

La fototerapia nella lesione nervosa periferica: dalla scienza di base allo studio clinico

Shimon Rochkind

Divisione di ricostruzione nervosa periferica, Reparto di neurochirurgia, Tel Aviv Sourasky Medial Center, Università di Tel Aviv, Israele

Parole chiave: fototerapia, rigenerazione nervosa periferica, conservazione del muscolo

OGGETTO

La rigenerazione nervosa post-traumatica e la prevenzione dell'atrofia muscolare rappresentano un'importante sfida per la medicina ricostruttiva. Esiste un notevole interesse nel potenziale valore terapeutico della fototerapia laser, per favorire la rigenerazione dei nervi periferici gravemente lesi e guarire o impedire temporaneamente l'atrofia del muscolo denervato.

METODI

E' stata applicata un'irradiazione laser a bassa potenza per il trattamento della lesione del nervo periferico usando un modello di nervo sciatico di ratto dopo una lesione da schiacciamento, anastomosi del nervo o ricostruzione artificiale con neurotube, oltre al trattamento del muscolo denervato di ratto. Il risultato sull'animale ha permesso uno studio randomizzato clinico a doppio cieco e controllato con placebo che ha misurato l'efficacia della fototerapia laser a 780nm su pazienti che soffrivano di lesioni nervose periferiche incomplete per un periodo di almeno 6 mesi fino a parecchi anni.

RISULTATI

Lesione nervosa periferica di tipo I

Gli studi su animali rivelano che la fototerapia laser ha un effetto protettivo immediato, mantiene l'attività funzionale del nervo leso, diminuisce la formazione di tessuto cicatriziale sul sito della lesione (Fig. 1), diminuisce la degenerazione nei corrispondenti motoneuroni del midollo spinale (Fig 2), aumenta in modo significativo la crescita assonale e la mielinizzazione (Fig. 3) e accelera la rigenerazione tramite anastomosi diretta (Fig.4) e neurotube artificiale (Fig. 5, 6).

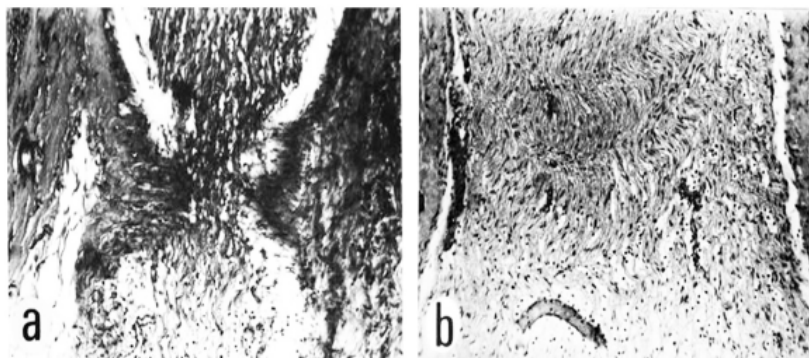


FIGURA 1. Sezione istologica dell'area di schiacciamento del nervo sciatico di ratto che evidenzia la reazione del nervo alla fototerapia laser: a: Nervo non irradiato. Notare la protuberanza dell'anello di tessuto cicatriziale. b: Il nervo trattato con il laser non rivela alcuna cicatrice visibile. H&E, ingrandimento originale x 150. (Rochkind et al, Laser Surgery and Medicine 7: 441-443, 1987).

