

Recenti acquisizioni sull'elettroterapia del muscolo denervato

Antonino Michele PREVITERA, Martina ARRIGO, Laura DONATI

Dipartimento di Scienza della Salute, Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo, Milano, Italia

Introduzione

Il recupero funzionale dei nervi periferici dopo una lesione traumatica è possibile, ma spesso insufficiente a causa della ridotta capacità dei neuroni di rigenerare le fibre nervose e di rinnervare il muscolo¹. Quest'ultimo, in mancanza di stimoli nervosi, va incontro a fenomeni degenerativi^{2,3}. Dapprima si verifica un'atrofia muscolare con riduzione del diametro delle fibre e della densità capillare⁴, successivamente si assiste a una progressiva necrosi e apoptosi associata a fenomeni metaplastici che comportano la sostituzione del tessuto muscolare con tessuto adiposo e connettivo fibroso^{5,6}. Per contrastare questi fenomeni, nella pratica clinica spesso si utilizza l'elettrostimolazione^{7,8,9,10}.

La stimolazione elettrica neuromuscolare consiste nell'applicazione di particolari tipi di corrente elettrica direttamente sulla superficie cutanea, al fine di indurre una contrazione nelle fibre muscolari sottostanti¹¹. Il meccanismo d'azione della rigenerazione nervosa sembra basarsi sull'induzione dell'espressione di fattori di crescita, dei loro recettori, di fattori neurotrofici (per esempio, NGF, BDNF, GDNF)¹², di proteine citoscheletriche (actina e tubulina) e pare inoltre influire sull'espressione genica (per esempio, atrogin-1, MuRF-1, myoD)¹³.

L'elettrostimolazione è utilizzata dopo un intervento chirurgico di neuroraffia perché favorirebbe la ricrescita del moncone prossimale del nervo lesionato con l'obiettivo di ripristinare il trofismo e la funzione motoria e sensitiva¹⁴. Tuttavia, rimangono tutt'oggi controverse la reale efficacia e le modalità di applicazione, in termini di parametri, intensità e durata della

corrente utilizzata^{15,5}. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è identificare le corrette indicazioni e l'appropriatezza dei protocolli in uso, alla luce di tutte le acquisizioni presenti in letteratura.

Materiali e metodi

La ricerca bibliografica è stata condotta senza limiti di tempo, abbracciando quindi l'intera letteratura presente sull'argomento. Il primo articolo reperibile sul motore di ricerca PubMed risale al 1943.

Le stringhe di ricerca inserite sono state: *electrotherapy OR electrical stimulation AND muscle OR muscles AND denervated OR denervation*, includendo studi condotti sia su uomo, sia su animale. La ricerca ha dato esito a un totale di 444 articoli.

I parametri analizzati in ogni articolo sono stati i seguenti:

- tipo di soggetti inclusi (uomo vs animale);
- muscolo/nervo sottoposto a elettrostimolazione;
- tempo trascorso dalla lesione all'inizio del trattamento;
- tipo di corrente elettrica, intensità/tensione della corrente elettrica;
- durata dell'impulso;
- frequenza e durata della seduta e del trattamento;
- efficacia del trattamento.

In prima analisi sono stati esclusi 208 articoli in quanto:

- a) non pertinenti;
- b) trattamento effettuato su muscoli non appartenenti ai quattro arti;
- c) articolo redatto in idioma diverso dalla lingua inglese.

Sono risultati inoltre non disponibili/reperibili 83 articoli.

In seconda analisi, per assenza di dati relativi all'argomento d'interesse, sono stati esclusi altri 19 articoli.

Sono stati, pertanto, selezionati e sottoposti ad analisi critica un totale di 134 articoli *full text*. Di questi, solo 64 presentavano tutti i dati (tolleranza di un dato mancante) che ci si era prefissati di analizzare (**Tabella I**).

Tabella I. Numero di articoli ottenuti applicando le stringhe di ricerca riportate nel testo e suddivisione di questi ultimi in base ai criteri di esclusione sopra descritti. Un totale di 68 articoli è stato sottoposto ad analisi critica

Totale articoli della ricerca	444	
I analisi	Non pertinenti	137
	Muscoli non appendicolari	68
	Altro idioma	3
II analisi	Non disponibili/reperibili	83
	Assenza dati	19
Totale articoli inclusi	Insufficienza dati	70
		64

Risultati

Nel presente studio sono state indagate, in prima analisi, le evidenze riguardo l'indicazione della stimolazione elettrica sul muscolo denervato. Indipendentemente dal protocollo utilizzato, la maggioranza degli studi (72%) riporta un effettivo beneficio in seguito alla suddetta terapia, mentre solo il 3% degli studi evidenzia un peggioramento del quadro iniziale e/o un'accelerazione del processo fibrotico. Un quarto del totale delle analisi presenti in letteratura non ha constatato una differenza significativa in termini di beneficio tra il gruppo

sottoposto a stimolazione elettrica e quello di controllo o hanno ritenuto dubbia l'efficacia della terapia (**Tabella II**).

