



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE**

**CORSO DI DOTTORATO IN NEUROSCIENZE**

**(XIX CICLO)**

**Anno 2006-2007**

**PROGETTO DI RICERCA:**

**“VALUTAZIONE CLINICO-STRUMENTALE DELLA SPASTICITA' POST-ICTALE DELL'ARTO INFERIORE PRE E POST TRATTAMENTO CON TOSSINA BOTULINICA DI TIPO A: VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI SUI PARAMETRI QUANTITATIVI DEL CAMMINO”**

**Coordinatore: Prof.D.Inzitari**

**Dottorando: Dott.ssa Cesaretti Chiara**

# INDICE

1. INTRODUZIONE	pag 4
2. SCOPO DELLO STUDIO	pag 22
3. MATERIALI E METODI	pag 22
4. RISULTATI	pag 32
5. DISCUSSIONE	pag 38
6. BIBLIOGRAFIA	pag 47

## **RINGRAZIAMENTI**

Vorrei ringraziare prima di tutto i colleghi del Servizio di Neurofisiopatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi per il sostegno dato durante tutti questi anni e grazie ai quali è stato possibile realizzare questo lavoro. Un ringraziamento va al Prof.F.Pinto e alla Dott.ssa A.Pizzi presso rispettivamente il cui ambulatorio del Centro di Riferimento Regionale di chemodenervazione dell'Ospedale di Careggi e il Laboratorio dell'analisi del movimento del Centro di Riabilitazione della Fondazione IRCSS Don Gnocchi di Pozzolatico si è svolto tale studio. Un particolare ringraziamento va al Dott.A.Grippò sotto la cui direzione si è svolta tutta la ricerca e senza il cui insostituibile contributo ed incoraggiamento non avrei potuto realizzare questo lavoro e all'amico e collega Dott.Carrai Riccardo per il sostegno umano che mi ha sempre fornito fin dai primi anni dell'Università di Medicina, agli anni della scuola di specializzazione ed infine all'attuale traguardo. Vorrei inoltre ringraziare l'amica e tecnica di neurofisiopatologia Chiara Bandinelli che con la propria competenza professionale ha collaborato sia alla parte tecnica che all'archiviazione dei dati raccolti e le colleghe Dott.ssa Monica Martini e Dott.ssa Katuscia Falsini dell'U.O di Neurologia del Centro di Riabilitazione della Fondazione IRCSS Don Gnocchi di Pozzolatico che hanno collaborato alla selezione di alcuni dei nostri pazienti. Infine ma non meno importante, un ringraziamento a tutta la mia famiglia che mi ha sempre sostenuto sia moralmente che economicamente in ogni mia scelta professionale e senza il cui supporto non avrei mai potuto realizzare tutto questo.

Chiara

## INTRODUZIONE

Nei paesi industrializzati fra cui l'Italia, l'ictus è la terza (la seconda stando ad alcune stime (Hachinski, et al.,2002) causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, essendo responsabile del 10-12% di tutti i decessi per anno e rappresenta la principale causa di invalidità (WHO, et al.,1999;Murray, et al.,1997). Entro l'anno 2020 la mortalità per ictus sarà destinata a raddoppiare a causa dell'aumento dei soggetti nelle classi più avanzate di età e della persistenza dell'abitudine al fumo nei paesi in via di sviluppo. Il tasso di prevalenza nella popolazione anziana (65-84 anni) italiana è pari al 6,5 % ed è leggermente più alto negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%). L'incidenza dell'ictus aumenta progressivamente con l'età raggiungendo il valore massimo negli ultraottantacinquenni. Il 75% degli ictus quindi, colpisce i soggetti di oltre 65 anni. L'ictus ad eziologia ischemica rappresenta la forma più frequente di ictus (80% circa ) e colpisce soggetti (più spesso uomini che donne) con età media superiore ai 70 anni, mentre quello emorragico intraparenchimale riguarda il 15-20 % e colpisce soggetti leggermente meno anziani, sempre con una prevalenza per il sesso maschile. Infine le emorragie subaracnoidee (circa il 3%), colpiscono più frequentemente soggetti di sesso femminile di età media sui 50 anni circa. Ogni anno in Italia si verificano (dati sulla popolazione del 2001) circa 196.000 ictus di cui l'80% è rappresentato da nuovi episodi e il 20% da recidive e il numero dei soggetti che hanno avuto un ictus e sono sopravvissuti con esiti più o meno invalidanti è pari a circa 913.000. Ad un anno circa dall'evento acuto, 1/3 circa dei soggetti sopravvissuti ad un ictus presenta un grado di disabilità elevato tanto da essere totalmente dipendenti (Spread;2005). La spasticità è una condizione debilitante che frequentemente si manifesta nei postumi di lesione del primo motoneurone superiore, presente in circa il 65% dei pazienti con esiti di ictus. E'

definita come “un aumento della resistenza (velocità dipendente) allo stiramento passivo di un muscolo” e da un punto di vista clinico può essere descritta come un’alterazione del movimento successiva ad un aumento del tono muscolare che si sviluppa gradualmente dopo una perdita parziale o completa del controllo sopraspinale della funzione midollare. Da un punto di vista clinico infatti, uno stroke insorto acutamente è caratterizzato in un primo tempo da una areflessia e da una ipotonia dell’emisoma colpito. Questa fase iniziale è temporanea e dura dai 10 ai 40 giorni. La transizione dalla fase di shock alla fase successiva è graduale: si presentano progressivamente i riflessi osteotendinei che diventano ipereccitabili e le altre attività riflesse. Progressivamente aumenta il tono muscolare, prevalente nella muscolatura antigravitaria. Si presentano inoltre altre attività muscolari anomale come le clonie, più raramente gli spasmi in flessione, adduzione, estensione ad origine spontanea o provocati da stimolazioni a diverse afferenze (cutanee, articolari, nocicettive). Compaiono inoltre riflessi patologici come il segno di Babinski: fenomeno anomalo di riflesso superficiale per cui la stimolazione cutanea plantare provoca un’estensione dell’alluce alla metatarso falangea, associata spesso ad allargamento a ventaglio delle altre dita (fenomeno di Duprè). La presenza di questi segni e di altri è caratteristica del comportamento motorio in patologie che interessano le vie discendenti, descritto dal modello di “sindrome del motoneurone superiore”. In realtà nei soggetti con stroke il comportamento motorio è il risultato di un singolare ed irripetibile embricarsi di segni positivi, cioè presenti in modo aumentato rispetto alla norma (la sindrome spastica, evidenziata con l’aumento del tono muscolare, l’iperreflessia osteotendinea, l’ipereccitabilità del riflesso da stiramento velocità dipendente, i cloni e la slatentizzazione di riflessi flessori (fenomeno di Babinski, contrazioni in triplice flessione etc..) e di segni negativi ossia quell’insieme di caratteristiche motorie deficitarie rispetto alla norma

(perdita di destrezza distale, ipostenia e la difficoltà o l'impossibilità di selettivare movimenti in singoli fulcri articolari, con motricità globale in sinergie (o "schemi sincinetici"), associati alle eventuali modificazioni "reologiche" della muscolatura (stiffness, contrattura, ipotrofia e retrazioni). Una caratteristica comune è la presenza di pattern motori alterati: si assiste al fenomeno della co-contrazione cioè della simultanea attivazione, durante un movimento volontario, di un muscolo agonista e dell'antagonista a causa della ridotta inibizione reciproca. Sappiamo infatti che in condizioni normali, per una corretta e poco dispendiosa esecuzione dei movimenti volontari, le vie discendenti attivano sia il 2° motoneurone del muscolo agonista per generare la contrazione e contemporaneamente anche gli interneuroni Ia, inibendo i muscoli antagonisti. In corso di spasticità i meccanismi di inibizione reciproca fisiologici risultano alterati con la preferenza, nei soggetti con lesione soprasspinale, della muscolatura antigravitaria: possiamo così assistere all'insorgenza dei noti pattern spastici caratteristici (piede equino, supinato, stiffness, etc...). Questa "dissinergia" dal punto di vista clinico viene definita "attività fuori fase" o "timing" alterato e davanti ad un movimento alterato e poco efficace in un dato fulcro muscolare è importante stabilire se ciò derivi da uno scarso reclutamento del muscolo agonista (sostanzialmente ipostenico), o piuttosto se sia l'antagonista ad esso che contrasta il gesto attivandosi fuori dal corretto "timing". Nelle alterazioni del movimento indotte dalla spasticità non dobbiamo poi sottovalutare la presenza di atteggiamenti compensatori da parte del soggetto e non sempre è facile discriminare quanto sia compenso comportamentale e quanto sia comportamento motorio "obbligato" dalla spasticità o dalla ipostenia. In un dato atteggiamento posturale sarà sempre necessario discriminare infatti ciò che è "dinamico", cioè dovuto ad una reale iperattività muscolare da ciò che è "statico" a causa di un'ipostenia intrinseca, contratture o retrazioni.

La valutazione della muscolatura iperattiva responsabile di un dato comportamento richiede esperienza e spesso l'ausilio di indagini strumentali come l'elettromiografia dinamica ecc... Inoltre dobbiamo tener presente che non sempre l'ipertono determina una restrizione della funzionalità in una data attività. In molti casi infatti la spasticità non ostacola in alcun modo la funzione del soggetto, né risulta fastidiosa o foriera di future complicanze; più spesso di quanto si creda infatti, magari associata a schemi motori sincinetici, è necessaria per l'esecuzione del compito prefissato come ad esempio il cammino. Il primo e più importante vantaggio della spasticità infatti è rappresentato dal fatto che costituisce un punto di forza e di appoggio per l'arto inferiore su cui il paziente costruisce le basi per il mantenimento della stazione eretta. Nella pratica riabilitatoria dopo un evento lesivo acuto delle vie motorie, si attende la comparsa di spasticità per assicurare funzioni posturali, di stazione eretta e di locomozione. In questi casi un trattamento della spasticità troppo aggressivo determinerebbe un'ipostenia che eliminerebbe i supporti su cui si basa tutto il cammino riabilitatorio. La spasticità inoltre ha un'importante funzione nel mantenimento di un corretto trofismo muscolare e nella riduzione dell'osteopenia. Nell'arto paretico si osserva costantemente una riduzione del tono calcico che è dimostrata essere meno importante quando l'arto è spastico (Ubiali e Foresti; 2004). Oltre che ai suddetti vantaggi la spasticità può essere responsabile anche dell'insorgenza di complicanze e/o interferire con le funzioni motorie; il fenomeno del clono che vi è sempre associato, impedisce la fluidità dei movimenti limitando le potenzialità residue. L'inattività e le alterazioni posturali conseguenti all'ipertono possono favorire l'insorgenza di dolore sia tramite il fenomeno dello spasmo, sia per l'instaurarsi di calcificazioni e retrazioni muscolari, tendinee e/o capsulari fino alla anchilosi articolare; l'insorgenza di osteoporosi con rischio di fratture e

problematiche cardio-vascolari e respiratorie. In seguito a posture scorrette, a gestualità involontarie dovute alla spasticità o al discomfort legato all'uso di ortesi, possono inoltre insorgere lesioni da decubito. Infine la spasticità attraverso posture coatte, può in varia misura ostacolare l'esecuzione delle pratiche di nursing elementari: la mobilizzazione, la vestizione e l'igiene. Con l'impatto estetico dovuto a posture e a movimenti abnormi, essa può inoltre influire sulla autostima della persona, determinando isolamento sociale e alterazioni del tono dell'umore. Da quanto suddetto si può dedurre che la spasticità rappresenta quindi un problema di rilevante importanza medico-sociale sia per ciò che concerne la gestione del malato da un punto di vista strettamente clinico, sia per le ripercussioni sulla qualità della vita del paziente stesso. La valutazione clinica del paziente affetto da esiti di ictus cerebrale rappresenta la fase essenziale per la presa in carico del paziente e le successive scelte decisionali e prevede alcuni punti fondamentali: 1) l'esame del range articolare (ROM), 2) la ricerca e valutazione del grado di spasticità con l'utilizzo di apposite scale (ad es. la MAS) (Bohannon, et al; 1987) e 3) la ricerca di eventuali retrazioni muscolari, tendinee e/o calcificazioni che limitano l'escursione articolare. In tali pazienti è importante infine valutare la sensibilità e la ricerca di sintomatologia dolorosa a livello dei vari distretti corporei, con particolare attenzione al lato paretico. Da un punto di vista riabilitativo, dopo la fase acuta dell'ictus, è necessario che il piano assistenziale sia realizzato in strutture specializzate da parte di personale addestrato, tenendo conto delle esigenze a lungo termine del soggetto colpito dall'evento cerebrovascolare acuto. E' necessario costituire un team interprofessionale con esperienza specifica che condivida i diversi approcci assistenziali costituito da operatori medici (specialisti coinvolti nella soluzione delle problematiche correlate alla patologia cerebro-vascolare e di medicina generale) e non (operatori dell'area