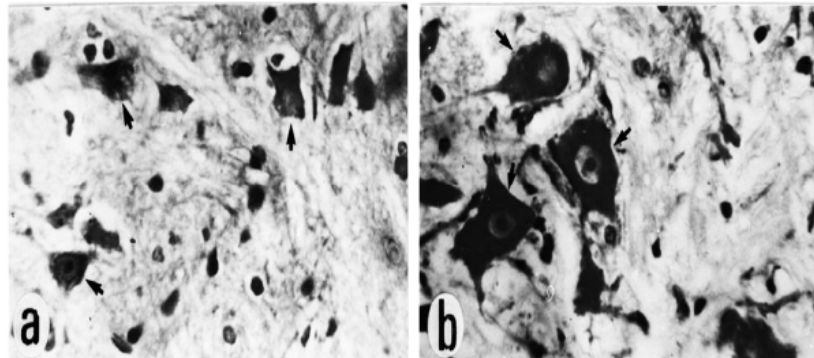


FIGURA 2. Sezione di paraffina del corno anteriore di segmenti corrispondenti del midollo spinale di ratto 14 giorni dopo la lesione di schiacciamento al nervo sciatico, che rivela la reazione del nervo spinale al trattamento laser del nervo periferico leso: a: La sezione prelevata da un animale di controllo rivela un'estesa cromatolisi e un'atrofia citoplasmica rilevata nel 40% dei neuroni motori (freccie). b: La sezione dell'animale trattato con laser rivela cambiamenti degenerativi minimi rilevati nel 20% dei neuroni motori (freccie). Marcatura con violetto di cresile, ingrandimento x 800. (Rochkind et al, Spine 15: 6-10, 1990).

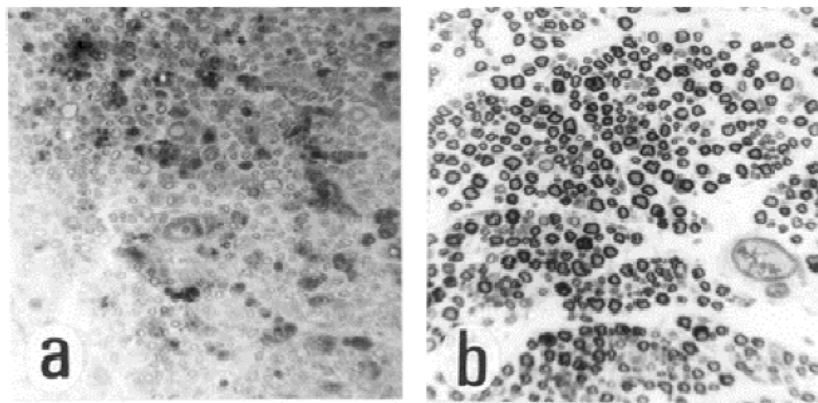


FIGURA 3. Fotomicrografi di sezioni semi-sottili marcate con blu toluidina. Sono stati schiacciati nervi sciatici di ratto. Un gruppo di ratti è stato trattato con il laser per 20 giorni consecutivi dopo la lesione. Ventun giorni dopo la lesione i nervi sono stati asportati e marcati. a: Sito della lesione da schiacciamento del nervo non irradiato: le fibre nervose sembrano essere più piccole e per lo più prive di mielina e si notano numerosi macrofagi e fagociti. b: Sito della lesione da schiacciamento del nervo trattato con il laser: la maggior parte degli assoni hanno una guaina di mielina e si osservano pochissimi macrofagi di infiltrazione. (Rochkind et al, Neurosurgery20: 441-443, 1987).

