



UNIVERSITÀ DI PISA

**Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle nuove tecnologie in
medicina e chirurgia**

Scuola di specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa

Direttore: Prof. Bruno Rossi

Tesi di specializzazione

***Effetto della terapia con onde d'urto radiali sul dolore e
l'ipertonia muscolare: uno studio in doppio cieco in un gruppo
di pazienti affetti da sclerosi multipla***

Candidato

Dott. Carlo Trompetto

Relatore

Prof. Maria Chiara Carboncini

Anno accademico: 2012-2013

1 Introduzione

1.1 Obiettivi dello studio

La sindrome del motoneurone superiore, caratterizzata da molteplici segni clinici, può essere dovuta a varie patologie: ictus, paralisi cerebrale infantile, sclerosi multipla, traumi cranici e tumori, per citare le più frequenti. La spasticità è solo uno dei segni clinici di questa sindrome. Essa consiste in un aumento patologico del riflesso da stiramento, che clinicamente si traduce in un aumento del tono muscolare (ipertono). La caratteristica fondamentale della spasticità è la sua dipendenza dalla velocità dell'allungamento muscolare passivamente imposto dall'esaminatore: maggiore è tale velocità e maggiore è la risposta riflessa del muscolo¹. Tuttavia, non bisogna dimenticare che l'ipertono dei pazienti affetti da sindrome del motoneurone superiore è dovuto anche a modificazioni intrinseche del muscolo, consistenti nel progressivo aumento della componente fibrosa a scapito di quella contrattile (ipertono intrinseco). Tali cambiamenti strutturali dipendano dal fatto che il muscolo, a causa del deficit stenico, rimane fermo in una determinata posizione². Clinicamente può essere molto difficile distinguere la spasticità dall'ipertono intrinseco.

A partire dalla seconda metà degli anni '80, la terapia con onde d'urto focalizzate (*Extracorporeal Shock Wave Therapy*, ESWT) è stata impiegata con successo nel trattamento del dolore in svariate patologie e disordini muscoloscheletrici³. Inoltre, la ESWT si è rivelata efficace nel trattamento dell'ipertono dei soggetti affetti da ictus e paralisi cerebrale infantile^{4,5}.

Le onde d'urto utilizzate nella ESWT sono onde di pressione prodotte da tre tipi diversi di generatori: elettroidraulici, elettromagnetici e piezoelettrici. Queste onde raggiungono il punto di maggior pressione al centro del loro fuoco, che viene collocato all'interno del tessuto da trattare: per tale ragione sono state definite onde d'urto focalizzate^{6,7}.

Nel 1999, è stata introdotta una nuova tecnologia che utilizza una sorgente balistica per generare le onde d'urto. La terapia che utilizza le onde d'urto generate balisticamente è conosciuta come *Radial Shock Wave Therapy* (RSWT). Il generatore balistico è formato da un tubo all'interno del quale viene utilizzata aria compressa (1-4 bar) per sparare un proiettile, che colpisce un applicatore metallico posto a contatto con la cute del paziente. L'applicatore trasforma l'energia cinetica del proiettile in un'onda di pressione, che raggiunge il valore massimo di pressione a livello dell'applicatore stesso (fuori quindi dal corpo del paziente) e da esso si espande radialmente diffondendo nei tessuti (onde d'urto radiali, dette anche non focali)^{6,7}.

Le onde d'urto focali e radiali producono bolle di cavitazione nei tessuti trattati. La cavitazione è una conseguenza della fase di pressione negativa durante la propagazione dell'onda. La rapida implosione delle bolle di cavitazione produce onde d'urto secondarie. Pare che la cavitazione sia un fenomeno strettamente correlato agli effetti clinici indotti dalle onde d'urto⁷.

La RSWT ha trovato ampia applicazione in medicina riabilitativa nel trattamento dei disturbi muscoloscheletrici dolorosi, come la sindrome da stress tibiale mediale⁸, l'epicondilitis laterale⁹ e la fascite plantare¹⁰. Inoltre, tre lavori recenti suggeriscono che la RSWT possa ridurre l'ipertono dei pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile^{11,12} ed ictus¹³. Questo miglioramento clinico è stato attribuito agli effetti diretti della RSWT sulla fibrosi muscolare e sulle altre componenti dell'ipertono intrinseco¹¹.

L'ipertono è presente in un'ampia percentuale dei soggetti affetti da sclerosi multipla (~80%) e frequentemente si associa a dolore¹⁴. Il dolore dipende in parte dallo stato eccessivo di contrazione muscolare dovuto alla spasticità. Altre cause probabili sono rappresentate dalle modificazioni muscolari intrinseche e dagli altri segni della sindrome del motoneurone superiore¹. La correlazione tra l'ipertono e il dolore è aggravata dal fatto che il dolore aumenta la spasticità, generando una sorta di circolo vizioso¹⁵.

Nella speranza di combinare il duplice effetto delle onde d'urto radiali sul dolore e l'ipertono, nel presente studio la RSWT è stata utilizzata per trattare l'ipertono

doloroso dei muscoli estensori della caviglia (muscolo tricipite surale) in un gruppo di soggetti affetti da sclerosi multipla.

Il primo obiettivo dello studio è stato quello di valutare clinicamente gli effetti della RSWT sul dolore (*outcome* primario) e l'ipertonia (*outcome* secondario).

Il secondo obiettivo è stato quello di investigare il meccanismo con il quale la RSWT produce i suoi effetti. Al fine di differenziare i possibili effetti della RSWT sulla spasticità e sull'ipertono intrinseco, abbiamo studiato l'eccitabilità spinale utilizzando l'analisi del riflesso H.

1.2 Ipertono nella sindrome del motoneurone superiore

Nel presente capitolo vengono presi in considerazione gli aspetti generali dell'ipertono spastico, dalla sua definizione all'analisi dei processi fisiopatologici che lo determinano.

Definizione e valutazione del tono muscolare

Il tono muscolare è la resistenza che il muscolo a riposo oppone al suo allungamento passivo (vale a dire imposto dall'esaminatore). Nella pratica neurologica esso viene valutato principalmente muovendo passivamente un segmento di arto o qualche altra parte del corpo (testa, ad esempio) ed osservando la resistenza allo stiramento che si verifica nei muscoli sottoposti ad allungamento.

Nel soggetto normale il tono muscolare dipende dalle proprietà visco-elastiche del muscolo, che fanno sì che il muscolo allungato tenda a recuperare la sua lunghezza originaria, comportandosi quindi come un elastico o una molla. Le alterazioni anatomiche o funzionali dell'arco del riflesso da stiramento sono invece responsabili delle alterazioni del tono che si verificano nelle malattie neurologiche.

La manovra fondamentale per valutare il tono muscolare consiste nel mobilizzare passivamente le principali articolazioni di entrambi i lati per tutta la loro estensione valutando la resistenza incontrata in queste manovre.

Un altro modo, complementare al primo, per valutare il tono muscolare è fornito dalla manovra del ballottamento, che consiste nell'imprimere oscillazioni ai segmenti articolari, osservando l'ampiezza e la durata dell'escursione articolare. Gli arti superiori sono esaminati a paziente in piedi, imprimendo alle spalle o ai fianchi movimenti dall'indietro in avanti alternativamente. Per eseguire la manovra del ballottamento agli arti inferiori, si imprime alla gamba del paziente, seduto sul lettino, un rapido movimento di flessione-estensione e si valutano le oscillazioni dell'arto indotte da tale manovra. In caso di aumento del tono le oscillazioni sono ridotte od abolite. Quando esiste una riduzione del tono, invece, le oscillazioni risultano aumentate in ampiezza, durata e frequenza.

Infine, anche l'osservazione dell'atteggiamento posturale del paziente può fornire utili indicazioni. Si deve osservare la postura del tronco in posizione di riposo, quindi quella del capo, del collo e la postura degli arti, ciascuno in confronto con il lato opposto e con il tronco. E' utile ripetere queste osservazioni con il paziente seduto, in piedi e durante la marcia. In questo modo vengono osservate le risposte dei vari muscoli alla gravità e le variazioni dovute al peso della testa e degli arti.

Per valutare correttamente il tono muscolare, è fondamentale che i muscoli esaminati siano il più possibile rilassati. In linea generale, il rilassamento degli arti inferiori viene raggiunto più facilmente con il paziente in posizione seduta, mentre quello degli arti superiori viene agevolato in alcuni pazienti dalla posizione seduta, in altri da quella sdraiata. Distrarre il paziente, interrogandolo su fatti famigliari o sulla sua malattia, può favorire il rilassamento muscolare. E' molto frequente nella pratica clinica trovare pazienti che non possono fare a meno di agevolare con qualche movimento volontario lo spostamento dei loro segmenti di arti ad opera dell'esaminatore. Altri pazienti, al contrario, non possono fare a meno di opporsi al movimento (negativismo motorio). Altri ancora non sono in grado di decontrarre volontariamente i muscoli (paratonia). Si tratta spesso di pazienti anziani, con un certo deterioramento cognitivo. Questi atteggiamenti possono impedire la corretta valutazione del tono muscolare.

Se il soggetto sano è completamente rilassato, l'esaminatore apprezza solo una minima resistenza alla mobilizzazione articolare. Fondamentale è la valutazione comparativa dei due emilati; nel soggetto normale non si apprezzano differenze. E' importante tenere conto del fatto che il tono muscolare dipende in parte dal grado di trofismo muscolare (proprietà visco-elastiche dei muscoli) e quindi da tutti quei fattori che influenzano il trofismo muscolare (sesso, età, attività fisica). I soggetti atletici e quelli che svolgono una intensa attività fisica tendono ad avere un certa tendenza all'aumento del tono, mentre un certa riduzione del tono è fisiologica nei bambini, nei soggetti magri e nelle donne.

Ipertono muscolare: spasticità e rigidità

Definisce un aumento del tono muscolare. Si distingue una ipertonìa spastica o spasticità, che è uno degli aspetti clinici della sindrome del motoneurone superiore (vedi oltre), ed una ipertonìa extra-piramidale o rigidità, che si riscontra nelle lesioni dei gangli della base.

Definizione della spasticità

La definizione più citata della spasticità è quella formulata da Lance e pubblicata nel 1980. Secondo tale definizione, “la spasticità è un disordine motorio caratterizzato da un aumento velocità-dipendente del riflesso tonico da stiramento (tono muscolare), associato ad un aumento dei riflessi osteo-tendinei...”

La sindrome del motoneurone superiore: un quadro complesso nel quale la spasticità rappresenta solo una delle componenti

Quando la lesione dei motoneuroni superiori è causata da un ictus o da un trauma (lesione acuta), la debolezza muscolare (paralisi centrale) e la perdita della destrezza motoria sono segni clinici che si manifestano all'improvviso e pressoché simultaneamente al danno anatomico che li determina (esordio ictale). Altri segni che possono comparire all'improvviso in seguito ad una lesione acuta dei motoneuroni superiori sono la riduzione del tono muscolare (ipotonia) e la mancanza o riduzione dei riflessi tendinei profondi (iporeflessia). Questi segni clinici (debolezza muscolare, perdita della destrezza motoria, ipotonia ed iporeflessia) sono caratterizzati da una riduzione dell'attività muscolare (rispetto al lato sano e rispetto a quanto accade nei soggetti normali) e sono per questo motivo conosciuti come i *fenomeni negativi* della sindrome del motoneurone superiore. L'ipotonia e l'iporeflessia che esordiscono ictalmente a causa di una lesione acuta dei motoneuroni superiori sono segni clinici dovuti ad una depressione del riflesso da stiramento, indotta dall'improvvisa alterazione del comando centrale (fenomeno della diaschisi).

Col passare del tempo, allontanandosi di giorni o settimane dall'evento acuto (talvolta l'intervallo temporale può essere maggiore o minore), possono comparire nuovi segni, caratterizzati questa volta da un aumento dell'attività muscolare e per questo denominati *fenomeni positivi* della sindrome del motoneurone superiore. Ecco l'elenco completo dei fenomeni positivi: spasticità, aumento dei riflessi tendinei profondi (iper-reflessia), clono, spasmi estensori e spasmi flessori, segno di Babinski, reazione positiva di sostegno, co-contrazione, distonia spastica e reazioni associate.

Tra i fenomeni positivi, l'unico segno che tende a comparire contemporaneamente alla lesione acuta dei motoneuroni o comunque subito dopo è il segno di Babinski¹, che riveste pertanto un significato diagnostico fondamentale, permettendo la diagnosi di paralisi centrale in fase acuta, quando la diagnosi differenziale con la paralisi periferica non è facile per la possibile presenza del fenomeno della diaschisi.

Quando il danno dei motoneuroni è causato da processi patologici che agiscono lentamente nel tempo (esempio classico un tumore che cresce), i segni clinici della sindrome del motoneurone superiore compaiono lentamente (esordio insidioso) ed i fenomeni positivi spesso si manifestano simultaneamente a quelli negativi, potendo addirittura precederli. In questo caso, l'ipotonia e l'iporeflessia non possono manifestarsi.

Alcuni fenomeni positivi sono dovuti all'eccessivo funzionamento di due riflessi spinali fisiologicamente presenti nel soggetto sano: il riflesso da stiramento ed il riflesso flessorio. L'esagerazione del riflesso da stiramento è responsabile della spasticità, dell'iper-reflessia, del clono e probabilmente anche degli spasmi estensori. L'aumentata eccitabilità del riflesso flessorio produce invece gli spasmi flessori agli arti inferiori, di comune riscontro nei pazienti con lesioni midollari.

Il segno di Babinski (risposta plantare in estensione indotta dalla stimolazione tattile della superficie plantare del piede) e la reazione positiva di sostegno (attivazione dei muscoli estensori dell'arto inferiore quando la pianta del piede appoggia su una superficie rigida) sono invece dei riflessi primitivi, vale a dire riflessi presenti alla nascita e successivamente soppressi durante la crescita. La lesione dei motoneuroni superiori determina la ricomparsa di questi riflessi

liberandoli dal controllo dei centri superiori (riflessi di liberazione). Il segno di Babinski è un riflesso cutaneo, mentre la reazione positiva di sostegno è un riflesso propriocettivo.

Alcuni segni clinici della sindrome del motoneurone superiore non sono dei riflessi, essendo invece dovuti all'alterazione del segnale motorio centrale, sempre a causa del danno del motoneurone superiore. Tali segni sono la co-contrazione, la distonia spastica e le reazioni associate. Questi tre segni clinici non sono quindi segni afferenti, indotti cioè dall'attivazione delle afferenze periferiche, bensì efferenti, dovuti ad un comando centrale anomalo.

La co-contrazione è la contrazione simultanea dei muscoli a funzione antagonista che agiscono sulla medesima articolazione (per esempio, flessori ed estensori del polso). Nei soggetti sani, i segnali efferenti provenienti dalla corteccia motoria (comando motorio centrale) possono attivare i motoneuroni che agiscono su un determinato gruppo muscolare e nel contempo, attraverso l'attivazione di neuroni spinali inibitori, inibire quelli che innervano i muscoli antagonisti (fenomeno della inibizione reciproca). Questo è quello che succede, ad esempio, quando flettiamo l'avambraccio sul braccio: il bicipite viene attivato, mentre il tricipite viene inibito. In altre situazioni, invece, la contrazione simultanea dei muscoli a funzione antagonista può diventare un fenomeno necessario. Ad esempio, quando vogliamo mantenere l'avambraccio fisso, in una determinata posizione, dobbiamo attivare simultaneamente i flessori e gli estensori. In tal caso il fenomeno della innervazione reciproca deve essere disattivato. Nel soggetto affetto da sindrome del motoneurone superiore la co-contrazione può diventare obbligata, non più "disattivabile". Il paziente vuole flettere l'avambraccio sul braccio, ma non riesce ad inibire il tricipite. Per la contrazione simultanea dei muscoli a funzione antagonista, il movimento si blocca e l'arto si cristallizza nel mantenimento di una postura. E' probabile che la co-contrazione "obbligata" sia l'elemento più disabilitante nei pazienti con sindrome del motoneurone superiore, essendo in grado di ostacolare il movimento.