riabilitativa, infermieristica, psicologica e sociale). Al fine di pianificare correttamente l'assistenza ed utilizzare le risorse disponibili in maniera appropriata è necessario identificare i fattori prognostici influenti sul recupero funzionale. Nella valutazione dell'approccio riabilitativo è indicato tener conto della gravità dell'espressione clinica nella fase di acuzie di un ictus : coma all'esordio, incontinenza sfinterica, persistenza di gravi deficit (lunga durata della plegia o grave spasticità) che rappresentano indicatori predittivi sfavorevoli nei confronti rispettivamente del recupero dell'autonomia (come anche alterazioni gravi del tono dell'umore, disfagia, emi-inattenzione e afasia globale) e della motilità. Nella progettazione del trattamento riabilitativo è necessario realizzare un bilancio funzionale utilizzando scale diffuse e validate con particolare attenzione ad alcuni elementi di valutazione come il controllo del tronco. E' indicato valutare la disabilità del paziente prima e dopo il trattamento riabilitativo mediante scale validate e di uso comune come il Barthel Index (BI) e la Functional Independence Measure (FIM). Nel contesto di un progetto riabilitativo comprendente tecniche compensatorie è indicato prevedere la possibilità di utilizzare presidi quali ortesi ed ausili, verificandone la possibilità di impiego da parte del paziente. Al fine di minimizzare il rischio individuale delle complicazioni più frequenti quali contratture, spalla dolorosa, decubiti ed infezioni delle vie respiratorie, sono indicati il posizionamento (igiene posturale) e la mobilizzazione segmentaria degli arti del paziente con ictus. Se non sussistono controindicazioni al programma, è indicato stimolare ed incoraggiare i pazienti con ictus alla partecipazione alle attività quotidiane e promuovere l'abbandono precoce del letto (verticalizzazione precoce) attraverso l'acquisizione dell'allineamento in posizione seduta entro il terzo giorno. E' sempre indicato attivare un programma di riabilitazione dell'arto superiore paretico entro i primi tre mesi; il recupero funzionale dell'arto superiore

rappresenta infatti un obiettivo a breve e medio termine del progetto riabilitativo (Spread;2005). Le principali indicazioni per il trattamento dell'arto superiore sono la spasticità in flessione del gomito, del polso e delle dita ed in questi casi i muscoli bersaglio sono rispettivamente il bicipite e il brachioradiale, i flessori ulnare e radiale del carpo ed il flessore superficiale delle dita. L'infiltrazioni di tali muscoli con tossina botulinica ha come risultato largamente condiviso in letteratura, la riduzione degli spasmi e del dolore a riposo o alla mobilizzazione, l'incremento del range di movimento passivo e la possibilità di facilitare il nursing del paziente (Bakhta, et al; 1996; Dunne, et al; 1995; Grazko, et al; 1995). Il primo intervento di tipo fisioterapico in un paziente con ictus consiste in un corretto posizionamento del corpo, teso all'annullamento o alla riduzione delle tensioni e delle frizioni eccessive determinate dalla spasticità, dalle posture forzate e dall'utilizzo di mezzi di supporto. Il corretto allineamento posturale dei segmenti corporei sulla sedia a rotelle riduce l'attivazione dei distretti muscolari antigravitazionali, favorendo una diffusa riduzione del tono muscolare. L'intervento attivo da parte del terapeuta della riabilitazione è principalmente costituito dall'esercizio di stretching prolungato dei distretti muscolari coinvolti dalla spasticità. Tale tecnica determina un rimodellamento, per quanto transitorio, dei meccanismi centrali di mantenimento dell'ipertono, influenzando sui circuiti  $\gamma$ . Inoltre per un effetto di stretching protratto sono efficacemente utilizzati anche presidi fisici come splint, bendaggi, gessi e docce inibitorie. Un lavoro di rinforzo diretto del muscolo antagonista rispetto al distretto coinvolto nell'ipertonia ha un duplice effetto: 1) l'attivazione della muscolatura antagonista contrasta l'eccessiva contrattura del muscolo spastico; 2) per il meccanismo dell'inibizione reciproca si attiva uno stimolo inibitorio centrale sui muscoli spastici.

Questo meccanismo è particolarmente ricercato per la spasticità dell'arto inferiore, in cui si tende a rinforzare il più possibile il muscolo tibiale anteriore, antagonista del tricipite surale coinvolto in modo marcato nella spasticità. Oltre ai suddetti interventi fisioterapici (stretching, mobilizzazione e chinesiterapia) che implicano cioè l'atto diretto sul paziente da parte del terapeuta della riabilitazione, esiste anche l'applicazione delle cosiddette "terapie fisiche", ovvero l'utilizzo di macchinari e strumentazioni basati su presidi fisici come la temperatura o l'elettricità. Il caldo con meccanismi ancora non ben noti, riduce il tono muscolare per breve periodo; mentre il freddo o meglio il raffreddamento cioè l'ipotermia sistemica peggiora la spasticità. La stimolazione elettrica ripetitiva di un muscolo (TENS) è usata allo scopo di ridurre il tono muscolare, mentre la stimolazione elettrica a bassa frequenza e lunga durata è sfruttata per rinforzare il muscolo antagonista alla ricerca dei fenomeni di inibizione reciproca. Infine la stimolazione vibratoria mediante l'azione diretta sui fusi muscolari, riduce l'attività tonica soprattutto sui muscoli a grande massa (Ubiali e Foresti; 2004). Dopo che sono state messe a punto le strategie fisiche e fisioterapiche suddette e soprattutto laddove la spasticità è un fenomeno generalizzato e non focale, trova spazio l'approccio farmacologico, che caratteristicamente avviene con una terapia a bassi dosaggi che viene progressivamente aumentata fino al raggiungimento di risultati più soddisfacenti possibili. Lo scopo del trattamento è quello di potenziare le funzioni residue e ridurre i disagi determinati dalla spasticità. I farmaci ad azione sistemica più utilizzati nella riduzione della spasticità da soli o più spesso associati fra loro in multiterapia sono: il Baclofen (Lioresal), la Tizanidina (Sirdalud), il Gabapentin (Neurontin), il Diazepam (Valium, Ansiolin), il Dantrolene Sodico (Dantrium) e la Clonidina (Catapresan TTS, Adesipress TTS).

Il trattamento chirurgico della spasticità può essere effettuato a 4 diversi livelli: encefalo, midollo spinale, nervo periferico e strutture osteo-articolari e/o muscolari. I primi due livelli di intervento sono ovviamente compito del neurochirurgo, per quanto riguarda gli interventi sul nervo periferico la competenza viene condivisa fra lo specialista chirurgo plastico e l'ortopedico che invece è il depositario del trattamento delle strutture osteoscheletriche e muscolari. Ciascuno dei diversi livelli di intervento presenta vantaggi e svantaggi, l'indicazione per un tipo di operazione piuttosto che un'altra deve essere attentamente valutata per ogni singolo paziente, tenendo sempre presente che nessun tipo di intervento elimina completamente la spasticità e che ogni atto terapeutico deve essere pianificato in uno schema multilivello in cui l'approccio chirurgico è solo uno dei presidi terapeutici da applicare. La maggior parte degli interventi chirurgici, cui oggi sono sottoposti i pazienti spastici si attuano a livello spinale e muscoloscheletrico. Fra le procedure chirurgiche spinali per la riduzione del tono muscolare l'apposizione di elettrodi stimolanti il midollo e l'introduzione nello spazio epidurale di cateteri che consentano l'inoculazione continua in pompa di farmaci inibenti il tono muscolare. Lo scopo di quest'ultima metodica è quello di consentire il loro passaggio diretto al SNC, saltando l'ostacolo della barriera ematoencefalica. Il farmaco che meglio si adatta a questo utilizzo è il Baclofen (pompe al baclofen). Per ragioni correlate alla difficoltà di posizionamento sia l'elettrostimolatore che il catetere per la terapia inoculatoria viene collocato solo a livello lombare, con conseguente efficacia limitata agli arti inferiori e al distretto genito-urinario. Gli interventi chirurgici clinicamente più efficaci sul sistema muscoloscheletrico consistono in interventi di allungamento e/o di traslazione di tendini o di osteotomie selettive con riaggiustamento dei piani di inserzione muscolare, che spesso comportano un guadagno funzionale superiore all'atteso

rispetto al semplice effetto meccanico. Ciò può essere dovuto sia ad una variazione del rapporto tensione-lunghezza delle strutture muscolo-scheletriche, oppure anche ad un semplice effetto di risoluzione del dolore (Ubiali e Foresti; 2004). Le strategie di gestione dei problemi relativi alla spasticità si avvalgono quindi di un approccio multidisciplinare che utilizza tecniche di riabilitazione neuromotoria, procedure chirurgiche e trattamenti farmacologici (Hesse, et al; 1995; Chambers, et al; 1997; Gracies, et al; 1997 a,b). Il trattamento della spasticità focale si avvale anche dell'iniezione locale di agenti chimici che interferiscono, inibendo, sull'attività del nervo o del muscolo. Il blocco dell'attività del nervo viene ottenuta mediante l'iniezione locale di anestetici, soluzioni iper o ipertoniche, alcool, oli o fenolo. L'inibizione dell'attività muscolare viene invece conseguita con l'iniezione diretta nel muscolo di farmaci (alcool) che alterano la struttura fibrosa o che inibiscono la contrattilità muscolare (tossina botulinica) (Ubiali e Foresti; 2004). La tossina botulinica (BTX) è una neurotossina prodotta da un batterio, il *Clostridium botulinum* in grado di indurre una paralisi muscolare focale, graduabile e reversibile. Il meccanismo d'azione si esplica a livello della giunzione neuromuscolare dove inibisce il rilascio di acetilcolina da parte delle terminazioni nervose. Ne esistono sette sierotipi (A-G) ma solo due di essi vengono usati in clinica: il sierotipo A Botox (Allergan) e Dysport (Ipsen) ed il sierotipo B Neurobloc (Elan). Alan Scott ha introdotto per primo nel 1980 l'utilizzo della BTX di tipo A in clinica come alternativa all'intervento chirurgico convenzionale dello strabismo. In seguito questa tossina è stata utilizzata con successo in una grande varietà di disordini neurologici associati a contrazioni muscolari involontarie: torcicollo spasmodico (distonia cervicale), blefarospasmo, emispasmo faciale, distonia laringea e nella spasticità. Negli ultimi anni il trattamento tramite iniezioni intramuscolari di tossina botulinica di tipo A è stato

utilizzato con successo per trattare la spasticità che compare nel corso di varie patologie fra cui sclerosi multipla, traumi cerebrali e midollari, cerebropatie infantili e nel periodo post-ictale (Dunne, et al;1995; Bhakta, et al;1996;Pulmann, et al;1996,Simpson, et al;1996;Ghirlanda,et al;1997;Feve,et al;1998;Reiter,et al;1998). La BTX è iniettata direttamente nel muscolo iperattivo possibilmente il più vicino possibile alla regione delle placche muscolari, per ottimizzare l'effetto terapeutico. La risposta clinica compare entro 24-72 ore; il picco di efficacia si osserva dopo 2-4 settimane e dura dai 3-6 mesi circa ma può essere protratto ulteriormente con trattamenti associati, quali stretching e casting ad esempio. Il blocco neuromuscolare selettivo con BTX non è mai un trattamento di per se stesso, ma rappresenta solo una parte di un progetto riabilitativo globale, dove l'analisi strumentale del movimento sta assumendo un ruolo sempre maggiore. Gli obiettivi del trattamento della spasticità a carico dell'arto inferiore si possono suddividere essenzialmente in 4 gruppi: 1) funzionali per il mantenimento della stazione eretta e il miglioramento dello schema del passo e quindi del cammino; 2) di comfort per la riduzione del dolore, il controllo degli spasmi e la facilitazione nell'utilizzo di ortesi; 3)preventivi di patologia osteo-articolare e muscoloscheletrica ed infine 4)assistenziali per la mobilizzazione, la vestizione e l'igiene. E' indispensabile quindi prima di procedere all'utilizzo della tossina botulinica, valutare adeguatamente le eventuali controindicazioni, il grado di disabilità e definire insieme al paziente e ai care-giver gli obiettivi da raggiungere del piano terapeutico sia a breve che a lungo termine, sui quali poi si baserà il giudizio di efficacia del trattamento stesso. Caratteristicamente a livello dell'arto inferiore, la spasticità si distribuisce secondo schemi clinicamente evidenti, abbastanza ripetitivi nei diversi distretti, "pattern muscolari" ben conosciuti (adduzione delle cosce, ginocchio rigido o "stiff-Knee", ginocchio flesso, piede equino-varo, piede

valgo, alluce iperesteso e infine flessione in grasping delle dita) che implicano una limitazione funzionale determinante per la deambulazione. Nella nostra esperienza, i quadri clinici prevalenti sono stati: il piede equino-varo, il ginocchio rigido o “stiff-Knee” e l’alluce iperesteso o “Babinski spontaneo”. Il piede equino-varo è il pattern di postura spastica più comunemente osservato per l’arto inferiore: il piede e la caviglia sono flessi ed intraruotati e spesso vi è l’associazione con l’alluce in estensione o con le dita ad artiglio. Tipicamente l’appoggio del piede è tutto sul margine laterale, sia durante il cammino che in condizioni di semplice mantenimento della posizione eretta o seduta. I muscoli potenzialmente implicati in questa postura sono: il m.tibiale posteriore, il m.gastrocnemio (in tutte le sue componenti) e il m.estensore proprio dell’alluce. Per valutare clinicamente la componente del m.tibiale posteriore è utile far flettere il ginocchio ed appoggiare il piede sul lettino: in questo modo si annulla l’effetto del m.gastrocnemio nel varismo del piede che, se persiste, è dovuto al m.tibiale posteriore. Durante la fase di appoggio del cammino il piede tocca il suolo solo sul margine laterale; questo implica una ridotta area d’appoggio con conseguente instabilità. Spesso è causa di dolore sia per le possibili complicanze osteo-articolari alla testa della quinta articolazione metatarsale, sia per la possibile formazione di ulcere da decubito sul margine laterale del piede a causa delle continue frizioni determinate dalla postura. Il pattern equino-varo limita la dorsiflessione del piede nella fase precoce di stacco del cammino e durante la fase oscillatoria, ostacolando il sorpasso della tibia rispetto alla controlaterale. Il cammino risulta disarmonico con iperestensione di compenso del ginocchio controlaterale e con asimmetrico progredire della massa corporea. I tre capi muscolari che costituiscono il m.gastrocnemio possono essere diversamente coinvolti nel mantenimento del quadro clinico, per cui può essere utile uno studio