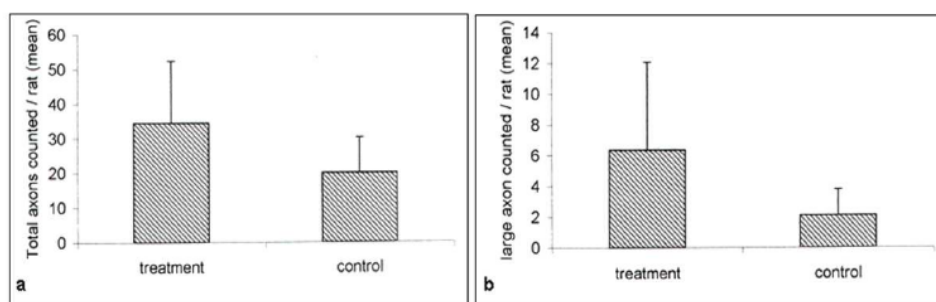


FIGURA 4. Grafici a barre che illustrano i risultati di uno studio randomizzato a doppio cieco per valutare la rigenerazione del nervo sciatico di ratto tagliato dopo la sua sutura e il trattamento post-operatorio a laser a bassa potenza. a: Grafico che mostra un aumento statisticamente significativo del numero totale di assoni nel gruppo trattato con laser ($p=0,026$) rispetto al gruppo di controllo non trattato. b: Grafico che mostra un aumento statisticamente significativo in assoni di grande diametro nel gruppo trattato con laser ($p=0,021$) rispetto al gruppo di controllo non trattato. (Shamir, Rochkind, Journal of Reconstructive Microsurgery 17: 133-138, 2001).

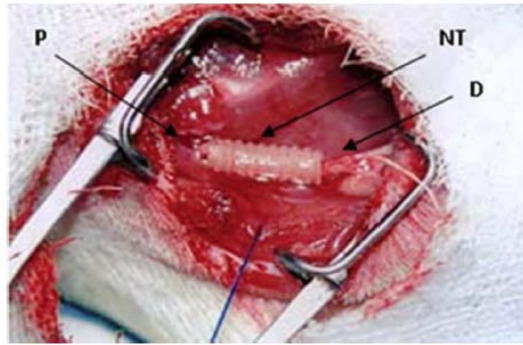


FIGURA 5. Fotografia intraoperatoria della procedura di ricostruzione con il neurotube (NT). Un neurotube viene posizionato fra le parti prossimali (P) e distali (D) del nervo sciatico del ratto per la riconnessione di un'imperfezione del nervo di 0,5cm (freccie). (Rochkind et al, Photomedicine and Laser Surgery and Medicine 25: 137-143, 2007).

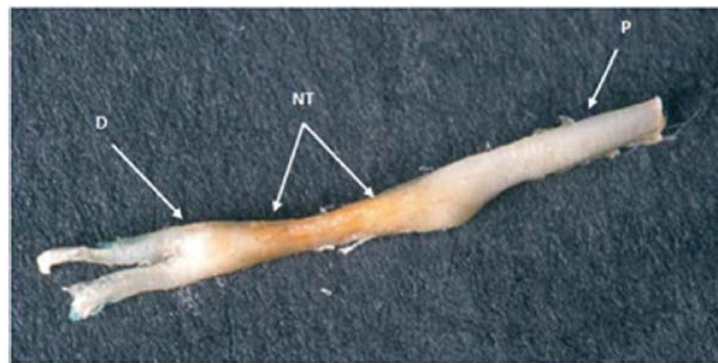


FIGURA 6. Fotografia del nervo sciatico di un ratto adulto 3 mesi dopo la ricostruzione con neurotube (NT). Il neurotube ha ricreato la connessione anatomica del nervo precedentemente rescisso e diviso ed è stata ricreata una distanza di 0,5cm. (Rochkind et al, Photomedicine and Laser Surgery and Medicine 25: 137-143, 2007).

Uno studio clinico pilota randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo mostra che nei pazienti con lesione nervosa periferica incompleta a lungo termine l'irradiazione laser a 780nm può progressivamente migliorare la funzione nervosa periferica con conseguente recupero funzionale significativo (Fig 7, Fig. 8)