Le reazioni associate sono posture e movimenti anomali, dovuti alla contrazione involontaria dei muscoli paretici, osservabili sia durante movimenti volontari di

altre parti del corpo sia durante azioni come sbadigliare, starnutire o tossire⁵⁹. Un esempio di reazione associata è la flessione del gomito e l'elevazione della spalla che si vede spesso in un soggetto emiplegico od emiparetico durante il cammino⁶⁰.

La distonia spastica è un fenomeno molto frequente e dipende dal fatto che il soggetto affetto da sindrome del motoneurone superiore non è in grado di rilassare i muscoli paretici o plegici². La conseguenza di tale alterata capacità è che i muscoli coinvolti da questo fenomeno rimangono in uno stato di contrazione tonica. La distonia spastica usualmente ha la stessa distribuzione topografica della spasticità, coinvolgendo in modo preferenziale i muscoli flessori dell'arto superiore e quelli estensori dell'arto inferiore. Essa può alterare la postura a riposo contribuendo all'atteggiamento tipico dell'emiplegico: l'arto superiore è flesso e addotto; l'arto inferiore è esteso⁶⁰. La distonia spastica è un fenomeno che si manifesta a riposo. Per osservarla, bisogna semplicemente guardare il paziente mentre è seduto, coricato a letto oppure in piedi. Basta chiedere al paziente di rilassare completamente i muscoli ed osservare eventuali posture anomale. Per fare un esempio, consideriamo un paziente affetto da distonia spastica a carico dei muscoli flessori dell'avambraccio di destra (bicipite brachiale e brachiale). Invitiamo il soggetto a sedersi su una sedia e a rilassare completamente i muscoli degli arti superiori, abbandonando gli stessi sul suo grembo. Mentre l'avambraccio e la mano di sinistra si poseranno sulla coscia dello stesso lato, l'attivazione tonica dei muscoli bicipite e brachiale manterrà l'avambraccio destro in flessione, ben staccato dalla coscia dello stesso lato. Se si ha tempo di aspettare, lentamente la contrazione diminuirà progressivamente nel tempo e noi osserveremo l'avambraccio e la mano di destra avvicinarsi lentamente alla coscia. Il tempo necessario per raggiungere la stessa postura dell'arto controlaterale varia da soggetto a soggetto. Può andare da pochi secondi a molti minuti. Di solito il paziente riesce prima o poi a rilassarsi completamente. Una volta che tale completo rilassamento è stato ottenuto e, di conseguenza, i due arti superiori hanno una posizione simmetrica, se chiediamo al paziente di toccarsi il naso e poi di riassumere la posizione di prima, egli effettuerà il

compito, come il deficit di forza gli consentirà. Successivamente non sarà però in grado di rilassarsi e nuovamente, per secondi o minuti, manterrà l'avambraccio flesso sul braccio. Il paziente affetto da distonia spastica non ha solo difficoltà a rilassare il muscolo dopo una contrazione volontaria, ma la stessa difficoltà emerge dopo una contrazione involontaria, indotta ad esempio da una mobilizzazione passiva, da un sussulto scatenato da un rumore improvviso oppure da uno sbadiglio, da uno starnuto o un colpo di tosse. Spesso accade che, prima che il paziente riesca a rilassare il muscolo dopo una contrazione, si verifica una nuova contrazione muscolare che fa ripartire il processo d'acapo. Il nostro soggetto, pertanto, passerà gran parte della giornata con i due muscoli contratti: ora perché ha appena starnutito, poi perché ha mosso volontariamente l'arto e poi perché qualcuno glielo ha piegato per fargli indossare una giacca! Probabilmente il modo più efficace per inibire la distonia spastica è quello di sottoporre il muscolo da essa affetto ad un prolungato allungamento². I reiterati inviti a rilassare il muscolo risultano meno efficaci. Si ritiene attualmente che la distonia spastica sia mediata da impulsi discendenti provenienti dal tronco dell'encefalo².

Le registrazioni elettromiografiche (EMG) di superficie mostrano come la spasticità sia un esagerato riflesso da stiramento

Le registrazioni EMG di superficie nei soggetti sani a riposo mostrano chiaramente che l'allungamento muscolare passivo, praticato alle velocità utilizzate nella pratica clinica per valutare il tono muscolare, non producono alcuna contrazione riflessa del muscolo allungato. Per esempio, registrando l'attività EMG dei muscoli flessori dell'avambraccio durante l'estensione del gomito, non compare alcuna risposta EMG nel muscolo bicipite. Compare una brevissima risposta EMG solo utilizzando velocità di spostamento angolare molto alte, che non vengono mai utilizzate nella pratica clinica per la valutazione del tono muscolare. Possiamo pertanto affermare con certezza che il riflesso da stiramento non entra in gioco nel determinare il tono muscolare nei soggetti sani. Il tono muscolare nei soggetti sani è dovuto esclusivamente alle proprietà

elastiche dei muscoli, che si comportano come molle, offrendo una resistenza meccanica di tipo elastico allo stiramento passivo⁵².

La situazione cambia radicalmente nei pazienti affetti da spasticità. In essi, la mobilizzazione passiva dell'articolazione, effettuata alle velocità comunemente utilizzate nella pratica clinica per la valutazione del tono muscolare, induce una attività EMG nel muscolo sottoposto ad allungamento. Quando l'allungamento passivo è lento, l'attività EMG (riflesso da stiramento) tende ad essere di bassa ampiezza; parallelamente il tono muscolare può essere percepito relativamente normale o appena aumentato. Nel momento in cui il muscolo viene allungato più velocemente, il riflesso da stiramento aumenta e l'esaminatore percepisce un aumento del tono muscolare. Tali registrazioni dimostrano quindi che la spasticità è dovuta ad un riflesso da stiramento esagerato, in quanto presente a basse velocità di allungamento passivo muscolare, le quali nel soggetto sano non inducono alcuna attività EMG⁵².

Ruolo del sistema fusimotorio e ruolo delle fibre del gruppo II

Da un punto di vista teorico, l'esagerazione del riflesso da stiramento nei pazienti affetti da spasticità potrebbe essere prodotta da due fattori. Il primo è rappresentato da un'aumentata eccitabilità dei fusi neuro-muscolari. In questo caso, l'allungamento muscolare del muscolo spastico sarebbe in grado di indurre una maggiore attivazione delle afferenze fusali rispetto a quanto accade nel muscolo normale. Il secondo fattore è rappresentato da una alterata elaborazione di afferenze fusali normali nel midollo spinale.

Gli studi condotti sull'animale decerebrato hanno dimostrato che l'iperattività dei γ -motoneuroni e la conseguente ipereccitabilità dei fusi neuro-muscolari hanno un ruolo fondamentale nella produzione dell'ipertono⁵³. Al contrario, gli studi condotti sull'uomo non hanno dimostrato alcun aumento patologico della risposta afferente fusale nel muscolo spastico⁵⁴. Si ritiene pertanto che la spasticità sia dovuta ad una alterata elaborazione nel midollo spinale di segnali fusali normali. Mentre nel soggetto normale il riflesso da stiramento è dovuta alla attivazione delle fibre afferenti primarie dei fusi (fibre Ia) ed è essenzialmente

mono-sinaptico, numerosi studi suggeriscono che nel soggetto affetto da spasticità anche le afferenze del gruppo II siano coinvolte. Queste afferenze attiverrebbero gli α -motoneuroni attraverso una via oligosinaptica^{55,56}.

Caratteristiche cliniche della spasticità

La spasticità è un fenomeno velocità-dipendente: più veloce è la velocità dello stiramento passivo a cui il muscolo è sottoposto e maggiore è la resistenza percepita dall'esaminatore.

La spasticità è di più frequente riscontro nei muscoli flessori degli arti superiori (flessori delle dita, del polso e del gomito) e nei muscoli estensori degli arti inferiori (ileopsoas, quadricipite femorale, tricipite surale). Abbastanza comuni sono però le eccezioni. Più volte abbiamo personalmente osservato pazienti emiparetici, nei quali la spasticità era prevalente nel muscolo tricipite brachiale.

La spasticità è lunghezza-dipendente. A livello del quadricipite femorale, la spasticità è maggiore quando il muscolo è accorciato, rispetto a quando è allungato. Questo è probabilmente uno dei meccanismi che determinano il fenomeno del coltello a serramanico. Piegando il ginocchio quando la gamba è completamente estesa (muscolo in massimo accorciamento), si incontra una grossa resistenza. Poi, quando il quadricipite viene allungato, la resistenza scompare all'improvviso. Invece nei muscoli flessori dell'arto superiore e negli estensori della caviglia (tricipite surale), la spasticità è maggiore quando il muscolo è in posizione di allungamento.

Controllo rostrale del riflesso da stiramento: dati nell'animale

Nel 1946, Magoun e Rhines scoprirono un potente meccanismo inibitorio a livello della formazione reticolare del bulbo, in un'area circoscritta situata dorsalmente alle piramidi (formazione reticolare bulbare ventromediale). La stimolazione di quest'area può sopprimere, sia negli animali intatti che in quelli decerebrati, qualsiasi tipo di attività muscolare, incluso il riflesso da stiramento. Gli studi condotti con l'applicazione locale di stricnina sono stati i primi a dimostrare come la formazione reticolare bulbare ventromediale riceva potenti

influenze facilitatorie dalla corteccia premotoria⁶¹. Successivi studi lesionali hanno confermato l'esistenza di tale influenza facilitante della corteccia premotoria sulla formazione reticolare bulbare ventromediale. Infatti, mentre la distruzione della corteccia motoria primaria⁶² o l'interruzione delle sue proiezioni piramidali a livello sottocorticale⁶³ causa una paralisi flaccida, lesioni corticali più estese, coinvolgenti le aree premotorie, sono seguite da un'augmentata attività del riflesso da stiramento, dovuta per l'appunto al venir meno dell'azione facilitatoria corticale sulla formazione reticolare bulbare ventromediale⁶⁴. Le influenze inibitorie provenienti dalla formazione reticolare bulbare ventromediale vengono trasmesse al midollo spinale dal tratto reticolospinale dorsale, che decorre dorsalmente al tratto corticospinale laterale (via piramidale) nella metà dorsale del cordone laterale⁶⁵.

Escludendo la formazione reticolare bulbare ventromediale, la restante formazione reticolare, che si estende nella porzione dorsale del tronco dell'encefalo dal diencefalo al bulbo e che viene denominata formazione reticolare dorsale, ha un effetto facilitatorio su ogni tipo di attività muscolare, incluso il riflesso da stiramento⁶¹. Gli effetti facilitatori della formazione reticolare dorsale non sono controllati dalla corteccia motoria⁶⁶. Le influenze facilitatorie della formazione reticolare dorsale discendono nel midollo spinale nel tratto reticolospinale mediale, che decorre nel cordone anteriore, insieme al tratto vestibolospinale. Quest'ultimo, importante nei gatti per quanto concerne la genesi dell'ipertonìa, sembra avere un ruolo minore nei primati⁶⁷.

In conclusione, gli studi condotti sull'animale hanno dimostrato l'esistenza di due sistemi di fibre discendenti, in equilibrio tra loro, in grado di controllare l'attività del riflesso di stiramento: il tratto reticolospinale dorsale inibitorio da una parte ed i tratti facilitatori reticolospinale mediale e vestibolospinale dall'altra. Solo la formazione reticolare bulbare ventromediale è sotto il controllo corticale. La prevalenza del sistema facilitatorio su quello inibitorio conduce ad una esagerazione del riflesso di stiramento.

Controllo rostrale del riflesso da stiramento: dati nell'uomo

Gli studi effettuati nell'uomo hanno fornito risultati in linea con quelli ottenuti nell'animale.

In primo luogo, è stato messo in evidenza come la spasticità non sia collegata alla disfunzione del tratto piramidale. Lesioni circoscritte al tratto piramidale a livello del peduncolo cerebrale⁶⁸ e a livello delle piramidi bulbari⁶⁹ non hanno determinato infatti l'insorgenza di spasticità.

In secondo luogo, anche negli studi condotti nell'uomo emerge il ruolo fondamentale del tratto reticolospinale dorsale. Si è visto infatti che la sezione della metà dorsale del cordone laterale, effettuata per trattare il parkinsonismo, induce spasticità⁷⁰.

In terzo luogo, gli studi condotti nell'uomo confermano che la spasticità è sostenuta da influenze facilitatorie trasmesse dal tratto reticolospinale mediale. Il tratto vestibolospinale gioca un ruolo minore. Infatti, la sezione del tratto vestibolospinale nel cordone anteriore del midollo, attuata da Bucy con la speranza di ridurre l'ipertonia, è risultata in una parziale e transitoria riduzione della spasticità⁷¹. In contrasto, cordotomie anteriori estensive, unilaterali o bilaterali, che verosimilmente hanno causato la distruzione sia del tratto vestibolospinale che di quello reticolospinale mediale, sono state seguite da una drammatica riduzione della spasticità⁷².

Infine, alcune osservazioni sembrano confermare la presenza di quel sistema facilitatorio cortico-bulbare proveniente dalla corteccia premotoria, che è stato ben documentato nell'animale. Effettivamente, piccole lesioni localizzate nel braccio anteriore della capsula interna, dove sono collocate le fibre provenienti dalle aree premotorie, tendono ad essere associate ad ipertono spastico, mentre quelle confinate nel braccio posteriore non lo sono⁷³.

In conclusione, sulla base di questi studi condotti nell'uomo, che confermano le osservazioni fatte nell'animale, si ritiene che la spasticità derivi dall'alterazione dell'equilibrio tra il sistema reticolospinale dorsale inibitorio e quello reticolospinale mediale facilitatorio. Le lesioni cerebrali (ad esempio capsulari) causerebbero spasticità distruggendo le fibre facilitatorie cortico-bulbari e quindi

riducendo l'attività della formazione reticolare ventromediale, dalla quale origina il tratto reticolospinale dorsale. La spasticità nei pazienti affetti da lesioni midollari incomplete sarebbe dovuta alla distruzione del tratto reticolospinale dorsale con risparmio del tratto reticolospinale mediale (paraplegia in estensione). Nella lesione midollare completa, tutti i sistemi di fibre discendenti in grado di influenzare il riflesso da stiramento (tratto reticolospinale dorsale, tratto reticolospinale mediale, tratto vestibolospinale) vengono compromessi. Tutti questi sistemi di fibre discendenti inibiscono il riflesso flessorio. In tale condizione, pertanto, gli spasmi flessori diventano predominanti (paraplegia in flessione)⁷⁴.

