

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA**

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**“UTILIZZO DELLA STIMOLAZIONE ELETTRICA PER LA CURA ANTALGICA NEI
PAZIENTI ONCOLOGICI”**

Elaborato in
Laboratorio di Bioingegneria

Relatore
Prof.ssa Cristiana Corsi

Presentata da
Ester d'Amico

Correlatore
Prof. Stefano Severi

Sessione I

Anno Accademico 2013/2014

INDICE

Indice figure	p. 3
INTRODUZIONE	p. 4
CAPITOLO 1: La stimolazione elettrica neuromuscolare	p. 5
1.1 Contrazione muscolare	p. 5
1.2 Tipi di contrazione	p. 6
1.3 Elettroterapia	p. 7
1.4 Elettrodi	p. 9
1.5 Indicazioni guida	p. 11
1.6 Controindicazioni	p. 11
CAPITOLO 2: Il dolore oncologico	p. 13
2.1 Valutazione del dolore	p. 13
2.2 Le cause	p. 18
2.3 Strategie terapeutiche	p. 18
2.4 Farmaci per il trattamento del dolore lieve	p. 19
2.5 Analgesici oppioidi per il dolore lieve-moderato	p. 20
2.6 Oppioidi per il dolore moderato-severo	p. 20
2.7 Antinfiammatori e co-analgesici adiuvanti	p. 21
2.8 effetti collaterali degli oppioidi	p. 21
CAPITOLO 3: TENS ed applicazioni	p. 23
3.1 Meccanismo d'azione della stimolazione TENS	p. 23
3.2 Teoria del gate control	p. 24
3.3 TENS a confronto	p. 25
3.4 Indicazioni	p. 28
3.5 Controindicazioni	p. 28

3.6 Disposizione degli elettrodi	p. 29
3.7 Caratteristiche dello studio n° 1	p. 31
3.8 Caratteristiche dello studio n° 2	p. 33
3.9 Caratteristiche dello studio n° 3	p. 36
CONCLUSIONI	p. 39
BIBLIOGRAFIA	p. 40
RINGRAZIAMENTI	

Indice delle figure

Figura 1	p. 6
Figura 2.1	p. 14
Figura 2.2	p. 14
Figura 2.3	p. 15
Figura 2.4	p. 16
Figura 2.5	p. 17
Figura 3.1	p. 24
Figura 3.2	p. 25
Figura 3.3	p. 26
Figura 3.4	p. 31
Figura 3.5	p. 32
Figura 3.6	p. 34
Figura 3.7 a,b	p. 35
Figura 3.8	p. 36
Figura 3.9	p. 37

INTRODUZIONE

In tutto il mondo ci sono milioni di pazienti oncologici. Secondo stime recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero di malati è tendenzialmente in aumento e potrebbe arrivare a quota 22 milioni nel 2030. Il dolore oncologico colpisce circa la metà dei pazienti totali e può essere causato sia dallo stesso tumore, sia dalle terapie messe in atto per curarlo.

La percezione dolorosa è soggettiva, per cui la sua intensità può essere espressa solo tramite un'autovalutazione del paziente; a tal proposito, esistono diverse scale di valutazione (come la VAS, VRS, NRS). Le cause del dolore sono difficilmente rintracciabili, in quanto la massa tumorale può infiltrarsi o comprimere varie parti del corpo (visceri, nervi, ossa, tessuti molli, vasi...) e la sensazione dolorifica può presentarsi sotto varie forme (formicolio, freddo, trafittura, crampo...).

Considerando la difficoltà oggettiva nel riscontrare le cause e il dolore della malattia, l'OMS ha finora approvato il trattamento farmacologico quale unico metodo in grado di garantire una modulazione del dolore. Questa strategia terapeutica prevede diverse fasi; si parte dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), per poi passare all'uso di oppiacei deboli ed arrivare infine all'utilizzo di oppiacei forti come la morfina.

Nel trattamento del dolore oncologico è stata dimostrata l'efficacia degli oppiacei; tuttavia, il loro utilizzo comporta numerosi effetti indesiderati come dipendenza fisica e psichica, assuefazione, tolleranza e neurotossicità.

Un'alternativa al trattamento farmacologico è rappresentata dalla stimolazione elettrica transcutanea del nervo (TENS).

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è analizzare tale terapia che negli ultimi 20 anni è stata oggetto di numerosi trial clinici. La stimolazione elettrica è una tecnica non invasiva utilizzata per ottenere la contrazione delle fibre muscolari; consiste nella trasmissione di impulsi di corrente tali da generare potenziali d'azione nelle fibre nervose e muscolari. La TENS, rispetto ad altri metodi, risulta poco costosa e sostanzialmente sicura in quanto non comporta rischi di overdose e tossicità, per tale motivo viene utilizzata per modulare sensazioni dolorose in tutto il mondo.