Tabella II. Efficacia della stimolazione elettrica sul muscolo denervato in termini di effettivi benefici

Effetto dell'elettro-stimolazione	Numero di studi	Percentuale
Positivo	46	72%
Negativo	2	3%
Non significativo	8	12,5%
Dubbio	8	12,5%

Nell'analisi degli studi che hanno rilevato un effettivo beneficio in seguito alla somministrazione dell'elettrostimolazione (46 studi), sono stati confrontati diversi parametri.

In primis, sono stati valutati il tempo trascorso tra la lesione nervosa (indipendentemente dalla modalità di quest'ultima) e l'inizio del trattamento elettroterapico. Nel 53% degli studi, il trattamento inizia subito dopo l'evento indice, ovvero entro le 24 ore. Tali esperimenti erano effettuati su animali tramite lesione chirurgica diretta su nervo. Nel 15% degli studi l'elettroterapia comunque è stata avviata entro le prime due settimane; solo in due studi entro l'anno. Una considerazione a parte va fatta sugli studi condotti su pazienti, in quanto spesso la lesione risaliva ad anni precedenti con notevole variabilità da un soggetto a un altro (circa il 20% degli studi inclusi). Uno studio sul totale non ha riportato tale dato analizzato.

Tabella III. Tempo trascorso da evento indice all'inizio del trattamento

Tempo trascorso da evento	Numero studi	Percentuale
Immediato	14	31%
Entro 24 ore	10	22%
Anni	9	19,5%
Entro 10 gg	7	15%
10 settimane	3	6,5%
Entro 1 anno	2	4%
Non riportato	1	2%

In secundis, è stata valutata la durata complessiva del trattamento, che sembra essere compresa tra uno e tre mesi, periodo in cui verosimilmente

si verifica il picco di rigenerazione assonale.

In molti studi, comunque, si impiega con efficacia anche un trattamento con durata di una settimana o di 10-30 giorni.

Tabella IV. Durata complessiva del trattamento con elettrostimolazione

Durata trattamento	Numero studi	Percentuale
1-10 giorni	10	21%
10-30 giorni	9	19,5%
1-3 mesi	15	32,5%
3-6 mesi	4	9%
1 anno o più	4	9%
variabile	4	9%

Per quanto concerne i parametri della corrente elettrica utilizzata, sono stati indagati il tipo di corrente e la sua frequenza, l'intensità o tensione dell'impulso e la sua durata. In dettaglio, il 28% degli studi non riporta la tipologia di corrente elettrica erogata. La maggioranza degli studi (42% sul totale) ha utilizzato una corrente di tipo rettangolare, una minoranza ha erogato una corrente bipolare o bifasica (rispettivamente il 11% e 17%). Un solo studio indica come modalità la monofasica (**Tabella V**).

Tabella V. Tipologia di corrente elettrica erogata negli studi analizzati

Tipo di corrente elettrica	Numero di studi	Percentuale
Rettangolare	9	20%
Rettangolare bifasica	5	11%
Rettangolare bipolare	5	11%
Bipolare	5	11%
Bifasica	8	17%
Monofasica	1	2%
Non riportato	13	28%

La frequenza della corrente elettrica principalmente impiegata è stata tra i 5 e i 100 Hz (circa il 64% degli studi). È doveroso, però, considerare che la maggior parte degli studi è stato eseguito su ratto, e verosimilmente la frequenza della corrente utilizzata è stata minore, poiché sono stati stimolati muscoli più piccoli (**Tabella VI**).

