

Fisiopatologia e terapia medica della spasticità

www.fisiokinesiterapia.biz

Spasticity

What is it? What is it not?

Landau, 1980

Spasticity is a condition in which stretch reflexes that are normally latent become obvious. The tendon reflexes have a lowered threshold to tap, the response of the tapped muscle is increased and usually muscles beyond the tapped ones respond; tonic stretch reflexes are affected in the same way.

Nathan, 1973

Sindrome del Motoneurone Superiore

- **Fenomeni “negativi”**

- Ipostenia
- Faticabilità
- Ridotto reclutamento di Unità Motorie
- Ridotta “destrezza”

- **Fenomeni “positivi”**

- Aumento del “tono”
- Aumento dei riflessi da stiramento “fasici”
- Clono
- Spasmi flessor-estensori
- Alterazione rifl. cutanei
- Fenomeno di Babinski
- Cocontrazione/Distonia

Sindrome del Motoneurone Superiore

CAUSE:

- Vascolari (Ictus)
- Anossia
- Paralisi Cerebrale (infantile)
- Demielinizzazione (MS)
- Lesioni traumatiche (encefalo-midollari)
- Processi degenerativi (ALS)

LESIONI:

- Corticali
- Sotto-corticali
- Tronco-encefaliche
- Midollari

Sindrome del Motoneurone Superiore

Il quadro clinico specifico che risulta dalla lesione del MNS dipende da molti fattori:

- Sede della lesione
- Estensione della lesione
- Intervallo temporale

I segni positivi e negativi della sindrome del MNS hanno una varia origine fisiopatologica, ma tutti contribuiscono alla **compromissione funzionale** causando una contrazione muscolare inappropriata e riducendo la capacità di movimento

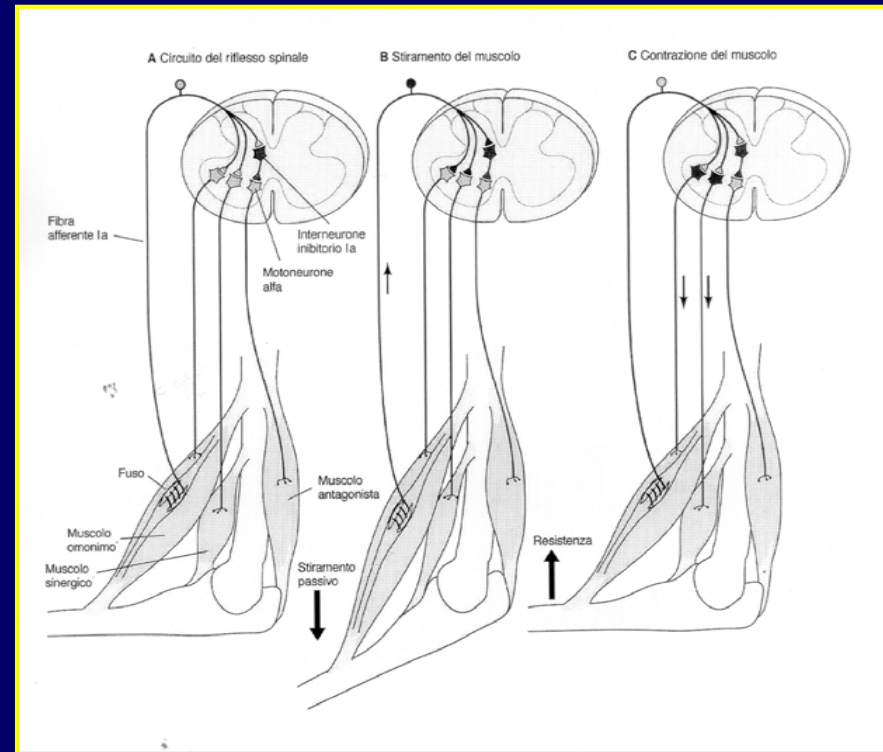
Eccessiva ed inappropriata contrazione muscolare nella sindrome del MNS

- Spontanea/continua ⇒ **SPASTIC DYSTONIA**
- Indotta in via riflessa (stiramento muscolare, stimolazione nocicettiva) ⇒ **SPASTICITY (in senso stretto)**
- Indotta dal movimento attivo
 - Localmente ⇒ **CO-CONTRACTION**
 - Regionalmente ⇒ **POSITIVE SUPPORT REACTION**
 - A distanza ⇒ **ASSOCIATED REACTION**

Spasticità

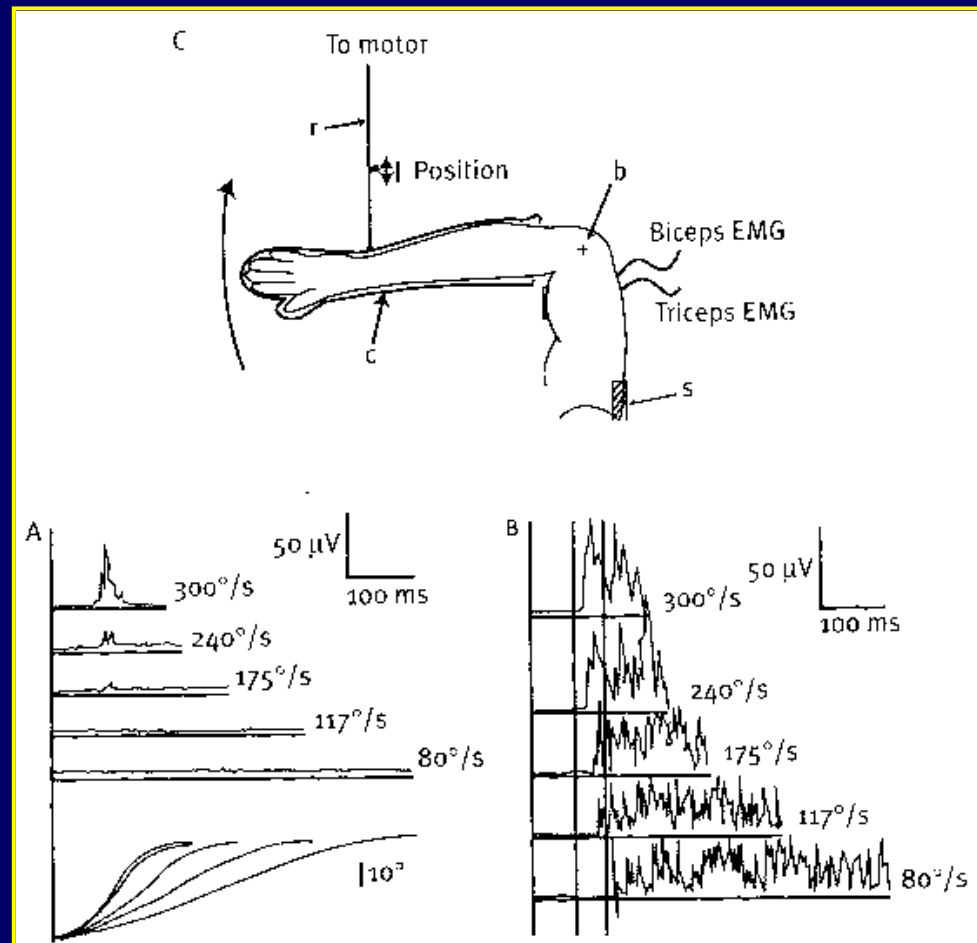
Alterazione del riflesso da stiramento

Disturbo motorio caratterizzato dall'incremento, **dipendente dalla velocità**, dei riflessi tonici da stiramento e dalla esagerazione dei riflessi oste-tendinei