Capitolo 1

LA STIMOLAZIONE ELETTRICA NEUROMUSCOLARE

La stimolazione elettrica neuromuscolare è una tecnica utilizzata al fine di produrre potenziali d'azione a livello delle cellule eccitabili e indurre, dunque, una contrazione muscolare. La corrente elettrica, erogata autonomamente da un generatore, viene applicata in una particolare zona del sistema nervoso detta placca motrice, la quale, oltre ad essere un punto di facile reperimento anatomico, è priva di rivestimento mielinico che ostacolerebbe un agevole passaggio della corrente. Applicando sulla superficie cutanea del muscolo o del nervo considerato degli elettrodi di differente polarità, collegati a uno specifico generatore di corrente elettrica, si crea un circuito elettrico la cui chiusura implica il passaggio di corrente e la generazione del rispettivo campo elettrico che, penetrando nel muscolo, induce un overshoot (stimolo soglia) con conseguente depolarizzazione e contrazione muscolare. A differenza di quanto avviene nel caso in cui siano gli impulsi organici a stimolare la contrazione, il cui input è mediato dal sistema nervoso centrale (SNC), quest'ultimo non interagisce minimamente nel caso della stimolazione elettrica neuromuscolare.

1.1 CONTRAZIONE MUSCOLARE

Il muscolo striato è composto da numerose fibre muscolari avvolte da una membrana plasmatica detta sarcolemma, la quale a sua volta è circondata da una guaina di tessuto connettivo; ogni fibra ha diametro e lunghezza variabile ed è costituita da fasci di miofibrille in cui l'unità contrattile detta sarcomero si ripete più volte. Il sarcomero è formato da due tipi di filamenti proteici: uno più sottile detto actina e uno più spesso detto miosina, e durante la contrazione scorrono l'uno sull'altro.

La sinapsi di un motoneurone somatico su una fibra muscolare viene chiamata giunzione neuromuscolare. Questa giunzione ha tre componenti: 1) il terminale assonico del neurone presinaptico motorio riempito di vescicole sinaptiche; 2) la fessura sinaptica; 3) la membrana postsinaptica della fibra muscolare scheletrica.

Come mostrato in Figura 1, la zona di membrana della cellula muscolare localizzata di fronte al terminale assonico viene modificata e va a formare la placca motrice, ossia una serie di ripiegamenti simili a fossette poco profonde.

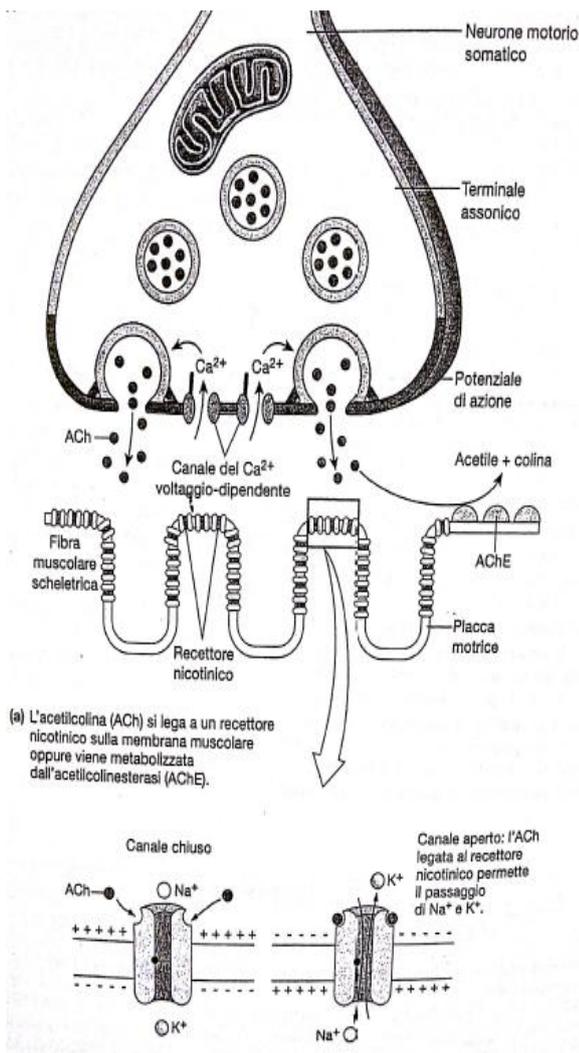


Figura 1: gli eventi a cascata a livello della giunzione neuromuscolare.