Tabella VI. Frequenza della corrente elettrica erogata con l'elettrostimolazione

Frequenza	Numero di studi	Percentuale
1-2 Hz	4	9%
Da 5 a 10 Hz compreso	9	20%
Da 10 a 20 Hz compreso	10	22%
Da 50 a 100 Hz	10	22%
>130 Hz	1	2%
Variabile 2 - 40 Hz	9	20%
Variabile 40 - 130 Hz	3	5%

Per quanto riguarda i parametri dell'impulso elettrico erogato, in termini d'intensità/tensione, il 26% degli studi non ha indicato tali dati. In verità, questo parametro risulta difficile da standardizzare, in quanto gli studi hanno riportato in modo non univoco l'intensità misurata in milliamper (66% degli studi) o la differenza di potenziale misurata in volt (**Tabella VII**). Nella maggioranza degli studi che hanno indicato l'intensità dell'impulso, è stata erogata una corrente fino a un massimo di 20 mA (81% degli studi). Negli studi che hanno indicato la tensione, è evidente una netta prevalenza di utilizzo di una bassa differenza di potenziale, fino a 15 V (64% del totale).

Tabella VII. Le variabili dell'impulso utilizzato, suddivise tra intensità e tensione

Intensità impulso	Numero studi	Percentuale
Fino a 20 mA	17	81%
200-250 mA	4	19%
Fino a 15 V	7	64%
Da 45 a 150 V	3	27%
500 V	1	9%
Variabile	2	6%
Assente	12	46%

La durata dell'impulso è stata spesso variabile, dal momento che in vari studi è emersa una durata crescente in base alla tollerabilità da parte del muscolo. La maggior parte degli studi però impiega un range di durata da 1 a 50 millisecondi (**Tabella VIII**).

Tabella VIII. Durata dell'impulso erogato

Durata impulso	Numero di studi	Percentuale
1-12 s	5	11%
1-50 ms	18	39%
100-400 ms	4	9%
50-250 μ s	9	19,5%
Variabile	9	19,5%
Assente	1	2%

Un ulteriore parametro analizzato riguarda la durata della singola seduta di elettrostimolazione. Da quanto emerge, sembra che in media il trattamento sia stato effettuato per un periodo di tempo variabile dai 30 ai 60 minuti al giorno, mentre rari sono i protocolli con stimolazioni più prolungate (**Tabella IX**).

Tabella IX. Durata della singola seduta di elettrostimolazione

Durata seduta die	Numero studi	Percentuale
1 ora	15	32,5%
15-30 minuti	13	28%
4-24 ore	12	26%
Assente	2	4,5%
Variabile	4	9%

Riguardo ai soggetti sottoposti a elettrostimolazione, più della metà del totale degli studi è stato effettuato su ratti, verosimilmente per la loro maneggevolezza e facile riproducibilità nei laboratori. Meno numerosi, ma molto significativi, sono quelli condotti su uomo, i cui protocolli sono difficilmente paragonabili a quelli eseguiti su altri animali e la cui valenza scientifica risulta maggiore in quanto il danno non è stato indotto artificialmente.

Tabella X. Soggetti sottoposti a elettrostimolazione nei diversi studi

Soggetti	Numero di studi	Percentuale
Uomini	8	18,5%
Ratti	28	60,5
Cavalli	1	2%
Conigli	4	9%
Pollo	1	2%
Modello	1	2%
Gatto	1	2%
Maiale	1	2%
Vari	1	2%

Discussione

Dall'analisi è emerso che, per quanto riguarda le tempistiche, sembrerebbe ragionevole iniziare l'elettrostimolazione in un lasso di tempo breve dall'evento indice, poiché sono emerse evidenze secondo le quali maggiore è il tempo trascorso dalla denervazione, minore è il recupero dell'innervazione del tessuto muscolare. Alcuni studi suggeriscono che la terapia debba essere effettuata entro un anno senza superare i cinque, mentre altri sostengono la necessità di una finestra di tempo più ristretta per l'inizio del trattamento con limite massimo di tre mesi.

La maggior parte degli studi mostra come l'adozione di una bassa frequenza per esempio 20 Hz sia migliore, poiché corrisponde alla frequenza media di generazione del potenziale di azione dei motoneuroni e poiché sembra in grado di influenzare la rigenerazione della funzione sia sensitiva, sia motoria.

La durata giornaliera del trattamento descritta nei vari studi varia dai 20 ai 60 minuti, in alcuni casi suddivisa in più sedute. Anche la durata complessiva del trattamento risulta essere variabile con protocolli che durano dalle due settimane ai sei mesi.