neurofisiologico per pianificare correttamente la distribuzione della tossina botulinica nei tre ventri muscolari, anche se spesso è sufficiente la semplice valutazione clinica. Per l'infiltrazione di muscoli profondi come il m. tibiale posteriore, che è più difficilmente riconoscibile, è consigliabile la guida con agocannula EMG. Il ginocchio rigido o "stiff-Knee" è una particolare postura determinata dalla persistente estensione del ginocchio. Tale quadro si può osservare anche in condizioni di riposo, ma è particolarmente esacerbato dal cammino: l'arto sembra funzionalmente più lungo perché non si flette durante la fase oscillatoria del cammino ed il paziente tenta in genere di compensare il deficit con la circonduzione dell'arto, assumendo la classica andatura "falciante" ed elevando il bacino. A volte per meccanismi di compenso estende l'arto controlaterale mettendosi sulla punta del piede, con conseguente perdita di spinta e dispendio di energie. I muscoli potenzialmente coinvolti nel mantenere questo pattern di spasticità sono: il m. quadricipite femorale (tutti e 4 i capi muscolari), il m. ileopsoas, il m. grande gluteo ed i muscoli della zampa d'oca nella fase di estensione dell'anca. Il ginocchio rigido intralcia particolarmente la fase oscillatoria del cammino, durante la quale il piede striscia per terra e può determinare inciampi e cadute. A questo quadro spesso si associa lo spasmo, che colpisce più spesso i muscoli di grande massa. I pazienti da un lato sono fortemente limitati nella mobilizzazione e nell'uso della sedia a rotelle, tuttavia è questo specifico pattern che gli consente il mantenimento della stazione eretta. Inoltre l'articolazione del ginocchio è frequentemente soggetta a calcificazioni che possono portare all'anchilosi. Il trattamento elettivo è finalizzato alla inibizione funzionale del m. quadricipite femorale. A volte si assiste ad una diversa distribuzione dell'ipertonia nei quattro capi muscolari che costituiscono il muscolo, per cui uno studio neurofisiologico potrebbe essere utile per una migliore



distribuzione della tossina. Per il trattamento di questo muscolo bisogna prestare particolare cautela in quanto un'eccessiva ipostenia di questo può far perdere il mantenimento della stazione eretta, soprattutto nei pazienti con scarsa rappresentazione muscolare o con concomitante componente deficitaria. Infine la posizione in iperestensione dell'alluce, comunemente chiamata con la definizione di "Babinski spontaneo", è molto frequente. Il muscolo primariamente responsabile di questo particolare pattern è il m.estensore lungo dell'alluce (m.ELA) che in tale posizione limita fortemente la possibilità di indossare le scarpe. Spesso ciò comporta dolore, sia nel tentativo di calzare la scarpa, ma anche per fenomeni di patologia articolare nella fase di appoggio del cammino. Il m.estensore lungo dell'alluce è facilmente individuabile clinicamente ed il suo trattamento non richiede particolari attenzioni, se non quella di evitare la diffusione della tossina al m.tibiale anteriore, muscolo frequentemente deficitario nei quadri di spasticità dell'arto inferiore. A tale scopo è quindi utile utilizzare diluizioni minori per limitare tale diffusione (Ubiali e Foresti; 2004). Nei quadri di coinvolgimento bilaterale degli arti inferiori e nelle lesioni monolaterali è molto frequente la spasticità in adduzione delle cosce. Il paziente affetto quando è in grado di camminare, presenta un'andatura definita a "forbice", per il contatto della faccia mediale delle ginocchia durante il cammino. In alcuni casi la mobilizzazione passiva dell'arto inferiore può mostrare un quadro di spasticità modesto, ma l'esame della dinamica deambulatoria può svelare una limitazione funzionale ben più consistente. I muscoli coinvolti in questo pattern sono il m.gracile ed i m.adduttori grande, lungo e breve. La adduzione delle cosce determina un intralcio del cammino nella fase oscillatoria da impedirne a volte l'esecuzione o da imporre l'utilizzo dei mezzi di supporto. Tale postura inoltre interferisce notevolmente con le pratiche di assistenza, sia per i problemi di igiene sia per la vestizione e con l'attività

sessuale. La chemodenevazione dei muscoli adduttori è di semplice esecuzione per il facile riconoscimento clinico dei distretti muscolari coinvolti; a volte, in casi di ipertonìa molto marcata, l'inoculazione è tecnicamente resa difficoltosa proprio dalla postura in adduzione. In questo caso, sono consigliate diluizioni abbastanza marcate considerando che nei muscoli a grande massa dobbiamo ottenere la diffusione del farmaco. Lo stretching nei giorni successivi all'infiltrazione ne anticipa l'efficacia. La spasticità dell'arto inferiore in tutte le sue svariate espressioni implica una limitazione funzionale determinante per la deambulazione, per cui il primo obiettivo del trattamento locale con tossina botulinica mira soprattutto al ripristino e/o al miglioramento del cammino. E' stato inoltre documentato che la terapia con tossina botulinica è anche in grado di alleviare la sintomatologia dolorosa associata agli spasmi ed alle contrazioni muscolari. Un recente studio ha infatti dimostrato che le iniezioni intramuscolari di tossina botulinica costituiscono una modalità di trattamento efficace e ben tollerata per la riduzione significativa del dolore locale correlato alla spasticità (Wissel,et al; 2000). Nonostante siano riportate evidenze cliniche dell'efficacia della tossina botulinica sulla riduzione del dolore, il meccanismo d'azione farmacologico in quest'ambito non è ancora ben conosciuto. Infatti Brin e collaboratori hanno osservato che la riduzione del dolore può essere sproporzionata rispetto alla riduzione del tono muscolare o dello spasmo e può essere riferita anche prima della comparsa di modificazioni del pattern muscolare. Inoltre la durata dell'effetto della somministrazione di tossina sul dolore è più protratta rispetto a quella dell'effetto misurabile sui muscoli iniettati (Brin,et al;1987). Recenti studi prospettici, in doppio cieco e randomizzati hanno dimostrato un miglioramento della funzionalità e una riduzione del dolore dopo trattamento con tossina botulinica in pazienti con spasticità (Rousseaux, et al;2005). Inoltre è stato

riportato un significativo miglioramento della scala di Ashworth per i muscoli plantari flessori e per la dorsiflessione attiva della caviglia; del ROM (Range of movement) passivo; una riduzione del dolore dell'arto ed un miglioramento nell'assistenza al cammino. In Europa negli anni '70 Evert Knutsson del Karolinska Hospital di Stoccolma sviluppò una linea di ricerca finalizzata alla valutazione quantificata e multifattoriale delle capacità e dei deficit motori di pazienti affetti da sindrome del motoneurone superiore e dell'efficacia di alcuni trattamenti fisioterapici (agenti termici, vibrazione, facilitazione muscolare propriocettiva) e farmacoterapici (baclofen, dantrolene sodico e tizanidina) sulla spasticità. I suoi studi sul cammino e sull'attività motoria volontaria degli arti inferiori (Knutsson e Martensson;1980) di pazienti con emiparesi, sono considerati dei classici della letteratura in campo riabilitativo. In Italia, Boccardi ha acceso e sviluppato la ricerca clinica e la didattica in questo campo (Boccardi, Pedotti et al.,1981) e attualmente l'analisi del movimento è un potente e necessario approccio metodologico per un più accurato processo decisionale clinico nei pazienti con sindrome del motoneurone superiore. Poiché il muscolo e le sue unità motorie possono essere considerati una finestra sul SNC, la valutazione dei livelli di attivazione e del "timing" di diversi muscoli può permettere l'identificazione delle cause di uno specifico quadro fisiopatologico, che in questi pazienti può variare a causa delle differenti sedi della lesione cerebrale. Per esempio il ginocchio rigido ("stiff Knee") di un paziente con emiparesi può essere causato non solo da un'attivazione "out of fase" del m.retto femorale, ma anche da una inadeguatezza dell'azione del m.ileopsoas o da un'eccessiva attivazione dei m.ischiocrurali. Di conseguenza,il comportamento terapeutico (per esempio la somministrazione di tossina botulinica nel m.retto femorale) potrà variare in rapporto alle caratteristiche dei "patterns" elettromiografici registrati durante l'analisi del cammino.

Inoltre è stato dimostrato, che il processo decisionale di chirurgia funzionale nei pazienti con sindrome del motoneurone superiore, viene reso più efficace dall'uso della poli-elettromiografia dinamica sia dell'arto inferiore (Esquenazi e Mayer;2004) che superiore (Keenan, et al.,2003). L'analisi computerizzata del cammino ("Gait Analysis") trova attualmente grande impiego in ambito clinico in quanto permette di monitorare il movimento del soggetto in esame ed in particolare di misurare quantitativamente aspetti della deambulazione che diventano fondamentali nella valutazione della limitazione funzionale del paziente. Dalle prove di Gait Analysis si ottengono essenzialmente 3 diverse informazioni: 1) dati di cinematica: angoli di flessione-estensione, abduzione/adduzione ed extra/intrarotazione delle principali articolazioni (anca, ginocchio, caviglia e bacino); 2) dati di dinamica: momenti e potenze alle articolazioni di anca, ginocchio e caviglia e 3) dati elettromiografici: attivazione e disattivazione muscolare. Infine la Gait Analysis permette una dettagliata valutazione dell'efficacia del trattamento farmacologico (ad esempio il trattamento con tossina botulinica), chirurgico o riabilitativo effettuato sul paziente. Inoltre avere a disposizione questa metodica dà la possibilità di evidenziare l'efficacia dell'uso di particolari ortesi o meglio l'adeguatezza di quest'ultima per quello specifico paziente. La semplicità dell'esame e l'assoluta non invasività permette di effettuare l'acquisizione anche di pazienti poco collaboranti o caratterizzati da deambulazioni particolari. Le malattie cerebrovascolari costituiscono infatti la principale causa di alterazione del cammino responsabile di invalidità e handicap nel paziente emiparetico (Wade,et al.,1987;Friedman,1991). Il miglioramento della qualità del cammino che influisce sulle attività di vita quotidiana e di conseguenza sulla qualità della vita, rappresenta quindi uno dei principali obiettivi della riabilitazione in tali pazienti (Richards, et al.,1993). Il cammino dei pazienti emiparetici esito di ictus cerebrale

è caratterizzato da asimmetria del numero e della lunghezza del passo, riduzione della velocità, scarso controllo della postura, anormalità del tono e dei pattern di attivazione muscolare con alterazione nel dispendio energetico soprattutto a carico del lato paretico (Wade e Hewer.,1987;Bohannon,et al.,1991;Richards,et al.,1995; Perry,et al.,1995; Thaut,et al.,1997). Molti studi hanno analizzato i parametri del cammino in tali pazienti :una dettagliata descrizione è stata riportata da Perry e collaboratori (Perry,1969) e successivamente Rodriquez e collaboratori (Rodriquez,et al.,1996) hanno valutato l'efficacia del programma riabilitativo nel cammino patologico di tali pazienti analizzando variabili qualitative e temporali;ma pochi studi hanno studiato l'eventuale variazione dei parametri quantitativi prima e dopo il trattamento con tossina botulinica di tipo A (Hesse,et al.,1996;Wissel,et al.,1999;Papadonikolakis,et al.,2003;Hirsch,et al.,2005).

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'azione della tossina botulinica di tipo A ad un mese di distanza dal trattamento infiltrativo sui parametri quantitativi del cammino, in pazienti che presentano una spasticità degli arti inferiori ad eziologia post-ictale ad almeno un anno dall'evento vascolare.

## **MATERIALI E METODI**

Sono stati selezionati pazienti affetti da spasticità ad eziologia post-ictale (ischemica o emorragica) afferenti all'ambulatorio del Centro di Riferimento Regionale di chemodenervazione dell'Ospedale di Careggi o all'U.O di Neurologia del Centro di Riabilitazione Don Gnocchi (Pozzolatico) nel periodo 2005-2007.

I criteri di inclusione erano: a) almeno 12 mesi dall'evento vascolare, b) spasticità dell'arto inferiore valutata mediante la scala di Ashworth modificata (MAS)  $\geq 2$  (Bohannon ,et al;1987), c) capacità di deambulazione autonoma o con minima assistenza. In tale gruppo di pazienti è stata effettuata una valutazione clinica basale, precedente a qualsiasi tipo di approccio farmacologico e/o riabilitativo, che comprendeva la valutazione della spasticità mediante l'utilizzo della Scala di Ashworth modificata (MAS) (scala che valuta il tono muscolare misurando la resistenza che il segmento interessato offre al movimento passivo) e mediante l'utilizzo di un goniometro, la misurazione del ROM passivo (ROMp) espresso in gradi a livello dell'articolazione del ginocchio e della caviglia. Ad un mese di distanza dal blocco neuromuscolare con tossina botulinica di tipo A è stata effettuata una valutazione clinica di controllo, post-trattamento. Lo studio del cammino è stato eseguito presso il Laboratorio dell'analisi del movimento della Fondazione IRCSS Don Gnocchi di Pozzolatico. E' stato utilizzato il sistema

Myolab Clinic che è un software per l'acquisizione, l'elaborazione e l'analisi dei segnali EMG generati dai muscoli durante un qualsiasi tipo di movimento (Fig 1). Le fasi del passo sono state analizzate mediante l'utilizzo delle footswitches, solette che convertono il contatto delle varie porzioni del piede in segnali elettrici che vengono poi codificate in tracce colorate in accordo ai punti di contatto: **rosso** per il contatto del tallone, **verde** per il contatto della parte interna e **giallo** per la parte esterna del piede, sostituite ultimamente da singoli sensori da applicare sui 3 appoggi della pianta del piede (Fig 2).



