettriche sono disaccoppiate via condensatori (che limitano la corrente erogabile). I pazienti hanno una minima possibilità di regolazione dei parametri dello stimolatore. Il paziente può solo scegliere tra nove sequenze pre-programmate di stimolazione, potendo regolare l'intensità della corrente entro ambiti molto limitati. Tutti gli altri parametri possono essere modificati solo da personale autorizzato, che utilizzi un laptop o un computer PDA (Personal Digital Assistant) usando un IrDa link. In aggiunta agli impulsi rettangolari altre forme di impulsi possono essere programmati, per le necessità particolari di soggetti con lesioni incomplete o dis-complete.

La lunghezza degli impulsi è aggiustabile tra 10 e 300 msec, e l'intervallo tra gli impulsi fino a zero per permettere l'ottimizzazione dei parametri in relazione alle condizioni raggiunte dal muscolo. Lo strumento registra data, tempo di utilizzazione, programmi selezionati ed intensità della stimolazione. Gli elettrodi di superficie sono costruiti con gomma-siliconica, che può essere usata in combinazione con spugna umida o direttamente usando un abbondante strato di gel per elettrodi. Quando la cute si è ben rafforzata si possono usare elettrodi autoadesivi ed idro-gel. la scelta dipende dalle condizioni della superficie cutanea e dallo stadio raggiunto di recupero funzionale del tessuto muscolare, e quindi dai relativi parametri di stimolazione elettrica. Per minimizzare le densità di corrente ed ottimizzare la distribuzione del campo elettrico sono necessari un paio di laghi elettrodi (200-250 cm² per il muscolo quadricipite e 100 cm² per gli flessori della coscia). L'accurata applicazione degli elettrodi con pressioni equilibratamente distribuite

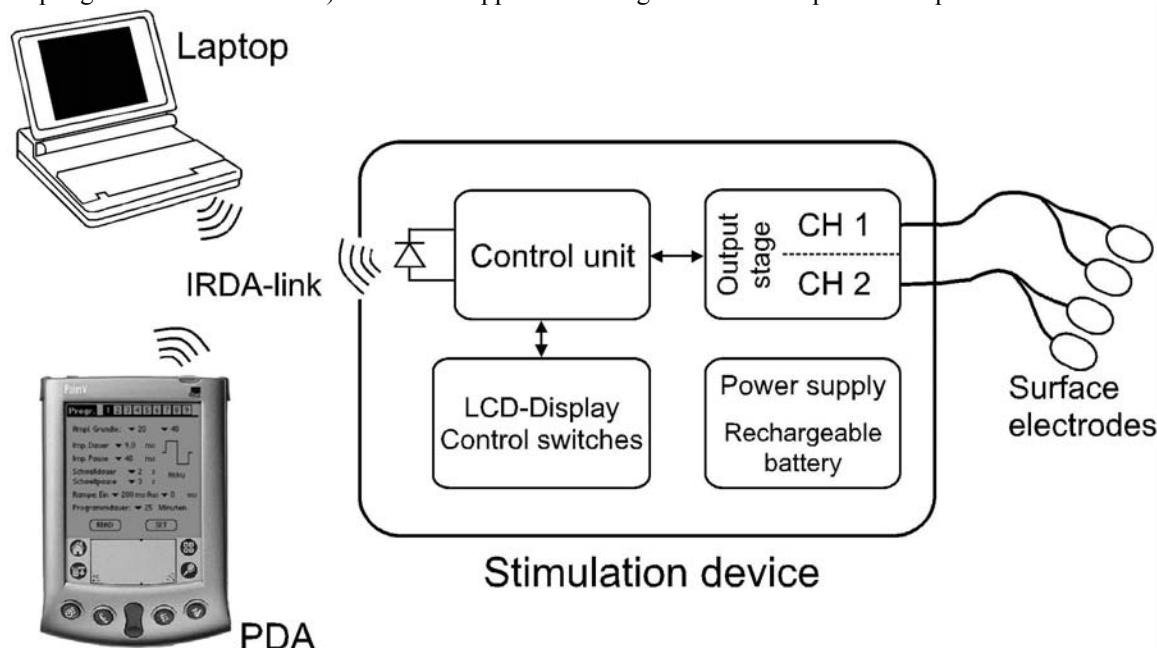


Figura 4.1. Diagramma dello stimolatore a 2 canali ed elettrodi di superficie per muscoli denervati di media e grande taglia, dettagli in [3].

