

# RUOLO DELLA RIABILITAZIONE NELLA MODULAZIONE DELLO STRESS OSSIDATIVO IN PAZIENTI ANZIANI CON ICTUS CEREBRALE

Ciancarelli I.<sup>1-2</sup>, Carolei A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della vita e dell'ambiente, Università degli Studi, L'Aquila

<sup>2</sup> Casa di Cura di Riabilitazione Nova Salus, Trasacco

<sup>3</sup> Clinica Neurologica, Università degli Studi, L'Aquila

**Riassunto:** L'ictus cerebrale rappresenta la principale causa di disabilità in età adulta ed anziana. La riabilitazione neuromotoria convenzionale è volta al miglioramento delle performance motorie e cognitive del paziente con ictus per ripristinare la migliore autonomia funzionale e qualità di vita possibili in relazione al danno cerebrale. Nella patogenesi dell'ictus ischemico la brusca riduzione del flusso ematico cerebrale determina un'aumentata sintesi di ossido nitrico (NO) che contribuisce al danno neuronale ed endoteliale. L'NO è un radicale libero altamente reattivo che si comporta come un neurotrasmettitore ed è coinvolto nel controllo dell'attività neuronale e nella regolazione dei fenomeni implicati nella plasticità cerebrale. La riabilitazione neuromotoria convenzionale intensiva contribuisce a diminuire i livelli sierici di NO così riducendo lo stress ossidativo e conseguentemente il danno endoteliale e neuronale. Inoltre, la modulazione della biodisponibilità dell'NO facilita la plasticità neuronale favorendo i processi di rimodellamento sinaptico con conseguente miglioramento dei deficit neuromotori del paziente con ictus ischemico.

**Parole chiave:** ictus ischemico, riabilitazione, stress ossidativo.

## *Oxidative stress modulation in old patients with ischemic stroke after neurorehabilitation*

**Summary:** Conventional neurorehabilitation improves motor and cognitive performances restoring the better functional autonomy and quality of life of stroke patients after cerebral injury. In the ischemic stroke the sudden disruption of cerebral blood flow causes an increased synthesis of nitric oxide (NO) which contributes to the neuronal and endothelial injury. NO is a free radical rapidly reacting with oxygen free radicals and functioning as a major non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. NO also acts as a signalling molecule in regulating neuronal activity and in controlling neuronal plasticity. The conventional intensive neurorehabilitation might contribute to decrease the NO serum levels and the oxidative stress reducing cerebral damage. In a convenience sample of 10 patients with ischemic stroke, we found a decrease in NO serum levels after a period of intensive rehabilitation, along with an improvement in functional capacities. Our results confirm that neurorehabilitation may modulate oxidative stress and neuronal plasticity mechanisms promoting recovery of neurological deficits and functional independence.

**Key words:** ischemic stroke, rehabilitation, oxidative stress.

## INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza nei paesi occidentali oltre ad essere la principale causa di disabilità in età adulta ed anziana configurandosi come una patologia con severo impatto socio-economico e sanitario (1). L'incidenza dell'ictus aumenta progressivamente con l'età e nei soggetti ultrasessantacinquenni varia tra i 12 ed i 20

casi/1000/anno. La prevalenza è stimata tra i 46 ed i 70 casi/1000/anno (2,3).

Nell'ictus cerebrale ischemico l'improvvisa riduzione del flusso ematico cerebrale e la successiva riperfusione determinano un danno endoteliale con aumentata sintesi di ossido nitrico (NO) (4-6). L'NO è un radicale libero con emivita molto breve (5-15 sec) sintetizzato dall'enzima nitrossido sintetasi (NOS) nelle cellule endoteliali e neuronali in risposta all'incremento delle concentrazioni intracellulari di  $Ca^{++}$  (7,8). L'NO è altamente instabile e reagisce con altri radicali liberi convertendosi rapidamente nei propri metaboliti stabili rappresentati da nitrati e nitriti ( $NO_x$ ). Inoltre, l'NO può essere considerato come molecola-messaggero ubiquitario che non interagisce con speci-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Irene Ciancarelli

Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica,  
Scienze della vita e dell'ambiente, Università degli Studi  
Piazzale Salvatore Tommasi, 1 – 67100 L'Aquila  
Tel. 0862.368542

E.mail: irene.ciancarelli@univaq.it

fici recettori ma diffonde liberamente tra le membrane cellulari rappresentando un importante mediatore della vasodilatazione intra ed extracerebrale ed un neurotrasmettitore non-adrenergico non-colinergico (6-9).