1.2 TIPI DI CONTRAZIONE

Con la stimolazione elettrica si possono produrre quattro tipi di contrazione :

- contrazione muscolare intermittente: il muscolo ha il tempo di rilassarsi tra uno stimolo e l'altro in quanto essi vengono forniti lentamente (per stimolazioni comprese nel range 1-5 Hz);
- “treppe” o “battimento”: il muscolo subisce una specie di scossa in quanto non c'è un completo rilassamento tra uno stimolo e il successivo (per stimolazioni comprese nel range 6-25 Hz);

Lungo il margine superiore di ogni fossetta si raggruppano i recettori nicotinici per l'acetilcolina (ACh). Quando i potenziali d'azione che arrivano al terminale assonico aprono i canali voltaggio dipendenti per il calcio nella membrana, il calcio inizia a diffondersi nel terminale assonico secondo il proprio gradiente elettrochimico e innesca la fusione delle vescicole sinaptiche e il conseguente rilascio di ACh. L'acetilcolina si diffonde nella fessura sinaptica e si combina con i canali dei recettori nicotinici sulla membrana del muscolo scheletrico, aprendo così i canali per il sodio Na^+ . L'ingresso di sodio nella membrana depolarizza la fibra fino alla soglia per il potenziale d'azione che innesca la contrazione della cellula muscolare.

- contrazione tetanica sostenuta: gli intervalli tra impulsi successivi sono tanto corti da evitare il rilassamento del muscolo e l'effetto dei singoli stimoli si somma (per stimolazioni superiori a 25 Hz);
- contrazione tetanica intermittente: il muscolo subisce una serie di contrazioni tetaniche non sostenute. Si distingue l'intervallo di tempo "on time", in cui il muscolo è contratto, da quello "off time" in cui la corrente non circola e il muscolo è rilassato.

1.3 ELETTROTHERAPIA

L'uso di corrente elettrica a scopi terapeutici prende il nome di elettroterapia; le correnti utilizzabili si possono distinguere a seconda di intensità, forma del flusso, continuità e direzione in:

- corrente continua o diretta: le cariche elettriche si muovono con moto unidirezionale e costante; l'intensità costante comporta un aumento di temperatura e un accumulo di ioni nei tessuti che può provocare bruciate elettrochimiche e cicatrici. Tale corrente è poco efficiente per la stimolazione elettrica dei tessuti in quanto, poiché l'eccitabilità è legata al brusco innalzamento dell'intensità elettrica e non al suo passaggio costante, si avrebbe un'eccitazione solo alla chiusura del circuito in corrispondenza del catodo o all'apertura in corrispondenza dell'anodo;
- corrente alternata: le cariche si muovono con velocità non costante e la direzione del flusso di elettroni cambia periodicamente; essa può essere unidirezionale quando la polarità dell'elettrodo viene mantenuta intatta e cambia solo l'intensità di corrente, oppure bidirezionale quando cambia anche la polarità dell'elettrodo e la corrente scorre alternativamente in entrambe le direzioni. Il flusso può essere simmetrico o asimmetrico ed è necessario fornire energia esterna tramite un generatore elettrico per mantenere in movimento le cariche elettriche nel conduttore;
- corrente pulsata: le cariche si muovono con flusso unidirezionale o bidirezionale della durata inferiore a 1 secondo; tale corrente può essere rilasciata nella forma monofasica, bifasica o polifasica, e può essere modulata in frequenza e ampiezza.

La corrente elettrica applicata a un tessuto biologico è in grado di produrre particolari effetti tra i quali:

- effetto eccitomotore: si riscontra quando l'ampiezza dello stimolo è sufficiente ad eccitare gli assoni dei motoneuroni. In questo caso, gli impulsi nervosi provenienti dalle fibre nervose motrici somatiche giungono, attraverso la placca motrice, alle fibre muscolari

striate. L'arrivo alla placca del potenziale d'azione determina il rilascio, da parte delle vescicole sinaptiche, di acetilcolina che si diffonde nello spazio sinaptico e provoca una prima modificazione elettrica (depolarizzazione) del sarcolemma che non è inizialmente in grado di dare origine a un potenziale d'azione. Tale depolarizzazione, detta anche potenziale di placca, raggiunge successivamente il valore di soglia e genera un potenziale d'azione che propagandosi lungo tutta la fibra muscolare determina la contrazione. La contrazione può interessare un singolo muscolo o più muscoli a seconda che lo stimolo venga effettuato su un punto o nervo motore. L'intensità della contrazione è legata al numero delle fibre muscolari che entrano in attività. Infatti può essere massimale se vengono eccitate tutte le fibre, sub massimale o sopraliminare se vengono eccitate alcune o pochissime fibre e subliminare se non viene raggiunto il valore soglia tale da provocare un'eccitazione visibile delle fibre. I parametri che regolano la contrazione sono l'ampiezza e la frequenza dello stimolo. Variare l'intensità dello stimolo in ampiezza è fondamentale per evitare che la cellula si adatti, diventando refrattaria e non più eccitabile; viene usata quindi una corrente alternata e non continua. Variare la frequenza della contrazione è molto importante, invece, per evitare il fenomeno della tetanizzazione, che consiste nell'incapacità del muscolo di rilassarsi tra gli stimoli, quando gli intervalli interpulse sono troppo corti. La frequenza degli impulsi aumenta, infatti, la frequenza delle contrazioni fin quando viene superato il valore soglia e tutta l'energia elettrica viene trasformata in calore;