La risposta EMG (a breve-latenza) si verifica ad una
soglia ridotta e con una maggiore **ampiezza**

**Soggetto
Normale**

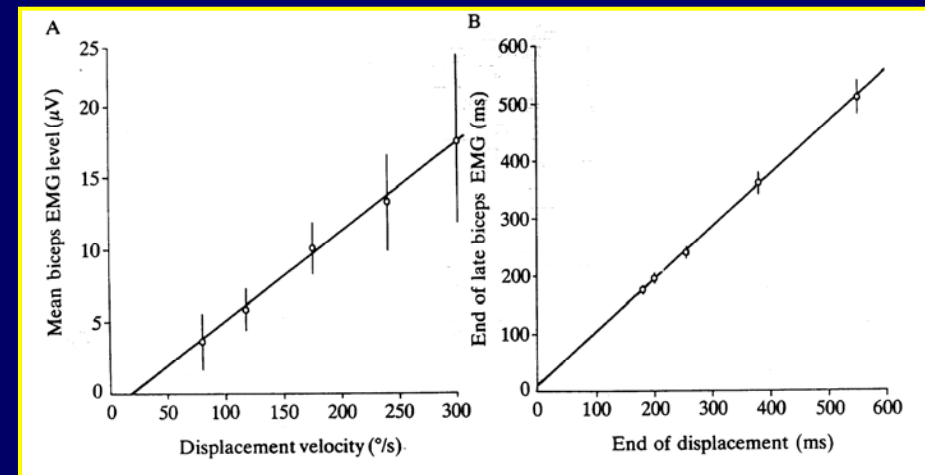
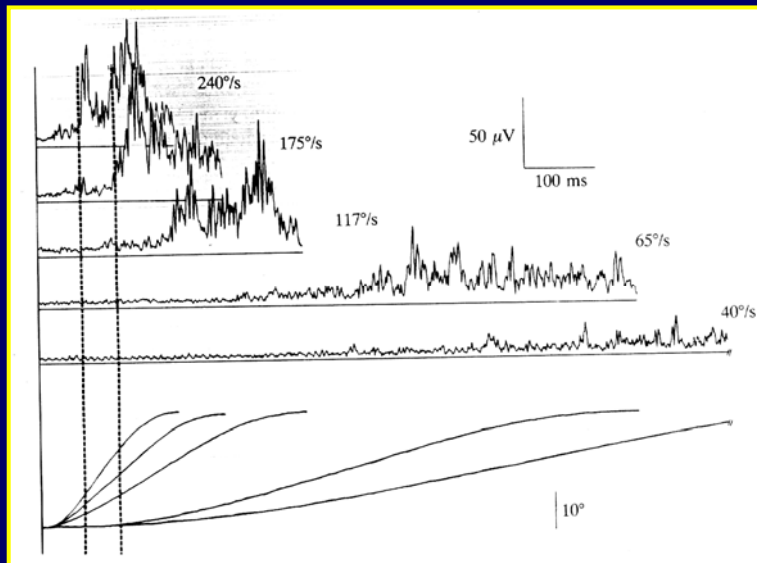


**Soggetto
spastico**



Thilmann et al. 1991

La risposta EMG tonica (a lunga-latenza) mostra un comportamento velocità-dipendente e si protrae per tutto l'arco del movimento



Il riflesso da stiramento 'spastico'

La risposta EMG tonica allo stiramento muscolare:

- E' assente nei soggetti normali
- E' assente nei pazienti con sindrome del MNS, ma senza spasticità
- E **presente** nei pazienti spastici, ma solo in relazione allo **stiramento dinamico** (non durante il mantenimento statico dell'allungamento muscolare)

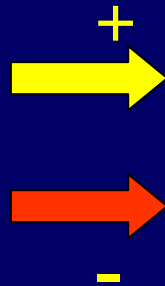
Il riflesso da stiramento 'spastico'

- Non vi è alcuna evidenza a favore dell'ipotesi di un aumentato drive fusimotorio alle afferenze fusali.
(Hagbarth et al. 1973)
- Gli α -motoneuroni non sono '*intrinsecamente*' più eccitabili.
- E' probabile, perciò, che l'esaltazione del riflesso da stiramento dipenda da una **abnorme elaborazione delle informazioni afferenti** (in particolare, le afferenze Ia) a livello dei circuiti spinali.

**Higher
Centres**

Descending  +  Pathways

**Peripheral
Afferents**



**Spinal Cord
Circuitry**



**Skeletal
Muscle**

Modificazioni dei Circuiti Spinali

- **Alterata Inibizione**

γ MNs

Inibizione postsinaptica α MNs

Inibizione presinaptica Ia

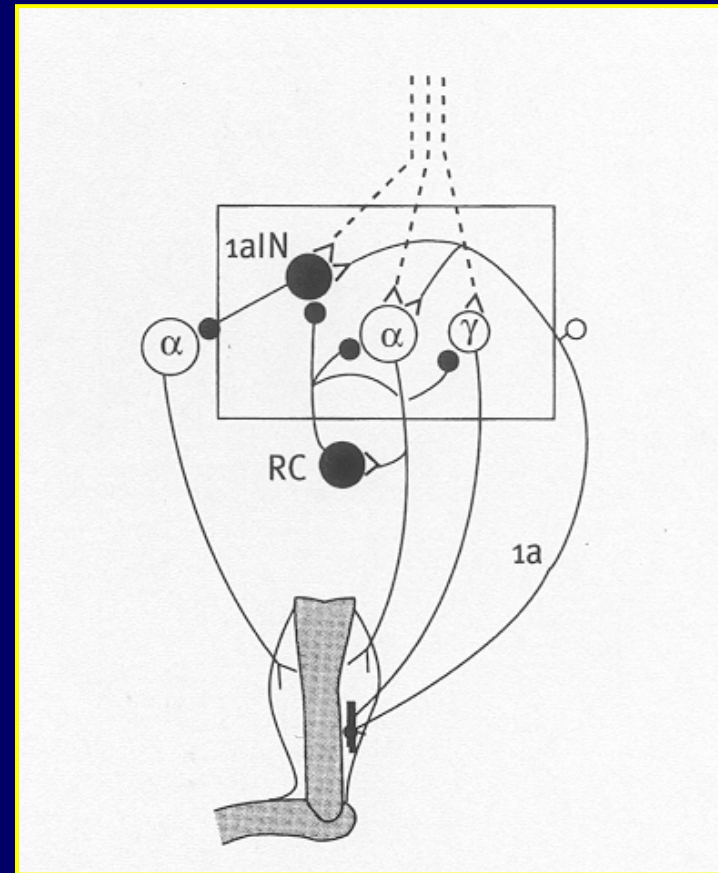
INs eccitatori group II

- **Alerata Eccitazione**

INs Inibizione 'reciproca' Ia

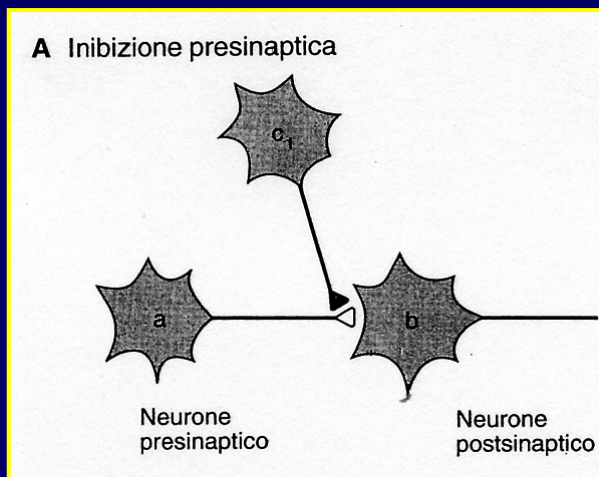
INs Inibizione 'autogenetica' Ib

Inibizione 'ricorrente' (Renshaw)

