

## Tossina botulinica: farmaco anti-spastico muscolare o nervoso?

La tossina botulinica modifica favorevolmente i meccanismi nervosi centrali che generano "distonie", e non agisce soltanto indebolendo il muscolo in cui viene iniettata: una notizia decisamente interessante per i riabilitatori (1). Ma facciamo fare al lettore un piccolo passo indietro.

La tossina botulinica è un veleno di produzione batterica, in grado di bloccare la trasmissione neuromuscolare e quindi di indurre paralisi. A dosi minime il farmaco si è affermato nel trattamento di distonie focali (spasmi facciali, "crampo dello scrivano" e simili). Iniettata nel muscolo "distonico" la tossina lo indebolisce per diversi mesi. Apparentemente, dunque, il pro-

dotto non può avanzare alcuna pretesa di agire sui meccanismi nervosi centrali che producono la impropria contrazione muscolare. Da qui la sua indicazione elettiva – per ora – su forme di distonia "focale", nelle quali – per motivi ignoti – vi sarebbe soltanto un particolare gruppo muscolare che si contrae involontariamente, o comunque eccessivamente. Nelle grandi forme di "spasticità" da lesione del sistema nervoso centrale in teoria il farmaco non dovrebbe essere indicato. Infatti, la patologia investe grandi distretti corporei, ed i singoli muscoli sono più o meno "spastici" a seconda del movimento in cui sono coinvolti: la minor spasticità ottenuta con la tossina in alcuni movimenti potrebbe associarsi a una debolezza controproducente in altri.

In realtà, la tossina può essere molto utile – se si scelgono bene i muscoli-bersaglio – anche in queste forme prime fra tutte le emiparesi e per tempi estremamente lunghi, come descriveva un precedente articolo

su questa stessa Rivista (2). Si apre dunque la speranza all'ipotesi che la tossina induca favorevoli cambiamenti nei meccanismi nervosi della spasticità. Già, ma come agirebbe?

Un prestigioso gruppo di neurofisiologi italiani (1) ha studiato l'effetto della tossina botulinica sulla inibizione reciproca fra flessori ed estensori delle dita e della mano in 12 pazienti affetti da distonia "idiopatica" (crampo dello scrivano e crampo distonico). I motoneuroni che innervano i muscoli flessori vengono inibiti da fibre afferenti dai muscoli antagonisti attraverso diverse vie nervose, sia monosinaptica (classica inibizione Ia di origine fusale) sia multisinaptica attraverso fibre a conduzione più lenta. Inoltre, essi ricevono una cosiddetta inibizione "pre-sinaptica": fibre contenute nel nervo radiale depolarizzano parzialmente le afferenze Ia dai fusi neuromuscolari dei muscoli flessori, riducendone l'efficacia "facilitatoria" sui motoneuroni dei flessori stessi (e infatti si parla anche di "dis-

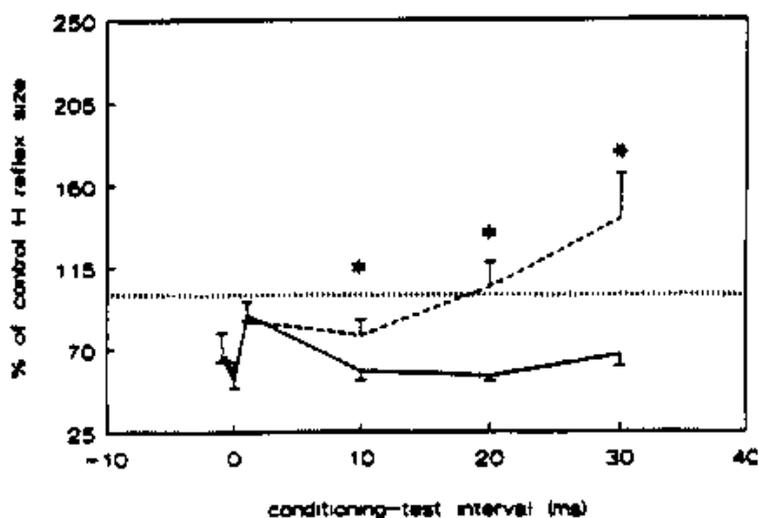


Fig. 1

Condizionamento del riflesso H dai muscoli flessori nell'avambraccio, attraverso stimolazione dei muscoli estensori. In ascissa, latenza fra stimolo condizionante e stimolo-test. In ordinata, ampiezza della risposta H, in percentuale della risposta evocabile dall'arto superiore controlaterale. Linea continua: soggetti sani; linea tratteggiata, 12 soggetti con crampo distonico o dello scrivano (medie con SE). \* =  $p < 0.05$ , unpaired t-test) (da Priori A, 1)