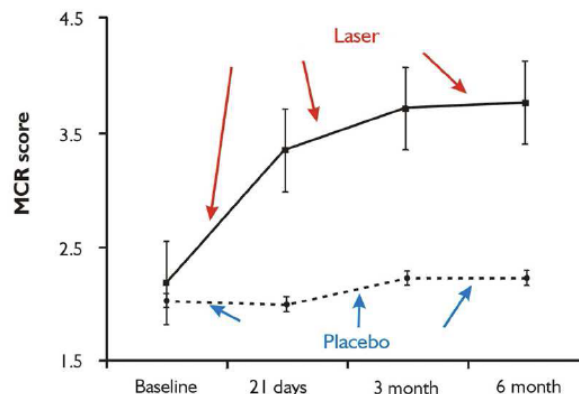


FIGURA 7. Grafico del follow-up della funzione motoria nei pazienti lesi sottoposti o a fototerapia laser a 780nm o a trattamento placebo. E' stata esaminata la funzione motoria media (+/- SD) di tutti i muscoli interessati nei pazienti lesi con l'impiego dei sistemi di gradazione del Medical Research Council (MRC). L'analisi dei risultati ha evidenziato che sul rilevamento di base i gruppi trattati con laser a 780 nm e i gruppi placebo si trovavano in condizioni cliniche simili ($p=0,887$). L'analisi della funzione motoria durante il periodo di follow-up di 6 mesi rispetto al rilevamento di base ha rivelato un miglioramento statisticamente significativo ($p=0,0001$) nel gruppo trattato con laser rispetto al gruppo placebo. (Rochkind et al, Photomedicine and Laser Surgery and Medicine 25: 436-442, 2007).

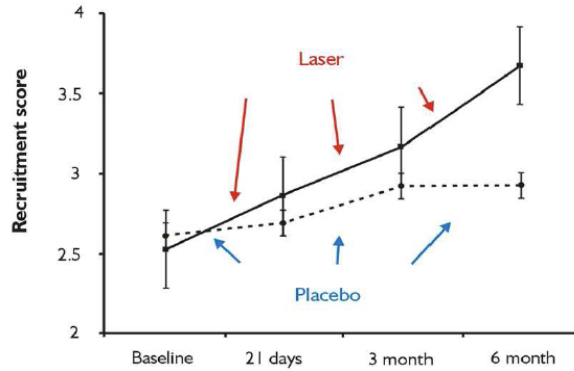


FIGURA 8. Grafico del reclutamento di unità motoria nei pazienti lesi sottoposti o a fototerapia laser o a trattamento placebo. Si è monitorato il reclutamento di unità motoria, la media di tutti i muscoli esaminati (+/- SD) nei pazienti lesi. I gruppi trattati con laser a 780 nm e i gruppi placebo erano in condizioni simili nel rilevamento iniziale ($p=0,934$). Nei gruppi trattati con laser si è trovato un miglioramento statisticamente significativo ($p=0,0006$) nel reclutamento dell'unità motoria nei 6 mesi del periodo di follow-up rispetto al gruppo placebo. (Rochkind et al, Photomedicine and Laser Surgery and Medicine 25: 436-442, 2007).

II- Muscolo denervato

Nel muscolo denervato lo studio sugli animali suggerisce che la funzione dei muscoli denervati può essere parzialmente preservata dalla prevenzione temporanea dei cambiamenti biochimici indotti dalla denervazione. La funzione dei muscoli denervati può essere ripristinata non completamente ma a un livello molto sostanziale dal trattamento laser iniziato il più tempestivamente possibile dopo la lesione (Fig. 9, Fig. 10)