- effetto sensorio: si riscontra quando vengono eccitati i neuroni sensitivi che suppliscono i meccanocettori della pelle. Il cervello percepisce tocco e vibrazione e in base all'ampiezza dello stimolo il paziente avverte una sensazione di puntura, bruciore, intorpidimento o parestesia (alterazione della sensibilità degli arti o di altre parti del corpo). Le fibre di largo diametro assonale, ossia le fibre A- α e A- β , sono le prime ad essere eccitate, ma se il livello sensorio dello stimolo viene mantenuto per un prolungato periodo di tempo, si ha un adattamento che può essere compensato con una stimolazione intermittente interrotta oppure variando ampiezza e frequenza. A questo livello di stimolazione, gli effetti fisiologici comprendono:
 - diminuzione del dolore attraverso la teoria del *gate control* (su cui si fonda la TENS);
 - diminuzione dell'edema e dell'effusione articolare;
 - aumento della velocità della riparazione dei tessuti;
 - guarigione di ferite cutanee;
 - aumento della microcircolazione nell'area del flusso di corrente;

- effetto antalgico: si riscontra quando vengono stimulate le fibre di piccolo diametro C ed A- δ . Esse trasmettono informazioni antalgiche e riguardanti la temperatura. Applicando due elettrodi di segno opposto a contatto con una fibra nervosa si ottiene una depolarizzazione al catodo e una iperpolarizzazione all'anodo; ne consegue una diminuzione al polo positivo dell'eccitabilità nervosa che, impedendo allo stimolo nocicettivo di propagarsi, produce un effetto anestetico. Lo stimolo nocicettivo innesca un potenziale d'azione che non riesce a far raggiungere alla membrana la soglia per la depolarizzazione. Il controllo del dolore tramite TENS e l'attivazione muscolare si basano su questo effetto.

1.4 ELETTRODI

L'elettroterapia si basa sull'utilizzo degli elettrodi, cioè sistemi di accoppiamento che consentono di far giungere all'interno dei tessuti la corrente generata dall'apparecchio. A seconda del tipo di applicazione da effettuare, gli elettrodi si differenziano per forma, dimensioni, flessibilità e composizione in:

- metallici: placche metalliche di stagno, acciaio e zinco, rivestite con una spugna (o imbottitura di feltro) imbevuta con acqua che, essendo un buon conduttore di elettricità, riduce l'impedenza pelle-elettrodo. L'acqua distillata non dovrebbe essere utilizzata poiché non contiene ioni liberi, fondamentali per la trasmissione della corrente elettrica (Buban P., 1999). Questi elettrodi ormai non vengono più utilizzati a causa della loro mancanza di flessibilità e comodità nel trattare aree piccole o superfici non piane;
- in gomma conduttiva: base di gomma impregnata con polveri conduttive. Sono i più utilizzati in quanto, grazie alle diverse forme e dimensioni esistenti, possono adattarsi a varie aree del corpo. La loro usura nel tempo comporta un rilascio di corrente non uniforme e la nascita di "hot spots", ossia aree dell'elettrodo che continuano a mantenere la loro conduttività e che possono accumulare una discreta quantità di corrente provocando ustioni cutanee; per questo devono essere rimpiazzati dopo un certo numero di applicazioni;
- autoadesivi: lamine di altri conduttori flessibili (Karaya) o strati di gel sintetici con una superficie adesiva. La semplicità di applicazione è un vantaggio ma il costo elevato e la probabile contaminazione, che consente il loro utilizzo su un solo paziente, costituiscono sicuramente degli svantaggi rilevanti. Nel tempo la conduttività si riduce. L'effetto clinico desiderato, inoltre, non è sempre assicurato, in quanto occorre che la corrente in uscita dallo stimolatore sia sufficientemente alta da poter superare la resistenza dovuta all'elettrodo;

infatti questi elettrodi presentano un'impedenza piuttosto alta che comporta una riduzione del potenziale della corrente d'uscita del sistema di stimolazione;

- elettrodi a spugna: le spugne devono essere lavate prima di ogni utilizzo in quanto sono impregnate di sostanze antimuffa che ne garantiscono la conservazione. Inoltre gli elettrodi devono essere cambiati per ogni paziente per evitare possibili infezioni ed essere inumiditi prima dell'utilizzo.