su tutta la superficie è una condizione indispensabile per garantire una utilizzazione in sicurezza del sistema, che eviti le microustioni cutanee. Lo stimolatore a due canali attualmente disponibile è una versione ancora sperimentale da laboratorio, a cui le due paia di elettrodi devono essere inserite una alla volta [3].

Il prossimo passo nello sviluppo di uno stimolatore commerciale sarà una versione a 4 canali, applicabile in cintura, con elettrodi e cavi integrati, sia per semplificare l'applicazione-rimozione della strumentazione e per renderne l'uso permanente più affidabile e attraente.

Un sistema di stimolazione impiantabile per uso sperimentale

Un sistema impiantabile per la riattivazione di muscoli denervati potenzialmente offre numerosi vantaggi. Può essere più confortevole nell'uso giornaliero del sistema basato sugli elettrodi di superficie, fornisce una più elevata selettività nell'attivare singoli muscoli e riduce/abolisce il dolore nelle applicazioni, nelle quali la sensibilità è parzialmente o completamente intatta. D'altra parte, in confronto a quelli degli usuali impianti per la neurostimolazione, molti più problemi tecnologici specifici devono essere risolti nel caso dei muscoli denervati. E' questo che rende lo sviluppo di questo tipo di impianti una sfida complessa e perciò ancora più attraente. Impulsi tra 10 ed almeno 150 msec devono essere scaricati, in confronto con gli 0.1 - 1 msec per la stimolazione dei nervi. Conseguentemente, il flusso delle cariche dagli elettrodi ai tessuti, attraverso una superficie cutanea che offre una alta resistenza, è molto più grande, rendendo estremamente difficile disegnare un elettrodo biocompatibile e resistente alla corrosione, e che sia sufficientemente flessibile e meccanicamente resistenti per l'uso a lungo-termine. Soluzioni alternative sono anche richieste per i circuiti elettronici, specialmente per la componentistica di potenza ed uscita, che devono fornire fino a 1500 volte la potenza scaricata dagli elettrostimolatori neurali, o per i condensatori necessari al disaccoppiamento, che hanno da garantire cariche bilanciate per impulsi fino a 1500 volte più lunghi. Tutti questi vincoli possono ben spiegare perchè, malgrado la loro certa fattibilità, non ci siano attualmente in commercio strumenti impiantabili almeno per uso clinico.

Un prototipo è stato disegnato e testato a Vienna [7] (Fig. 4.2), nell'ambito di un progetto diretto a sviluppare un pace-maker impiantabile per lesioni bilaterali permanenti dei nervi ricorrenti. La fase di sperimentazione animale nella pecora è stata con successo dedicata allo sviluppo di tecnologie, che includevano la sincronizzazione con la respirazione, i parametri di stimolazione e di recupero funzionale dei muscoli crico-aritenoidei denervati, ed ad uno studio di fattibilità a lungo termine focalizzato sulla caratterizzazione delle condizioni dei muscoli sottoposti a stimolazione cronica. Si sono utilizzati elettrodi di acciaio inossidabile (316L) e correnti costanti (CC) bifasiche a rampa con impulsi di 30 msec per fase ad una frequenza di 10 Hz. I risultati sono stati più che incoraggianti [1, 9]. La stimolazione sincronizzata sulla respirazione è stata dimostrata per periodi di oltre 18 mesi, con muscoli ottimamente funzionanti. I quadri istologici e biochimico-molecolari hanno mostrato una tendenziale trasformazione verso il tipo muscolare lento, con modesti segni di atrofia alternati ad aree addirittura ipertrofiche, mentre non si sono osservati segni di danno muscolare. Gli elettrodi sono rimasti stabili per tutto il lungo periodo di osservazione. Gli impulsi a rampa