Nonostante i notevoli risultati positivi riportati dai vari studi, in letteratura emergono anche aspetti negativi riguardo l'impiego dell'elettrostimolazione. Fra questi sono degni di nota l'alterazione della morfologia dell'assone, in termini di citoarchitettura disorganizzata e edema e di riduzione dell'eccitabilità muscolare, dell'espressione di molecole di adesione neurale e dell'integrità delle giunzioni neuromuscolari. Nel caso di muscoli parzialmente innervati, l'elettrostimolazione pare possa secondo alcuni autori compromettere la reinervazione funzionale, formando connessioni nervose in modo asincrono con conseguenti scarsi risultati. Alcuni studi infine rilevano, in seguito all'elettrostimolazione, la comparsa di disfunzione muscolare, ipoeccitabilità dei muscoli trattati con disregolazione dell'espressione di geni che regolano la massa muscolare e il trofismo, mettendo in discussione il reale beneficio del trattamento.

Conclusioni

L'elettrostimolazione è una tecnica molto diffusa nell'ambito riabilitativo, frequentemente prescritta ed eseguita dai fisioterapisti, diventando una pratica routinaria. Da quanto riportato nella letteratura però emerge che non c'è accordo sulla utilità della tecnica, sul numero di sedute necessarie, sulla durata e sulla frequenza delle sedute, sui parametri della corrente impiegata per quanto riguarda tipo, durata, frequenza e intensità dell'impulso. Contrariamente a quello che avviene nell'elettrostimolazione del muscolo normoinnervato a scopo terapeutico o di fitness, per quanto riguarda l'elettrostimolazione del muscolo denervato non vi è una interpretazione univoca.

Bibliografia

- Gordon T, English AW. Strategies to promote peripheral nerve regeneration: Electrical stimulation and/or exercise. *Eur J Neurosci.* 2016 Feb;43(3):336–50.
- MG B, EL Z. Pathophysiology of peripheral nerve injury: A brief review. *Neurosurg Focus.* 2004 May 15;16(5):1–7.
- Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Vol. 23, *Muscle and Nerve.* 2000. p. 863–73.
- Nakagawa K1, Tamaki H1, Hayao K1, Yotani K2, Ogita F2, Yamamoto N1,3, Onishi H1. Electrical Stimulation of Denervated Rat Skeletal Muscle Retards Capillary and Muscle Loss in Early Stages of Disuse Atrophy. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5695217. Epub 2017 Apr 13
- Bueno CRS, Pereira M, Favaretto IA Junior, Bortoluci CHF, Santos TCPD, Dias DV, Daré LR, Rosa GM Junior. Electrical stimulation attenuates morphological alterations and prevents atrophy of the denervated cranial tibial muscle. *Einstein (Sao Paulo).* 2017 Jan-Mar;15(1):71–6.
- Sunderland SS. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve.* 1990 Sep;13(9):771–84.
- Gordon T. Electrical Stimulation to Enhance Axon Regeneration After Peripheral Nerve Injuries in Animal Models and Humans. Vol. 13, *Neurotherapeutics.* 2016. p. 295–310.
- Gordon T, Borschel GH. The use of the rat as a model for studying peripheral nerve regeneration and sprouting after complete and partial nerve injuries. Vol. 287, *Experimental Neurology.* 2017. p. 331–47.
- Willand MP, Nguyen M-A, Borschel GH, Gordon T. Electrical Stimulation to

- Promote Peripheral Nerve Regeneration. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Jun 10;30(5):490–6.
10. Willand MP. Electrical stimulation enhances reinnervation after nerve injury. *Eur J Transl Myol*. 2015 Aug 24;25(4):243.
 11. Su HL, Chiang CY, Lu ZH, Cheng FC, Chen CJ, Sheu HYP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sheu%20ML%5BAuthor%5D&c-author=true&cauthor_uid=29940857 ML, Sheehan J, Pan HC; Late administration of high-frequency electrical stimulation increases nerve regeneration without aggravating neuropathic pain in a nerve crush injury.
 12. Boyd JG, Gordon T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol Neurobiol*. 2003 Jun;27(3):277–324
 13. Russo TL, Peviani SM, Durigan JL, Gigo-Benato D, Delfino GB, Salvini TF. Stretching and electrical stimulation reduce the accumulation of MyoD, myostatin and atrogen-1 in denervated rat skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil*. 2010 Jul;31(1):45–57.
 14. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. Vol. 25, *Journal of Hand Surgery*. 2000. p. 391–414.
 15. Kern H, Hofer C, Mödlin M, Forstner C, Raschka-Högler D, Mayr W, et al. Denervated muscles in humans: Limitations and problems of currently used functional electrical stimulation training protocols. In: *Artificial Organs*. 2002. p. 216–8.