facilitazione", oltre che di inibizione). Vi sono fondati sospetti che in molte forme cliniche di "distonia" e di "spasticità" questo meccanismo inibitorio (o, se si vuole, dis-facilitatorio) sia alquanto ridotto per malfunzionamento di vie discendenti sui circuiti spinali. Come si può dimostrare questa affermazione? Studiando il riflesso H, che è l'equivalente neurofisiologico del riflesso da stiramento monosinaptico. La stimolazione elettrica delle fibre Ia restituisce, dopo pochi millisecondi, un segnale elettromiografico sullo stesso muscolo. Tanto più ampia è la risposta, tanto maggiore è la capacità delle afferenze fusali di stimolare i motoneuroni. Se l'inibizione presinaptica è aumentata, l'ampiezza della risposta "H" (il segnale emg "riflesso") sarà ridotta. In laboratorio, la tecnica più utilizzata per aumentare l'inibizione presinaptica è quella di stimolare elettricamente le fibre afferenti dai muscoli antagonisti. Come si fa a sapere che non stiamo semplicemente provocando una classica inibizione reciproca disinaptica, quella enfatizzata in tutti i testi di neurofisiologia? Semplicemente, l'inibizione "presinaptica" avviene con latenze maggiori.

Ecco quindi nascere il classico disegno sperimentale con "stimoli condizionanti": i muscoli in esame vengono stimolati elettricamente (stimolo "test") e se ne registra la risposta H. I muscoli antagonisti sono anch'essi stimolati (stimolo condizionante) ma con anticipi differenti: gli stimoli condizionanti che precedono lo stimolo test di 10-30 ms sono quelli che agiscono attraverso inibizione presinaptica. Per una escursione sul tema della modulazione dei riflessi monosinaptici in laboratorio e durante movimenti volontari, raccomandiamo la rassegna di Pierrot-Deseilligny (3).

Ma torniamo ai nostri pazienti "distonici". La Fig. 1 dimostra

che cosa succede in soggetti sani (linea continua) ed in soggetti con distonia dei muscoli flessori nell'avambraccio (linea tratteggiata). In ascissa abbiamo la latenza fra stimolo condizionante (quello che precede) e stimolo test. In ordinata abbiamo l'ampiezza del riflesso H, espressa in percentuale della risposta ottenuta dall'arto superiore controlaterale. È evidente che nei pazienti la risposta H viene ridotta molto meno, rispetto a quanto avviene nei soggetti sani, se lo stimolo condizionante precede lo stimolo - test di almeno 10 ms. Dunque, i muscoli "distonici" sono tali anche perché i loro motoneuroni sono meno "inibiti" presinapticamente dagli antagonisti (oppure, in altri termini, perché le loro stesse afferenze fusali non vengono "inibite" dalle loro colleghe controlaterali).

Che cosa succede dopo infiltrazione con tossina botulinica? Ce lo dimostra elegantemente la Fig. 2, che si riferisce ad un paziente rappresentativo prima (A) e tre settimane dopo (B) infiltrazione. In ogni tripletta, il tracciato in alto rappresenta il riflesso H "non condizionato". Quella che ci interessa è l'ampia onda trifasica, la risposta H. Il tracciato di mezzo dimostra che uno stimolo condizionante che preceda lo stimolo test di 20 ms caso mai fa aumentare, ma certo non fa diminuire, l'ampiezza dell'onda H. Dunque, l'inibizione presinaptica è assente. Se lo stimolo condizionante viene erogato insieme con lo stimolo-test, un effetto inibitorio (di origine non presinaptica) è invece apprezzabile. In B è evidente che la tossina ha rimesso in funzione l'inibizione presinaptica (tracciato intermedio). Con quale meccanismo?

Le diverse ipotesi sostenibili sono discusse in dettaglio dagli Autori nell'articolo originale. L'ipotesi più solida appare quella secondo cui la tossina agi-

rebbe soprattutto indebolendo le fibre dei fusi neuromuscolari all'interno del muscolo trattato, il che significa rendere meno sensibili questi ricettori. È noto che le fibre a partenza dai fusi inibiscono... le loro inibitrici controlaterali, che avrebbero così via libera per svolgere la loro azione. In più, indebolire il muscolo in toto significa anche ridurre l'attività delle afferenze Ib (quelle dagli organi tendinei del Golgi, sensibili alla tensione muscolare): le quali afferenze tendono anch'esse a ridurre l'attività inibitoria presinaptica a partenza dalle fibre afferenti controlaterali (3).