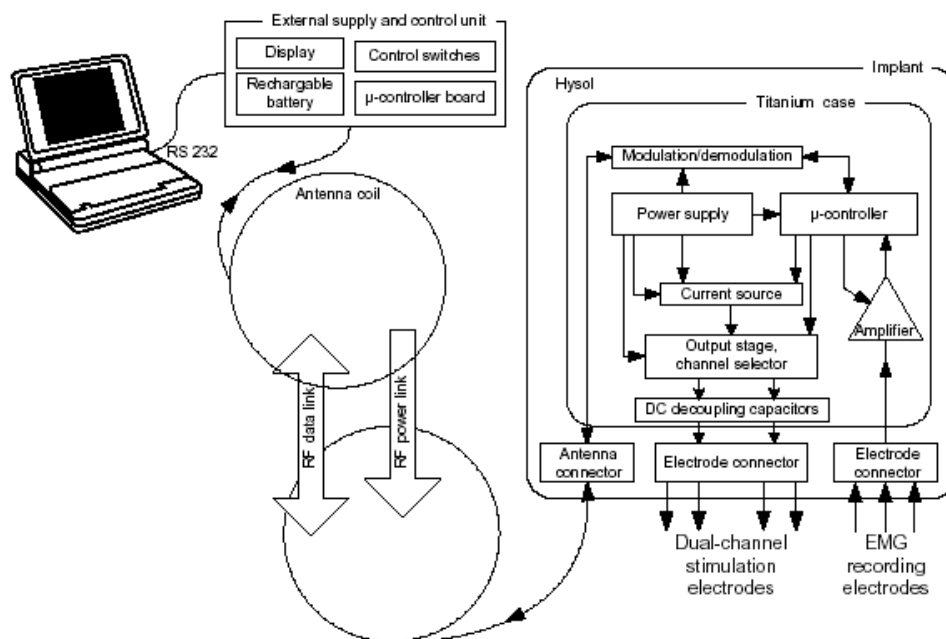


Figura 4.2. Diagramma dell'elettrostimolatore impiantabile a 2-canali, controllabile con telemetria a Radio-Frequenza per muscoli denervati, dettagli in [7].

hanno mostrato una eccellente selettività nell'indurre le contrazioni muscolari, senza eccitare i nervi sensoriali e motori dei tessuti vicini.

In conclusione lo studio ha dimostrato che è possibile disegnare ed utilizzare sistemi impiantabili a lungo termine per la FES di muscoli denervati. Oltre che per la specifica applicazione alla laringe questo sistema impiantabile potrà trovare impiego in vari nuovi approcci terapeutici.

Il progetto Europeo: ALZATI! (EU-project RISE)

Basato sulle precedenti premesse scientifiche, e rivolto alla risoluzione degli accennati problemi ancora aperti nella FES di muscoli denervati, il progetto RISE è stato accettato e finanziato dalla Unione Europea nell'ambito del 5° Programma Quadro. Il consorzio costituitosi includeva 13 Partners Europei, e cioè istituzioni di Austria, Regno Unito, Italia, Slovenia, Germania, Islanda ed altri sei sub-contractors Austriaci, Tedeschi ed Italiani. Nove dei diciannove partecipanti erano Centri per la Cura delle Lesioni Spinali. Il progetto, iniziato il 1 Novembre, 2001 è terminato il 31 Maggio, 2006.