Durante l'ischemia cerebrale l'NO reagisce con gli ioni superossidi prodotti in eccesso dall'endotelio determinando la formazione del perossinitrito, molecola altamente instabile e citotossica che determina un danno ossidativo dei lipidi, delle proteine e degli altri componenti cellulari con conseguente morte cellulare (4,9).

Si verifica così l'attivazione di una cascata di reazioni ossidative mediate da radicali liberi che perpetuano il danno neuronale ed endoteliale e promuovono la formazione dell'edema citotossico o vasogenico (4,5). L'NO è un neurotrasmettitore non-adrenergico non-colinergico coinvolto nel controllo dell'attività neuronale e nella regolazione della plasticità cerebrale (7,8) in grado di indurre il fenomeno della long-term potentiation, regolare la frequenza di scarica delle cellule del Purkinje, promuovere lo sprouting neuronale, controllare la sinaptogenesi nell'età evolutiva e favorire i processi di rimodellamento sinaptico (7-10).

Il recupero post-lesionale che segue il danno ischemico è legato alla possibilità delle aree colpite di riacquistare anche solo in parte la loro capacità funzionale che può essere anche vicariata dalla riorganizzazione di aree limitrofe. Il trattamento neuroriabilitativo promuove meccanismi di recupero adattativo o compensativo mediante i quali il paziente mette in atto una serie di compensi funzionali delle attività compromesse al fine di contenere la disabilità residua (9,11).

L'équipe multidisciplinare garantisce la presa in carico globale del paziente con ictus e la realizzazione del progetto riabilitativo con gli obiettivi da raggiungere a breve, medio e lungo termine e la compilazione del programma riabilitativo che deve tener conto della specifica menomazione, della disabilità e dell'autonomia residua del paziente misurate con specifiche scale di valutazione (11-13). La riabilitazione neuromotoria convenzionale intensiva è volta al miglioramento delle abilità motorie e cognitive ed alla riduzione della disabilità globale al fine di promuovere il raggiungimento della massima indipendenza funzionale possibile ed il reinserimento familiare, sociale e lavorativo (11-13).

Lo studio si propone di verificare se l'efficacia della neuroriabilitazione possa essere messa in relazione con la modulazione dei meccanismi della plasticità neuronale indotti dalla modificazione della biodisponibilità dell'NO.

## MATERIALI E METODI

Nello studio sono stati arruolati pazienti ricoverati presso la Casa di cura di Riabilitazione Nova Salus di Trasacco - L'Aquila con diagnosi di ictus cerebrale ischemico insorto in un arco di tempo compreso tra 7 e 30 giorni dal ricovero.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale in accordo con la declaratoria di Helsinki e le norme di Good Clinical Practice.

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti ad esame clinico e neurologico per valutare lo stato di coscienza, la motilità volontaria segmentaria e globale, il tono muscolare, le sensibilità superficiali e profonde, la destrezza motoria, l'equilibrio statico e dinamico, la coordinazione, il controllo posturale del capo e del tronco e la capacità di deambulare. Nello studio sono stati inclusi solo i pazienti vigili al momento del ricovero. La valutazione riabilitativa ha verificato la presenza di autonomia nei cambi e nei passaggi posturali, nella deambulazione e nell'esecuzione delle attività di vita quotidiana (ADL). I deficit neurologici sono stati valutati con la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e l'autonomia funzionale nella gestione delle ADL con il Barthel Index (BI). Le scale di valutazione sono state somministrate all'inizio ed al termine di un ciclo di riabilitazione neuromotoria convenzionale intensiva svolta in regime di ricovero con due sedute giornaliere e per un periodo di 4 settimane (6 giorni/settimana).