Il corretto posizionamento degli elettrodi è di grande importanza per un effetto terapeutico; infatti la posizione può incidere sulla corrente richiesta per la stimolazione. L'intensità diminuisce con la profondità del tessuto, e bisogna tener conto sia della buona conducibilità dei muscoli nella direzione longitudinale delle loro fibre piuttosto che in quella trasversale, sia dell'azione isolante svolta dal tessuto adiposo. È necessario adoperare alcuni accorgimenti come l'uso di una soluzione conduttrice o di un gel per ridurre l'impedenza all'interfaccia tra pelle ed elettrodi; in questo modo per ottenere l'effetto desiderato di stimolo è sufficiente una minore ampiezza di corrente (Nolan M.F., 1991; Lieber R.M., 1991). A seconda dell'effetto desiderato gli elettrodi possono essere posizionati in vari modi:

- sui punti motori: punti della superficie della pelle, sopra un muscolo, in cui per attivare il muscolo è richiesta la più piccola quantità di corrente;
- orientazione monopolare degli elettrodi: un elettrodo "stimolante" è posizionato sull'area bersaglio, cioè sull'area di tessuto dove si vuole ottenere un effetto desiderato maggiore; un elettrodo "dispersivo" (più grande, in modo tale che la densità di corrente sia più bassa se comparato con quello stimolante) è posizionato a una certa distanza dall'area da trattare. I due elettrodi formano un circuito completo sul corpo. Questa stimolazione è adatta alla stimolazione di aree piccole o ferite;
- orientazione bipolare degli elettrodi: entrambi gli elettrodi del circuito sono posizionati sull'area da trattare. La stimolazione che ne risulta è più specifica in quanto il flusso della corrente è concentrato in un'area ristretta; questa orientazione è adatta alla stimolazione di muscoli larghi;
- orientazione quadri polare degli elettrodi: due elettrodi per ognuno dei due circuiti sono posizionati sull'area da trattare, solitamente hanno tutti la stessa dimensione. Questa orientazione è adatta alla stimolazione di una vasta area tissutale; viene infatti utilizzata nel trattamento del dolore che conta sulla stimolazione sensoria delle fibre larghe nervose a scopo analgesico.

La stimolazione elettrica, prima di essere applicata, deve seguire delle procedure:

- 1) informare il paziente sulla procedura ed effetti;
- 2) esaminare la condizione e sensazione della pelle prima del trattamento e ridurne eventualmente l'impedenza;
- 3) preparare gli elettrodi, seguendo tutte le norme per ottenere una buona conduzione;
- 4) assicurarsi che gli elettrodi restino fermi sul corpo;
- 5) ridurre l'intensità della corrente prima di rimuoverli dall'area trattata, a fine trattamento;
- 6) esaminare la condizione della pelle dopo il trattamento e curare eventuali irritazioni.

1.5 INDICAZIONI GUIDA

L'utilizzo della stimolazione elettrica prevede il raggiungimento di scopi specifici:

- allenamento del sistema neuromuscolare a rispondere in maniera appropriata durante uno sforzo volontario e involontario;
- provvedere al rilascio transdermico di sostanze terapeutiche dentro la pelle;
- controllare o ridurre la spasticità attraverso la stimolazione di agonisti e antagonisti;
- migliorare o mantenere la mobilità articolare attraverso lo stretching meccanico dei muscoli;
- ridurre l'impedimento nel movimento causato da disfunzioni neuromuscolari, dolore o edema;
- favorire la guarigione delle ferite aumentando la circolazione locale o alternando le cariche elettriche nell'area lesionata;
- ritardare o risolvere l'edema;
- modulazione del dolore attraverso il meccanismo del *gate control* o i meccanismi di inibizione discendente tramite la produzione di oppioidi endogeni.

1.6 CONTROINDICAZIONI

Le principali controindicazioni riguardano l'applicazione dell'elettroterapia transcerebrale su tessuti cancerosi, sull'utero gravido, sull'area del seno carotideo, sulla regione toracica nei pazienti con aritmie e scompenso cardiaco oppure in qualsiasi zona del corpo nei pazienti con pacemaker cardiaco; l'applicazione in aree lesionate o irritate della pelle o su pazienti che rispondono negativamente alla procedura. Altre controindicazioni relative si riscontrano in aree di eccessivo tessuto adiposo in quanto occorre un alto livello di stimolazione che può causare dolore; in aree dove sono presenti cicatrici tissutali, poichè la corrente agisce preferenzialmente intorno alla

cicatrice, causando un aumento della densità di corrente ai bordi con conseguente formazione di ustioni.

Capitolo 2

IL DOLORE ONCOLOGICO

Il dolore è il meccanismo di difesa attraverso il quale, tramite stimoli al sistema nervoso, l'organismo segnala al cervello la presenza di una minaccia alla sua stessa integrità.

Il dolore, dal punto di vista fisiologico, può essere classificato come:

- nocicettivo somatico: causato dall'attivazione di nocicettori nella cute e nei tessuti profondi (osso, pleura);
- nocicettivo viscerale: causato da un danno a carico di organi innervati dal sistema nervoso simpatico;
- neuropatico: causato da una lesione del sistema nervoso periferico e centrale.