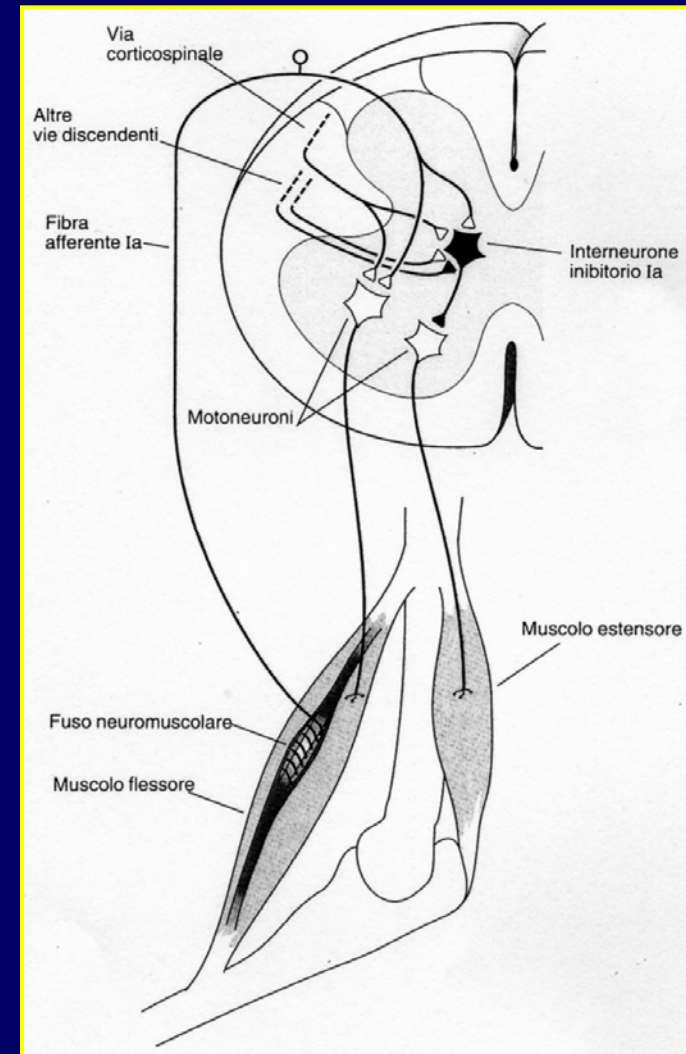


Hultborn et al. 1989

Inibizione pre-sinaptica

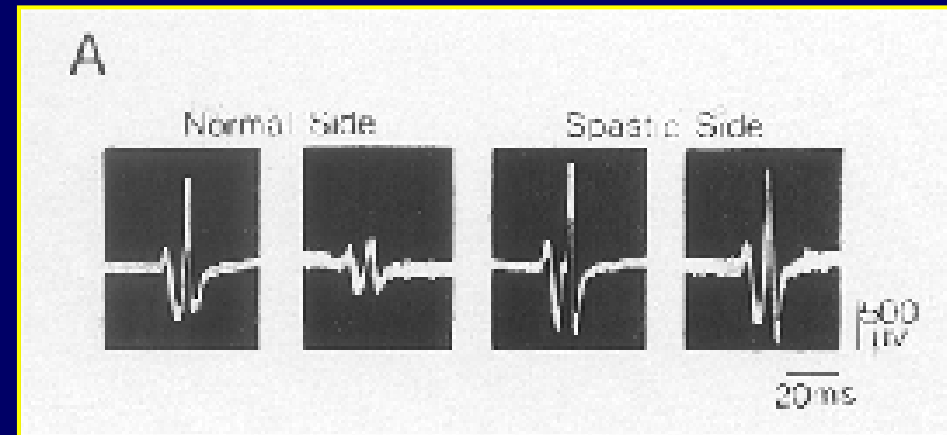
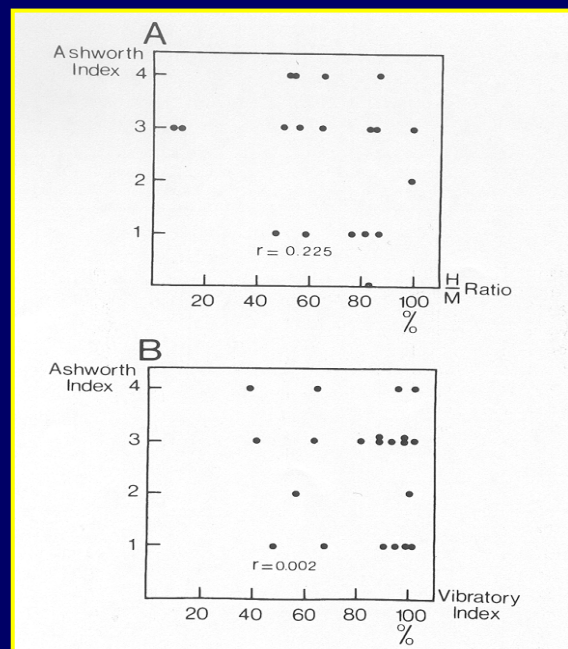


Inibizione reciproca



Inibizione Presinaptica

L'inibizione vibratoria del riflesso monosinaptico (H) è ridotta nei soggetti spastici.

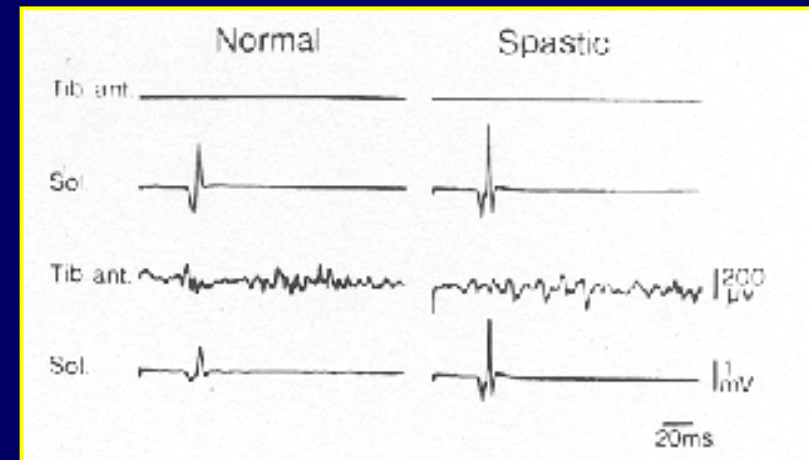
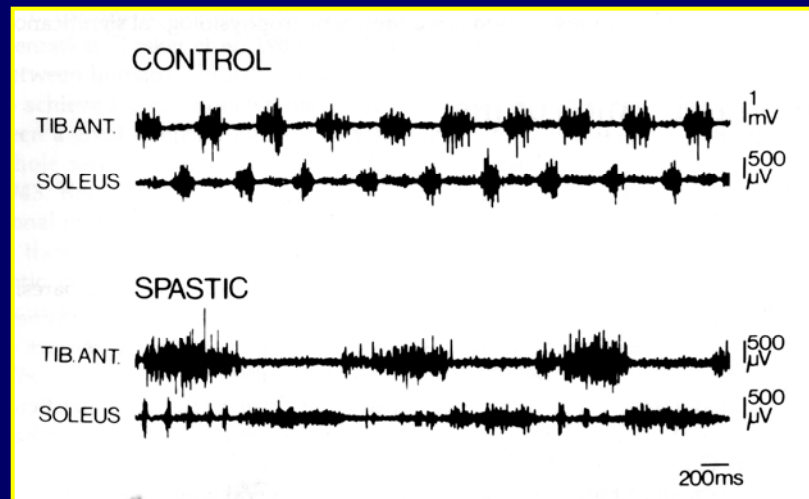


Delwaide 1984

La sottrazione dell'inibizione tonica presinaptica esalta l'attività delle sinapsi Ia e può contribuire alla spasticità (iperreflessia osteo-tendinea ??)