Spasticità: modificazioni della circuiteria spinale

Il tratto reticolospinale dorsale esercita il suo controllo inibitorio sul riflesso da stiramento attraverso l'attivazione di circuiti inibitori spinali. Quest'ultimi si distinguono in circuiti post-sinaptici e pre-sinaptici, a seconda del fatto che esercitino la loro azione inibitoria sulla membrana del motoneurone spinale (circuiti post-sinaptici) oppure sulle fibre Ia (circuiti pre-sinaptici).

L'inibizione reciproca di-sinaptica Ia, l'inibizione autogenetica Ib e l'inibizione ricorrente di Renshaw sono fenomeni mediati da circuiti inibitori post-sinaptici⁷⁵. I neuroni di questi circuiti, localizzati nella sostanza grigia del midollo spinale, attraverso i loro terminali assonici, rilasciano GABA o glicina sulla membrana del motoneurone spinale, inibendolo. Il neurone Ia viene attivato dalle fibre Ia (terminazioni afferenti primarie dei fusi neuro-muscolari) provenienti da un gruppo muscolare a funzione sinergica (ad esempio, i muscoli flessori dell'avambraccio) ed inibisce i motoneuroni innervanti i muscoli a funzione antagonista (nel nostro esempio, i muscoli estensori dell'avambraccio). E' responsabile pertanto della fase post-sinaptica della inibizione reciproca, detta anche inibizione reciproca di-sinaptica. Il neurone Ib viene attivato dalle fibre Ib (fibre afferenti degli organi muscolo-tendinei del Golgi) provenienti dai tendini di un gruppo muscolare (ad esempio, i muscoli flessori dell'avambraccio) ed inibisce i motoneuroni innervanti i muscoli dai tendini dei quali le fibre Ib sono

partite (quindi, nel nostro esempio, sempre i muscoli flessori dell'avambraccio). Il neurone Ib è responsabile dell'inibizione autogenetica, detta anche inibizione Ib. La cellula di Renshaw non viene attivata da afferenze muscolo-tendinee. Essa viene invece attivata da un ramo ricorrente dell'assone del motoneurone spinale, che si stacca a breve distanza dal pirenoforo. La cellula di Renshaw inibisce il motoneurone, determinando così l'inibizione ricorrente.

Esiste poi un circuito spinale in grado di ridurre l'eccitabilità del riflesso da stiramento agendo sui terminali pre-sinaptici delle fibre afferenti Ia (inibizione pre-sinaptica). I neuroni di questo circuito, anche loro localizzati nella sostanza grigia del midollo spinale, formano sinapsi GABA-ergiche asso-assoniche con le fibre Ia, poco prima che queste formino la sinapsi con il motoneurone spinale. L'attivazione di queste sinapsi asso-assoniche inibisce il rilascio di neurotrasmettitore eccitatorio (glutammato) da parte dei terminali presinaptici Ia, riducendo in tal modo l'eccitabilità del riflesso da stiramento⁷⁶. In parte, l'inibizione reciproca viene mediata da questo circuito (fase pre-sinaptica della inibizione reciproca).

Questi circuiti (post-sinaptici e pre-sinaptici) possono essere studiati nell'uomo utilizzando tecniche di indagine neurofisiologica basate sul riflesso H⁷⁷. I circuiti inibitori post-sinaptici sono stati a lungo studiati nei pazienti con spasticità: l'inibizione Ib⁷⁸, l'inibizione reciproca di-sinaptica Ia⁷⁹ e l'inibizione ricorrente⁸⁰. In generale, è stato dimostrato che tutti questi meccanismi sono diminuiti nei pazienti con spasticità, a sostegno dell'idea che la diminuzione dell'inibizione post-sinaptica sia implicata nell'ipereccitabilità del riflesso di stiramento. Anche l'inibizione pre-sinaptica risulta depressa nei pazienti affetti da spasticità⁸¹⁻⁸².

Oltre i circuiti inibitori spinali, esiste un altro fenomeno in grado di regolare in senso inibitorio l'eccitabilità del riflesso da stiramento agendo a livello pre-sinaptico. Esso è usualmente denominato *post-activation depression*⁸³. Nonostante il meccanismo molecolare responsabile della *post-activation depression* non sia ancora noto⁸⁴, si ritiene che questo fenomeno inibitorio pre-sinaptico rifletta l'intrinseca proprietà della fibra Ia di rilasciare meno neurotrasmettitore quando essa viene ripetutamente attivata⁸⁵. Pertanto, la *post-activation depression* non sembra mediata

da circuiti inibitori spinali e non risulta controllata dall'azione di fibre discendenti (come il fascio reticolospinale dorsale).

Il modo più utilizzato nell'uomo per investigare la *postactivation depression* si basa sul riflesso-H, una sorta di analogo del riflesso da stiramento ottenuto attraverso la stimolazione elettrica delle fibre Ia. Si evoca un treno di riflessi utilizzando un'alta frequenza di stimolazione (generalmente da 1 a 5Hz) ed un treno a bassa frequenza di stimolazione (generalmente a 0.1Hz). Si calcola poi l'ampiezza media del riflesso ottenuto ad alta e bassa frequenza. Il rapporto tra i due valori (ampiezza media dei riflessi ottenuti ad alta frequenza / ampiezza media dei riflessi ottenuti a bassa frequenza) fornisce una misurazione della *postactivation depression*.

Nei pazienti affetti da spasticità, la *post-activation depression* risulta diminuita rispetto ai soggetti sani⁸⁶. E' stata riportata una correlazione positiva tra la riduzione della *post-activation depression* e la gravità della spasticità conseguente a stroke⁸⁷ e a paralisi cerebrale⁸⁸. Inoltre, nei soggetti mielolesi, la *post-activation depression* è normale nella fase acuta e va incontro a riduzione appena prima della comparsa della spasticità⁸⁹. Nel loro insieme questi dati suggeriscono come la *post-activation depression* possa rivestire un ruolo cruciale nella genesi della spasticità. Inoltre, i risultati provenienti dagli studi effettuati sull'animale⁹⁰ concordano con le osservazioni fatte nei soggetti sani⁹¹⁻⁹³ e nei pazienti mielolesi⁹³⁻⁹⁶ nella stabilire una stretta correlazione tra la riduzione della *post-activation depression* e la riduzione del movimento dell'arto: più l'arto rimane immobile e più la *post-activation depression* si riduce. Abbiamo recentemente dimostrato come l'esercizio fisico passivo possa portare ad una parziale ripresa della *post-activation depression* nei pazienti emiparetici affetti da spasticità dovuta a stroke emisferico. Tale normalizzazione parziale si accompagna ad una diminuzione dell'ipertono muscolare⁹⁷.

Spasticità e modificazioni della plasticità del sistema nervoso centrale

Nella sindrome del motoneurone superiore ad esordio acuto, dovuta ad un *ictus* oppure ad un trauma, la spasticità non si sviluppa subito, ma solo dopo un certo

intervallo di tempo dall'esordio della lesione. Come già detto, prima si ha una riduzione del tono muscolare e dei riflessi osteo-tendinei (fase della diaschisi). E' solo dopo giorni o settimane dall'evento ictale che inizia ad emergere la spasticità, generalmente accompagnata dall'aumento dei riflessi osteo-tendinei e spesso dalla comparsa di altri segni positivi della sindrome del motoneurone superiore (la distonia spastica, ad esempio). Rara è l'evenienza di una spasticità precoce, che compare solo poche ore dopo l'*ictus* o il trauma.

L'intervallo temporale tra l'insulto neurologico e la comparsa della spasticità attesta come la spasticità non sia un puro fenomeno di liberazione, dovuto semplicemente al venir meno delle influenze inibitorie rostrali. In tal caso, la spasticità dovrebbe esordire subito in seguito alla lesione, contemporaneamente ai segni negativi della sindrome del motoneurone superiore. L'intervallo temporale tra l'evento acuto e la comparsa della spasticità, invece, suggerisce che essa sia da mettere in relazione alla lenta modificazione, indotta dalla lesione, del funzionamento di alcuni circuiti neurali, in grado di portare, come risultato finale, all'aumento dell'eccitabilità del riflesso da stiramento. La spasticità rappresenterebbe quindi una forma di plasticità del sistema nervoso centrale, intendendo quest'ultima come la capacità del neurone di modificare la propria funzione in reazione a stimoli di vario tipo.

Nel sistema nervoso centrale, la perdita delle afferenze destinate ad un neurone, determina un aumento della sensibilità di quel neurone al neuro-trasmittitore rilasciato dalle afferenze perse o ridotte⁹⁸. Tale fenomeno, noto come ipersensibilità da denervazione, deriva dalla formazione di nuovi recettori post-sinaptici o dalle modificazioni morfologiche dei recettori pre-esistenti. Si ritiene che, nei pazienti affetti da sindrome del motoneurone superiore, l'ipersensibilità da denervazione degli α -motoneuroni possa giocare un ruolo rilevante nella genesi della spasticità. Secondo questa teoria, ormai sostenuta da diverse osservazioni sperimentali, gli α -motoneuroni, privati totalmente o parzialmente dell'input facilitatorio proveniente dalla corteccia motoria, aumenterebbero progressivamente nel tempo l'espressione a livello della loro membrana del recettore per i neuro-trasmittitori utilizzati dalle vie cortico-spinali

(acido glutammico ed acetil-colina, in primo luogo). Tale aumento della densità recettoriale, probabilmente coinvolto nel recupero della forza, renderebbe il motoneurone spinale più eccitabile anche qualora stimolato dalle fibre afferenti fusali (Ia e II), che rilasciano a livello della sua membrana gli stessi neuro-trasmittitori eccitatori utilizzati dalle vie motorie discendenti. Inoltre, dati ottenuti nell'animale suggeriscono che, a seguito di una lesione del motoneurone superiore, gli α -motoneuroni siano in grado di rilasciare localmente fattori di crescita⁹⁹. Questi, promuovendo la crescita locale di inter-neuroni, potrebbero creare le condizioni per la formazione di nuove sinapsi tra questi inter-neuroni, la membrana somatica dei motoneuroni da una parte e le fibre afferenti fusali dall'altra. I nuovi terminali potrebbero occupare lo spazio lasciato vuoto dalla perdita delle fibre discendenti¹⁰⁰. Si arriverebbe così alla formazione di nuove vie riflesse¹⁰¹.

Un altro meccanismo per spiegare l'insorgenza differita della spasticità potrebbe essere rappresentato da un reclutamento progressivamente crescente nel tempo delle vie motorie discendenti a partenza tronco-encefalica (i tratti reticolospinali, vestibolospinali, tettospinali e rubrospinali). Subito dopo la lesione, questi sistemi discendenti parapiramidali non entrerebbero in funzione o lo farebbero solo parzialmente. Sarebbe solo nei giorni e nelle settimane successive che questi sistemi discendenti entrerebbero nel pieno della loro funzione, attivando i motoneuroni spinali nel tentativo di vicariare il fascio cortico-spinale. Le connessioni eccitatorie di queste vie con i motoneuroni spinali sono probabilmente meno selettive di quelle del tratto corticospinale e ciò potrebbe portare ad una eccessiva eccitabilità del motoneurone spinale.

Infine, un meccanismo importante per spiegare l'intervallo temporale tra evento lesivo ed insorgenza della spasticità potrebbe essere la progressiva riduzione della *post-activation depression*, a sua volta dovuta alla prolungata immobilizzazione dell'arto^{89,90}.

Modificazioni dei tessuti molli nella sindrome del motoneurone superiore: ipertono intrinseco

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'immobilizzazione del muscolo in posizione accorciata è in grado di ridurre il numero dei sarcomeri in serie (determinando così l'accorciamento del muscolo)¹⁰² ed aumentare la proporzione del tessuto connettivo del muscolo rispetto alle sue componenti contrattili (fibrosi muscolare)¹⁰³. Questi cambiamenti, che compaiono molto precocemente a seguito di immobilizzazione¹⁰⁴, aumentano la resistenza del muscolo alla mobilizzazione passiva¹⁰⁵ e possono addirittura aumentare la scarica a riposo dei fusi muscolari e la loro sensibilità allo stiramento¹⁰⁶. E' probabile che i muscoli ipostenici dei pazienti con sindrome del motoneurone superiore vadano incontro a simili modificazioni. Pertanto, l'ipertono nei pazienti con sindrome del motoneurone superiore può essere diviso in due componenti: l'ipertono mediato da una esagerazione del riflesso di stiramento, che corrisponde alla spasticità, e l'ipertono dovuto alle modificazioni muscolari, che viene spesso denominato ipertono intrinseco oppure ipertono non riflesso. In ambito clinico è difficile distinguere tra spasticità ed ipertono intrinseco^{108,109} specialmente quando la fibrosi muscolare è presente in assenza di accorciamento muscolare. Misurazioni biomeccaniche combinate a registrazioni EMG possono risultare utili in questo tentativo¹⁹. E' importante ricordare, comunque, che le due componenti dell'ipertono sono intimamente connesse tra loro¹⁰⁶. La ridotta estensibilità muscolare causata dall'ipertono intrinseco potrebbe far sì che le forze di trazione vengano trasmesse ai fusi in modo più efficace², incrementando così la spasticità.

Spasticità e dolore

La spasticità può essere causa diretta del dolore¹⁴. E' stato dimostrato nei soggetti sani che l'allungamento di un muscolo contratto (contrazione eccentrica) può causare la distruzione di alcune fibre muscolari con il rilascio di sostanze in grado di attivare i nocicettori muscolari¹¹⁰. E' probabile che lo stesso processo si verifichi quando il muscolo spastico viene allungato.

Inoltre, la spasticità può essere causa indiretta di dolore. Infatti, la spasticità, la debolezza muscolare e le modificazioni dei tessuti molli alterano la distribuzione del peso corporeo, inducendo uno stress eccessivo su alcune strutture articolari e causando dolore⁶⁰.

Ricordiamo infine che nel paziente con sindrome del motoneurone superiore è frequente la presenza di dolore neuropatico centrale. In questo caso la spasticità si associa al dolore.

La relazione tra la spasticità e il dolore è resa ancora più stretta dal fatto che il dolore aumenta di per sé la spasticità, generando una sorta di circolo vizioso¹⁵.

1.3 Onde d'urto

Generalità

La terapia con onde d'urto extracorporee, Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT), è una tecnica introdotta per la prima volta negli anni '70 per il trattamento delle calcolosi in Urologia. Dagli anni '90, la ESWT è stata introdotta in ambito ortopedico e fisioterapico per il trattamento di varie patologie, tra cui spiccano per importanza la pseudoartrosi e le calcificazioni peri-articolari. Il miglioramento della tecnologia ha poi consentito il suo utilizzo in un campo sempre più vasto di patologie dell'apparato locomotore³³.

A partire dal 2000, la terapia con onde d'urto radiali, Radial Shock Wave Therapy (RSWT), ha affiancato la terapia con onde d'urto focalizzate, ampliando ulteriormente lo spettro delle applicazioni nel trattamento dei tessuti molli quali muscoli, fasce, tendini e legamenti.

Negli ultimi anni un numero sempre più crescente di studi sta indagando la possibilità di utilizzare la terapia con onde d'urto nel trattamento dell'ipertono muscolare.

Caratteristiche Fisiche

Le onde d'urto sono onde di pressione ad alta energia, prodotte da specifici generatori, veicolate attraverso un sistema di trasmissione all'interno del corpo umano. Rispetto ad altre forme di onde artificiali, quali ad esempio gli ultrasuoni, le onde d'urto si differenziano per il raggiungimento di gradienti pressori notevolmente più elevati (nell'ordine di 10- 100 Mpa) e per la rapidità dell'innalzamento pressorio.