Nel mondo, ogni anno, 9 milioni di persone sono colpite da dolore oncologico. Circa la metà dei pazienti colpiti da cancro, prova dolore (Marcus D.A., 2011). L'incidenza dolorifica è del 52% nelle varie fasi della malattia e del 75% nelle fasi avanzate e terminali.

Nei malati oncologici il dolore tende a crescere con l'avanzamento dello stadio della malattia (Kurita G.P., Ulrich A., 2012):

- il 28% lamenta dolore alla diagnosi;
- il 50-70% in corso di trattamento;
- il 68- 80% nello stadio avanzato della malattia.

Fra i malati oncologici l'intensità del dolore è moderata-lieve nel 50%, nel 30% è severa-avanzata e nel 20% l'intensità è media.

La sintomatologia dolorosa può essere causata: dallo stesso tumore, dalle terapie oncologiche o può non dipendere né dal cancro né dalle terapie (Foley K.M., 1985).

2.1 VALUTAZIONE DEL DOLORE

La percezione dell'intensità del dolore è soggettiva, infatti, ogni paziente avverte il dolore in maniera individuale e non esiste una comune soglia di sopportazione. Il dolore coinvolge tutte le

dimensioni della persona, non soltanto quella somatica; per questo viene definito “dolore totale” e richiede una adeguata valutazione dell’ interazione tra fattori fisici, psicologici, culturali e spirituali.

La misurazione del dolore avviene principalmente tramite autovalutazione del paziente e, tramite valutazione esterna, solo se il paziente non è in grado di esprimersi. Per misurare l’intensità del dolore, sono stati proposti vari criteri:

- VAS (Visual Analogue Scale): come mostra la Figura 2.1, questo strumento di valutazione consiste in una linea di 10 cm, orizzontale o verticale, con un punto di inizio e uno di fine, contrassegnati rispettivamente con “nessun dolore” e “il peggior dolore possibile”.

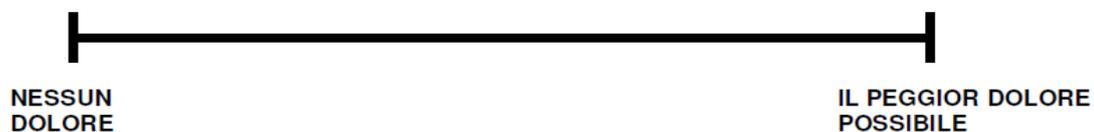


Figura 2.1: Visual Analogue Scale.

Il paziente deve mettere un punto al livello di intensità di dolore provato.

Questa scala di valutazione è semplice da somministrare e l’assegnazione del punteggio risulta facile; tuttavia, capita che alcuni pazienti con difficoltà percettive non riescano a comprendere bene le istruzioni;

- NRS (Numerical Rating Scale): come nella Figura 2.2, la scala è composta da una serie di numeri da 0 a 10, i cui punti di inizio e di fine rappresentano gli estremi del dolore provato. Il paziente sceglie il numero che corrisponde meglio al suo dolore. Uno *score* di 5 definisce già un dolore che interferisce con la qualità della vita; da 1 a 4 indica un dolore di lieve-media intensità, da 5 a 6 un dolore moderato, da 7 a 10 un dolore severo.

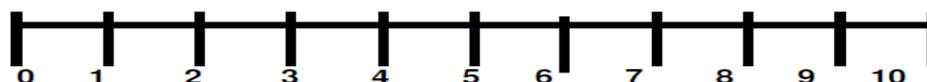


Figura 2.2: Numerical Rating Scale.

Questo tipo di valutazione è semplice da effettuare ed è affidabile;

- VRS (Visual Rating Scale): serie di descrittori dal più debole, a cui è assegnato il punteggio 0, al più intenso, a cui è assegnato il punteggio 4 (assenza di dolore ... peggior dolore possibile). Nella figura 2.3 si può notare l'ordinamento casuale dei valori, in modo tale da evitare una scelta preferenziale, da parte del paziente, dovuta esclusivamente alla posizione, facendo puntare l'attenzione, invece, sul valore semantico del descrittore.

NESSUN DOLORE
DOLORE MODERATO
DOLORE INTENSO
DOLORE LIEVE
DOLORE MOLTO INTENSO

Figura 2.3: Visual Rating Scale.

Questo tipo di valutazione è semplice da utilizzare ed è affidabile;

- MC GILL PAIN QUESTIONNAIRE: è lo strumento di valutazione verbale più noto e complesso; permette di valutare il dolore come un'esperienza tridimensionale: sensoriale; emotivo-affettiva; valutativa. Consiste in una classificazione di 102 termini che descrivono differenti aspetti del dolore. I termini sono raggruppati in tre classi maggiori: sensoriale, emotivo-affettiva, valutativa e 16 sottoclassi che contengono un gruppo di parole considerate qualitativamente simili. Sono presenti, inoltre, una VRS per misurare l'intensità del dolore presente e un disegno di un corpo umano visto frontalmente e posteriormente, per indicare la localizzazione del dolore.