Inibizione Reciproca Ia

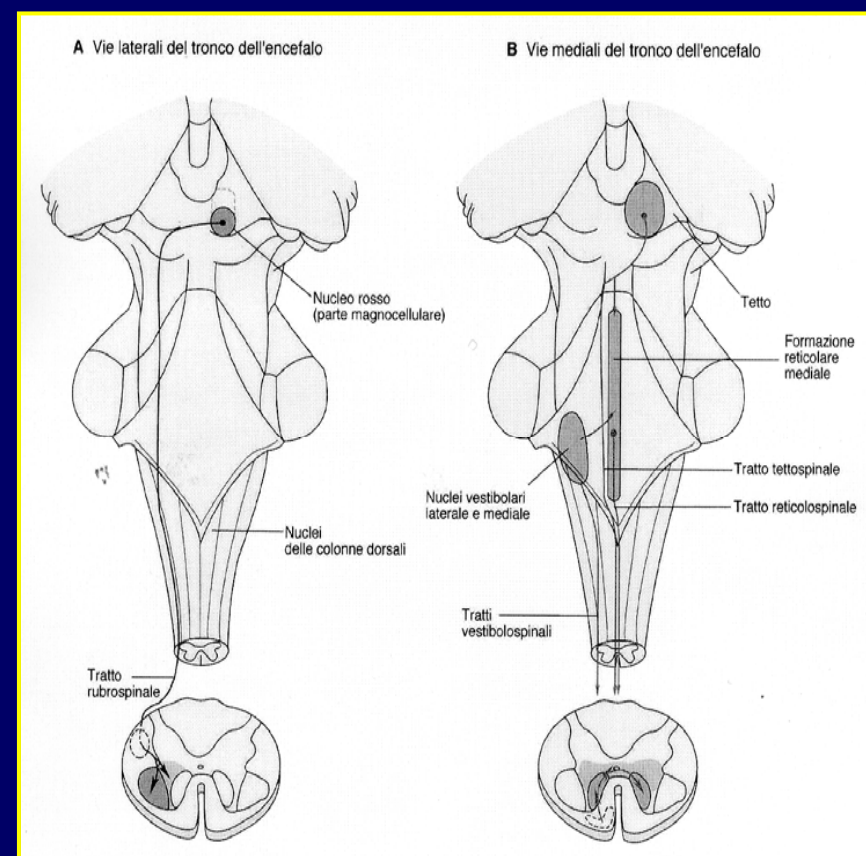
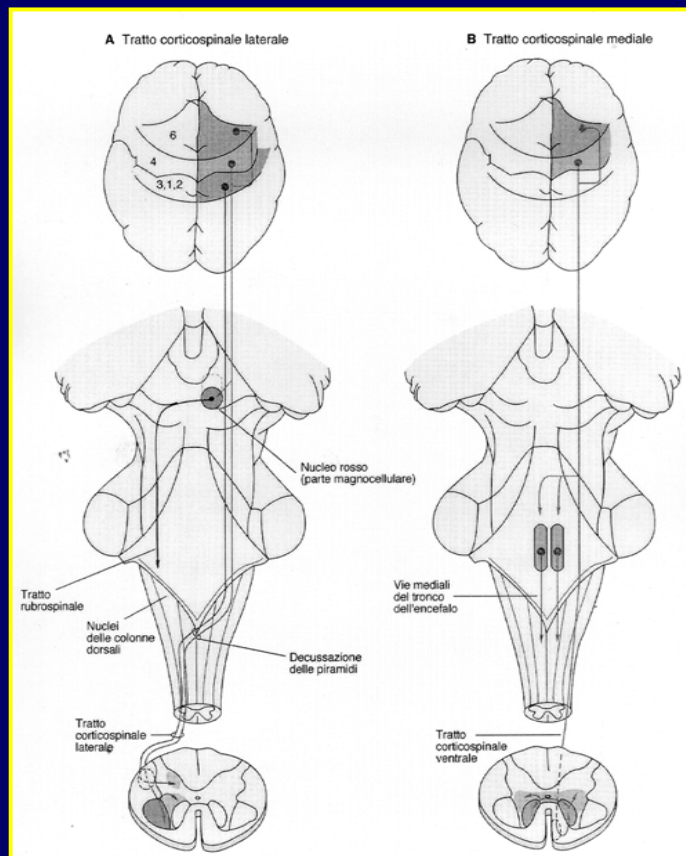
L'inibizione reciproca del riflesso monosinaptico (H) durante la contrazione del muscolo antagonista è ridotta nei soggetti spastici



Delwaide 1984

Il deficit dell'inibizione reciproca contribuisce probabilmente ai fenomeni di co-contrazione

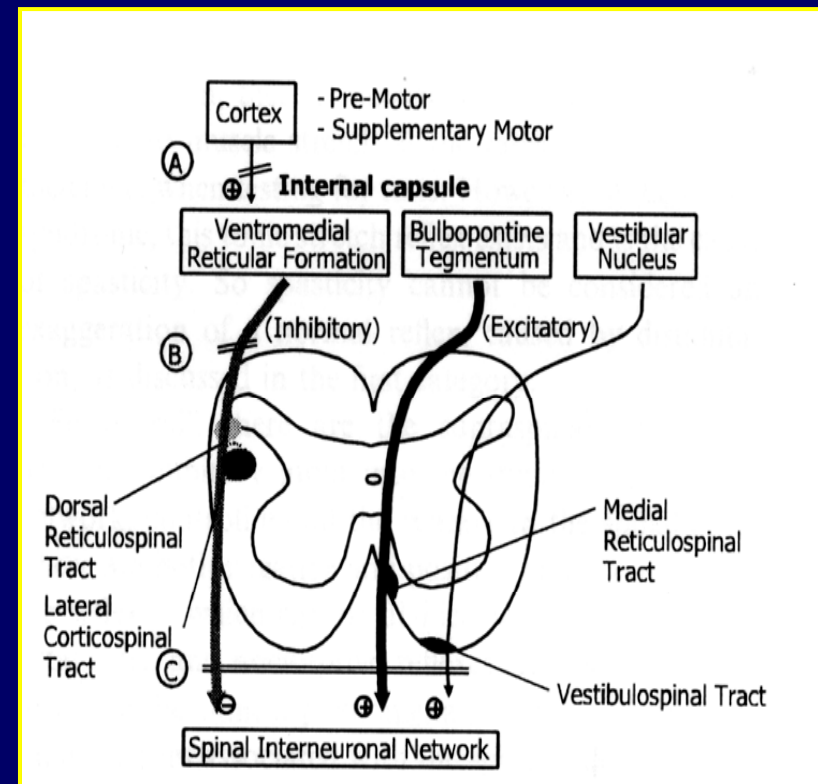
Vie Discendenti



Controllo sovraspinale delle attività riflesse

Le alterazioni funzionali dei circuiti spinali che modulano il riflesso da stiramento si verificano in seguito a lesioni del:

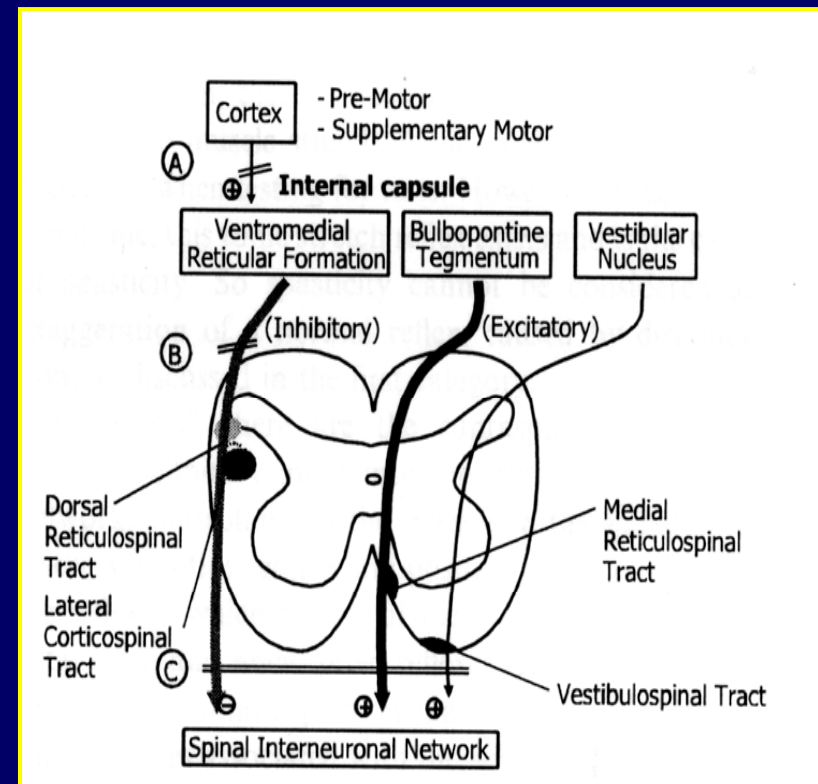
- **Tratto Reticolospinale Dorsale**
- **Tratto Reticolospinale Mediale**
- **Tratto Vestibolospinale**



Sheean et al. 1995

Controllo sovraspinale delle attività riflesse

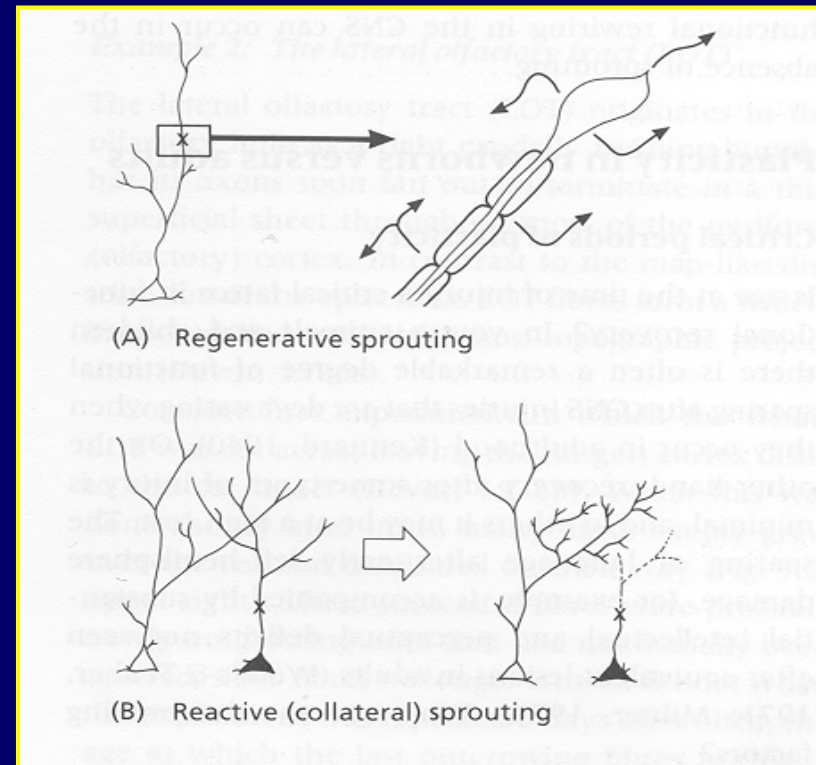
- Il controllo del riflesso da stiramento è dovuto all'equilibrio funzionale tra le vie discendenti inibitorie (DRT) ed eccitatorie (MRT – VST).
- La corteccia cerebrale controlla direttamente solo i sistemi inibitori (DRT).



Sheean et al. 1995

Altri Meccanismi

- **Modificazioni delle Unità Motorie**
 - “sprouting” collaterale
 - degenerazione transinaptica
 - accorciamento dei dendriti
 - attivazione di sinapsi silenti
 - Supersensibilizzazione da denervazione
- **Modificazioni della ‘stiffnes’ e delle proprietà muscolari**