A

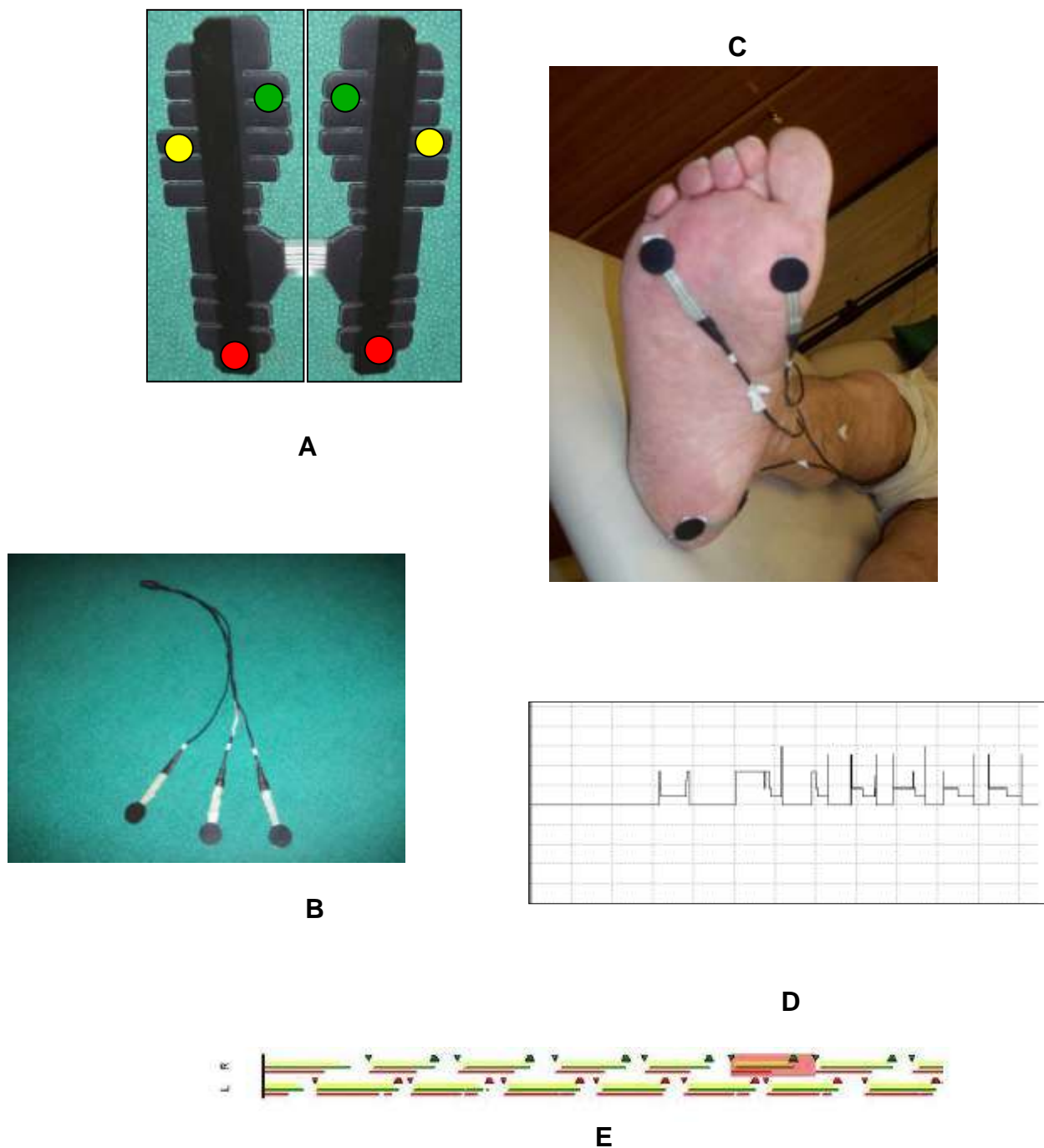


B



C

**Fig 1** Setting di registrazione: A) Pre-amplificatore e sistema di trasmissione, B) Sistema di ricezione, C) Amplificatori.



**Fig 2** (A) footswitches;(B) footswitches a disco o a singoli sensori;(C) montaggio footswitches a disco;(D) segnale elettrico generato dal contatto con il terreno;(E) i contatti delle varie porzioni del piede vengono convertiti in segnali elettrici colorati:rosso (tallone),verde(mediale),giallo (laterale).

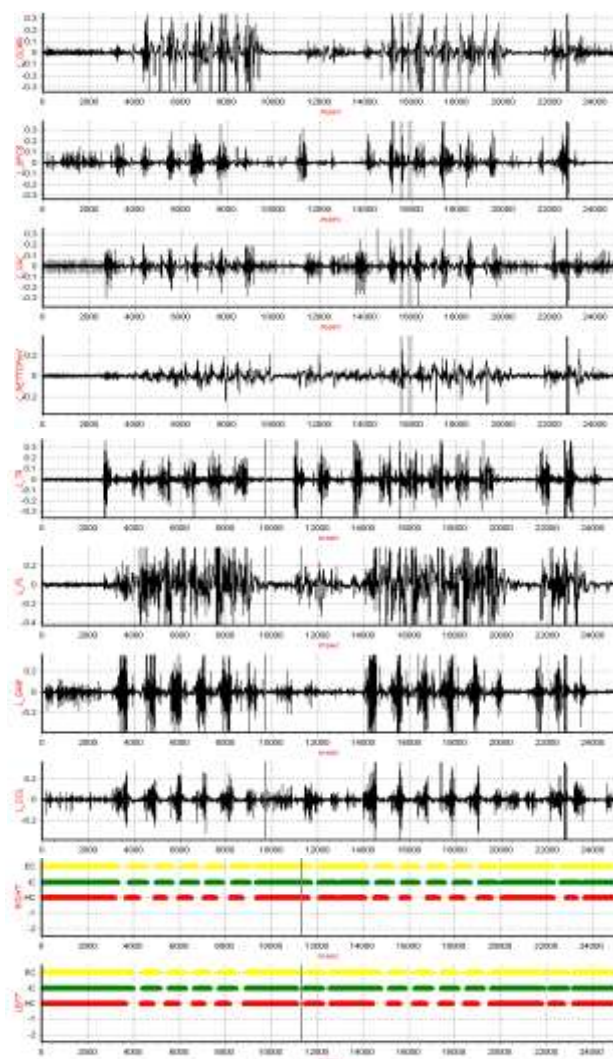
Il sistema permette di visualizzare contemporaneamente 10 canali: 8 canali per la registrazione EMG dei muscoli dell'arto inferiore secondo un protocollo standard (tab 1) e 2 canali per le footswitches come è illustrato in fig 3.



**TAB 1**

**Protocollo di registrazione**

Canale	muscoli arto inferiore
1	m.grande gluteo
2	m.bicipite femorale
3	m.vasto laterale
4	m.retto femorale
5	m.tibiale anteriore
6	m.peroneo lungo
7	m.gastrocnemio mediale
8	m.soleo
9	Footswiches dx
10	Footswiches sx



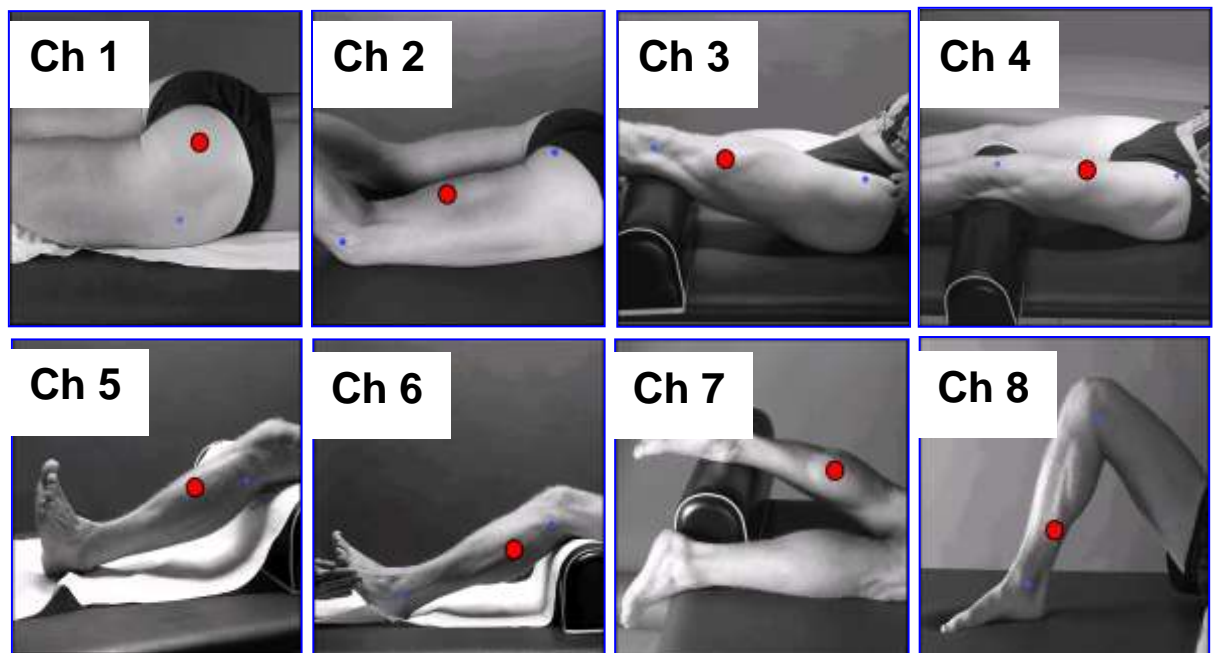
**Fig 3** Esempio di acquisizione degli 8 canali EMG e 2 footswiches in un soggetto normale.

La registrazione elettromiografica (EMG) è stata effettuata in un apposito laboratorio con sufficienti caratteristiche di isolamento acustico ed elettromiografico, con un adeguato impianto di messa a terra per la registrazione e l'acquisizione del segnale elettrico al fine di ridurre la possibilità di comparsa di artefatti durante la registrazione dei tracciati EMG. Sono stati utilizzati elettrodi di superficie con attacco a bottone che differiscono da quelli classici, per la presenza di un pre-amplificatore posto sul terminale esplorante allo scopo di ridurre gli artefatti da movimento del cavo (Fig 4)



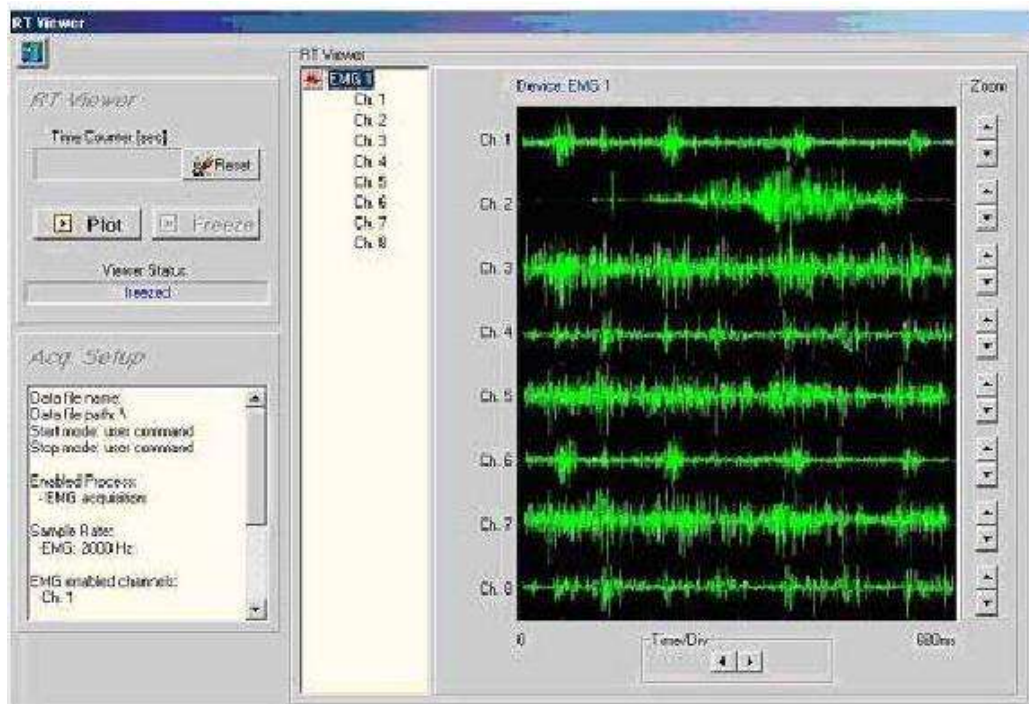
**Fig 4** Elettrodi di superficie con attacco a bottone

ed il montaggio degli stessi è stato effettuato secondo le raccomandazioni del progetto SENIAM (Freriks,et al.,1999) (Fig 5 )



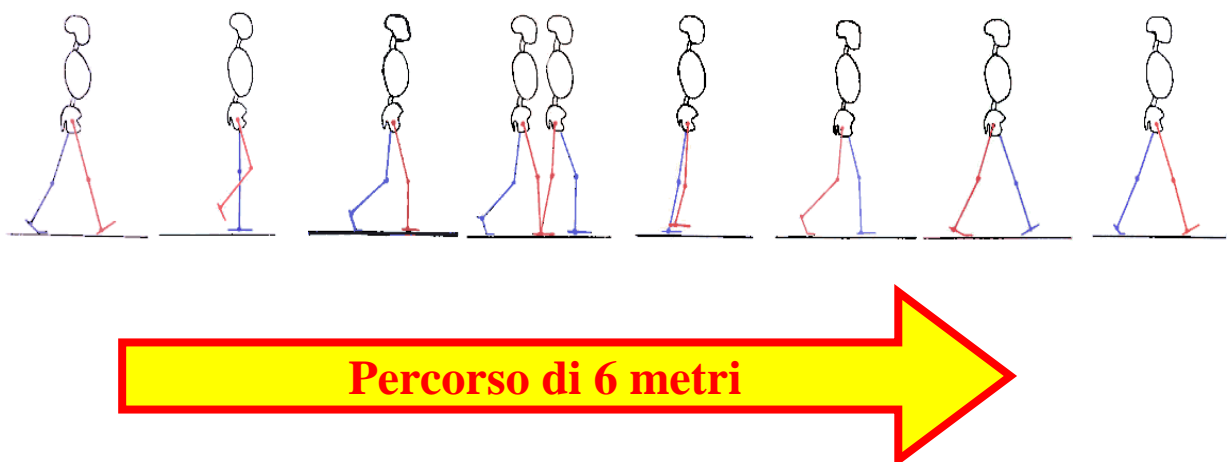
**Fig 5** Montaggio elettrodi di superficie

Dopo aver terminato quest'ultima fase, è stata verificata sull'oscilloscopio la qualità del segnale elettromiografico (EMG) dei muscoli dell'arto inferiore sui vari canali (Fig 6) e



**Fig 6** Oscilloscopio che mostra la qualità EMG dei muscoli dell'arto inferiore disposti su 8 canali secondo il protocollo standard

segundo un protocollo standard, è stato registrato il cammino mentre il paziente effettuava un percorso di 6 metri di lunghezza per 4 volte con pause di 5' tra una prova e l'altra (Fig 7), effettuando una ripresa video (Fig 8).