Di seguito sono mostrati nelle figure 2.4 e 2.5 i due tipi di *MC GILL PAIN QUESTIONNAIRE*, quello completo e quello breve.

MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE

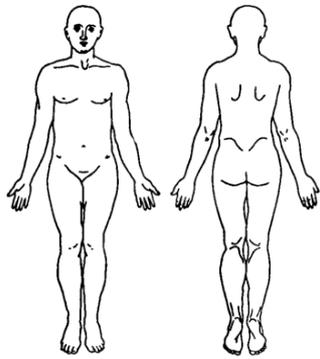
RONALD MELZACK

Patient's Name _____ Date _____ Time _____ am/pm

PRI: S _____ A _____ E _____ M _____ PRI(T) _____ PPI _____
 (1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20)

<p>1 FLICKERING _____ QUIVERING _____ PULSING _____ THROBBING _____ BEATING _____ POUNDING _____</p> <p>2 JUMPING _____ FLASHING _____ SHOOTING _____</p> <p>3 PRICKING _____ BORING _____ DRILLING _____ STABBING _____ LANCINATING _____</p> <p>4 SHARP _____ CUTTING _____ LACERATING _____</p> <p>5 PINCHING _____ PRESSING _____ GNAWING _____ CRAMPING _____ CRUSHING _____</p> <p>6 TUGGING _____ PULLING _____ WRENCHING _____</p> <p>7 HOT _____ BURNING _____ SCALDING _____ SEARING _____</p> <p>8 TINGLING _____ ITCHY _____ SMARTING _____ STINGING _____</p> <p>9 DULL _____ SORE _____ HURTING _____ ACHING _____ HEAVY _____</p> <p>10 TENDER _____ TAUT _____ RASPING _____ SPLITTING _____</p>	<p>11 TIRING _____ EXHAUSTING _____</p> <p>12 SICKENING _____ SUFFOCATING _____</p> <p>13 FEARFUL _____ FRIGHTFUL _____ TERRIFYING _____</p> <p>14 PUNISHING _____ GRUELLING _____ CRUEL _____ VICIOUS _____ KILLING _____</p> <p>15 WRETCHED _____ BLINDING _____</p> <p>16 ANNOYING _____ TROUBLESOME _____ MISERABLE _____ INTENSE _____ UNBEARABLE _____</p> <p>17 SPREADING _____ RADIATING _____ PENETRATING _____ PIERCING _____</p> <p>18 TIGHT _____ NUMB _____ DRAWING _____ SQUEEZING _____ TEARING _____</p> <p>19 COOL _____ COLD _____ FREEZING _____</p> <p>20 NAGGING _____ NAUSEATING _____ AGONIZING _____ DREADFUL _____ TORTURING _____</p> <p style="text-align: center;">PPI</p> <p>0 NO PAIN _____ 1 MILD _____ 2 DISCOMFORTING _____ 3 DISTRESSING _____ 4 HORRIBLE _____ 5 EXCRUCIATING _____</p>
--	---

BRIEF _____	RHYTHMIC _____	CONTINUOUS _____
MOMENTARY _____	PERIODIC _____	STEADY _____
TRANSIENT _____	INTERMITTENT _____	CONSTANT _____



E = EXTERNAL
I = INTERNAL

COMMENTS:

© R. MELZACK, 1975

Figura 2.4: MC GILL PAIN QUESTIONNAIRE.

PATIENT'S NAME: _____ DATE: _____

	NONE	MILD	MODERATE	SEVERE
THROBBING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SHOOTING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
STABBING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SHARP	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
CRAMPING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
GNAWING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
HOT-BURNING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
ACHING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
HEAVY	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
TENDER	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SPLITTING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
TIRING-EXHAUSTING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SICKENING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
FEARFUL	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
PUNISHING-CRUEL	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

NO PAIN |-----| WORST POSSIBLE PAIN

P P I

0	NO PAIN	_____
1	MILD	_____
2	DISCOMFORTING	_____
3	DISTRESSING	_____
4	HORRIBLE	_____
5	EXCRUCIATING	_____

Figura 2.5: MC GILL PAIN QUESTIONNAIRE, short form.

Questo strumento di valutazione ha dimostrato di essere valido, affidabile e sensibile. Utile nella diagnosi differenziale, in quanto ogni tipo di dolore è caratterizzato da una distinta costellazione di descrittori verbali.