Nell'ambito del progetto RISE è stato sviluppato un nuovo metodo clinico di riabilitazione di pazienti sofferenti da lungo tempo di paraplegia flaccida, e cioè con muscoli denervati-degenerati (DDM, dall'Inglese: Denervated Degenerated Muscle), con nessuna possibilità di recupero funzionale del sistema nervoso. Il protocollo di FES training si è dimostrato in grado di far recuperare alle fibre muscolari della coscia di questi pazienti una massa vicina ai valori di adulti sedentari ed una parziale funzione muscolare (contrazioni tetaniche, con sollevamento di pesi). I soggetti che hanno dimostrato i migliori benefici sono stati in grado di raggiungere da soli attivamente la stazione eretta (Alzarsi, in Inglese: rise, standing up) e di mantenere la stazione eretta ('standing'). Ottimizzate utilizzando i risultati della sperimentazione animale in conigli, maiali e ratti, e dei primi risultati del trial clinico, le relative tecnologie sono in avanzata fase di sviluppo. In fine, è stata avanzata una richiesta di modifica degli standards di sicurezza EU per rendere accessibile stimolatori con le necessarie caratteristiche a questa particolare classe di pazienti. Uno degli scopi principali del Progetto RISE è stato infatti quello di fornire all'industria biomedica Europea una nuova famiglia di prodotti con un ampio ventaglio di applicazioni cliniche ed un metodo per soddisfare i bisogni di circa 20 nuovi pazienti per anno per milione di abitanti Europei (e non-Europei, naturalmente).

Oltre agli strumenti per la stimolazione elettrica a domicilio, sono stati sviluppati strumenti di misura specifici per questa classe di pazienti, per la supervisione ambulatoriale di pazienti non-ospedalizzati, in particolare, per seguire nel tempo le modifiche delle caratteristiche biomeccaniche ed elettrofisiologiche dei muscoli denervati trattati con FES [10, 11].

Referenze

- [1] Carraro U, Catani C, Saggin L, Zrunek M, Scabolcs M, Gruber H, Streinzer W, Mayr W, Thoma H: Isomyosin changes after functional electrostimulation of denervated sheep muscle. *Muscle Nerve* 11: 1016-1028, 1988.
- [2] Carraro U, Rossini K, Zanin ME, Rizzi C, Mayr W, Kern H: Induced Myogenesis in Long-Term Permanent Denervation: Perspective Role in Functional Electrical Stimulation of Denervated Legs in Humans. *Basic Appl Myol* 12 (2): 53-63, 2002.
- [3] Hofer C, Mayr W, Stoehr H, Unger E, Kern H: A stimulator for functional activation of denervated muscles. *Artif Organs* 26(3):276-279, 2002
- [4] Kern H, Hofer C, Strohofer M, Mayr W, Richter W and Stöhr H. Standing up with denervated muscles in humans using functional electrical stimulation. *Artif Organs* 23(5):447-452, 1999.
- [5] Kern H, Hofer C, Moedlin M, Forstner C, Raschka-Hoegler D, Mayr W, Stoehr H: Denervated muscles in humans - limitations and problems of currently used functional electrical stimulation training protocols. *Artif Organs* 26(3): 216-218, 2002
- [6] Lomo T, Westgaard RH, Hennig R, Gundersen K: The response of denervated muscle to long-term electrical stimulation. in Carraro U, Angelini C, (eds): *Cell Biology and Clinical Management in Functional Electro Stimulation of Neurons and Muscles*. Padova, Italy, CLEUP Editore, 1985, pp 81-90.
- [7] Mayr W, Bijak M, Rafolt D, Sauermann S, Unger E, Lanmueller H: Basic design and construction of the Vienna FES implants - existing solutions and prospects for new generations of implants. *Medical Engineering and Physics* 23:53-60, 2001
- [8] Valencic V, Vodovnik L, Stefancic M, Jelcnikar T. Improved motor response due to chronic electrical stimulation of denervated tibialis anterior muscle in humans. *Muscle Nerve* 9: 612-617, 1986.
- [9] Zrunek M, Bigenzahn W, Mayr W, Unger E, Feldner-Busztin H. A laryngeal pacemaker for inspiration controlled direct electrical stimulation of denervated posterior cricoarytaenoid muscle in sheep. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991, 248(8):445-448.
- [10] Hofer C, Forstner C, Modlin M, Jager H, Mayr W, Kern H. In vivo assessment of conduction velocity and refractory period of denervated muscle fibers. *Artif Organs*. 2005 Jun;29(6):436-9
- [11] Gallasch E, Rafolt D, Kinz G, Fend M, Kern H, Mayr W. Evaluation of FES-induced knee joint moments in paraplegics with denervated muscles. *Artif Organs*. 2005 Mar;29(3):207-11.