Caratteristiche strumentali

La terapia con onde d'urto può utilizzare onde d'urto focali, usualmente denominata nella letteratura internazionale con l'acronimo ESWT (Extracorporeal shock wave therapy) oppure onde d'urto radiali, denominata con l'acronimo RSWT (Radial Shock Wave Therapy). Tra le sorgenti delle onde d'urto (focali o radiali) e l'obiettivo terapeutico viene posta un'interfaccia, cioè

una sacca ripiena di acqua o di gel, che ha la funzione di trasmissione delle onde d'urto, ma anche di regolazione della profondità di penetrazione. La penetranza delle onde d'urto focali arriva fino a 6 centimetri; questa dipende, oltre che dallo spessore dell'interfaccia, anche dall'energia dell'onda d'urto.

Nella ESWT, la pressione viene concentrata in un punto detto fuoco. Esso rappresenta la "zona" terapeutica; è una regione tridimensionale, di forma generalmente ovale, avente un asse maggiore e due assi minori simili. Per l'equivalenza dei due assi minori, spesso il fuoco non viene descritto in termini tridimensionali, ma bidimensionali, cioè lo si rappresenta mediante un'area ellittica, detta spot. Esistono tre tipi di generatori di onde d'urto focali: elettro-idraulico, elettro-magnetico e piezo-elettrico. Il generatore elettro-idraulico è formato da due elettrodi posti all'interno di una camera contenente acqua. L'applicazione di corrente ai due elettrodi provoca l'evaporazione istantanea dell'acqua con formazione di un'onda pressoria; questa viene poi riflessa da un ellissoide sull'obbiettivo terapeutico. Questo generatore è basato su una tecnologia efficiente e relativamente poco costosa; tuttavia, esso presenta diversi svantaggi tecnici rispetto agli altri generatori, primi fra tutti il notevole consumo degli elettrodi e l'impossibilità tecnica di inserire sistemi di puntamento all'interno della fonte terapeutica. Il generatore elettromagnetico è formato da una bobina piatta o cilindrica che, attraversata da corrente, provoca l'espansione di una membrana posta intorno ad essa, tramite l'induzione di un campo magnetico. L'onda d'urto generata viene poi focalizzata verso l'obbiettivo terapeutico. E' possibile l'integrazione di un sistema di puntamento ecografico coassiale, a scapito di una certa perdita di potenza del sistema. Il pregio dei generatori elettro-magnetici è l'estrema modulabilità della potenza erogata. Infine, nel generatore piezoelettrico la sorgente è rappresentata da elementi piezo-ceramici posti su una semisfera. Applicando una tensione elettrica ai cristalli, vengono indotte delle deformazioni meccaniche che generano le onde d'urto. La disposizione degli elementi piezoelettrici su una superficie semisferica consente di focalizzare le onde d'urto secondo angoli di apertura molto ampi, con riduzione dell'energia erogata al di fuori del fuoco; i trasduttori hanno una lunga

durata, assicurando la produzione di onde omogenee per molto tempo. Sono consentiti, infatti, almeno cinque milioni di “colpi” con lo stesso “mosaico” piezoelettrico. L'alloggiamento centrale dell'ecografo è semplice e non comporta alcuna riduzione di potenza. Recentemente questa metodica è stata migliorata dall'introduzione della *stack technology*, cioè dalla disposizione delle celle piezoelettriche su due strati, con riduzione dei volumi ed incremento dell'energia erogata.

Nella RSWT, le onde d'urto radiali vengono generate balisticamente da un sistema pneumatico, che accelera ad alta velocità dentro un tubo metallico un proiettile verso una testina di emissione, trasformando l'energia cinetica del proiettile in impulsi pressori. A differenza delle onde d'urto focali, con questo sistema il fuoco è localizzato sulla testina di emissione e le onde sono diffuse sulla zona bersaglio in maniera radiale (sferica), con rapida dispersione di pressione ed ampio volume di trattamento.

Effetti delle onde d'urto

Gli effetti delle onde d'urto sono di tipo meccanico e si distinguono in effetti diretti ed effetti indiretti. Gli effetti meccanici diretti sono dovuti essenzialmente al picco pressorio positivo dell'onda sonora. Essi si verificano esclusivamente in corrispondenza dell'interfaccia tra tessuti che possiedono un'impedenza diversa, per esempio, tessuti molli e tessuti mineralizzati. Gli effetti indiretti sono invece dovuti al fenomeno della cavitazione, cioè alla formazione di bolle gassose in seno ai tessuti. Queste bolle gassose vanno incontro a rottura (fenomeno della implosione) producendo microgetti d'acqua (*jet streams*) ad alta velocità e grande energia meccanica.

Alcuni studi^{34,35} hanno evidenziato anche effetti biochimici correlati al fenomeno della cavitazione, caratterizzati dalla produzione di radicali liberi e soprattutto di nitrossido di azoto, ad azione citolitica, vasodilatante e neo-angio-genetica.

Azioni biologiche delle onde d'urto

Le azioni biologiche che conseguono agli effetti meccanici delle onde d'urto sono molteplici³⁶. Vengono di seguito elencate le più importanti: 1) disgregazione delle strutture cristalline patologiche (litotripsia); 2) azione osteoinduttiva (utilizzata con successo nelle pseudoartrosi e nei ritardi di consolidazione³⁷⁻⁴³). Tale azione inizia con una fase distruttiva, che determina distacco periostale, micro-fissurazioni della corticale, frammentazione delle trabecole, emorragie subperiostali, ematomi midollari. Segue poi una rigenerazione ossea conseguente all'ambiente precedentemente rivitalizzato e al rilascio di alcuni fattori osteogenici, come ad esempio il fattore proteico BMP (*Bone Morphogenic Protein*). E' bene ricordare che tali effetti avvengono su tessuti sclerotizzati di pseudoartrosi ipertrofiche, in cui si verifica la frammentazione di sequestri ossei o tessuti ossei inerti. Non ha effetto su patologie a carenza di massa ossea su base metabolica, come l'osteoporosi; 3) neoangiogenesi capillare, conseguente alla liberazione di fattori di crescita capillare quali l'ESAF (*Endothelial Stimulating Angiogenic Factor*) liberato dalle cellule endoteliali danneggiate e dai fibroblasti⁴⁴; 4) effetto antiflogistico ed analgesico, mediato dalla produzione di endorfine.

Parametri di trattamento

La *densità di energia* è l'energia rapportata all'area dello spot e si misura in mJ/mm^2 . In base alla densità di energia, si suole suddividere la terapia con onde d'urto in tre livelli: bassa energia ($0,005-0,12 \text{ mJ}/\text{mm}^2$), media energia ($0,12-0,28 \text{ mJ}/\text{mm}^2$) e di alta energia ($0,28-1,5 \text{ mJ}/\text{mm}^2$).

Le onde d'urto radiali sono in grado di produrre solo livelli di energia medio-bassa. Il razionale dell'utilizzo delle onde d'urto radiali nelle patologie inserzionali tendinee, nei trigger points e nei punti dell'agopuntura si basa sul fatto che la maggior parte degli studi in letteratura utilizzano densità di energia medio-basse per il trattamento dei tessuti molli. Inoltre, è stato segnalato che le alte densità di energia possono provocare danni ai tendini e ai tessuti molli in

generale⁴⁵. Infine, nel trattamento delle patologie inserzionali tendinee, alcuni studi hanno evidenziato risultati clinici simili tra la ESWT e la RSWT⁴⁶⁻⁴⁸.

Nel caso in cui le esigenze terapeutiche siano di erogare alta energia oppure di trattare selettivamente i tessuti interessati dalla patologia e non quelli circostanti, allora dovranno essere utilizzate le onde d'urto focalizzate (ESWT).

Le onde d'urto devono essere erogate programmando un determinato *numero di colpi* per seduta, in funzione della patologia e del tessuto da trattare. Per esempio, le patologie flogistiche richiedono un numero relativamente basso di colpi (1000-2000), mentre le pseudoartrosi vengono trattate con un numero maggiore di colpi (>3000).

Per quanto riguarda la frequenza d'emissione, essa è impostabile sino a 8 Hz negli apparecchi di nuova generazione.

Indicazioni terapeutiche della ESWT

La ESWT ha dato ottimi risultati nel trattamento della pseudoartrosi, tanto da diventare un passaggio obbligatorio in tutti i protocolli di trattamento, prima di procedere ad eventuali terapie non conservative. La ESWT viene utilizzata per le pseudoartrosi ipertrofiche ed atrofiche, purchè queste ultime siano state precedentemente stabilizzate. E' necessario trattare per ogni seduta una zona diversa della pseudoartrosi, fino a comprendere almeno due terzi del focolo entro i primi 7-10 giorni. Bisogna completare il primo trattamento entro due settimane, in modo da permettere una consolidazione il più uniforme possibile. La densità di energia erogata è elevata (0,3-1 mJ/mm²), con variazioni significative a seconda del segmento osseo da trattare.

La terapia delle tendinopatie inserzionali calcifiche con ESWT produce spesso un miglioramento della sintomatologia dolorosa e del quadro clinico, cui non corrisponde però l'eliminazione definitiva delle calcificazioni. I protocolli prevedono la somministrazione di tre sedute a cadenza settimanale, con bassa densità di energia e 2000-3000 colpi per seduta.

Anche le tendinopatie inserzionali non calcifiche sono sensibili alla ESWT. Si utilizza una densità di energia bassa, associata a frequenze basse (1-4 Hz),

1000-2000 shots per seduta con cadenza di 1-2 sedute a settimana, per un totale di 3-4 applicazioni. Dopo un mese si può ripetere il trattamento.

Risultati preliminari, ma incoraggianti, sono stati ottenuti nelle rigidità articolari post-traumatiche, nella *induratio penis plastica*, nelle miositi ossificanti, nelle osteocondriti disseccanti e nelle necrosi ossee. E, infine, nel trattamento della spasticità, per il quale si rimanda alla rassegna critica della letteratura.

Indicazioni terapeutiche della RSWT

Il trattamento con la RSWT trova indicazione nel trattamento delle tendinopatie inserzionali, con o senza calcificazioni e nelle sindromi dolorose miofasciali con presenza di punti dolorosi (*trigger points* e *tender points*). Per quanto concerne il trattamento della spasticità, si rimanda alla rassegna critica della letteratura.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Costituiscono controindicazioni all'uso delle onde d'urto la presenza di *pace-maker*, la *terapia anticoagulante* e la vicinanza alla zona da trattare di aree sensibili del corpo quali l'encefalo, il midollo spinale, le gonadi, le cartilagini di accrescimento. Tra gli effetti collaterali ricordiamo l'eventuale formazione di ematomi, petecchie, l'esacerbazioni del dolore, l'analgesia locale. Si tratta di fenomeni reversibili.

1.4 Onde d'urto ed ipertono: rassegna critica della letteratura

Dal 1997, la ESWT è stata considerata utile nel trattamento dell'ipertonia muscolare e della distonia. Più di recente, anche la RSWT è stata utilizzata con successo per trattare l'ipertonia muscolare. In questo capitolo si è voluto presentare una rassegna critica della letteratura, da cui si è partiti per l'elaborazione del nostro studio.

I risultati più consistenti e incoraggianti sono stati ottenuti nel trattamento dei muscoli degli arti inferiori nei pazienti affetti da paralisi cerebrale, sia con la ESWT che con la RSWT, e nei muscoli distali degli arti superiori nei pazienti adulti affetti da stroke, utilizzando la ESWT. Il meccanismo di azione più probabile è un effetto diretto delle onde d'urto sulla fibrosi muscolare e sulle altre componenti non riflesse dell'ipertonia muscolare. In ogni caso, ancora adesso gli effetti biologici delle onde d'urto sull'ipertonia muscolare e la distonia non possono essere chiaramente separati dall'effetto placebo.

Le onde d'urto focali (ESWT) nel trattamento dell'ipertono muscolare dei pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile

Nel 1997, Lohse-Busch e collaboratori hanno pubblicato il primo studio nel quale la ESWT è stata utilizzata per trattare l'ipertono muscolare²⁵. In questo studio pionieristico, non controllato, effettuato in bambini e giovani adulti, sono stati trattati 33 pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile, 1 paziente affetto da tetraparesi acquisita, 1 paziente affetto da ittero neonatale con atetosi ed infine 1 paziente affetto da artrogriposi multipla congenita. La terapia è stata somministrata nei muscoli degli arti inferiori (ischio-crurali, tricipite surale ed ileo-psoas). La terapia è stata erogata, utilizzando una intensità di 0.06 mJ/mm², attraverso un generatore elettro-magnetico (Minilith SL1, Storz Medical AG). Le onde d'urto sono state erogate in un'unica sessione ed ogni muscolo è stato trattato con 500 colpi. I pazienti nei giorni precedenti e successivi alla ESWT sono stati sottoposti a fisio-terapia. Per giudicare il risultato, è stata valutata l'escursione articolare passiva (*range of movement*, ROM) dell'anca, del ginocchio e della caviglia. Dopo le onde d'urto, l'escursione articolare passiva è

aumentata e tale aumento è persistito per almeno 3 settimane. Anche le co-contrazioni, i movimenti involontari patologici e l'atassia sono andate incontro ad una attenuazione dopo il trattamento²⁵.

Più recentemente (2010), Amelio e Manganotti hanno investigato, in uno studio controllato, l'effetto di una singola sessione di ESWT in 12 bambini affetti da paralisi cerebrale infantile, che presentavano un piede equino-varo²⁴. Le onde d'urto (Modulith SLK, Storz Medical AG) sono state erogate sul tricipite surale ipertonico (1500 colpi ciascuno dei tre muscoli, 4500 colpi in totale) utilizzando una densità di energia di 0.03 mJ/mm². Ciascun paziente è stato trattato dapprima con un trattamento placebo, seguito dopo 6 settimane dalla ESWT. Il trattamento placebo è stato applicato con la medesima strumentazione utilizzata per la ESWT e con il medesimo suono, ma senza somministrare le onde d'urto. I pazienti sono stati valutati immediatamente prima e dopo il trattamento, sia placebo che attivo. I pazienti sono stati valutati anche 1, 4 e 12 settimane dopo la ESWT. Non è stato praticato alcun trattamento fisioterapico dopo il trattamento. Le misure di valutazione sono state l'escursione articolare passiva della caviglia (ROM), la valutazione del tono dei muscoli estensori della caviglia (tricipite surale) mediante la scala di Ashworth modificata (MAS) ed una valutazione baropodometrica. Dopo la ESWT, il tono muscolare si è ridotto e l'escursione articolare passiva è aumentata. La valutazione baropodometrica ha rilevato un incremento dell'area della superficie plantare dell'arto trattato. Questi effetti erano ancora presenti 4 settimane dopo il trattamento, ma non erano più presenti 12 settimane dopo. Non si è osservato alcun cambiamento dopo il trattamento placebo. Nessun effetto collaterale è stato messo in evidenza nei pazienti trattati²⁴.