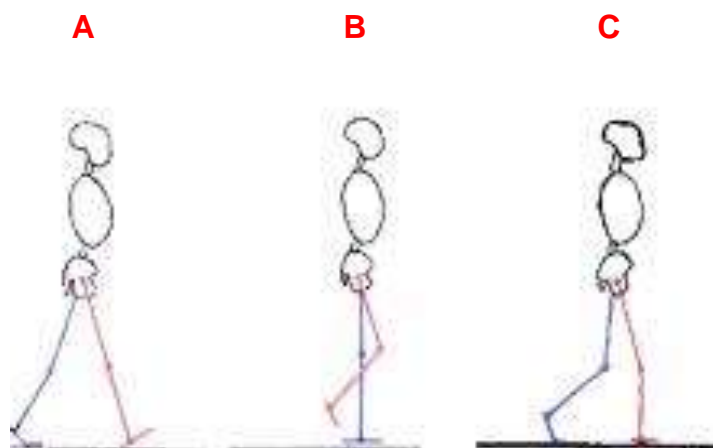
**Fig 7** Il paziente effettuava un percorso di 6 metri di lunghezza per 4 volte



**Fig 8** Ripresa video di un cammino

Dall'analisi delle fasi del passo mediante l'utilizzo delle footswitches, sono stati valutati i seguenti parametri quantitativi :il tempo di percorrenza (sec), la velocità (m/sec), il numero dei passi effettuati (n°), la durata del passo (msec), la durata della fase di appoggio e della fase di sospensione espressa sia in msec che in %; il doppio appoggio iniziale, finale, totale e il doppio appoggio singolo espresso sia in msec che in %.Ogni ciclo del passo è suddiviso in due periodi:1) appoggio o "stance", durante la quale il piede è in contatto con il terreno e 2) oscillazione o "swing", che inizia quando il piede si distacca dal suolo e durante la quale il piede si trova sollevato per l'avanzamento dell'arto. L'appoggio è a sua volta suddiviso in tre intervalli in base alla sequenza del contatto con il suolo da parte dei due piedi. Sia l'inizio che la fine dell'appoggio comprendono un periodo di contatto bilaterale definito doppio appoggio ("double support"), mentre durante la parte intermedia il contatto è di un solo piede. Il doppio appoggio iniziale costituisce l'inizio del ciclo

del passo e rappresenta il tempo in cui entrambi i piedi si trovano a contatto con il suolo dopo il contatto iniziale (Fig 9 A); l'appoggio singolo ("single support") ha inizio quando il piede opposto si distacca per l'oscillazione, durante tale periodo l'intero peso del corpo grava su quella estremità (Fig 9 B).



**Fig 9** La suddivisione dell'appoggio e la loro relazione con lo schema di contatto con il suolo bilaterale (A = doppio appoggio iniziale, B = appoggio singolo, C = doppio appoggio terminale)

La durata di un singolo appoggio costituisce il miglior indice per valutare l'abilità di supporto dell'arto. Infine il doppio appoggio terminale (Fig 9 C), ha inizio con il contatto al suolo dell'altro piede e continua finchè l'arto che era in appoggio inizialmente, si distacca per l'oscillazione. La distribuzione normale dei periodi di contatto con il terreno è approssimativamente di 60% per l'appoggio e del 40 % per l'oscillazione (J Perry, 2005) (tab 2 ).

<b>Tab 2</b>	
<b>PERIODI DI CONTATTO AL SUOLO</b>	
<b>APPOGGIO</b>	<b>60%</b>
Doppio appoggio iniziale	10%
Appoggio singolo	40%
Doppio appoggio terminale	10%
<b>OSCILLAZIONE</b>	<b>40%</b>

La suddivisione temporale per le fasi di appoggio è del 10% per ciascun intervallo di doppio appoggio e del 40% per l'appoggio singolo. E' importante inoltre ricordare che l'appoggio singolo su un arto equivale all'oscillazione dell'altro arto, dal momento che questi avvengono nello stesso momento come è illustrato nella figura 10 B. La durata di questi intervalli del ciclo del passo varia in base alla velocità di avanzamento della persona (Andriacchi, et al., 1977; Otis et Burstein., 1981). Ad una velocità media del cammino di 80 m/min, i periodi di appoggio e di oscillazione rappresentano rispettivamente il 62% ed il 38% del ciclo del passo. La durata delle fasi del passo (appoggio e oscillazione) è inversamente correlata alla velocità del cammino per cui entrambe risultano ridotte con l'aumento della velocità ed aumentate con il diminuire di quest'ultima. Nell'ambito delle suddivisioni dell'appoggio è presente una relazione di tipo curvilineo: il cammino veloce prolunga proporzionalmente la fase di singolo appoggio e riduce i due intervalli di doppio appoggio (Otis et Burstein., 1981), mentre il contrario si verifica quando il soggetto riduce la velocità del cammino.

Per i valori normativi di tali parametri è stato utilizzato un gruppo di controllo costituito da 10 soggetti sani con la stessa età media. Per facilitare l'individuazione dei muscoli più attivi è stata effettuata un'analisi elettromiografica esclusivamente di tipo qualitativo, ovvero è stato considerato solo il pattern di attivazione (presente/assente; tonico/fasico; attività nei m. agonisti ed antagonisti) e sono stati infiltrati con tossina botulinica di tipo A i seguenti muscoli dell'arto inferiore isolatamente o in concomitanza: m.gastrocnemio laterale e mediale, m.tibiale posteriore, m.soleo e m.retto femorale. Per l'iniezione intramuscolare di tossina botulinica tipo A è stata utilizzata una siringa da 1 ml collegata ad un ago monopolare sterile (27G) per i muscoli più superficiali localizzabili palpatariamente ed un ago più lungo per i muscoli profondi connesso ad un

elettromiografo. E' stato infatti dimostrato che l'inoculazione di tossina botulinica di tipo A tramite guida elettromiografica ne migliora l'efficacia (Comella, et al;1992; O'Brien,1997). Per la corretta localizzazione ed infiltrazione di alcuni muscoli posti in un piano profondo della gamba come il muscolo tibiale posteriore, è stata utilizzata la tecnica della stimolazione elettrica. Ad un mese di distanza dal trattamento con tossina botulinica di tipo A è stata effettuata una II° registrazione del cammino ed i parametri quantitativi ottenuti in tale controllo sono stati confrontati con i valori basali, ottenuti prima del trattamento.

#### **ANALISI STATISTICA**

Sono stati calcolati i parametri descrittivi. Il confronto fra pazienti e controlli è stato effettuato mediante T-test per dati non appaiati. Nei pazienti che hanno eseguito il trattamento all'arto inferiore è stato eseguito un T-test per dati appaiati per il confronto fra i parametri pre-trattamento con quelli post-trattamento. Sono stati considerati significativi i confronti con livello di  $P < 0.05$ .

## RISULTATI

Nel nostro studio sono stati reclutati 24 pazienti affetti da spasticità post-ictale. In tabella 3 sono riportate le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei nostri pazienti.

**TAB 3**

<b>CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE DEI 24 PAZIENTI RECLUTATI</b>	
<b>Età media</b> (range)	59,12 (45-73)
<b>Sesso</b> (maschi/femmine)	15/9
<b>Eziologia ictus</b> (ischemica/emorragica)	16/8
<b>Lato affetto</b> (dx/sx)	13/11
<b>N°anni medio dall'evento acuto</b> (range)	4,37 (1-13)

E' stata effettuata una valutazione del cammino basale (pre-trattamento) e dall'analisi delle fasi del passo mediante l'utilizzo delle footswitches (Hill,et al;1994), sono stati valutati i seguenti parametri quantitativi come mostrato nella tabella 4.

**TAB 4**

<b>PARAMETRI QUANTITATIVI</b>	<b>VALORI BASALI</b>
Tempo di percorrenza (sec)	36,20±21,53
Velocità (m/sec)	0,22±0,13
Passi (n°)	15,60±9,85
Durata passo (ms)	2257,39±1121,45
Durata fase appoggio (msec)	1717,60±975,19
Durata fase appoggio (%)	74,91±9,08
Durata fase sospensione (msec)	539,78±247,95
Durata fase sospensione (%)	25,08±9,08
Doppio appoggio iniziale (msec)	484,90±390,11
Doppio appoggio iniziale (%)	19,80±10,59
Doppio appoggio finale (msec)	583,80±484,01
Doppio appoggio finale (%)	24,60±12,56
Doppio appoggio totale (msec)	1068,60±830,62
Doppio appoggio totale (%)	44,30±18,50
Appoggio singolo (msec)	473,40±332,50
Appoggio singolo (%)	24±9,89



Di questi 24 pazienti, 5 sono stati esclusi dallo studio in quanto non vi era necessità di trattare l'arto inferiore; altri 6 pazienti al momento dell'analisi dei dati, avevano effettuato esclusivamente la registrazione del cammino basale o erano stati da poco infiltrati con tossina botulinica per cui, non avendo avuto il tempo necessario per effettuare in essi la valutazione di controllo, sono stati al momento esclusi dallo studio. In seguito all'analisi qualitativa dei tracciati elettromiografici, sono stati infiltrati con tossina botulinica di tipo A (Dysport/Botox) i seguenti muscoli dell'arto inferiore: m.gemello mediale e laterale (200 U/50 U), m.tibiale posteriore (200-400 U/50-100 U), m.soleo (200-400 U/50-100 U) e m.retto femorale (100-200 U/25-50 U) o isolatamente o in associazione e ad un mese di distanza dal trattamento infiltrativo, è stata effettuata una valutazione clinica di controllo. I risultati sono riportati rispettivamente nella tabella 5 e 6 .

**TAB 5 STATISTICA DESCRITTIVA MAS**

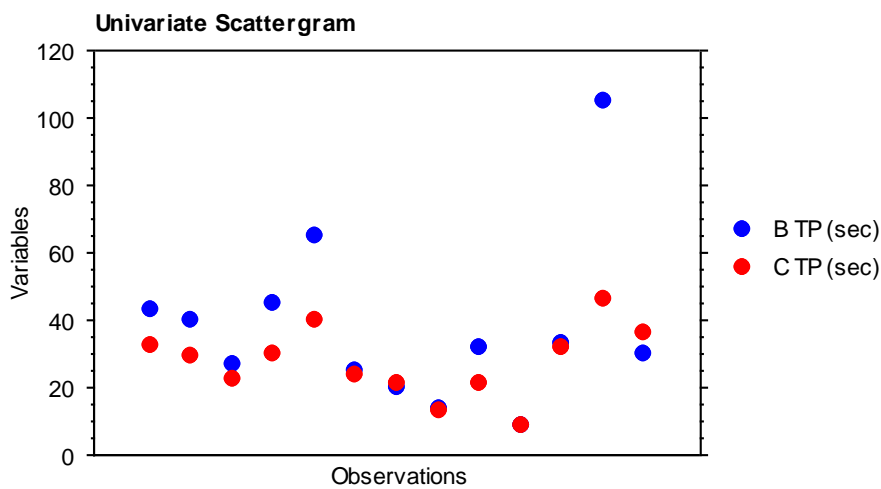
MAS	PRE-TRATTAMENTO		POST-TRATTAMENTO	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR
MAS ginocchio	1,500	1,000	1,000	0,000
MAS caviglia flessione-estensione	3,000	1,000	3,000	1,000
MAS caviglia inversione-eversione	2,500	1,000	2,000	1,000