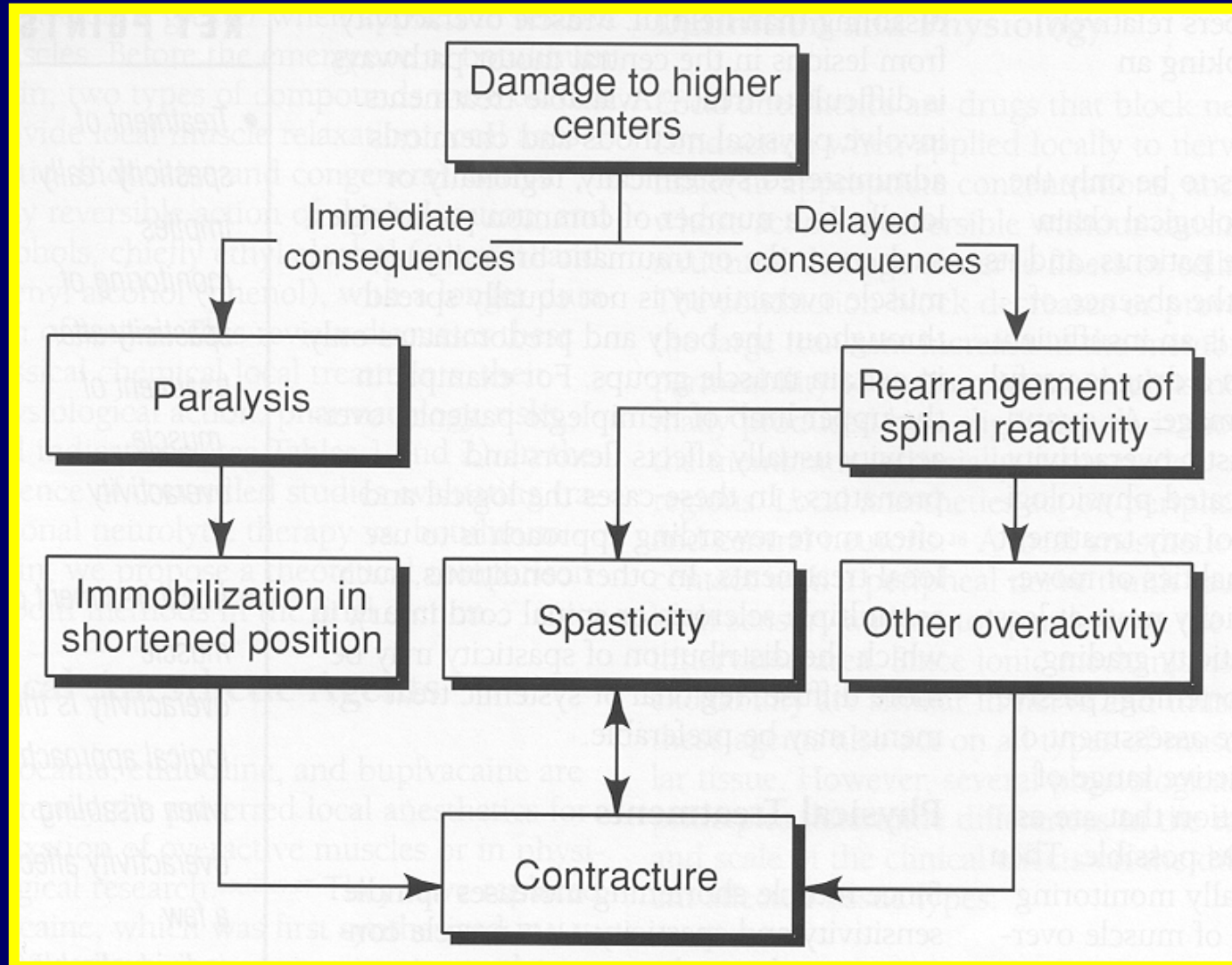
Plasticità

- La “spasticità” è la conseguenza non solo del danno motorio primario, ma anche di processi secondari, a significato compensatorio (potenzialmente modulabili con la riabilitazione)
- Le modificazioni nel tempo del quadro clinico e numerose evidenze sperimentali suggeriscono che fenomeni plastici si verificano sia a livello corticale che spinale.
- La riabilitazione dovrebbe essere indirizzata non tanto alla correzione di singoli segni quanto al miglioramento funzionale avvalendosi di ‘**use-dependent**’ and ‘**task-specific**’ plasticity.

Modulazione delle afferenze periferiche

- La stimolazione elettrica ripetitiva delle afferenze periferiche è in grado d'incrementare la forza in pazienti con stroke
 - *Muelbacher et al., 2002*
- La stimolazione “duale” (nervo periferico + corteccia motoria) modifica l'eccitabilità corticale e determina miglioramenti funzionali in soggetti con emiparesi cronica post-stroke
 - *Uy et al., 2003*
- La stimolazione magnetica ripetitiva della zona d'innervazione di muscoli paretici induce una riattivazione dell'input propriocettivo con miglioramento di movimenti individuali delle dita in pazienti con esiti di emiparesi
 - *Struppler et al., 2003*

La stimolazione propriocettiva ripetitiva (tramite mobilizzazione passiva) incrementa l'efficacia sinaptica della via corticospinale e modifica la rappresentazione corticale (*Lewis & Byblow, 2004*)



Gracies et al. 1997

Trattamento Farmacologico della Spasticità

- Raccomandato **quando la spasticità determina una disabilità** clinica interferendo con la postura, l'abilità motoria, il *nursing* o le attività della vita quotidiana
- Indicato **quando l'iperattività muscolare è diffusamente distribuita** (spinale > cerebrale)
- Temporizzato negli **stadi precoci** al fine di prevenire deformità muscolo-scheletriche permanenti o contratture
- L'obiettivo è quello di ridurre l'eccitabilità spinale riflessa:
 - **riducendo la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori**
 - **potenziando l'attività di circuiti inibitori**

Trattamento della Spasticità

Obiettivi Tecnici o Funzionali

- Migliorare la **mobilità** incrementando il ROM o normalizzando il pattern di movimento.
- Promuovere la riduzione del **tono** per facilitare l'attività sinergistica o altre procedure riabilitative.
- Migliorare la **postura** ottimizzando le posizioni articolari.
- Aumentare il **benessere** riducendo spasmi e dolore, adattando le ortosi, migliorando il sonno.
- Facilitare la **gestione** del paziente (igiene, posizionamento, alimentazione, ADL).

NEUROTRASMETTITORI E MECCANISMI FISIOLOGICI DELLA SPASTICITA'

GABA

Glycine

Glutamate

EAAAs

Noradrenaline

Serotonine

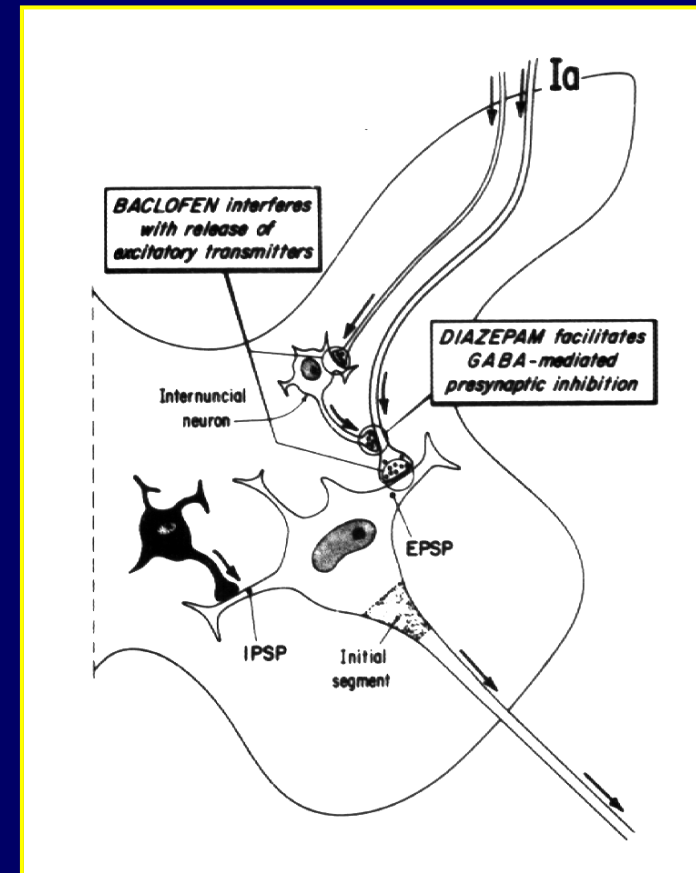
Table 3.3 The neurophysiology and neuropharmacology of spasticity

Segmental activity	Electrophysiological test	Abnormality	Neurotransmitter	Medication
Ia pre-synaptic inhibition	Vibratory inhibition of H reflex	Reduced	GABA (-)	Diazepam (+); Baclofen (-); Tizanidine (+)
Ia reciprocal inhibition	Conditioning of H reflex (disynaptic)	Reduced	? Glycine (-)	Tizanidine (+)
Ib non-reciprocal inhibition	Conditioning of H reflex	Reduced	Glycine (-)	Tizanidine (+)
Flexor reflexes	Foot stimulation	Increased	Glutamate (+)	Tizanidine (+); Baclofen (+)
α motoneurone excitability	Hmax/Mmax F wave amplitude	Increased Increased	? ?	Tizanidine (-) ?
Other polysynaptic	H reflex recovery	Increased	EAAAs	Diazepam (-); Baclofen (+)
Ia excitatory	TVR	Reduced	?	?