Insomma, non dobbiamo dimenticare che il muscolo non è solo un attore, ma anche un organo sensoriale. Indebolire una fibra muscolare, sia fusale, sia extra-fusale, significa anche ridurre il "guadagno" di una sofisticata attività di inibizione della propria inibizione.

Ma può la tossina divenire uno strumento proprio anche del fisiatra?

Più che distonie focali, il fisiatra incontra di frequente forme di spasticità "maggiori", dovute alle più varie lesioni emistiche o spinali. Una certa riluttanza ad estendere a questo campo l'utilizzo della tossina botulinica deriva forse da tre principali considerazioni: l'azione del farmaco sarebbe puramente locale, ipostenizzante anche quando al muscolo è richiesta forza, transitoria.

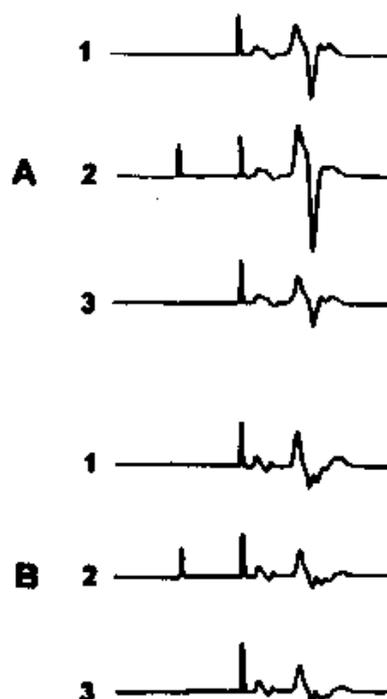
È già stato dimostrato (si veda in 2) come anche in queste sindromi "indebolire" muscoli-bersaglio scelti accuratamente possa produrre risultati funzionalmente utili: ad esempio, indebolire il tibiale posteriore ed il soleo può ridurre l'inversione del piede in pazienti con emiparesi che presentano questo problema.

L'articolo dei neurofisiologi italiani ci dice che l'ipostenia indotta dalla tossina deriva anche da una maggiore inibizione pre-

**Fig. 2**

Riflesso H standard (1), condizionato con latenza 20 ms (2) e condizionato con latenza 0 ms (3) in un paziente con crampo distonico dei flessori nell'avambraccio. A) in condizioni basali e B) tre settimane dopo infiltrazione con tossina botulinica. Il farmaco ha restituito allo stimolo condizionante a 20 ms (tracciato n. 2 in B, rispetto ad A) il suo effetto inibitorio sul riflesso H (da Priori A, 2).

Calibrazioni: verticale 0.5 mV, orizzontale: 20 ms



sinaptica; e noi sappiamo che il livello della inibizione presinaptica cambia a seconda dei movimenti (3). Dunque, la tossina potrebbe non agire in modo indiscriminato, ma anzi produrre una ipostenia maggiore "al momento giusto", e cioè quando fisiologicamente la inibizione presinaptica gioca un ruolo più importante. Quando invece i motoneuroni sono comunque inibiti per altra via, l'effetto ipostenizzante della tossina sarebbe meno evidente.

Infine, la transitorietà dell'ef-

fetto; che esso sia poi così transitorio, in queste forme "centrali" di spasticità, è una cosa tutta da dimostrare. Se il trattamento consente movimenti diversi non possiamo escludere che questi conducano a rimaneggiamenti stabili dei circuiti nervosi centrali. Per esempio, un piede che comincia ad appoggiare la pianta consentirà un passo più fisiologico, in cui il tricipite surale verrà stirato maggiormente: possiamo escludere che alla fine esso si allunghi e divenga meno iperreflessico?

Ma l'interesse per questo articolo deriva anche da un altro spunto che esso offre per la ricerca in riabilitazione. Gran parte delle tecniche "fisioterapiche" per il trattamento della spasticità reclamano un punto d'azione "centrale": si pensi al biofeedback, alla vibropercussione, alle più varie metodiche di esercizio neuromotorio... Possiamo escludere interessanti sinergismi con questo farmaco, se anch'esso interviene sui circuiti centrali? Benvenuta in riabilitazione, tossina botulinica.

## BIBLIOGRAFIA

1) PRIORI A., BERARDELLI A., MERCURI B., MANFREDI M. *Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles.* Brain 1995, 118: 801-807

2) MOLTENI F. *Tossina botulinica e riabilitazione: una nuova sinergia?* Ric Rehabil 1994; 3: 10-13

3) PIEBIOT DESBILIGNY E. *Variazioni di guadagno del riflesso da stiramento monosinaptico durante il movimento.*

In: Franchignoni PP (Ed): *Aggiornamenti in Riabilitazione 4*, Fondazione Clinica del Lavoro, Ed PI-ME Pavia, 1992; pp. 185-196