**TAB 6**

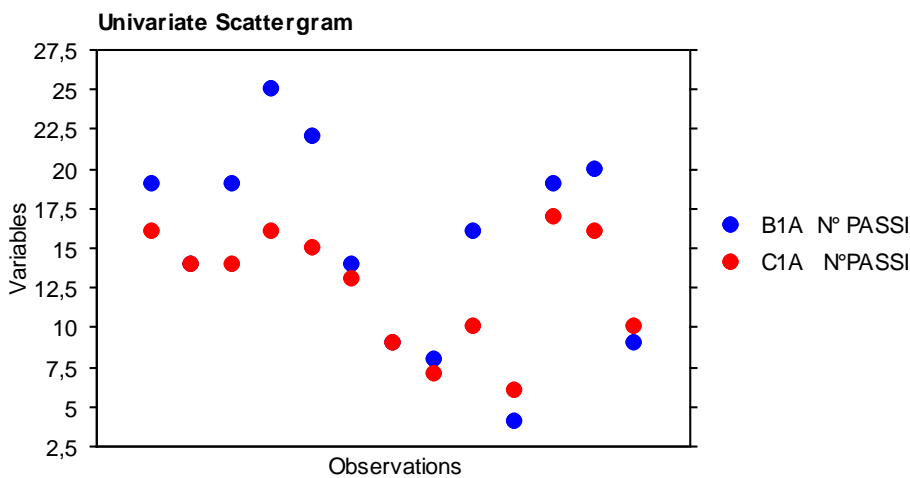
ROMp gradi (°)	PRE TRATTAMENTO	POST TRATTAMENTO	p•
ROMp GINOCCHIO	103,88±8,58	106,11±8,58	NS
ROMp CAVIGLIA (fless-plantare)	31,66±18,87	33,33±18,54	0,04
ROMp CAVIGLIA (fless-dorsale)	27,77±7,94	30,00±10,30	0,02
ROMp CAVIGLIA (inversione)	40,55±7,26	43,88±9,93	NS
ROMp CAVIGLIA (eversione)	38,33±18,20	42,22±16,22	0,009

• t-test pre-tox/post-tox

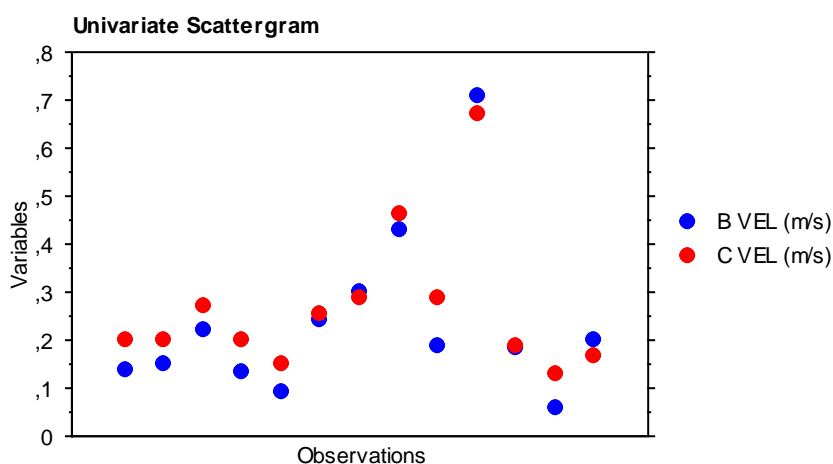
Nel controllo post-trattamento con tossina botulinica, i parametri quantitativi esaminati si sono tutti modificati pur rimanendo significativamente diversi dai valori dei soggetti normali (tab 7); in particolare in modo statisticamente significativo si è ridotto il tempo di percorrenza ed il numero dei passi come mostrano rispettivamente i grafici rappresentati in figura 10 e 11, mentre è aumentata la velocità del cammino come possiamo osservare nel grafico rappresentato in fig.12



**Fig 10** Grafico che descrive come si modifica il tempo di percorrenza 1 mese dopo il trattamento con tossina botulinica di tipo A ( TP = tempo di percorrenza, (•)= valori basali;(•) = valori al controllo).



**Fig 11** Grafico che descrive come si modifica il numero di passi 1 mese dopo il trattamento con tossina botulinica di tipo A (N°Passi ,(•) = valori basali; (•)= valori al controllo).



**Fig 12** Grafico che descrive come si modifica la velocità 1 mese dopo il trattamento con tossina botulinica di tipo A (VEL= velocità),(•) = valori basali; (•)= valori al controllo).

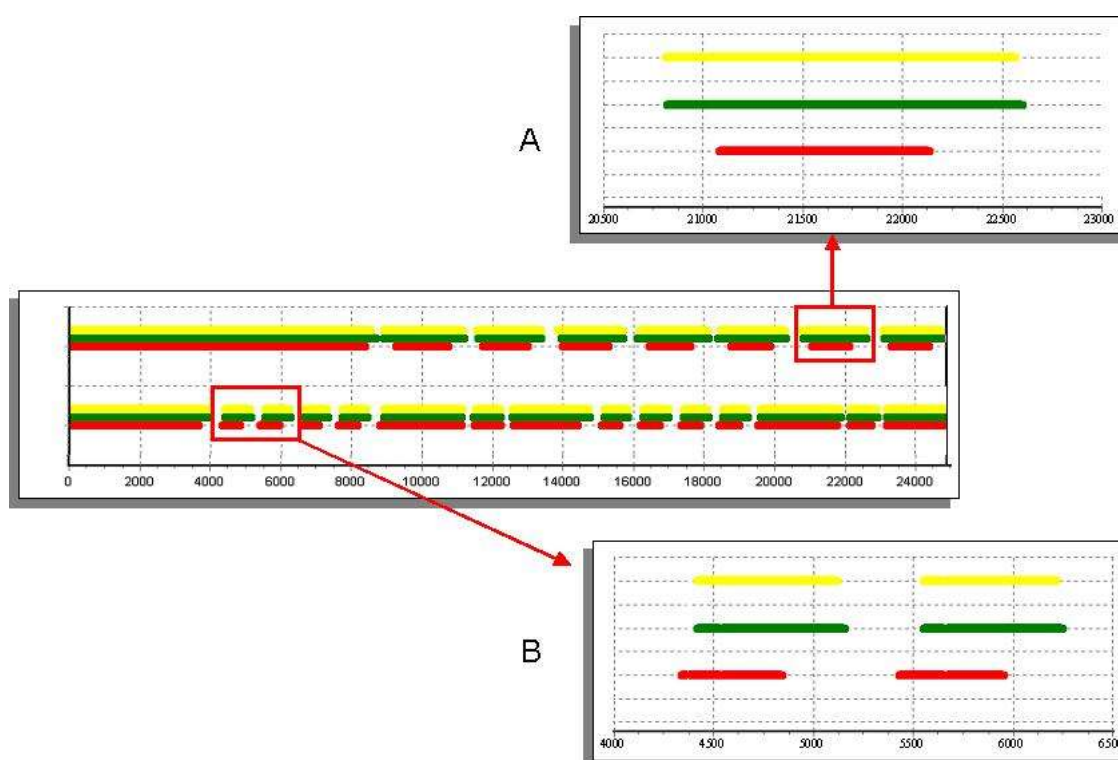
**TAB 7**

PARAMETRI QUANTITATIVI	Pazienti (n =13)		p•	Soggetti normali (n =10)	p*
	BASALE	CONTROLLO			
Tempo di percorrenza (sec)	36,20±21,53	26,05±10,32	0,03	7,92±2,58	0,0005
velocità (m/sec)	0,22±0,13	0,28±0,15	0,008	0,83±0,29	<0,0001
Passi (n°)	15,60±9,85	12,61±3,6	0,009	5,44±1,13	0,004
Durata passo (msec)	2257,39±1121,45	2026,61±424,28	NS	1241,11±212,61	0,0120
Durata fase appoggio (msec)	1717,60±975,19	1400,46±482,56	NS	805,55±154,41	0,009
Durata fase appoggio (%)	74,91±9,08	68±14,7	NS	64,44±3,00	0,002
Durata fase sospensione (msec)	539,78±247,95	626,30±279,05	NS	235,44±71,41	0,002
Durata fase sospensione (%)	25,08±9,08	32±14,7	NS	35,22±2,77	0,002
Doppio appoggio iniziale (msec)	484,90±390,11	542,90±432,68	NS	177,88±41,54	0,021
Doppio appoggio iniziale (%)	19,80±10,59	24,20±14,49	NS	14,33±3,08	0,027
Doppio appoggio finale (msec)	583,80±484,01	492,30±310,82	NS	165,44±77,29	0,005
Doppio appoggio finale (%)	24,60±12,56	23,20±10,58	NS	13,11±5,25	0,000
Doppio appoggio totale (msec)	1068,60±830,62	1035,10±553,41	NS	344±109,57	0,008
Doppio appoggio totale (%)	44,30±18,50	47,20±16,60	NS	27,66±7,73	0,001
Appoggio singolo (msec)	473,40±332,50	548,80±490,77	NS	256,68±71,40	0,002
Appoggio singolo (%)	24±9,89	26,10±16,61	NS	32,22±6,47	0,002

Note: (t-test per dati appaiati e t-test per dati non appaiati) NS = non significativo;

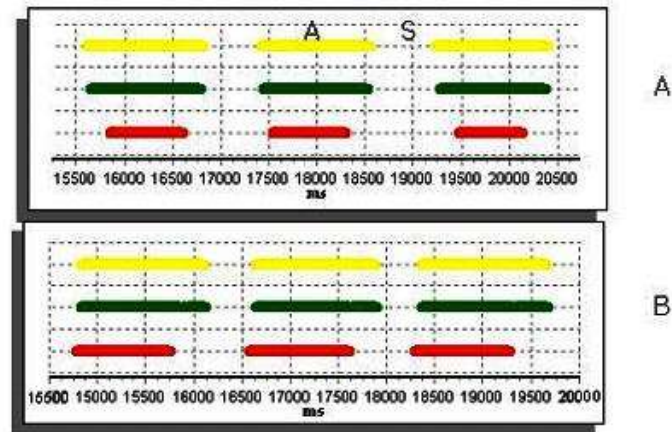
p•= parametri basale/controllo; p\* = parametri basali pazienti/valori normativi

Oltre ad alcuni parametri di tipo quantitativo, si sono modificati anche aspetti qualitativi delle fasi del passo: nel paziente emiparetico, a differenza di ciò che avviene in quello dei soggetti sani, l'appoggio mediale e laterale della pianta precede quello del tallone (Fig 13).



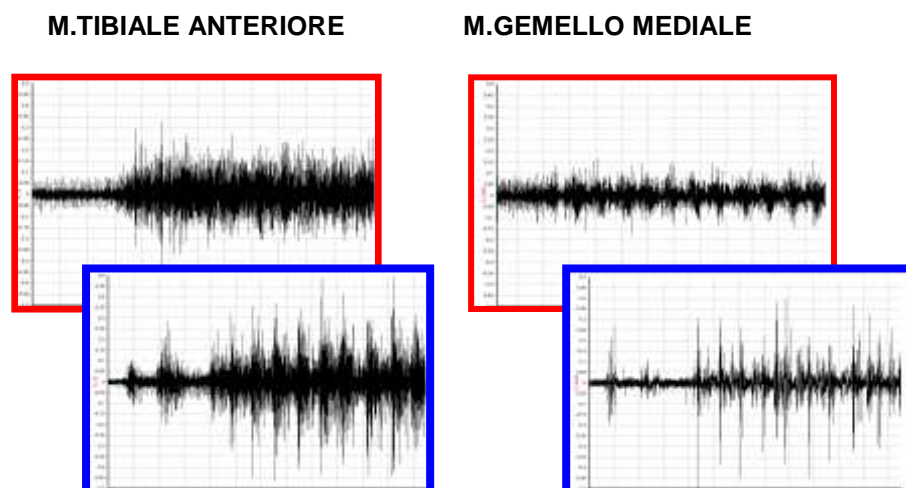
**Fig 13** Confronto fra un tracciato di un cammino in un paziente emiparetico (A) nel quale (come mostrato in dettaglio nel particolare della figura) l'appoggio laterale e mediale della pianta precede quello del tallone e un tracciato di un soggetto sano in cui avviene l'inverso l'appoggio del tallone precede quello laterale e mediale (**rosso**:contatto tallone-**verde**:contatto mediale-**giallo**:contatto laterale):

Nella valutazione post-trattamento in 4 pazienti si è notato inoltre un ripristino della fisiologica sequenza delle fasi del passo, ovvero l'appoggio del tallone precedeva quello della pianta (Fig 14)



**Fig 14** Confronto fra tracciati del cammino dello stesso paziente registrati prima (A) e dopo (B) trattamento con tossina botulinica tipo A (**rosso**:contatto tallone-**verde**:contatto mediale-**giallo**:contatto laterale) (**A**=fase di appoggio,**S**= fase di sospensione,ms=msec).

Inoltre in uno dei nostri pazienti con piede equino-supinato non strutturato, abbiamo notato un interessante fenomeno: l'esame elettromiografico pre-trattamento mostrava un'attività continua del m.tibiale anteriore e del m.gastrocnemio mediale. Sottoponendo a blocco neuromuscolare con tossina botulinica di tipo A il m.gemello mediale, si è osservato un ripristino di un pattern di tipo fasico del m.tibiale anteriore (fig 15).



**Fig 15** EMG di superficie (in **rosso** attività EMG del m.tibiale anteriore e del m.gemello mediale nello stesso paziente **pre-trattamento** con tossina botulinica ed in **blù** gli stessi muscoli **post-trattamento**).