TVR = tonic vibration reflex; EAAAs = excitatory amino acids; (+) = excitatory neurotransmitter or medication increases; (-) = inhibitory neurotransmitter or medication decreases

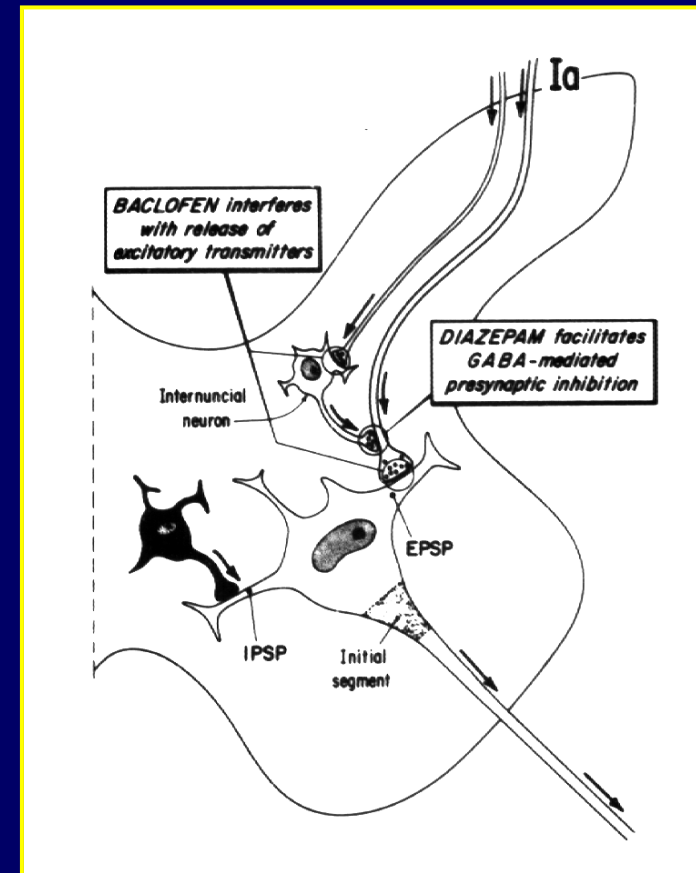
DIAZEPAM

- Stimolazione di recettori **GABA_A** (principalmente a livello troncale e spinale)
 - **Incremento inibizione presinaptica**

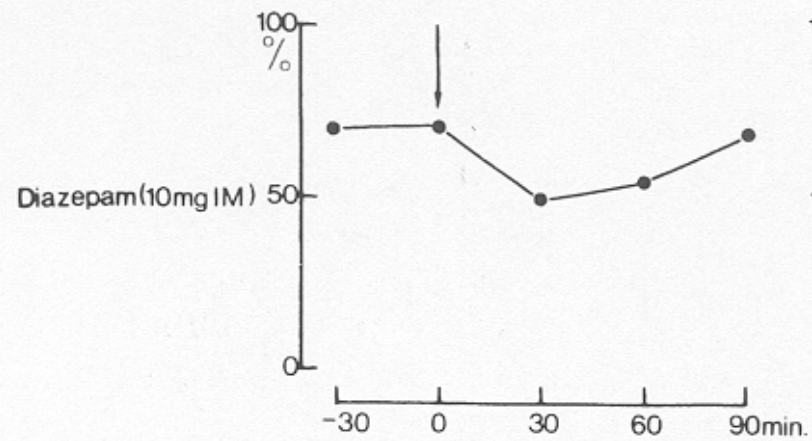


BACLOFEN

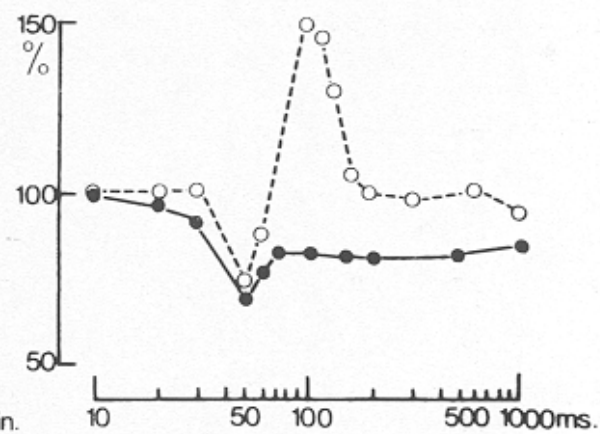
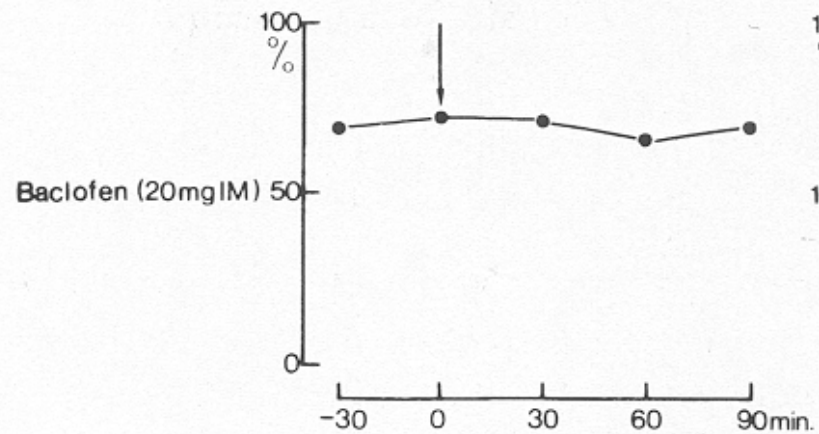
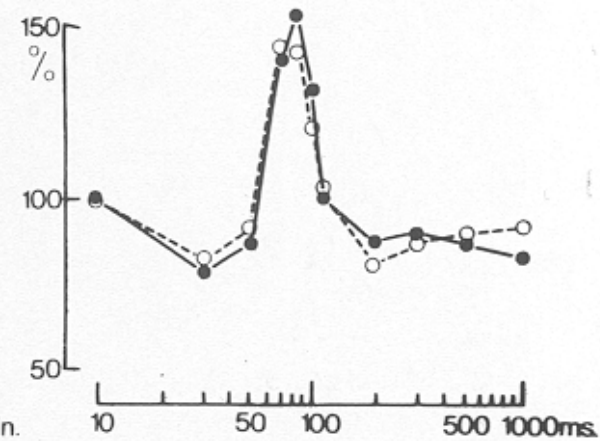
- **Stimolazione di recettori $GABA_B$**
 - **Ridotta liberazione di neurotrasmettitori eccitatori**
 - **Incremento dell'inibizione presinaptica**



VIBRATORY INHIBITION



RECOVERY CURVES



Delwaide, 1984

DIAZEPAM (2)

- **EFFETTI CLINICI:**
 - Riduzione resistenza allo stiramento (↑ ROM)
 - Riduzione riflessi OT e spasmi dolorosi
- **EFFETTI COLLATERALI:**
 - Sedazione, sonnolenza, riduzione attenzione e memoria
 - Ipostenia ed incoordinazione motoria
 - Sviluppo dipendenza (sindrome da astinenza)
- **INDICAZIONI:** SCI - MS (possibile: TBI - CP - CVA)

Altre Benzodiazepine

- Il diazepam viene metabolizzato in vari composti attivi con possibili proprietà antispastiche (oxazepam, clormetildiazepam)
- **Clonazepam:** efficace su spasmi dolorosi, > sedazione
- **Clorazepate**
- **Ketazolam**
- **Tetrazepam**

BACLOFEN (2)

- **EFFETTI CLINICI:**

- Riduzione spasmi flessor-estensori
- Riduzione riflesso mono- polisinaptici
- Riduzione iperreflessia sfinteriale