Il protocollo riabilitativo utilizzato è stato strutturato con:

- mobilizzazione passiva segmentaria;
- facilitazione della motilità attiva selettiva;
- rieducazione delle sensibilità superficiali e della propriocezione;
- esercizi per la prensione e la manipolazione;
- esercizi per la rieducazione del dominio statico e dinamico del tronco;
- training dei cambi e dei passaggi posturali;
- rieducazione posturale;

– rieducazione alla deambulazione in autonomia o con l'utilizzo di ausili.

Il programma riabilitativo è stato valutato e definito dall'équipe multidisciplinare composta dal medico riabilitatore, dal fisioterapista, dal logopedista e dal neuropsicologo in relazione alla complessità del quadro clinico ed in accordo con il progetto riabilitativo e con gli obiettivi a breve, medio e lungo termine.

Lo stress ossidativo ed in particolar modo la determinazione dei livelli sierici dei metaboliti stabili dell'NO ( $\text{NO}_x$ ) è stata effettuata con prelievi ematici prima e dopo il ciclo di riabilitazione. L'analisi è stata effettuata con metodo fluorimetrico presso il Laboratorio di Fisiologia Applicata dell'Università degli Studi dell'Aquila.

L'analisi statistica è stata condotta con lo Student's paired t-test per confrontare i valori medi dei metaboliti stabili dell'NO sierico ed i punteggi medi della NIHSS e del BI ottenuti prima e dopo il ciclo di riabilitazione neuromotoria convenzionale intensiva. La significatività statistica è stata accettata quando  $P < 0.05$ .

## RISULTATI

Nello studio sono stati valutati 10 pazienti (6 donne e 4 uomini; età media  $76.9 \pm 9.7$  anni) con ictus insorto entro 30 giorni dal ricovero (mediana 18,5 giorni). Rispetto ai valori iniziali i livelli sierici dei metaboliti stabili dell'NO sono diminuiti dopo il ciclo di riabilitazione neuromotoria convenzionale intensiva da  $26.6 \pm 6.5 \mu\text{M}$  a  $16.5 \pm 4.6 \mu\text{M}$  ( $P < 0.05$ ).

Come riportato in Tabella 1 al termine del ciclo riabilitativo il punteggio medio del BI ( $P < 0.05$ ) è significativamente aumentato e quello della NIHSS ( $P < 0.05$ ) diminuito confrontando la valutazione effettuata al momento del ricovero con quella effettuata al termine del ciclo riabilitativo.

Tab. 1 – Punteggi medi della NIHSS e del BI valutati prima e dopo il ciclo di neuroriabilitazione			
Scala	Prima	Dopo	P
NIHSS	$9.5 \pm 4.4$	$6.4 \pm 3.8$	$< 0.05$
BI	$43.5 \pm 32.5$	$65.0 \pm 33.2$	$< 0.05$
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. BI: Barthel Index.			

## DISCUSSIONE

L'ictus cerebrale rappresenta uno dei maggiori problemi sanitari in età anziana in termini di disabilità residua e di necessità assistenziali ad essa connesse. La neuroriabilitazione ha l'obiettivo di ridurre la disabilità limitando il carico assistenziale spesso severo in questi pazienti. Gli obiettivi globali della neuroriabilitazione consistono nel recupero dei deficit neurologici e delle funzioni lese e nella stimolazione di quelle residue al fine di ripristinare la migliore autonomia funzionale e qualità di vita in rapporto al danno neurologico riportato (11-13).

Il programma riabilitativo utilizzato ha consentito il potenziamento della forza muscolare e la riduzione della spasticità inibendo l'irradiazione in schemi patologici, ha favorito l'acquisizione di posture corrette, la facilitazione dei passaggi posturali, il recupero del dominio del tronco e dell'equilibrio in stazione eretta e la rieducazione alla deambulazione e/o dello schema del passo con esercizi per la simmetrizzazione del carico. Il protocollo adottato si è avvalso dell'uso di tecniche di facilitazione mirate al miglioramento della destrezza motoria e dell'integrazione senso-motoria, di metodiche compensatorie volte all'apprendimento di strategie per il recupero dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana ed approcci basati sull'apprendimento motorio in grado di aiutare il paziente nel processo di adattamento ad un determinato contesto ambientale estraneo al setting riabilitativo così da superare le difficoltà legate alla situazione specifica (9,10,14).