Le onde d'urto radiali (RSWT) nel trattamento dell'ipertono muscolare dei pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile

Nel 2011, Vidal *et al.*¹² hanno valutato l'efficacia di 3 sessioni di RSWT (1 sessione alla settimana; intensità: 2 Bar; 2000 colpi per ciascun muscolo trattato) in 15 pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile. La RSWT è stata erogata

mediante un dispositivo Swiss Dolorclast (EMS- Switzerland). Lo studio si è focalizzato su 40 muscoli ipertonici (flessori di gomito e polso; adduttori dell'anca; soleo e ischiocrurali), che sono stati divisi in 3 gruppi. Nel gruppo I (14 muscoli), la RSWT è stata indirizzata solo sui muscoli ipertonici; nel gruppo II (13 muscoli), la RSWT è stata erogata sui muscoli ipertonici e sui loro antagonisti; nel gruppo III (13 muscoli), una stimolazione placebo è stata applicata sui muscoli ipertonici. Le caratteristiche della stimolazione placebo non sono state specificate. Per valutare l'effetto della terapia, agli arti superiori è stato valutato l'ipertono muscolare misurato con la MAS; per la muscolatura degli arti inferiori, invece, come indice di risultato è stata presa in considerazione l'escursione articolare passiva (ROM). I pazienti sono stati valutati appena prima del trattamento e successivamente: 1, 2 e 3 mesi dopo l'ultima sessione. Una mese dopo la RSWT, i valori della MAS sono diminuiti per i muscoli del gruppo I ed i valori del ROM sono aumentati sia nei muscoli del gruppo I che in quelli del gruppo II. Non è stata trovata alcuna differenza tra i muscoli del gruppo I e quelli del gruppo II e non si è rilevato alcun cambiamento in seguito alla stimolazione placebo. I risultati si sono mantenuti nei 2 mesi successivi all'ultima sessione di RSWT, mentre 3 mesi dopo non erano più presenti. Non è stato riportato alcun effetto collaterale¹².

Nel 2013, Gonkova *et al.* hanno utilizzato una sessione singola di RSWT nel trattamento dei muscoli estensori della caviglia in 25 bambini affetti da paralisi cerebrale infantile (intensità: 1,5 Bar; 1500 colpi per ciascuno dei 3 muscoli che costituiscono il tricipite della sura)¹¹. Sono stati trattati 40 muscoli estensori della caviglia utilizzando un dispositivo BTL-5000 (BTL Columbia, South Carolina, USA). Gli indici di risultato sono stati la valutazione del tono muscolare muscolare (MAS), il ROM e la valutazione baropodometrica. I valori della MAS e del ROM sono stati registrati prima della RSWT, immediatamente dopo la RSWT, 2 settimane e 4 settimane dopo la RSWT. La valutazione baropodometrica è stata effettuata prima e immediatamente dopo la RSWT. Ciascun soggetto è stato trattato prima con la stimolazione placebo e, un mese dopo, con le onde d'urto. Per il trattamento placebo, sono stati interposti dei

cuscinetti tra l'applicatore e la cute del paziente e sono stati erogati 100 colpi con l'intensità più bassa. Dopo la RSWT, non è stato effettuato alcun trattamento fisioterapico nelle successive 4 settimane. I risultati mostrano che la riduzione dei valori della MAS e l'aumento di quelli del ROM si sono presentati subito dopo la RSWT e sono durati 4 settimane. La valutazione baropodometrica ha rilevato un aumento del picco di pressione al di sotto del calcagno e un aumento dell'area di contatto dei piedi dopo RSWT. Non c'è stato alcun effetto con la stimolazione placebo. Gli autori affermano che la RSWT è stata "ben tollerata"; nello studio non è stato riportato nessun altro commento sui possibili effetti collaterali al trattamento¹¹.

La terapia con onde d'urto focali (ESWT) nel trattamento dell'ipertono muscolare nei pazienti con esiti di ictus: studi condotti sull'arto superiore

Nel 2005, Manganotti e Amelio hanno valutato l'effetto di una singola sessione di ESWT in 20 pazienti adulti affetti da spasticità secondaria ad ictus⁴. Si tratta di uno studio controllato con placebo, nel quale ogni paziente è stato dapprima trattato con il placebo e poi, dopo una settimana, con la ESWT. Le onde d'urto sono state erogate sui muscoli flessori del gomito (flessore ulnare e flessore radiale, per un totale di 1500 colpi) e sui muscoli intrinseci della mano (muscoli interossei, per un totale di 3200 colpi), utilizzando una densità di energia di 0.03 mJ/mm² (Modulith SLK, Storz Medical AG). Il trattamento placebo è stato applicato con la medesima strumentazione, ma senza somministrazione di onde d'urto. Gli indici di risultato sono stati il tono dei muscoli flessori del polso e delle dita, valutati per mezzo della MAS, ed il ROM dell'articolazione del polso. Sono state altresì valutate la velocità di conduzione motoria del nervo ulnare e l'onda F, registrata nel muscolo abducente del mignolo. I pazienti sono stati valutati prima della stimolazione placebo, immediatamente dopo il placebo, prima della ESWT (una settimana dopo il placebo) e 1, 4, 12 settimane dopo la ESWT. In aggiunta, è stata registrata l'attività EMG con elettrodo ad ago del muscolo 1° interosseo dorsale 4 settimane dopo il trattamento. La ESWT ha determinato una riduzione dell'ipertono muscolare dei muscoli flessori del polso

per 4 settimane a partire dal trattamento, mentre nei flessori delle dita il tono è risultato ridotto anche all'ultimo controllo (12 settimane dopo il trattamento). Non è stata registrata alcuna modificazione dei parametri elettrofisiologici e nessuna modificazione è stata indotta dalla stimolazione placebo. In nessun paziente si sono manifestati effetti collaterali.

Nel 2013, Troncati e collaboratori, in uno studio non controllato, hanno utilizzato due sessioni di ESWT (una settimana tra la prima e la seconda sessione) per trattare i muscoli ipertonici nell'avambraccio (1600 colpi per ciascun muscolo trattato) ed i muscoli interossei della mano (800 colpi per ogni muscolo) di 12 pazienti adulti colpiti da stroke²⁹. Le onde d'urto sono state applicate sui muscoli dell'avambraccio utilizzando una densità di energia di 0.105 mJ/mm², mentre per la muscolatura intrinseca della mano è stata impiegata una densità di energia di 0.08 mJ/mm² (Modulith SLK, Storz Medical AG). I pazienti sono stati esaminati all'inizio dello studio, immediatamente dopo la ESWT e 1 settimana, 3 mesi e 6 mesi dopo la ESWT. Il tono muscolare è stato valutato utilizzando la MAS; inoltre, sono state utilizzate la Fugl-Meyer Scale (FM) per la valutazione della motilità dell'arto superiore, il ROM e il dolore. Immediatamente dopo il trattamento, il tono muscolare è risultato ridotto, non solo nei muscoli trattati, ma anche nei rotatori esterni della spalla e a livello dei flessori del gomito. Gli effetti sulla MAS e sul ROM sono durati rispettivamente fino a 3 e 6 mesi dopo la ESWT. Nello studio non vengono discussi i possibili effetti collaterali della terapia²⁹.

Lo studio SBOTE (Spasticity treated by **B**otulinum **T**oxin and **E**SWT) è stato concepito per paragonare, in 32 pazienti con esiti di ictus, l'efficacia dei due trattamenti seguenti: tossina botulinica A (BoNT-A) + ESWT *versus* BoNT-A + stimolazione elettrica⁵. La tossina è stata iniettata nel muscolo flessore superficiale delle dita. In 16 pazienti, immediatamente dopo l'iniezione della BoNT-A, la stimolazione elettrica è stata applicata al ventre del muscolo infiltrato per 30 minuti, due volte al giorno, per 5 giorni. Nei restanti 16 pazienti, immediatamente dopo l'iniezione di BoNT-A, la ESWT è stata somministrata una volta al giorno, per 5 giorni. Le onde d'urto sono state somministrate

all'avambraccio (2000 colpi sul ventre del flessore superficiale delle dita e sulla giunzione muscolo-tendinea prossimale) utilizzando una densità di energia di 0.03 mJ/mm^2 (Modulith SLK, Storz Medical AG). Nei pazienti trattati con la ESWT, la riduzione del tono muscolare e del dolore è durata 30 giorni dopo il trattamento, mentre la riduzione della frequenza degli spasmi muscolari era ancora presente 90 giorni dopo il trattamento. I risultati ottenuti nei pazienti trattati con la stimolazione elettrica sono stati caratterizzati da minore entità e durata. Nessuno dei pazienti ha riportato effetti collaterali⁵.

La terapia con onde d'urto focali (ESWT) nel trattamento dell'ipertono muscolare nei pazienti con esiti di ictus: studi condotti sull'arto inferiore

Nel 2013, Moon e collaboratori hanno impiegato la ESWT per trattare l'ipertono dei muscoli estensori della caviglia (tricipite surale) in 30 pazienti affetti da esiti di ictus²⁶. Tre sessioni di ESWT, generate da una sorgente piezoelettrica (Richard Wolf GmbH), sono state erogate sui gastrocnemi mediale e laterale (1500 colpi) utilizzando una densità di energia di 0.089 mJ/mm^2 . Una settimana prima della ESWT, è stata effettuato un singolo trattamento placebo, mediante l'utilizzo del medesimo dispositivo impiegato per la ESWT, evitando però il contatto tra l'erogatore e la cute del paziente. Le misurazioni cliniche di risultato hanno incluso la MAS e il ROM dei muscoli estensori della caviglia. Inoltre, è stata compiuta una valutazione biomeccanica dell'ipertonia muscolare utilizzando un dinamometro isocinetico. Il trattamento placebo non ha indotto alcun cambiamento dei parametri considerati. Invece, immediatamente e 1 settimana dopo le onde d'urto, è stato registrata una riduzione dell'ipertono, non più presente però 4 settimane dopo²⁶.

Molto recentemente (2014), Santamato e collaboratori hanno applicato, in uno studio non controllato, una singola sessione di ESWT per trattare i muscoli estensori della caviglia ipertonici in 23 pazienti adulti colpiti da esiti di ictus²⁷. Le onde d'urto sono state erogate con una densità di energia di 0.10 mJ/mm^2 attraverso un dispositivo EvoTron RFL0300 (Sanuwave AG). Un numero di 1500 colpi è stato impiegato per trattare ciascun muscolo gastrocnemio ed il

muscolo soleo. Ogni paziente è stato valutato all'inizio dello studio, immediatamente dopo la seduta di ESWT e 30 giorni dopo. Nessun trattamento fisioterapico è stato effettuato durante lo studio. Per valutare il risultato, sono stati utilizzati la MAS ed il ROM. All'inizio, i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione ultrasonografica dei muscoli estensori della caviglia e l'ecogenicità muscolare è stata misurata utilizzando la scala di Heckmatt. Immediatamente dopo il trattamento, c'è stata una diminuzione del punteggio MAS e un aumento del ROM. Questi risultati si sono mantenuti 30 giorni dopo solo in quei pazienti con un livello di ecogenicità di I, II, III della scala di Heckmatt. Sono stati riportati blandi effetti collaterali, della durata di pochi giorni, tra cui dolore in 5 soggetti e debolezza locale in 2 soggetti. Questo studio suggerisce che la ESWT non produce effetti a lungo termine quando il tessuto muscolare è atrofico e sostituito da tessuto lipidico e fibrotico²⁷.

La terapia con onde d'urto radiali (RSWT) nel trattamento dell'ipertono muscolare nei pazienti con esiti di ictus: uno studio condotto sull'arto superiore

Nel 2013, Kim e collaboratori hanno utilizzato in uno studio non controllato 5 sessioni di RSWT (1 sessione ogni 2 o 3 giorni; intensità: 1,6 Bar; 3000 colpi per seduta) nel trattamento del muscolo sottoscapolare in 57 pazienti colpiti da stroke¹³. È stato utilizzato un dispositivo Masterplus MP 200 (Storz Medical AG, Tagerwillen, Switzerland). Gli indici di risultato sono stati il ROM nella rotazione esterna della spalla e l'ipertono dei muscoli rotatori esterni della spalla (MAS). I pazienti sono stati valutati all'inizio di ogni sessione (5 volte) e una volta a settimana dopo l'ultima sessione per un totale di 6 settimane (6 volte). Durante il periodo dello studio, i pazienti hanno ricevuto trattamenti fisioterapici. Durante le 5 sessioni di RSWT e nelle successive 4 settimane, gli autori hanno notato una riduzione dell'ipertono. Gli effetti hanno iniziato a scemare 4 settimane dopo l'ultima sessione. Non è stato evidenziato alcun effetto collaterale durante il periodo dello studio¹³.

La terapia con onde d'urto focali (ESWT) nel trattamento della distonia

Trompetto e collaboratori hanno impiegato, in uno studio controllato con placebo, la ESWT nel trattamento della distonia in un piccolo gruppo di soggetti: 3 pazienti con distonia secondaria a lesione dei gangli della base e 3 pazienti con crampo dello scrivano³⁰. Le onde d'urto sono state erogate in 4 sessioni a cadenza settimanale, utilizzando una densità di energia di 0.03 mJ/mm² (Modulith SLK, Storz Medical AG). Nei pazienti con distonia secondaria, i muscoli responsabili dei movimenti distonici sono stati identificati e trattati (800 colpi per i muscoli intrinseci della mano e 2000 colpi per i muscoli flessori ed estensori nell'avambraccio. Nei 3 soggetti con il crampo dello scrivano, la ESWT è stata uniformemente distribuita sulle superfici volare (3000 shots) e dorsale (3000 shots) dell'avambraccio. Nei soggetti con distonia secondaria, le misure di risultato sono state la Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) e una scala di intensità del dolore in 4 punti. Nei soggetti con il crampo dello scrivano è stata utilizzata la Arm Dystonia Disability Scale (ADDS). E' stata fatta una valutazione clinica prima del trattamento, immediatamente dopo ogni sessione e 1, 2 mesi dopo l'ultima sessione. Mentre il trattamento placebo ha lasciato immutati i valori clinici in tutti i soggetti, dopo la ESWT i 3 pazienti con distonia secondaria hanno mostrato un marcato miglioramento sia della distonia che del dolore, con una durata di almeno un mese dall'ultima sessione. Nei 3 pazienti con il crampo dello scrivano, il miglioramento conseguente alla ESWT è stato di minore entità, risultando efficace solo in 2 soggetti. In nessun soggetto sono stati riscontrati effetti collaterali³⁰.

Studi neurofisiologici tesi ad investigare il meccanismo d'azione delle onde d'urto

Nel 2011, Sohn e collaboratori.²⁸ hanno utilizzato una singola seduta di ESWT (Evotron, SwiTech Medial AG), indirizzata al muscolo gastrocnemio mediale (1500 shots), in 10 pazienti adulti affetti da emiplegia post-stroke con ipertonìa ai muscoli estensori della caviglia (tricipite surale), con una densità di energia fissata a 0.1 mJ/mm². I soggetti sono stati esaminati prima e immediatamente

dopo il trattamento. La misurazione clinica di *outcome* è stata la MAS. Per studiare l'eccitabilità spinale, sono state registrate l'onda F del muscolo abducente dell'alluce ed il riflesso-H registrato nel muscolo soleo. Dopo il trattamento, i punteggi della MAS si erano ridotti. Il trattamento aveva generato una lieve sintomatologia dolorosa. Non si è evidenziata alcuna modificazione dell'eccitabilità spinale²⁸.