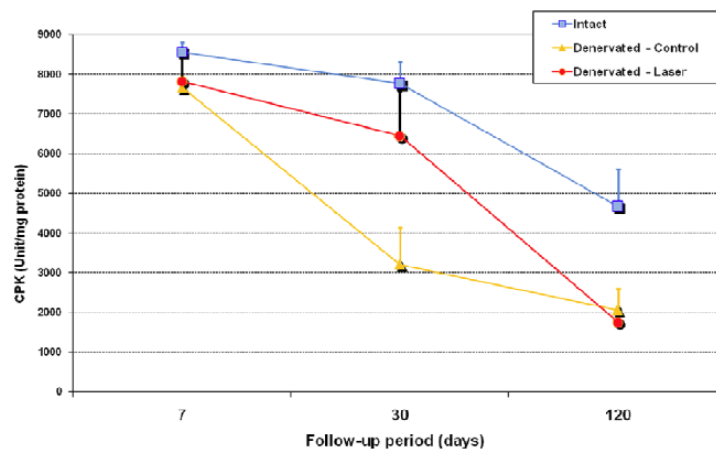


FIGURA 9

Grafico che illustra i risultati di uno studio che valuta l'attività di chinasi della creatina (CK) (proteina unità/mg) a 7, 30 e 120 giorni nei muscoli intatti e denervati con e senza trattamento laser. Nel gruppo di controllo non-irradiato, 30 giorni dopo la denervazione la quantità di CK diminuiva notevolmente al 41% del valore normale (muscolo intatto). Al tempo stesso è stata osservata una diminuzione ritardata e attenuata dell'attività del CK nel gruppo trattato con laser. L'attività del CK del muscolo denervato trattato con il laser diminuiva solo del 17% del valore normale. L'analisi dell'attività del CK nel gruppo denervato trattato con il laser, rispetto al gruppo denervato di controllo rivelava una differenza statisticamente significativa ($p=0,008$). (Rochkind et al, International Review of Neurobiology 87: 445-464, 2009).

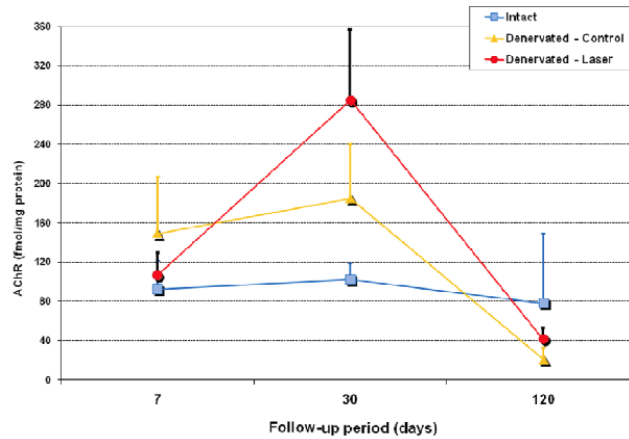


FIGURA 10. Grafico che illustra i risultati di uno studio che valuta il livello dei recettori dell'acetilcolina (AChR) nel muscolo gastrocnemio di ratto intatto e denervato. Grafico che mostra il contenuto di AChR (proteina fmol/mg) a 7, 30 e 120 giorni nei muscoli intatti e denervati con e senza trattamento laser.

Nel gruppo di controllo non-irradiato, 7 giorni dopo la denervazione del muscolo, come previsto, la quantità di AChR è aumentata fino al 161% del valore normale (muscolo intatto). Al contrario, la quantità di AChR del muscolo denervato irradiato con il laser ha mantenuto un valore quasi normale. Trenta giorni dopo la denervazione nel gruppo trattato con laser la quantità di AChR è aumentata fino al 278% rispetto al 180% del gruppo non trattato con laser. La quantità di AChR del gruppo trattato con laser rimane più alto fino a 4 mesi dopo la denervazione rispetto al gruppo non irradiato. (Rochkind et al, International Review of Neurobiology 87: 445-464, 2009).

CONCLUSIONI

La fototerapia accelera e aumenta la crescita assonale e la rigenerazione dopo la lesione o la procedura ricostruttiva del nervo periferico. Studi su animali e studi clinici rivelano l'azione stimolante della fototerapia sulla rigenerazione del nervo periferico il che rende possibile ipotizzare che è giunto il momento per esperimenti clinici di portata più ampia. [1, 2, 3].

REFERENCE

1. D. Gigo-Benato, S. Geuna, S. Rochkind. Phototherapy for Enhancing Peripheral Nerve Repair: A Review of the Literature. *Muscle and Nerve* **31**: 694-701 (2005).
2. S. Rochkind. Phototherapy in peripheral nerve regeneration: From basic science to clinical study. *Neurosurgical Focus* **26** (2):E8 (2009)
3. S. Rochkind, S. Geuna, A. Shainberg. Phototherapy in Peripheral Nerve Injury: Effects on Muscle Preservation and Nerve Regeneration. In: *International Review of Neurobiology: Essays on Peripheral Nerve Repair and Regeneration*. Edited by S.Geuna, P. Tos, B. Battiston. **87**: 445-464 (2009).