L'NO prodotto in eccesso durante l'ischemia cerebrale si comporta da molecola messaggero gassosa che diffonde nello spazio pre- e post-sinaptico e partecipa alla modulazione dei fenomeni di riorganizzazione e rimodellamento sinaptico favorendo il recupero neuromotorio del soggetto con ictus (8,9,14). I nostri dati suggeriscono che l'intervento riabilitativo contribuisce a ridurre lo stress ossidativo diminuendo i livelli di NO sierico con conseguente limitazione del danno endoteliale e neuronale (9,14-16). Inoltre la modulazione della biodisponibilità dell'NO favorisce i processi di rimodellamento sinaptico contribuendo verosimilmente ad incrementare il recupero dei deficit neurologici (14-16).

**CONCLUSIONI**

La neuroriabilitazione rappresenta un intervento terapeutico globale in grado di migliorare le

performance motorie del paziente con ictus cerebrale anche attraverso la modulazione della biodisponibilità dell'NO e dei processi di plasticità neuronale coinvolti nel recupero post-lesionale.

**BIBLIOGRAFIA**

1. FIESCHI C., CAROLEI A.: *Vasculopatie cerebrali*. In: Crepaldi G.: *Trattato di Gerontologia e Geriatria*. Ed UTET, Torino, 1993; 960-976.
2. MARINI C., TRIGGIANI L., CIMINI N., et al.: *Proportion of older people in the community as a predictor of increasing stroke incidence*. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 91-95.
3. FEIGIN V.L., LAWES C.M.M., BENNETT D.A., et al.: *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century*. *Lancet Neurology* 2003; 2: 43-53.
4. RODRIGO J., FERNANDEZ A.P., SERRANO J., et al.: *The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia*. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 39: 26-50.
5. HEO J.H., HAN S.W., LEE S.K.: *Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke*. *Free Radic Biol. Med.* 2005; 39: 51-70.
6. CIANCARELLI I., DI MASSIMO C., DE AMICIS D., et al.: *Evidence of redox imbalance in post-acute stroke patients*. *Curr. Neurovasc. Res.* 2012; 9: 85-90.
7. ALDERTON W.K., COOPER C.E., KNOWLES R.G.: *Nitric oxide synthesis: structure, function and inhibition*. *Biochem. J.* 2001; 357: 593-615.
8. KISS J.P., VIZI E.S.: *Nitric oxide: a novel link between synaptic and non synaptic transmission*. *Trends Neurosci.* 2001; 24: 211-215.
9. CIANCARELLI I., TOZZI-CIANCARELLI M.G., DI MASSIMO C., et al.: *Relationship between biofeedback and oxidative stress in patients with chronic migraine*. *Cephalalgia* 2007; 27: 1136-1141.
10. NAMIKI S., KAKIZAWA S., HIROSE K., et al.: *NO signalling decodes frequency of neuronal activity and generates synapse-specific plasticity in mouse cerebellum*. *J. Physiol.* 2005; 566: 849-863.
11. LANGHORNE P., BERNHARDT J., KWAKKEL G.: *Stroke rehabilitation*. *Lancet* 2011; 377: 1693-1702.
12. BASAGLIA N.: *Progettare la riabilitazione. Il lavoro in team interprofessionale*. Edi Hermes s.r.l. 2002.
13. GREENWOOD R., BARNES M.P., McMILLAN T.M., et al.: *Riabilitazione in medicina. Riabilitazione nelle malattie neurologiche*. UTET 1993.
14. BON C.L., CARTHWAITE J.: *On the role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation*. *J. Neurosci.* 2003; 23: 1941-1948.
15. TATARADZE E., CHABASHVILI N., SANIKIDZE T.: *Physical rehabilitation of stroke patients and redox alterations*. *Georgian Med. News* 2005; 129: 66-69.
16. RADAK Z., KUMAGAI S., TAYLOR A.W., et al.: *Effects of exercise on brain function: role of free radicals*. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32: 942-946.