In un gruppo di 10 soggetti sani, Manganotti *et al.*³¹ hanno investigato gli effetti sulla conduzione nervosa periferica e sull'eccitabilità cortico-spinale motoria, valutata con la stimolazione magnetica transcranica, indotti da una singola sessione di ESWT applicata al muscolo abducente del dito mignolo di destra (1600 colpi, densità di energia 0.03 mJ/mm², generatore Modulith SLK-Storz Medical AG). I soggetti sono stati valutati prima della ESWT e dopo (immediatamente dopo, 15 e 30 minuti dopo). Non è stata trovata nessuna modificazione dei parametri investigati³¹.

Efficacia e sicurezza delle onde d'urto: considerazioni conclusive

I 4 studi sui pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile (2 studi^{24,25} con la ESWT e 2 studi^{11,12} con la RSWT) hanno mostrato senza dubbio risultati rilevanti. In tutti gli studi, il trattamento è stato applicato ai muscoli degli arti inferiori. Solo in uno studio¹², le onde d'urto sono state anche applicate alla muscolatura degli arti superiori. In questi 4 studi l'ipertono, valutato clinicamente, è risultato diminuito per almeno 3 settimane dopo il trattamento. In 2 studi è stato valutato l'intero decorso temporale degli effetti delle onde d'urto, stabilendo che dopo 3 mesi dal trattamento i benefici non erano più statisticamente significativi^{24,12}. Considerati nell'insieme, questi studi dimostrano che la riduzione del tono muscolare dopo le onde d'urto nei pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile persiste per più di 3 settimane e dura meno di 3 mesi. Risultati rilevanti sono stati anche prodotti dai 3 studi nei quali la ESWT è stata impiegata per il trattamento dell'ipertono dell'arto superiore nei pazienti adulti affetti da esiti di ictus^{4,5,29}. Le onde d'urto sono state focalizzate nei muscoli flessori nell'avambraccio e nei muscoli intrinseci della mano. La riduzione del

tono muscolare è stata messa in evidenza 3 mesi^{4,5} e addirittura 6 mesi²⁹ dopo la fine del trattamento.

Meno positivi sono stati i risultati ottenuti nei 2 studi, nei quali la ESWT è stata applicata ai muscoli degli arti inferiori nei pazienti adulti affetti da esiti di ictus^{26,27}. Lo studio controllato, in più sessioni, di Moon e collaboratori è stato l'unico studio sul trattamento dell'ipertonia con le onde d'urto, nel quale il tono muscolare sia stato misurato non solo clinicamente, ma anche attraverso una valutazione biomeccanica. La riduzione dell'ipertonia muscolare è durata solo 1 settimana dopo il trattamento; 4 settimane dopo la ESWT, l'effetto non era significativo²⁶. Nell'altro studio, una singola seduta di ESWT ha prodotto una riduzione dell'ipertonia muscolare nelle 4 settimane successive al trattamento solo in quei pazienti che non presentavano una marcata fibrosi della muscolatura²⁷.

In nessuno studio si sono osservati effetti collaterali degni di nota. Sono stati riportati alcuni casi di effetti indesiderati blandi e di breve durata: dolore, debolezza locale, ematomi e petecchie di piccole dimensioni^{12,27}.

2 Materiali e metodi

2.1 Criteri di inclusione

I pazienti sono stati arruolati presso il Dipartimento di Neurologia dell'Università degli Studi di Genova, in accordo con i seguenti criteri: 1) SM diagnosticata secondo i criteri di McDonald's¹²¹, con un punteggio maggiore di 4 alla Kurtzke Extended Disability Status Scale (EDSS); 2) ipertono dei muscoli estensori della caviglia (tricipite surale), con un punteggio tra 1 e 4 alla MAS; 3) dolore durante la mobilizzazione della caviglia che sia risultato maggiore di 4 alla Visual Analogue Scale (VAS) per il dolore; 4) nessuna ricaduta e nessuna somministrazione di corticosteroidi e tossina botulinica negli ultimi 6 mesi.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale.

Un totale di 120 soggetti (68 donne) sono stati valutati per l'idoneità all'inclusione nello studio. Alla fine della valutazione, 68 soggetti (40 donne; età media \pm DS: 51,4 \pm 12,2) hanno soddisfatto i criteri di inclusione e hanno partecipato allo studio.

2.2 Indicatori di risultato (*outcome measures*)

Indicatore principale di risultato (*outcome* primario): dolore all'arto inferiore (quello sottoposto al trattamento). Il dolore è stato misurato utilizzando la VAS per il dolore.

Indicatore secondario di risultato (*outcome* secondario): tono muscolare degli estensori della caviglia (tricipite surale), misurato in posizione supina mediante la MAS. Per adattare la modificazione "1+" all'analisi numerica, il grado 1 è stato registrato come 1 ed il grado 1+ come 1,5.

Altri parametri analizzati: forza del muscolo tricipite della sura e velocità del cammino. La forza muscolare è stata misurata utilizzando il *Medical Research Council* (MRC) per la forza. La velocità del cammino è stata rilevata tramite il 10-meter walking test (10-MWT).

2.3 Studio elettrofisiologico

Questa valutazione è stata effettuata per investigare l'effetto della RSWT sull'eccitabilità del riflesso da stiramento.

I soggetti sono stati testati mentre si trovavano sdraiati su un lettino, completamente rilassati in posizione prona. Il nervo tibiale posteriore è stato stimolato posizionando un elettrodo bipolare sulla cute del cavo popliteo. Impulsi rettangolari della durata di 2 ms sono stati somministrati mediante uno stimolatore a corrente costante (modello DS7A; Digitimer, UK). L'attività elettrica muscolare è stata registrata attraverso un elettrodo bipolare di superficie preamplificato (TSD150B; Biopac Systems Inc, USA) posizionato sopra il muscolo soleo, 3 cm al di sotto dell'inserzione dei gastrocnemi. Le ampiezze dell'onda-M e del riflesso-H sono state misurate picco a picco mediante un software apposito (Biopac System Inc, USA).

All'inizio della seduta di registrazione, per ogni soggetto, si è provveduto a determinare la curva di reclutamento del riflesso-H, utilizzando la frequenza di stimolazione di 0.1Hz. Sono state determinate le intensità di stimolazione elettrica in grado di elicitar il riflesso-H di maggiore ampiezza detto riflesso-H massimale (H-max) e quelle necessarie per ottenere una risposta M massimale (M-max), cioè non più incrementabile all'aumentare dell'intensità di stimolazione. E' stato quindi calcolato il rapporto H-max/M-max, indice dell'eccitabilità del pool motoneuronale. E' stata quindi impostata l'intensità di stimolazione minima in grado di elicitar un riflesso-H caratterizzato da un ampiezza pari alla metà di quella di H-max. Utilizzando questa intensità di stimolazione, sono stati registrati 20 riflessi H a 0,1 Hz. Alcuni secondi dopo, sono stati registrati altri 20 riflessi-H alla frequenza di 1Hz. Per calcolare la *postactivation depression*, è stato calcolato in ciascun soggetto il rapporto tra l'ampiezza media dei riflessi evocati ad 1Hz e l'ampiezza media dei riflessi evocati a 0.1 Hz (rapporto 1 Hz/0.1 Hz): maggiore è il rapporto 1 Hz/0.1 Hz, minore risulta la *postactivation depression*.

2.4 Radial shock wave therapy (RSWT)

E' stato utilizzato il dispositivo BTL-6000 SWT Topline Unit (BTL Italy).

I pazienti sono stati trattati monolateralmente. Nei casi in cui entrambi i lati soddisfacevano i criteri di inclusione (ipertonia dei muscoli estensori della caviglia associata a dolore alla mobilizzazione della caviglia), il trattamento è stato effettuato nel lato più dolorabile.

Sono state somministrate 4 sessioni di trattamento, con una settimana di intervallo tra una sessione e l'altra. Durante ogni sessione, sono stati somministrati 2000 colpi nei muscoli estensori della caviglia, compreso il tendine d'Achille, così distribuiti: 600 colpi per ogni muscolo gastrocnemio; 600 colpi per il muscolo soleo; 200 colpi per il tendine d'Achille. La frequenza utilizzata è stata di 4Hz, con una pressione di 1.5Bar. Il trattamento non è risultato doloroso.

2.5 Trattamento placebo

Nella corso del trattamento placebo, si è impedito che le onde d'urto raggiungessero i muscoli bersaglio grazie ad un sottile cuscino di gommapiuma posto sull'applicatore metallico.

2.6 Struttura generale dello studio

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con onde d'urto oppure al trattamento placebo. Nessun trattamento fisioterapico è stato effettuato durante il periodo dello studio.

La valutazione è stata eseguita: subito prima della sessione iniziale di trattamento (**T0**); una settimana dopo la prima sessione (subito prima della seconda) (**T1**); 1 settimana (**T2**) e 4 settimane (**T3**) dopo l'ultima sessione.

Lo studio del riflesso-H, effettuato solo nei soggetti trattati con la RSWT, è stata condotto 2 settimane prima di T0 e a T2. I risultati ottenuti prima del trattamento sono stati confrontati con quelli ottenuti in un gruppo di 40 soggetti sani di pari età.

2.7 Analisi statistica

A **T0**, le differenze tra i due gruppi sono state analizzate attraverso un t-test per dati non appaiati (età) e mediante il Mann-Whitney U test (punteggi di EDSS, MAS, VAS, 10-MWT e scala MRC per la forza muscolare).

Le differenze tra gli indicatori di risultato (punteggi di MAS, VAS, 10-MWT e scala MRC per la forza muscolare) ottenuti a **T0** e quelli ottenuti dopo il trattamento (**T1-T2-T3**) sono stati analizzati con il test di Wilcoxon.

I parametri del riflesso-H (H-max/M-max e 1Hz/0.1Hz) ottenuti nei pazienti prima del trattamento sono stati paragonati con quelli ottenuti a **T2** utilizzando il t-test per dati appaiati. I parametri del riflesso-H ottenuti nei pazienti prima del trattamento sono stati paragonati a quelli ottenuti nei soggetti sani utilizzando il t-test per dati non appaiati.

Il livello di significatività statistica è stato posto per $p < 0.05$.

Tutti i dati sono stati riportati come valore medio \pm deviazione standard (DS).

3 Risultati

La RSWT è stata somministrata a 34 soggetti; gli altri 34 soggetti hanno ricevuto il trattamento placebo. La tabella 1 e la tabella 2 riportano le caratteristiche demografiche e cliniche pre-trattamento (**T0**) dei 68 soggetti arruolati nello studio. Prima del trattamento (**T0**), l'analisi statistica non ha evidenziato alcuna differenza, tra i soggetti trattati con RSWT e quelli trattati con placebo, per quanto riguarda l'età, i punteggi della EDSS e quelli dei parametri indicatori del risultato (VAS per il dolore, MAS, MRC per la forza e 10-MWT).

Tabella 1. Dati demografici e clinici dei pazienti prima del trattamento (T0)

	Subjects treated with RSWT	Subjects treated with placebo
Age, years, mean±SD	51.74±11.29	51.00±13.17
Gender, M/F, n	14/20	16/18
Treated side, R/L, n	16/18	16/18
EDSS, mean±SD	6.60±0.78	6.15±1.23

La tabella 2 mostra i punteggi dei vari indicatori di risultato ottenuti ai controlli effettuati prima del trattamento (**T0**), una settimana dopo la prima sessione di trattamento (**T1**), una settimana (**T2**) e 4 settimane (**T3**) dopo l'ultima sessione di trattamento. Dopo la RSWT, i punteggi VAS sono risultati diminuiti in tutte le valutazioni di controllo, raggiungendo il valore minimo a **T2**, quando l'85% dei soggetti ha presentato una diminuzione di almeno 1 punto del punteggio della VAS. I valori della MAS sono risultati diminuiti solo a **T2**, mentre non sono state osservate modificazioni significative dei punteggi della scala MRC per la forza e del 10-MWT. Nessun cambiamento è stato evidenziato dopo il trattamento placebo.

Tabella 2. Andamento temporale degli indici di risultato (VAS, MAS, 10-MWT and MRC)

	VAS (mean±SD)	MAS mean±SD	MRC for muscle strength mean±SD	10-MWT mean±SD
Subjects treated with RSWT				
T0	6.49±1.60	2.68±0.77	1.88±1.14	34.17±12.68
T1	5.22±1.53 (p<0.0001)	2.62±0.74 (p=1)	1.94±1.15 (p=1)	33.14±12.79 (p=0.7)
T2	3.44±2.07 (p<0.0001)	1.90±0.98 (p<0.0001)	1.99±1.14 (p=0.1)	32.25±12.16 (p=0.07)
T3	5.21±1.80 (p=0.0004)	2.56±0.92 (p=0.2)	1.87±1.14 (p=1)	33.05±12.74 (p=0.3)
Subjects treated with placebo				
T0	6.15±1.23	2.56±0.99	2.12±0.98	39.11±14.91
T1	5.62±1.26 (p=0.08)	2.50±1.05 (p=0.4)	2.15±0.74 (p=1.0)	39.63±13.67 (p=0.8)
T2	5.68±1.49 (p=0.2)	2.44±1.05 (p=0.2)	2.18±0.67 (p=0.8)	39.81±14.30 (p=0.8)
T3	5.68±1.30 (p=0.2)	2.47±1.08 (p=0.3)	2.18±0.80 (p=0.8)	40.37±14.39 (p=0.7)

La tabella 3 mostra i risultati dello studio elettrofisiologico, condotto con il riflesso-H, ottenuti nei pazienti trattati con RSWT e in 40 soggetti sani di pari età (età media ± SD: 56,44 ± 15,12 anni). I rapporti H-max/M-max e 1 Hz/0.1 Hz ottenuti nei pazienti al controllo iniziale (2 settimane prima di **T0**) sono risultati significativamente più alti di quelli ottenuti nel gruppo di controllo, confermando l'iper-eccitabilità del riflesso da stiramento e la diminuzione della *postactivation depression* nei muscoli ipertonici dei pazienti affetti da sindrome del motoneurone superiore. Nel gruppo dei pazienti, nessuna differenza è stata evidenziata tra i valori di partenza e quelli ottenuti a **T2**.

Tabella 3. Studio neurofisiologico

	H-max/M-max ratio	1Hz/0.1Hz ratio
Patients at baseline	0.57±0.26	0.62±0.22
Patients at T2	0.56±0.24 (p>0.05)	0.59±0.13 (p>0.05)
Healthy subjects	0.30±0.14 (p=0.000002)	0.47±0.18 (p=0.005)

4 Discussione

Il principale risultato di questo studio, condotto in un gruppo di pazienti affetti da SM con ipertonìa dei muscoli estensori della caviglia e dolore alla mobilizzazione della caviglia, è stato che le quattro sessioni di RSWT hanno indotto una significativa riduzione del dolore. Il culmine di tale effetto è stato registrato una settimana dopo l'ultima sessione di trattamento (**T2**). La riduzione del dolore è stata evidenziata anche una settimana dopo la prima sessione (**T1**) e quattro settimane dopo l'ultima (**T3**). Nel momento di massima riduzione del dolore (**T2**), è stata documentata anche una riduzione del tono muscolare. La RSWT non ha avuto alcuna influenza sulla forza muscolare e sulla velocità del cammino (10-MWT). Nessun effetto è stato evidenziato dopo il trattamento placebo.