## DISCUSSIONE

Il trattamento con tossina botulinica di tipo A è stato utilizzato con successo nel trattamento della spasticità degli arti inferiori in pazienti con emiparesi esito di ictus (Grazko, et al., 1995;Hesse, et al.,1994,1995,1996;Dunne, et al.,1995;Das et Park.,1989; Dengler, et al.,1992; Yelnik et Bonan.,2003), ma gli effetti della stessa sui parametri del cammino e sulle attività della vita quotidiana rimangono ancora controversi (Rousseaux, 2005). I primi studi presenti in letteratura riguardavano prevalentemente il trattamento con tossina botulinica di tipo A nella spasticità degli arti inferiori in bambini o giovani adulti affetti da paralisi cerebrale infantile. Wissel et al (1999), ad esempio dimostra che il miglioramento funzionale delle deformità dinamiche e dei pattern del cammino in tali pazienti dipende dalla dose di tossina botulinica utilizzata:l'effetto di una dose di 200 U di Botox per gamba distribuita in 4 o 5 muscoli è superiore a quello ottenuto da una dose di 100 U di Botox, senza comportare significativi effetti collaterali. Altri studi (Hesse et al.,1994;Dengler et al.,1992) riportano una riduzione del tono, un aumento dell'escursione passiva della caviglia ed un miglioramento dei parametri del cammino dopo il trattamento con tossina botulinica di tipo A nella spasticità in estensione dell'arto inferiore. In particolare in uno di questi studi (Hesse et al.,1994) tale trattamento, oltre a comportare una riduzione della spasticità nella flessione plantare del piede, dopo l'iniezione di 400 U di BT-A in quattro muscoli dell'arto inferiore (soleo,tibiale posteriore ed entrambi i gemelli), mostrava un significativo miglioramento anche di alcuni parametri del cammino: aumento della velocità e della lunghezza del passo. In un altro studio (Papadonikolakis et al.,2003), l'azione della tossina botulinica di tipo A sulla spasticità dell'arto inferiore è stata valutata su 49 pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile che sono stati suddivisi in tre gruppi in base al tipo di

muscoli infiltrati:1) m.adduttori, 2) m.gastrocnemi e 3) su più distretti muscolari. I pazienti trattati nei muscoli adduttori (I°gruppo) hanno mostrato un significativo aumento dell' angolo massimo di estensione del ginocchio durante il ciclo del passo e un buon effetto si era ottenuto anche nei pazienti con il piede equino spastico trattati nei m.gastrocnemi (II° gruppo). Inoltre in tutti i gruppi di pazienti esaminati si era avuto un miglioramento di alcuni parametri clinici e strumentali del cammino (dorsiflessione massima, grado di escursione della caviglia, velocità etc..), dimostrando l'utilità di tale tipo di trattamento. Due studi di Gait Analysis (Hesse, et al.,1996;Fock, et al.,2004) hanno dimostrato che la tossina botulinica migliora la cinematica della caviglia, la velocità del cammino e la lunghezza del passo. Hesse in 12 pazienti con emiparesi da stroke ha evidenziato alcune modificazioni positive sulla cinematica della caviglia, la riduzione della prematura attivazione EMG dei muscoli flessori plantari ed un incremento significativo della velocità del cammino e della lunghezza del passo. Fock in uno studio su 7 pazienti con piede equinovaro ha riportato un significativo miglioramento della dorsiflessione della caviglia durante la fase di appoggio, un aumento della velocità del cammino,della cadenza (passi/min) e della lunghezza del passo.

Nel nostro studio il cammino di un paziente emiparetico, se confrontato con quello di un soggetto sano (tab 7) è caratterizzato da bassi valori di velocità (0,22 vs. 0,83 m/sec), da un aumento del tempo di percorrenza (36,20 vs. 7,92),del numero di passi (15,60 vs.5,44) e della durata della fase di appoggio (1717,60 vs. 805,55) e di sospensione (539,78 vs.235,44) rispetto ai soggetti sani, in accordo con altri studi (Brandstater, et al.,1983;Wade, et al.,1987;Richards, et al.,1993) presenti in letteratura. Numerosi studi (Brandstater, et al.,1983;Wade et al.,1987;Richards et al.,1993) dimostrano che il paziente emiplegico cammina più lentamente dei soggetti sani. Wade et al. ad esempio misurarono la velocità di marcia di 60

pazienti emiplegici confrontandola con quella di 64 adulti sani suddivisi in 4 gruppi per fasce di età. La velocità era considerata lenta o normale in rapporto a quella dei controlli della fascia di età corrispondente. A distanza di tre mesi dall'ictus 15 pazienti (25%) non erano in grado di camminare, 14 (23%) camminavano a velocità normale fin dall'episodio ictale e dei 31 (50 %) che mostrarono un recupero nell'arco di 3 mesi, 10 camminavano a velocità normale, gli altri più lentamente. I pazienti in assoluto più lenti erano quelli che dovevano servirsi di un ausilio. Diversi studi (Brunnstrom.,1966;Holden et al.,1984;Mizrahiet al.,1982; Dettmann et al.,1987) dimostrano correlazioni significative tra velocità di marcia e recupero motorio nel paziente emiplegico. La velocità del cammino risulta così un indicatore clinico sensibile di menomazione. Uno dei primi studi sulle correlazioni tra velocità di marcia e recupero motorio nell'emiplegico risale al 1983. Per valutare il recupero motorio nell'arto inferiore fu utilizzata la scala proposta da Brunnstrom con il punteggio di Fugl-Meyer. La scala è costituita di 6 livelli: dal livello 1 (completa assenza di movimento volontario) al livello 6 (movimento normale); il soggetto è in grado di camminare dal livello 3 in avanti. La correlazione tra entità del recupero motorio e velocità risultò significativa (coefficiente di correlazione 0,80,  $p < 0,001$ ). Nello studio di Holden et al la velocità del cammino mostrò una forte correlazione con i livelli della FAC (Functional Ambulation Category) scala che valuta la quantità di assistenza o gli ausili necessari alla deambulazione. Risultati simili ottennero anche Mizrahi et al che utilizzarono un'altra scala di valutazione funzionale. Dettmann et al studiarono le relazioni tra cammino, equilibrio e due scale di valutazione funzionale (Barthel Index e Fugl-Meyer): in tale studio la velocità della marcia risultò significativamente correlata alla capacità di mantenere la stazione eretta ed eseguire i trasferimenti di carico, al punteggio della Barthel Index, al punteggio



totale della Fugl-Meyer come pure alle sue singole sezioni riguardanti l'equilibrio e la motricità dell'arto inferiore. Anche i valori di riferimento ottenuti dal nostro gruppo di controllo sono in accordo con quelli riportati in letteratura (Brandstater, et al.,1983;Wade, et al.,1987;Goldie, et al.,1996). Nel nostro studio nel controllo post- trattamento con tossina botulinica di tipo A, da un punto di vista clinico si è ottenuto un miglioramento statisticamente significativo del valore in gradi del ROMp alla caviglia ma non al ginocchio, come era da aspettarsi in relazione anche al tipo di muscoli trattati all'arto inferiore dei nostri pazienti (prevalentemente m.soleo, m.gemelli e m.tibiale posteriore); e da un punto di vista strumentale un miglioramento statisticamente significativo si è ottenuto anche per alcuni parametri quantitativi del cammino : tempo di percorrenza e numero dei passi effettuati che si è ridotto e velocità del cammino che è aumentata. Se analizziamo in dettaglio tali parametri possiamo osservare che il miglioramento non si è ottenuto in modo omogeneo:i pazienti che alla valutazione basale avevano un tempo di percorrenza (TP)  $\leq 30$  sec non hanno presentato un miglioramento apprezzabile ad un mese dal trattamento con tossina botulinica, a differenza dei pazienti che al basale presentavano un tempo di percorrenza (TP)  $> 40$  sec. Stesso comportamento si è osservato in relazione alla velocità: pazienti che presentavano una velocità  $> 0,25$  m/sec in realtà non beneficiavano del trattamento con tossina botulinica, mentre nei pazienti con una velocità  $< 0,25$  m/sec si otteneva solo un modesto incremento della stessa. Oltre ai parametri clinici e di tipo quantitativo, si sono modificati anche aspetti qualitativi delle fasi del cammino;infatti nei pazienti emiparetici, a differenza di ciò che avviene in quello di soggetti sani, l'appoggio mediale e laterale della pianta del piede precede quello del tallone come mostrato in figura 13. Ad un mese di distanza dal trattamento con tossina botulinica di tipo A i tracciati delle footswitches dei pazienti

erano molto simili a quelli dei soggetti sani; si osservava infatti o una riduzione del tempo intercorrente fra l'appoggio della pianta e quello del tallone, o seppure più raramente (in 4 pazienti) un ripristino della fisiologica sequenza delle fasi di appoggio, in cui l'appoggio del tallone precedeva quello della pianta (fig 14). Il meccanismo della modifica della sequenza delle fasi del cammino è variabile. Può essere attribuito in prima istanza ad una riduzione dell'attività dei muscoli iperattivi, ma in alcuni casi il meccanismo è più complesso. Per esempio, in uno dei nostri pazienti con piede equino-supinato non strutturato il cui appoggio del piede avveniva esclusivamente sul margine mediale (traccia footswitches con esclusivo segnale di colore giallo), si è osservato il ripristino di un pattern di tipo fasico del m.tibiale anteriore dopo trattamento con tossina botulinica di tipo A del m.gemello mediale (muscolo antagonista) (fig 15) e dal punto di vista del segnale delle footswitches la ricomparsa, seppur di breve durata, dell'appoggio del tallone (segnale di colore rosso). Tale fenomeno porterebbe ad ipotizzare l'esistenza di un'influenza della tossina botulinica sul fenomeno dell'inibizione reciproca (Morita, et al.,2001) e quindi un possibile effetto centrale. Tale possibilità è stata ben documentata in soggetti affetti da distonia (Priori, et al.,1995), ma ancora poco è stato dimostrato in caso di spasticità. In letteratura viene riportato che il trattamento focale con tossina botulinica potrebbe avere nell'uomo effetti centrali (Hamjian, et al.,1994), che comprenderebbero una diminuzione dell'inibizione di Renshaw, un aumento dell'inibizione presinaptica per i motoneuroni che innervano i muscoli iniettati ed infine, una riduzione della loro eccitabilità. Secondo tali studi, l'iniezione intramuscolare di tossina botulinica su un muscolo agonista aumenterebbe l'inibizione presinaptica dell'agonista, anche se l'inibizione reciproca delle fibre la a riposo sembrerebbe invariata (Priori, et al.,1995; Modugno, et al., 1998). Studi basati sulla stimolazione magnetica transcranica

registrano un aumento del tempo di trasmissione motoria centrale (TTMC) al muscolo infiltrato (ma non al suo antagonista o allo stesso muscolo controlaterale) due settimane dopo l'inoculazione. Ciò sarebbe coerente con una risposta alterata da parte dei motoneuroni spinali agli impulsi discendenti il tratto corticospinale (Pauri, et al.,1999 e 2000). Recenti ricerche hanno ulteriormente approfondito tali aspetti ipotizzando che le modificazioni a livello del SNC deriverebbero da un effetto indiretto della tossina botulinica secondariamente alla riduzione dell'attività delle fibre intrafusali (Currà, et al.,2004), a differenza di quanto sostenuto negli studi di Priori e Modugno. L'instabilità del cammino è una delle principali caratteristiche della sindrome del motoneurone superiore e l'ampiezza della base di appoggio è la variabile che meglio rappresenta il controllo anormale della stabilità del cammino. La base di appoggio si allarga caratteristicamente nell'andatura atassica cerebellare, mentre non si modifica in pazienti con Morbo di Parkinson, o piuttosto si riduce nell'andatura a forbice di pazienti con paraparesi spastica in cui l'iperattività dei muscoli adduttori domina drammaticamente il comportamento motorio degli arti inferiori durante il cammino, causando un'instabilità dinamica. Al contrario, l'iperattività dei muscoli nel piede equinovaro sembra causare lo sviluppo di strategie compensatorie, incrementando la base di appoggio del lato sano. Gli effetti della tossina botulinica sull'equilibrio e la base di appoggio sono stati recentemente indagati mediante esame baropodometrico da Rousseaux et al (2005) e con il sistema GAIT MAT II da Cioni et al (2006) il quale ha condotto uno studio retrospettivo analizzando i dati da 20 pazienti selezionati da 448 cartelle. I principali criteri di inclusione erano la presenza di piede equinovaro dinamico causato da sindrome del motoneurone superiore, età compresa fra i 20 e gli 80 anni e la valutazione dei parametri spazio temporali del cammino (base di appoggio, lunghezza del passo e velocità del cammino)

attraverso il sistema GAIT MAT II (tappeto elettronico sul quale i pazienti camminano ad una velocità selezionata, in grado di misurare i parametri temporo-spaziali del cammino, registrando il contatto del piede e generando una stampa elettronica del piede dx e sn). Tali parametri sono stati valutati prima e 4 settimane dopo l'inoculazione di tossina botulinica ai polpacci, oltre a valutare l'abilità a camminare a piede scalzi, senza assistenza e senza sostegno. Con il sistema GAIT MAT II, per ogni piede è misurata la base di appoggio e rappresenta la distanza tra il maggiore margine mediale del piede di appoggio (fase di appoggio di singolo arto) e il maggior margine mediale del piede opposto a contatto con il suolo. Misurando tali parametri sono stati evidenziati due risultati: da un lato che l'effetto benefico della tossina sulla deformità in equinovaro migliora il posizionamento dell'arto affetto durante la fase di appoggio; dall'altro che un più stabile arto affetto permette un più stretto posizionamento dell'arto sano al suolo. Inoltre poiché la velocità del cammino è correlata con altre variabili dello stesso oltre che con lo stato clinico e l'equilibrio del paziente, la popolazione studiata è stata suddivisa in due gruppi in base alla velocità del cammino: 1) slow walking velocity (0,18-0,49 m/sec); 2) medium walking velocity (0,50-0,99 m/sec). Tale studio (Cioni, et al., 2006) ha concluso che il trattamento con tossina botulinica ha almeno due principali effetti sul muscolo: 1) un decremento dell'ipertono con un'aumentata dorsiflessione della caviglia durante la fase di appoggio ; 2) la riduzione dell'efficienza contrattile dei muscoli flessori plantari della caviglia e conseguentemente della loro generazione di forza alla caviglia limitando così la possibilità di incremento sia della lunghezza del passo che della velocità del cammino, che fisiologicamente sono, almeno in parte prodotti da un incremento nella generazione della forza articolare. A differenza di ciò che ha ottenuto Cioni et al, nel nostro studio dopo il trattamento con tossina botulinica la velocità del

cammino dei nostri pazienti è aumentata in modo statisticamente significativo soprattutto nei pazienti con una velocità  $< 0,25$  m/sec ( gruppo slow walking velocity dello studio di Cioni) e questa diversità potrebbe essere imputabile a vari fattori. In primo luogo al tipo di pazienti selezionati nei due studi;esclusivamente con piede equinovaro dinamico nello studio di Cioni a differenza dell'eterogeneità clinica dei nostri pazienti; in secondo luogo alla minore gravità della casistica di Cioni rispetto alla nostra in cui i pazienti presentavano una velocità media  $< 0,22$  m/sec; ed infine al diverso tipo di trattamento dei muscoli dell'arto inferiore con tossina botulinica:esclusivamente a livello dei muscoli gastrocnemi nello studio di Cioni a differenza del trattamento misto di uno o più muscoli (m.soleo,m.tibiale posteriore e m.gemelli prevalentemente) dell'arto inferiore affetto effettuato nei nostri pazienti. L'effetto della tossina botulinica sulla velocità del cammino è tuttora oggetto di discussione (Rousseaux et al;2005): per alcuni autori (Hesse, et al;1996;Fock, et al;2004;Johnson, et al;2004;Mancini, et al;2005) il trattamento con tossina botulinica è in grado di migliorare significativamente la velocità del cammino di pazienti con piede equinovaro, mentre altri (Burbaud, et al;1996;Pittock, et al;2003; Rousseaux, et al;2005) affermano il contrario.