- **EFFETTI COLLATERALI:**

- Sedazione, Sonnolenza, Faticabilità, Confusione, Vertigini
- Ipotonia, Atassia

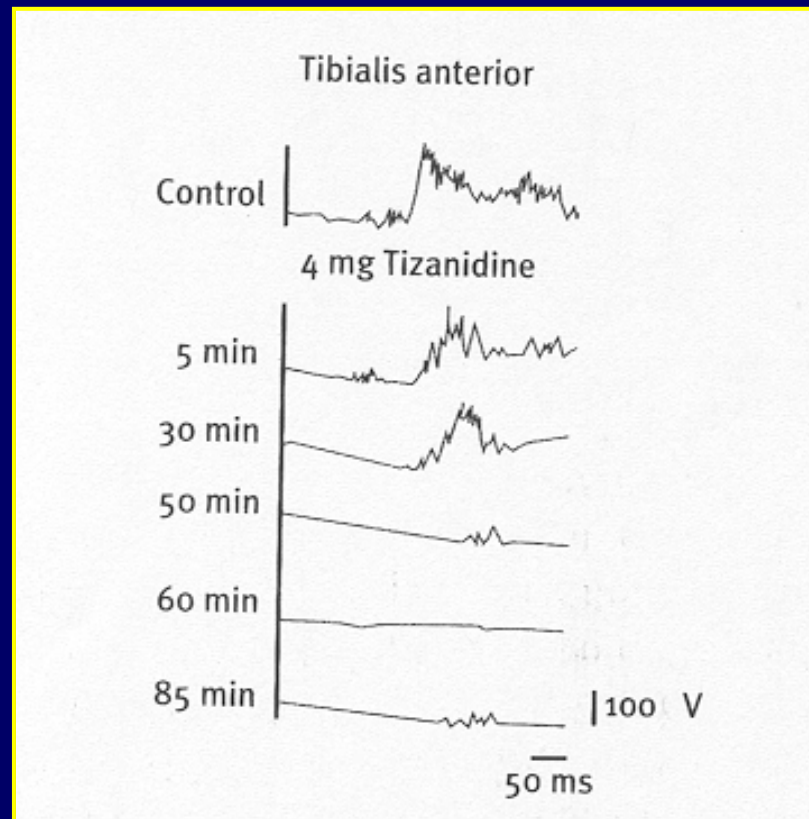
- **INDICAZIONI:** Forme spinali

Baclofen per Via Intratecale

- Consiste nella somministrazione diretta (cronica) del baclofen tramite un catetere intratecale controllato da una pompa programmabile.
- Indicato nei pazienti con grave spasticità, non gestibile con trattamenti orali (inadeguato passaggio BBB, effetti collaterali).
- Stessi benefici clinici con dosi molto minori (1 %), ma possibili problemi (infezione, malfunzionamento, costi, invasività)
- - **Selezione**
 - **Screening**
 - **Impianto**
 - **Aggiustamento dose**

TIZANIDINE

- **$\alpha 2$ -agonista** (agisce a livello spinale e sovraspinale)
- **Riduzione dell'attività presinaptica degli interneuroni eccitatori**



TIZANIDINE (2)

- **EFFETTI CLINICI:**

- riduzione riflessi tonici polisinaptici
- riduzione co-contrazione

- **EFFECTI COLLATERALI:**

sedazione, vertigini, secchezza fauci, non ipostenia

- **INDICAZIONI:** MS - SCI (possibile: spasticità cerebrale)

Altri Imidazolinici

- **Clonidina:**

α 2-agonista, con possibile attività antispastica (inibizione della sostanza gelatinosa di Rolando e della via ceruleo-spinale).

Non vi sono studi controllati.

DANTROLENE

- **Inibizione periferica della liberazione di calcio dal reticolo sarcoplasmico con ridotta reazione eccitazione/accoppiamento.**
- **EFFETTI CLINICI:**
Riduzione del tono e dei riflessi fasici e spasmi (↑ ROM)
- **INDICAZIONI:** CVA - CP (possibile: TBI - SCI -MS)
- **EFFETTI COLLATERALI:**
grave epato-tossicità, sintomi gastro-intestinali, ipostenia, scarsa sedazione

Altri Farmaci Antispastici

Piracetam: GABA-like compound

Progabide: GABA-agonist

Lamotrigine, Riluzole: act on voltage-sensitive sodium channels preventing the release of EAAs

L-threonine: amino-acid precursor of glycine responsible of possible modification of spinal glycinergic transmission

Phenytoin: sodium channel blocker

Thymoxamine: α -blocking agent

Cyproheptadine: serotonin antagonist

Orphenadrine: anticholinergic and glutamate antagonist

Cannabinoids

Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS

Abstract—The authors conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, twofold crossover study in 16 patients with MS who presented with severe spasticity to investigate safety, tolerability, and efficacy of oral Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabis sativa plant extract. Both drugs were safe, but adverse events were more common with plant-extract treatment. Compared with placebo, neither THC nor plant-extract treatment reduced spasticity. Both THC and plant-extract treatment worsened the participant's global impression.

NEUROLOGY 2002;58:1404–1407

J. Killestein, MD; E.L.J. Hoogervorst, MD; M. Reif, PhD; N.F. Kalkers, MD; A.C. van Loenen, PhD; P.G.M. Staats, MA; R.W. Gorter, MD, PhD; B.M.J. Uitdehaag, MD, PhD; and C.H. Polman, MD, PhD

Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo controlled, randomized trial

Cutter et al. 2000

**Riduce la compromissione da spasticità
(in misura superiore al placebo) e senza
rilevanti effetti collaterali**

Cochrane Database Syst. Rev. (2000)

- To assess the effectiveness and safety of antispastic drugs in patients with SCI
- 9 out of 53 parallel and crossover studies (up to 1998) included
- 2 studies (placebo controlled) showed a significant effect of intrathecal baclofen in reducing spasticity (Ashworth - ADL)
- 1 study (placebo controlled) showed a significant effect of tizanidine in improving Ashworth scale but not ADL
- No significant evidence for the other drugs (Gabapentin, Clonidine, Diazepam, oral Baclofen)

Cochrane Database Syst. Rev. (2001)

- To assess the absolute and comparative efficacy and tolerability of antispastic agents in MS
- 23 placebo-controlled studies and 13 comparative studies

CONCLUSIONS

absolute and comparative efficacy and tolerability of anti-spasticity agents in MS is poorly documented and no recommendations can be made to guide prescribing

Agenti Neurolitici

- Iniezioni di fenolo ed alcool possono essere usate per indurre una chemo-denervazione focale:
 - denaturazione proteica
 - distruzione tissutale non-selettiva
(coagulazione nervosa – necrosi muscolare)
 - degenerazione Walleriana
- **Blocco nervo motore**
Blocco punto motore

Fenolo ed Alcool

- **INDICAZIONI:**
spasticità focale – muscoli prossimali (arto inferiore)
- **EFFETTI CLINICI:**
Riduzione tono (e clono) senza compromissione della forza di contrazione volontaria. Effetto di lunga durata.
- **EFFETTI COLLATERALI:**
danni sensitivi (disestesie, causalgia, dolore nevralgico)
danni tissutali (edema, trombosi venosa)

Management of Spasticity

Prevent:

- provocative factors or noxious stimuli
(medication if necessary)
- delayed consequences
(surgery if necessary)

Treat muscle overactivity
with different strategies

**MEDICAL
THERAPY**

**PHYSICAL
THERAPY**

**GENERAL
ORAL
DRUGS**

**REGIONAL
IT/BACLOFEN
NERVE BLOCKS**

**FOCAL
BTX
INJECTIONS**