Il dolore, sia esso nocicettivo oppure neuropatico, è un sintomo estremamente comune nei soggetti affetti da SM¹²². Nei pazienti arruolati nel nostro studio, il dolore era esacerbato dalla mobilizzazione della caviglia. Nella maggioranza dei casi, il dolore nella regione della caviglia, per essendo esasperato nel corso della sua mobilizzazione, era già presente spontaneamente. Solo in alcuni soggetti il dolore era presente solo durante la mobilizzazione della caviglia. Questa dipendenza del dolore dalla mobilizzazione della caviglia, pur non escludendo la presenza di una componente neuropatica, per lo meno suggerisce una sua natura principalmente nocicettiva.

Si ritiene che la spasticità possa essere la causa diretta del dolore nei pazienti affetti da SM¹⁴. Nei soggetti sani è stato dimostrato come l'allungamento di un muscolo contratto (contrazione eccentrica) possa causare la distruzione di alcune fibre muscolari e determinare il rilascio di sostanze in grado di attivare i nocicettori muscolari¹²³. E' probabile che un fenomeno simile accada anche quando un muscolo spastico viene sottoposto ad allungamento.

Detto questo, è però opportuno sottolineare che, nei pazienti con sindrome del motoneurone superiore, l'ipostenia, la spasticità e gli altri fenomeni positivi e negativi sono in grado spesso di alterare la distribuzione del peso corporeo,

determinando uno stress eccessivo sulle strutture articolari e causando una cascata di eventi che porta al dolore⁶⁰. Quindi la spasticità può essere indirettamente causa del dolore attraverso l'alterazione della distribuzione del peso corporeo.

La lesione responsabile della sindrome del motoneurone superiore può anche determinare la comparsa di dolore neurogeno (dolore neurogeno centrale). In questo caso, il dolore non è causato dalla spasticità, ma è presente insieme alla spasticità essendo entrambi causati dalla stessa lesione.

Pertanto, la spasticità può essere causa diretta e causa indiretta del dolore; essa può anche essere presente insieme al dolore, senza un nesso causale. Infine, il dolore può comportarsi come una spina irritativa in grado di esacerbare la spasticità, creando una sorta di circolo vizioso.

In questo scenario complesso, riteniamo che la riduzione del tono muscolare dopo la RSWT abbia giocato un ruolo solo parziale (sempre che un ruolo lo abbia avuto!) nella diminuzione del dolore riferita dai pazienti. Ciò risulta chiaro quando si mette a confronto l'andamento temporale dei due fenomeni. La riduzione del dolore è stata osservata una settimana dopo la prima sessione (**T1**) e 4 settimane dopo l'ultima sessione (**T3**), quando non è stato riscontrato alcun effetto significativo sul tono muscolare.

Pertanto, noi riteniamo che la riduzione del dolore sia stata in gran parte dovuta all'azione delle onde d'urto sui nocicettori. Nonostante la riduzione del dolore sia il risultato principale della RSWT, il meccanismo anti-nocicettivo delle onde d'urto è ancora sconosciuto. Ci sono solo molte ipotesi. Si pensa che meccanismi fondamentali siano la produzione di ossido nitrico¹²⁴, l'inibizione delle citochine¹²⁵ e la modulazione dei peptidi coinvolti nella nocicezione¹²⁶.

Mentre i risultati osservati sul dolore sono in linea con la letteratura, quelli sul tono muscolare non rispecchiano le osservazioni precedenti. In effetti, l'azione sul tono da noi riportata è stata meno duratura di quelle precedentemente riportate¹¹⁻¹³. Una settimana dopo la prima sessione di RSWT, non si è riscontrato alcun effetto (**T1**); il tono muscolare è risultato diminuito una settimana dopo l'ultima sessione (**T2**), ma tale effetto non è stato più osservato all'ultimo

controllo (**T3**). Sugeriamo che la discrepanza tra i nostri risultati e quelli precedenti sia probabilmente da attribuirsi all'età dei pazienti, alla durata della malattia e alla sede della lesione responsabile della spasticità.

Per quanto riguarda i possibili meccanismi della riduzione del tono muscolare dopo le onde d'urto, la riduzione del dolore è un candidato possibile. E' ben noto che il dolore di per sé possa contribuire ad incrementare il tono muscolare¹⁵. Di conseguenza, il trattamento del dolore può ridurre il tono muscolare. Nel presente studio, la riduzione del tono muscolare è stata rilevata solo quando l'effetto sul dolore aveva raggiunto il suo picco (**T2**), suggerendo che la riduzione del dolore debba superare una certa soglia per determinare i suoi effetti sul tono muscolare.

Un altro meccanismo potrebbe essere l'effetto della RSWT sulla fibrosi muscolare e sulle altre componenti non riflesse dell'ipertono muscolare¹¹. Questo è stato il meccanismo inizialmente suggerito per spiegare la riduzione del tono muscolare indotta dalla ESWT^{4,30}. Attraverso la sua azione sull'ipertono intrinseco, comunque, la RSWT potrebbe anche ridurre la spasticità. Infatti, la ridotta estensibilità del muscolo, dovuta all'aumento della componente fibrosa e alla perdita di sarcomeri in serie, fa sì che ogni forza in grado di allungare il muscolo venga trasmessa più efficacemente ai fusi muscolari. In questa situazione, un'abnorme scarica del fuso in risposta allo stiramento del muscolo potrebbe portare ad un riflesso da stiramento aumentato². Pertanto, la riduzione dell'ipertono intrinseco può modificare l'eccitabilità dei fusi muscolari, determinando così una riduzione della spasticità.

Un terzo meccanismo d'azione, in grado di spiegare gli effetti della RSWT sul tono muscolare, potrebbe essere rappresentato dalla modificazione dell'eccitabilità dei circuiti spinali che mediano il riflesso da stiramento. Infatti, è stato dimostrato come gli stimoli meccanici che agiscono sui muscoli e sui tendini possano diminuire l'eccitabilità spinale¹²⁷ ed indurre un effetto di lunga durata sulla spasticità¹²⁸.

Per valutare questa possibilità, è stata misurata l'eccitabilità del riflesso di stiramento utilizzando il riflesso-H in tutti i pazienti trattati con la RSWT e in un gruppo di controllo di 40 soggetti comparabili per età. Nello specifico, si è

investigato il rapporto H-max/M-max, che è considerato un indice di spasticità⁹⁷. Inoltre, abbiamo valutato la *postactivation depression*, cioè l'inibizione del riflesso-H indotta da una precedente stimolazione condizionante in grado di attivare le afferenze che mediano lo stesso riflesso H¹²⁹. La *postactivation depression* è stata esaminata valutando la depressione del riflesso-H, elicitato nel muscolo soleo, indotta dall'aumento della frequenza di stimolazione⁹⁷. Si è deciso di investigare la PD perché è strettamente correlata con la gravità della spasticità ed è stata utilizzata per la valutazione longitudinale della spasticità^{89,97}.

In linea con i dati della letteratura, il rapporto H-max/M-max è risultato maggiore e la *postactivation depression* è risultata minore nei pazienti rispetto al gruppo dei soggetti sani. Nei pazienti affetti da SM trattati con RSWT, questi parametri sono rimasti stabili 1 settimana dopo l'ultima sessione di RSWT (T2), quando il tono muscolare è risultato diminuito. I nostri dati, di conseguenza, non supportavano l'ipotesi di un'azione della RSWT sull'eccitabilità dei circuiti spinali responsabili del riflesso da stiramento e confermavano i risultati che sono stati precedentemente ottenuti dopo ESWT nei pazienti affetti da stroke^{4,28}. L'assenza di effetti della RSWT sull'eccitabilità spinale è a sostegno dell'idea che la terapia con onde d'urto agisca sulla componente non riflessa dell'ipertono, per esempio sulla fibrosi muscolare.

Dopo la RSWT non si è osservato alcun effetto collaterale. In particolare, la RSWT non ha indotto debolezza nei muscoli trattati, a conferma dei risultati precedenti ottenuti sia con la ESWT^{4,5,25,26,28,29} che con la RSWT^{11,13}.

Bibliografia

1. Sheean G., "The pathophysiology of spasticity", *Eur J Neurol*, vol 9, pp. 53-61, 2002.
2. Gracies J., "Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes", *Muscle Nerve*, vol. 31, pp. 535-551, 2005.
3. Wang C., "Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders", *J Orthop Surg Res*, vol. 7, p. 11, 2012.
4. Manganotti P. and Amelio E., "Long-term effect of shock wave therapy on upper limb hypertonia in patients affected by stroke", *Stroke*, vol. 36, pp. 1967-1971, 2005.
5. Santamato A. *et al.*, "SBOTE study: extracorporeal shock wave therapy versus electrical stimulation after botulinum toxin type a injection for post-stroke spasticity-a prospective randomized trial", *Ultrasound Med Biol*, vol. 39, pp. 283-291, 2013.
6. Cleveland R. O. *et al.*, "Acoustic field of a ballistic shock wave therapy device", *Ultrasound Med Biol*, vol. 33, pp. 1327-1335, 2007.
7. Schmitz C. *et al.*, "Treatment of chronic plantar fasciopathy with extracorporeal shock waves (review)", *J Orthop Surg Res*, vol. 8, p. 31, 2013.
8. Rompe J. D. *et al.*, "Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for medial tibial stress syndrome", *Am J Sports Med*, vol. 38, pp. 125-132, 2010.
9. Ilieva E. M. *et al.*, "Radial shock wave therapy in patients with lateral epicondylitis", *Folia Med (Plovdiv)*, vol. 54, pp. 35-41, 2012.
10. Rompe J. D. *et al.*, "Shock wave therapy for chronic plantar fasciopathy", *Br Med Bull*, vol. 81-82, pp. 183-208, 2007.
11. Gonkova M. I. *et al.*, "Effect of radial shock wave therapy on muscle spasticity in children with cerebral palsy", *Int J Rehabil Res*, vol. 36, pp. 284-290, 2013.

12. Vidal X. *et al.*, “Radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) in the treatment of spasticity in cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial” *NeuroRehabilitation*, vol. 29, pp. 413-419, 2011
13. Kim Y. W. *et al.*, “Usefulness of radial extracorporeal shock wave therapy for the spasticity of the subscapularis in patients with stroke: a pilot study”, *Chin Med J (Engl)*, vol. 126, pp. 4638-4643, 2013.
14. Truini A. *et al.*, “A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis”, *J Neurol*; vol. 260, pp. 351-367, 2013.
15. Ward A. B., Kadies M., “The management of pain in spasticity”, *Disabil Rehabil*, vol. 24, pp. 443-453, 2002;
16. Lance J. W., “‘Symposium synopsis’, in Spasticity: Disordered Motor Control”, R. G. Feldman, R. R. Young and W. P. Koella (Eds.), pp. 485-494, 1980.
17. Marcotte T. D. *et al.*, “The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis”, *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 89, pp. 1753-1758, 2008.
18. Dietz V., Berger W., “Normal and impaired regulation of muscle stiffness in gait: a new hypothesis about muscle hypertonia”, *Exp Neurol*, vol. 79, pp. 680-687, 1983.
19. Biering-Sørensen F. *et al.*, “Spasticity-assessment: a review”, *Spinal Cord*, vol. 44, pp. 708-722, 2006.
20. Fahn S. *et al.*, “Classification of dystonia”, *Adv Neurol*, vol. 78, pp. 1-10, 1998.
21. Trompetto C. *et al.*, “Investigation of paroxysmal dystonia in a patient with multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study”, *Clin Neurophysiol*, vol. 119, pp. 63-70, 2008.
22. Trompetto C. *et al.*, “Corticospinal excitability in patients with secondary dystonia due to focal lesions of the basal ganglia and thalamus”, *Clin Neurophysiol*, vol. 123, pp. 808-814, 2012.

23. Trompetto C *et al.*, “Bilateral impairment of intracortical inhibition in delayed-onset posthemiplegic dystonia: pathophysiological implications”, *Clin Neurophysiol*, vol. 117, pp. 1312-1318, 2006.
24. Amelio E., Manganotti P., “Effect of shock wave stimulation on hypertonic plantar flexor muscles in patients with cerebral palsy: a placebo-controlled study”, *J Rehabil Med*, vol. 42, pp. 339-343, 2010.
25. Lohse-Busch H. *et al.*, “A pilot investigation into the effects of extracorporeal shock waves on muscular dysfunction in children with spastic movement disorders”, *Schmerz*, vol. 11, pp. 108-112, 1997.
26. Moon S. W. *et al.*, “The effect of extracorporeal shock wave therapy on lower limb spasticity in subacute stroke patients”, *Ann Rehabil Med*, vol. 37, pp. 461-470, 2013.
27. A. Santamato *et al.*, “Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of poststroke plantar-flexor muscles spasticity: a prospective open-label study”, *Top Stroke Rehabil*, vol. 21 Suppl 1, pp. 517-24, 2014.
28. Sohn M. K. *et al.*, “Spasticity and electrophysiologic changes after extracorporeal shock wave therapy on gastrocnemius”, *Ann Rehabil Med*, vol. 35, pp. 599-604, 2011.
29. Troncati F. *et al.*, “Extracorporeal Shock Wave Therapy reduces upper limb spasticity and improves motricity in patients with chronic hemiplegia: a case series”, *NeuroRehabilitation*, vol. 33, pp. 399-405, 2013.
30. Trompetto C. *et al.*, “External shock waves therapy in dystonia: preliminary results”, *Eur J Neurol*, vol. 16, pp. 517-521, 2009.
31. Manganotti P. *et al.*, “Shock wave over hand muscles: a neurophysiological study on peripheral conduction nerves in normal subjects”, *Muscles Ligaments Tendons J*, vol. 2, pp. 104-107, 2012.
32. Gioux M., Petit J., “Effects of immobilizing the cat peroneus longus muscle on the activity of its own spindles”, *J Appl Physiol*, vol. 75, pp. 2629-2635, 1993.
33. Zati A., Valent A., “Terapia Fisica. Nuove tecnologie in Medicina Riabilitativa”, Ed. Minerva Medica, pp. 90-104, 2006.

34. Cavalieri E. *et al.*, “Effect of shock waves on endothelial NO Synthase in Huvec”, *Abstract from 5th International Congress of the ISMST*, Winterthur, 2002.
35. Wang F. S. *et al.*, “Temporal and Spatial Expression of Nitric Oxide Synthase (NOS) in the ESW Promotion of Fracture Healing”, *Abstract from 6th International Congress of the ISMST*, Orlando, 2003.
36. Delius M., “Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves”, pp. 55-72, 1994
37. Valchanov V. D., Michailov P., “High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures”, *Intern Orthopedics*, vol. 15, pp. 181-184, 1991.
38. Schleberger R., Senge T., “Non invasive treatment of long bone pseudoarthrosis by shock waves”, *Arch Ortop Trauma Surg*, vol. 111, pp. 224-227, 1992.
39. Kaulesar Sukul K. S. *et al.*, “The effect of high energy shock waves focused on cortical bone: an in vitro study”, *J. Surg. Res.*, vol. 54, pp. 46-51, 1993.
40. Haupt G., “Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudoarthrosis, tendopathy and other orthopaedic diseases”, *J. Of Urology*, vol. 158, pp. 4-11, 1997.
41. Vogel J. *et al.*, “High energy Extracorporeal Shock Wave Therapy in treatment of pseudoarthrosis”, *Z. Orthop. Irhe. Grenzgeb.* Mar-Apr, vol. 135 (2), pp.145-149, 1997.
42. Schaden W. *et al.*, “Extracorporeal shock wave therapy of nonunion or delayed osseus union, *Clin Orthop Jun*, vol. 387, pp. 90-94, 2001.
43. Schoellner C. *et al.*, “High energy Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) in pseudoarthrosis”, *Orthopade*, vol. 31, pp. 658-662, 2002.
44. Wang C. J. *et al.*, “Shock wave enhanced neurovascularization at the tendon bone junction, an experiment in dog model”, *3rd Congress of the ISMST*, Naples, June 1-3, Abstracts, p. 96, 2000.
45. Rompe J. D. *et al.*, “Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis”, *J Bone Joint Surg.*, vol. 80, pp. 546-552, 1998.