In conclusione dal nostro studio è emerso che il trattamento dell'arto inferiore spastico con tossina botulinica di tipo A è stato migliore nel gruppo di pazienti che presentavano marcate alterazioni del cammino rispetto a quelli che presentavano alterazioni lievi, per i quali tali miglioramenti erano scarsamente notati. La velocità del cammino potrebbe essere considerata un possibile indicatore di predittività dell'efficacia terapeutica della tossina botulinica per ottenere un miglioramento funzionale del cammino nei pazienti con esiti di ictus. Per quanto riguarda infine l'utilità della GAIT ANALYSIS nella selezione dei pazienti per il trattamento con tossina botulinica, riteniamo che quest'ultima possa essere limitata a quei pazienti

che presentano indicazioni in relazione ai bassi valori di velocità e nei quali la valutazione EMG conferma la presenza di una iperattività di muscoli che sono poi il target dell'infiltrazione con tossina botulinica.

## **BIBLIOGRAFIA**

Andriacchi TP,Ogle JA,Galante JQ:Walking speed as a basis for normal and abnormal gait measurements. J Biomech 10 (4):261-268,1977.

Bhakta, B.B., Cozens J.A., Bamford J.M., e Chamberlain M. (1996) Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 61: 30-35.

Boccardi S,Pedotti A,Rodano R,Santambrogio GC.Evaluation of muscular movements at the lower limb joints by an on line processing of Kinematic data and round reaction.J.Biomechanics 1981;14:35-45.

Bohannon RW,Smith MB. Inter-rater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987;67:206-7.

Bohannon RW, Horton MG, Wikholm JB. Importance of four variables of walking to patients with stroke. Int J Rehab Res 1991; 14:246-250.

Brandstater ME, deBruin H, Gowland C, Clark BM. Hemiplegic Gait: Analysis of Temporal Variables. Arch Phys Med Rehabil 1983; 64:583-587.

Brin M.F, Fahn S., Moskowitz C. e coll. (1987) Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. Mov. Disord., 2: 237-254.

Brunnstrom S.Motor testing procedures in hemiplegia:based on sequential recovery stages.Phys Ther 1966;46:357-75.

Burbaud P,Wiart L,Dubos JL,et al:A randomized,double blind,placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients.J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:265-9.

Chambers, H.G. The surgical treatment of spasticity. Muscle Nerve 1997;Suppl. 6: S121-128.

Cioni M, Esquenazi A, Hirai B: Effects of botulinum toxin-A on gait velocity, step length, and base of support of patients with dynamic equinovarus foot. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:600-606.

Comella C.L., Buchman A.S., Tanner C.M., Brown-Toms N.C. and Goetz C.G. Botulinum Toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology*, 1992.42:878-82.

Currà A, Trompetto C, Abbruzese G, Berardelli A. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. *Mov Disord* 2004;19(Suppl 8):60-64.

Das TK, Park DM Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 1989;43:401-402.

Dengler R, Neyer U, Wolfarth K, Betting U, Janzik HH Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 1992;239:375-378.

Dettmann M, Linder M, Sepic S. Relationships among walking performance, postural stability and functional assessments of the hemiplegic patient. *Am J Phys Med* 1987;66:77-90.

Dunne, J.W., Heye N., e Dunne S.L. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58: 232-235.

Esquenazi A, Mayer N. Botulinum toxin for the management of muscle overactivity and spasticity after stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2001; Jul 3(4):295-8.

Esquenazi A, Mayer N. Instrumented assessment of muscle overactivity and spasticity with dynamic polyelectromyography and motion analysis for treatment planning. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:S19-S29.

Fève, A., Decq P., Filipetti P., e Keravel Y. Treatment of spasticity with injections of botulinum toxin. Review of the literature. *Neurochirurgie* 1998; 44: 192-196.



Fock J, Galea MP, Stillmann BC, et al: Functional outcome following botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004;18:57-63.

Freriks B, Hermens H, Disselhorst-Klug C. The recommendations for sensor and sensor placement procedures for surface electromyography. In: Hermens H, editor. *European recommendations for surface electromyography*. Enschede: Roessingh Research and Development; 1999. p. 15–53.

Friedman PJ. Gait recovery after hemiplegic stroke. *Int. Disabil. Studies* 1991; 12:119-122.

Girlanda, P., Quartarone A., Sinicropi S., Nicolosi C., Roberto M.L., Picciolo G., Macaione V., Battaglia F., Ruggeri M., e Messina C. Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles. *Neuroreport* 1997;8: 3039-3044.

Goldie PA, Matyas TA, Evans OM. Deficit and Change in Gait Velocity During Rehabilitation After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:1074-1082.

Goldie PA, Matyas TA, Evans OM. Gait after stroke: initial deficit and changes in temporal patterns for each gait phase. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:1057-1065.

Gracies J.M., Elovic E., McGuire J., e Simpson D.M. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. *Muscle Nerve Suppl.* (1997a);6: S61-91.

Gracies J.M., Nance P., Elovic E., McGuire J., e Simpson D.M. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve* (1997b); Suppl. 6: S92-120.

Grazko M.A., Polo K.B., Bahaman J., Botulin toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity. *Neurology* 1995;45:712-17.

Hachinski V. Stroke: The Next 30 Years. Stroke 2002;33:1-4.

Hamjian JA, Walker FO. Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum –A toxin in human. Muscle Nerve 1994;17:1385-92.

Hesse S., Lucke D., Malezic M., Bertelt C., Friedrich H., Gregoric M., Mauritz KM Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psych 1994; 57:1321-24.

Hesse S, Jahnke M, Bertelt C, Schreiner C, Lucke D, Mauritz K-H. Gait outcome in ambulatory hemiparetic patients after a 4-week comprehensive rehabilitation program and prognostic factors. Stroke 1994; 25(10): 1999-2004.

Hesse S., Jahnke M.T., Luecke D., e Mauritz K.H. Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. Neurosci. Lett. (1995); 201: 37-40.

Hesse S, MD; Krajnik, MS; D. Luecke, PT; M. T. Jahnke, MD; M. Gregoric, MD; K. H. Mauritz, MD Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. Stroke 1996;27 455-460.

Hill K, Goldie P, Baker P, Greenwood K. Retest reliability of the temporal and distance characteristics of hemiplegic gait using a footswitch System. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75:577-583.

Hirsch MA, Westhoff B, Toole T, Haupenthal S, Krauspe R, Hefter H. Association between botulinum toxin injection into the arm and changes in gait in adults after stroke. Mov Disord 2005 Aug;20 (8):1014-20.

Holden M, Gill K, Magliozzi M, Nathan J, Peihl-Baker L. Clinical gait assessment in the neurologically impaired: reliability and meaning-fulness. Phys Ther 1984;64:35-40.

Johnson CA, Burridge JH, Strike PW, et al: The effect of combined use of botulinum type A and functional electrical stimulation in the treatment of spastic drop foot

after stroke:a preliminary investigation.Arch Phys Med Rehabil 2004;85:902-9.

Keenan MA,Fuller DA,Whyte J,Mayer N,Esquenazi A,Fidler-Sheppard R.The influence of dynamic polyelectromyography in formulating a surgical plan in treatment of spastic elbow flexion deformity.Arch Phys Med Rehabil 2003;84:291-296.

Knutsson E,Martensson A.Dynamic motor capacity in spastic paresis and its relation to prime mover dysfunction,spastic reflexes and antagonist co-activation.Scand J Rehabil Med 1980,12:93-106.

Mancini F,Mandrini G,Moglia A,et al: A randomized ,double blind,dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot.Neurol Sci 2005;26:26-31.

Mizrahi J,Susak Z,Heller L,Najenson T.Objective expression of gait improvement of hemiplegics during rehabilitation by time-distance parameters of the stride. Med Biol Eng Comput 1982;20:628-34.

Modugno N, Priori A,Berardelli A et al.Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. Muscle Nerve 1998;21:1701-5.

Morita H,Crone C,Christenhuis D et al .Modulation of presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal Ia inhibition during voluntary movement in spasticity. Brain 2001;124:826-837.

Murray C JL,Lopez AD.Global mortality,disability and the contribution of risk factors.Global burden of the disease study.Lancet 1997;349:1436-1442.

O'Brien,C.F Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. Muscle Nerve 1997;Suppl.6:S176-180.

Otis JC,Burstein AH:Evaluation of the VA-Rancho gait analyzer,Mark I.Bull Prosthet Res 1981;18(1):21-25.

Papadonikolakis AS, Vekris MD, Korompilias AV, Kostas JP, Ristanis SE, Soucacos PN. Botulinum A toxin for treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: gait analysis in 49 patients. *Acta Orthop Scand*. 2003 Dec;74 (6): 749-55.

Pauri F, Boffa L, Cassetta E. Botulinum toxin type A treatment in spasticity increases the central conduction time to brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;51:250-9.

Pauri F, Boffa L, Cassetta E. Botulinum toxin type A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. *J Neurol Sci* 2000;181:89-97.

Perry J. The mechanics of walking in hemiplegia. *Clin Orthop* 1969; 63:23-31.

Perry J, Garrett M, Gronley JK, Mulroy SJ. Classification of walking handicap in the stroke population. *Stroke* 1995; 26:982-989.

Perry J. *Analisi del movimento*. Edizione italiana a cura di Maria Grazia Benedetti. Ed. Elsevier. 2005 Cap.1:3-6.

Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al: A double-blind randomized placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformità after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.

Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M. Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. *Brain* 1995;118:801-7.

Pullman S.L., Greene P., Fahn S. e Pedersen S.F. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 617-624.

Reiter F., Danni M., Lagalla G., Ceravolo G. e Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998; 79: 532-535.

Richards CL, Malouin F, Wood-Dauphinee S, Williams JL, Bouchard JP, Brunet D. Task-Specific Physical Therapy for Optimisation of Gait Recovery in Acute Stroke Patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 612-620.

Richards CL, Malouin F, Dumas F, Tardif D. Gait velocity as an outcome measure of locomotor recovery after stroke. In: *Gait analysis: theory and application*. St Louis: Mosby : Cruik RL, Oatis CA, editors 1995; p 355-364.

Rodriquez AA, Black PO, Kile KA, Sherman J, Stellberg B, McCormick J. Gait Training Efficacy Using a Home-Based Practice Model in Chronic Hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:801-805.

Rousseaux M., Compère S., Launay M.J., Kozlowski O. Variability and predictability of functional efficacy of botulinum toxin injection in leg spastic muscles. *J Neurol Sci* 2005; 232 :51-57.

Simpson D.M., Alexander D.N., O'Brien C.F., Tagliati M., Aswad A.S., Leon J.M., Gibson J., Mordaunt J.M. e Monaghan E.P. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996; 46: 1306-1310.

SPREAD Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion IV Edizione L'ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento; 2005.

Thaut M, McIntosh G, Rice R. Rhythmic facilitation of gait training in hemiparetic stroke rehabilitation. *J of Neurol Sc* 1997; 151:207-212.

Ubiali E, Foresti C. "Il trattamento della spasticità con tossina botulinica" Usi clinici della tossina botulinica Collana diretta da Maurizio Osio *Scienza Medica* Vol 2, 2004.

Wade DT, Wood VA, Heller A, Maggs J, Hower RL. Walking After Stroke. *Scand J Rehabil Med* 1987; 19:25-30.

Wade DT, Hower RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural

history and prognosis. Journal of Neurol, Neurosurg, and Psychiatry 1987; 50:177-182.

Wissel J, Heinen F, Schenkel A, Doll B, Ebersbach G, Muller J, Poewe W. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment. Neuropediatrics 1999 Jun;30 (3):120-4.

Wissel J., Muller J., Dressnandt J., Heinen F., Naumann M., Topka H. e Poewe W. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. J. Pain Symptom. Manage 2000; 20: 44-49.

**World Health Organization.**The World Health Report 1999.Geneva Switzerland:WHO;1999.

Yelnik AP, Bonan IV Post stroke hemiplegia: lower limb benefit from botulinum toxin (review). Ann Readapt Med Phys 2003;46(6):281-5.