46. Ammendolia A. *et al.*, “Effects of unfocused shockwave treatment in human soft tissue: preliminary study”, *Congress of the ISMST*, Berlin (Germany), 2001.
47. Lohrer H. *et al.*, “RSWT for the Treatment of Jumper’s Knee and Achilles Tendonitis”, *Annual Symposium of the Canadian Academy of Sport Medicine*, Calgary (Canada), 2001.
48. Gerdesmeyer L. *et al.*, “RESWT in cronic plantar heel pain- a RCT”, *abstract from the 8th International Congress of the ISMST*, Vienna, 2005.
49. Gigliotti S. *et al.*, “Le onde d’urto nelle patologie muscolotendinee acute. Esperienze personali durante i campionati mondiali di calcio in Francia”, *abstract from 3rd International Congress of the ISMST*, Napoli, 2000.
50. Uhthoff H. K., Loehr J. W., “Calcific Tendinopathy of the Rotator Cuff. Pathogenesis, Diagnosis and Management”, *J. AM Acad. Orthop. Surg.*, Jul., vol. 5, pp. 183-191, 1997.
51. Rompe J. D. *et al.*, “Shock wave therapy versus conventinal surgery in the treatment of calcifying tendinitis of the shoulder”, *Clin Orthop Relat Res.*, Jun, vol. 387, pp. 72-82, 2001.
52. Thilmann A. F., Fellows SJ, Garms E., “The mechanism of spastic muscle hypertonus. Variation in reflex gain over the time course of spasticity”, *Brain*, vol. 114 (Pt 1A), pp. 233-244, 1991.
53. Eldred E., Granit R, Merton PA., “Supraspinal control of the muscle spindles and its significance”, *J Physiol*, vol. 122, pp. 498-523, 1953.
54. Wilson L.R., Gracies JM, Burke D, Gandevia SC., “Evidence for fusimotor drive in stroke patients based on muscle spindle thixotropy”, *Neurosci Lett*, vol. 264, pp. 109-112, 1999.
55. Marque P., Simonetta-Moreau M, Maupas E, Roques CF., “Facilitation of transmission in heteronymous group II pathways in spastic hemiplegic patients”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 70, pp. 36-42, 2001.
56. Nardone A., Schieppati M., “Reflex contribution of spindle group Ia and II afferent input to leg muscle spasticity as revealed by tendon vibration in hemiparesis”, *Clin Neurophysiol*, vol. 116, pp. 1370-1381, 2005.

57. Rymer W. Z., Houk J.C., Crago PE., “Mechanisms of the clasp-knife reflex studied in an animal model”, *Exp Brain Res*, vol. 37, pp. 93-113, 1979.
58. Crone C. *et al.*, “Reciprocal inhibition and corticospinal transmission in the arm and leg in patients with autosomal dominant pure spastic paraparesis (ADPSP)”, *Brain*, vol. 127, pp. 2693-2702, 2004.
59. Bhakta B. B. *et al.*, “Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A”, *J Rehabil Med*, vol. 40, pp. 36-41, 2008.
60. Sheean G., McGuire J. R., “Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification”, *PM R*, vol. 1, pp. 827-833, 2009.
61. Magoun H. W., Rhines R., “An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation”, *J Neurophysiol*, vol. 9, pp. 165-171, 1946.
62. Fulton J. F., Kennard M. A., “A study of flaccid and spastic paralyses produced by lesions of the cerebral cortex in primates”, *Research Publ A Nerve & Ment Dis*, vol. 13, pp. 158-210, 1934.
63. Tower S. S., “Pyramidal lesion in the monkey”, *Brain*, vol. 63, pp. 36-90, 1940.
64. Woolsey C. N., “Discussion on experimental hypertonia in the monkey: interruption of pyramidal or pyramidal-extra pyramidal cortical projections”, *Trans Am Neurol Assoc*, vol. 96, pp. 164-166, 1971.
65. Engberg I. *et al.*, “Reticulospinal inhibition of interneurons”, *J Physiol*, vol. 194, pp. 225-236, 1968.
66. Andrews C. *et al.*, “Control of the tonic vibration reflex by the brain stem reticular formation in the cat”, *J Neurol Sci*, vol. 18, pp. 217-226, 1973.
67. Ward A. A. J., “Decerebrate rigidity”, *J Neurophysiol*, vol. 10, pp. 89-103, 1947.
68. Bucy P. C., Keplinger JE and Siqueira EB, “Destruction of the 'Pyramidal tract' in man”, *J Neurosurg*, vol. 21, pp. 285-298, 1964.

69. Sherman S. J., Koshland GF, Laguna JF., "Hyper-reflexia without spasticity after unilateral infarct of the medullary pyramid", *J Neurol Sci*, vol. 175, pp. 145-155, 2000.
70. Putnam T. J., "Treatment on unilateral paralysis agitans by section of the lateral pyramidal tract", *Arch Neurol & Psychiat*, vol. 44, pp. 950-976, 1940.
71. Bucy P. C., "Studies on the human neuromuscular mechanism. II. Effect of ventromedial chordotomy on muscular spasticity in man", *Arch Neurol Psychiat*, vol. 40, pp. 639-662, 1938.
72. Hyndman O. R. and Jarvis F. J., "Gastric crises of tabes dorsalis; treatment by anterior chordotomy in eight cases", *Arch Surg*, vol. 40, pp. 997-1013, 1940.
73. Fries W. *et al.*, "Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas", *Brain*, vol. 116 (Pt 2), pp. 369-382, 1993.
74. Brown P., "Pathophysiology of spasticity", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 57, pp. 773-777, 1994.
75. Eccles J. C., "The inhibitory pathway of the central nervous system", *Liverpool University Press (Ed.)*, Liverpool University Press, 1969.
76. Katz R., "Presynaptic inhibition in humans: a comparison between normal and spastic patients", *J Physiol Paris*, vol. 93, pp. 379-385, 1999.
77. Schieppati M., "The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man", *Prog Neurobiol*, vol. 28, pp. 345-376, 1987.
78. Delwaide P. J., Oliver E., "Short-latency autogenic inhibition (IB inhibition) in human spasticity", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 51, pp. 1546-1550, 1988.
79. Crone C. *et al.*, "Disynaptic reciprocal inhibition of ankle extensors in spastic patients", *Brain*, vol. 117 (Pt 5), pp. 1161-1168, 1994.

80. Mazzocchio R., Rossi A., "Involvement of spinal recurrent inhibition in spasticity. Further insight into the regulation of Renshaw cell activity", *Brain*, vol. 120 (Pt 6), pp. 991-1003, 1997.
81. Faist M. *et al.*, "A quantitative assessment of presynaptic inhibition of Ia afferents in spastics. Differences in hemiplegics and paraplegics", *Brain*, vol. 117 (Pt 6), pp. 1449-1455, 1994.
82. Nakashima K. *et al.*, "Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke", *Brain*, vol. 112 (Pt 3), pp. 681-697, 1989.
83. Hultborn H. *et al.*, "On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects", *Exp Brain Res*, vol. 108, pp. 450-462, 1996.
84. Kohn A.F. *et al.*, "Presynaptic inhibition compared with homosynaptic depression as an explanation for soleus H-reflex depression in humans", *Exp Brain Res*, vol. 116, pp. 375-380, 1997.
85. Curtis D.R., Eccles J. C., "Synaptic action during and after repetitive stimulation", *J Physiol*, vol. 150, pp. 374-398, 1960.
86. Nielsen J. *et al.*, "H-reflexes are less depressed following muscle stretch in spastic spinal cord injured patients than in healthy subjects", *Exp Brain Res*, vol. 97, pp. 173-176, 1993.
87. Lamy J. *et al.*, "Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients", *Brain*, vol. 132, pp. 734-748, 2009.
88. Achache V. *et al.*, "Transmission within several spinal pathways in adults with cerebral palsy", *Brain*, vol. 133, pp. 1470-1483, 2010.
89. Schindler-Ivens S., Shields RK., "Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury", *Exp Brain Res*, vol. 133, pp. 233-241, 2000.
90. Reese N. B. *et al.*, "Restoration of frequency-dependent depression of the H-reflex by passive exercise in spinal rats", *Spinal Cord*, vol. 44, pp. 28-34, 2006.

91. Lundbye-Jensen J., Nielsen J. B., “Immobilization induces changes in presynaptic control of group Ia afferents in healthy humans”, *J Physiol*, vol. 586, pp. 4121-4135, 2008.
92. Meunier S. *et al.*, “Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session”, *J Physiol*, vol. 579, pp. 375-388, 2007.
93. Phadke C. P. *et al.*, “Comparison of single bout effects of bicycle training versus locomotor training on paired reflex depression of the soleus H-reflex after motor incomplete spinal cord injury”, *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 90, pp. 1218-1228, 2009.
94. Kiser T. S. *et al.*, “Use of a motorized bicycle exercise trainer to normalize frequency-dependent habituation of the H-reflex in spinal cord injury”, *J Spinal Cord Med*, vol. 28, pp. 241-245, 2005.
95. Shields R. K. *et al.*, “Low-frequency H-reflex depression in trained human soleus after spinal cord injury”, *Neurosci Lett*, vol. 499, pp. 88-92, 2011.
96. Trimble M. H. *et al.*, “The effect of treadmill gait training on low-frequency depression of the soleus H-reflex: comparison of a spinal cord injured man to normal subjects”, *Neurosci Lett*, vol. 246, pp. 186-188, 1998.
97. Trompetto C. *et al.*, “Postactivation depression changes after robotic-assisted gait training in hemiplegic stroke patients”, *Gait Posture*, vol. 38, pp. 729-733, 2013.
98. Roper S., “The acetylcholine sensitivity of the surface membrane of multiply-innervated parasympathetic ganglion cells in the mudpuppy before and after partial denervation”, *J Physiol*, vol. 254, pp. 455-473, 1976.
99. Maier I. C. *et al.*, “Constraint-induced movement therapy in the adult rat after unilateral corticospinal tract injury”, *J Neurosci*, vol. 28, pp. 9386-9403, 2008.
100. Weidner N. *et al.*, “Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury”, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 98, pp. 3513-3518, 2001.

101. Raineteau O., Schwab M. E., "Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury", *Nat Rev Neurosci*, vol. 2, pp. 263-273, 2001.
102. Tabary J. C. *et al.*, "Physiological and structural changes in the cat's soleus muscle due to immobilization at different lengths by plaster casts", *J Physiol*, vol. 224, pp. 231-244, 1972.
103. Järvinen T. A. H. *et al.*, "Organization and distribution of intramuscular connective tissue in normal and immobilized skeletal muscles. An immunohistochemical, polarization and scanning electron microscopic study", *J Muscle Res Cell Motil*, vol. 23, pp. 245-254, 2002.
104. McLachlan E. M., Chua M., "Rapid adjustment of sarcomere length in tenotomized muscles depends on an intact innervation", *Neurosci Lett*, vol. 35, pp. 127-133, 1983.
105. Herbert R. D., Balnave R. J., "The effect of position of immobilisation on resting length, resting stiffness, and weight of the soleus muscle of the rabbit", *J Orthop Res*, vol. 11, pp. 358-366, 1993.
106. Maier A. *et al.*, "The effects on spindles of muscle atrophy and hypertrophy", *Exp Neurol*, vol. 37, pp. 100-123, 1972.
107. Vattanasilp W. *et al.*, "Contribution of thixotropy, spasticity, and contracture to ankle stiffness after stroke", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 69, pp. 34-39, 2000.
108. Malhotra S. *et al.*, "An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity", *Clin Rehabil*, vol. 22, pp. 1105-15, 2008.
109. O'Dwyer N. J., Ada L., "Reflex hyperexcitability and muscle contracture in relation to spastic hypertonia", *Curr Opin Neurol*, vol. 9, pp. 451-5, 1996.
110. Newham D. J. *et al.*, "Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions", *Clin Sci (Lond)*, vol. 64, pp. 55-62, 1983.
111. Chang Y. *et al.*, "Effects of continuous passive motion on reversing the adapted spinal circuit in humans with chronic spinal cord injury", *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 94, pp. 822-828, 2013.
112. WHO 2004, "World Health Organization. Atlas: country resources for

neurological disorders”, *programme for Neurological Diseases and Neuroscience*, Geneva 2004.

113. Rizzo M. A., “Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients”. *Multiple Sclerosis* 2004, vol. 10, pp. 589–95.
114. O’Dwyer NJ, Ada L., “Reflex hyperexcitability and muscle contracture in relation to spastic hypertonia”, *Current Opinion in Neurology*, vol. 9(6), pp. 451–5, 1996.
115. Beard S. “Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review”, *Health Technology Assessment*, vol. 7, pp. 1–111, 2003.
116. Khan F. “Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007.
117. Khan F, Gray O., “Disability management and rehabilitation for persons with multiple sclerosis”, *Neural Regeneration Research*, vol. 5(4), pp. 301–9, 2010.
118. Pflieger C. C. *et al.*, “Social consequences of multiple sclerosis. Part 1: early pension and temporary unemployment-- a historical prospective cohort study”, *Multiple Sclerosis*, vol. 16, pp. 121–6, 2010.
119. Pflieger C. C. *et al.*, “Social consequences of multiple sclerosis. Part 2: divorce and separation: a historical prospective cohort study. *Multiple Sclerosis*, vol. 16, pp. 878–82, 2010.
120. Wiley J. *et al.*, “Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis”, *The Cochrane Library*, 2013.
121. Polman CH, *et al.*, “Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria”, *Ann Neurol*, vol. 69, pp. 292-302, 2011.

122. Solaro C. *et al.*, “The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study” *Neurology*, vol. 63, pp. 919-921, 2004.
123. Newham D.J. *et al.*, “Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle” *J Neurol Sci*, vol. 61, pp. 109-122, 1983.
124. Mariotto S. *et al.*, “Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action”, *Curr Med Chem*, vol. 16, pp. 2366-2372, 2009.
125. Maier M, Averbeck B, Milz S, *et al.*, “Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur”, *Clin Orthop Relat Res*, vol. 406, pp. 237-245, 2003.
126. Takahashi N, Wada Y, Ohtori S, *et al.*, “Application of shock waves to rat skin decreases calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in dorsal root ganglion neurons”, *Auton Neurosci*, vol. 107, pp. 81-84, 2003.
127. Leone J. A. and Kukulka C. G., “Effects of tendon pressure on alpha motoneuron excitability in patients with stroke”, *Phys Ther*, vol. 68, pp. 475-480, 1988.
128. Katusic A. *et al.*, “The effect of vibration therapy on spasticity and motor function in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial”, *NeuroRehabilitation*, vol. 32, pp. 1-8, 2013.
129. Hultborn H. *et al.*, “On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects” *Exp Brain Res*, vol. 108, pp. 450-462, 1996.