Le prime linee guida per il trattamento del dolore oncologico sono state pubblicate nel 1986 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e poi riadattate nel 1996 (WHO. Cancer pain relief. World Health Organization, 1986; 1996). Con tali linee guida viene introdotto l'uso di 3 classi di farmaci quali: antinfiammatori non steroidei (FANS), in caso di dolore di lieve entità; oppioidi deboli, in caso di dolore lieve- moderato; oppioidi forti, come la morfina, in caso di dolore severo. Questi farmaci, utilizzati in maniera sequenziale e con dosaggi personalizzati secondo le necessità del paziente fino al raggiungimento di un'analgesia accettabile, consentono di controllare il dolore oncologico nella maggior parte dei casi (Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni C., et al, 1987; Zech DFJ; Grond S; Lynch J; et al.,1995).

Il dolore oncologico, a seconda delle cause da cui è provocato, può essere avvertito come:

- formicolio, puntura di spilli, sensazione dolorosa di freddo o altre forme di alterazioni della sensibilità, bruciore o scosse (quando sono compressi o coinvolti nervi);
- profondo, sordo o pulsante (per esempio quando la malattia si infiltra nell'osso);

- trafittura o crampo (quando sono ostruiti o compressi dei visceri);

Il dolore, a volte, può essere avvertito in una sede diversa da quella dell'organo colpito (dolore riflesso).

2.2 LE CAUSE

Difficilmente è possibile individuare la causa, o la sede del dolore oncologico. La crescita della massa tumorale provoca dolore nella maggior parte dei casi; essa, infatti, si infiltra o comprime i tessuti molli, le strutture ossee, nervose, i visceri o i vasi. In altri casi, alcuni fenomeni connessi alla malattia, pur non essendo provocati dalla massa tumorale, generano dolore. A volte sono gli stessi trattamenti usati per combattere la malattia a provocare dolore acuto o cronico, di minore o maggiore intensità.

In genere si riesce a controllare il dolore post-operatorio, il quale può passare in pochi giorni ma, talvolta, l'intervento chirurgico può provocare delle lesioni nervose che si manifestano con sensazioni dolorose; esse possono permanere anche a distanza di mesi dalla fine delle cure, senza che ciò significhi un ritorno della malattia. Lo stesso fenomeno può essere provocato dalla radioterapia, che può anche arrossare, irritare e bruciare la pelle oppure provocare cicatrici dolorose. La radioterapia viene utilizzata quando il trattamento farmacologico non è sufficiente a produrre analgesia. Si pensa che l'effetto antalgico della radioterapia sia dovuto alla riduzione della pressione o, forse, all'interferenza con la produzione di sostanze chimiche da parte del tumore (*Melzack R., Casey K.L., 1968*). Alcuni farmaci usati in chemioterapia possono provocare bruciore nella sede di iniezione, intorpidimenti e formicolii alle mani e ai piedi; altri possono favorire la formazione di afte in bocca così fastidiose da ostacolare l'alimentazione e la deglutizione.

2.3 STRATEGIE TERAPEUTICHE

Secondo le linee guida dell' *OMS*, in presenza di dolore oncologico, bisogna iniziare con il trattamento farmacologico seguendo dei gradini da risalire ogni volta che la terapia precedente smette di essere efficace:

- primo gradino: antinfiammatori come diclofenac, naprossene;
- secondo gradino: oppiacei deboli come codeina, tramadol;
- terzo gradino: oppiacei forti come morfina, metadone, ossicodone;

- co-analgesici adiuvanti: antidepressivi, anticonvulsivi, cortisonici.

Questi farmaci devono essere somministrati secondo dosi corrette (dosaggio pieno per gli antinfiammatori e personalizzato per gli oppioidi) e ad orari prefissati, per mantenere costante il livello di analgesia. In genere i farmaci vengono somministrati per via orale; tale modalità di somministrazione è la più semplice considerando che la maggior parte dei pazienti viene seguita a domicilio.

Nel caso in cui non sia attuabile tale via di somministrazione o vi sia uno scarso beneficio, vengono considerate vie alternative come quella sottocutanea, venosa o spinale. Il trattamento viene iniziato con antinfiammatori e co-analgesici. Se non risulta efficace e se non vi sono limitazioni per l'uso degli antinfiammatori, questi verranno mantenuti ed associati agli oppioidi deboli. Si utilizzano, poi, oppioidi forti, rappresentati da morfina, metadone, ossicodone, che, al contrario degli oppioidi deboli, non presentano limiti di efficacia.

2.4 FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE LIEVE

I FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei) e il paracetamolo, sono i primi farmaci utilizzati nel trattamento del dolore da cancro di lieve intensità e, associati agli oppioidi, vengono utilizzati nel trattamento del dolore moderato e severo. Essi hanno un effetto tetto e pertanto, a differenza degli oppioidi, non c'è vantaggio terapeutico aumentando le dosi oltre quelle raccomandate. Se i FANS vengono somministrati a dosi ripetute per lunghi periodi di tempo, possono indurre tossicità.

L'efficacia dei FANS è stata riscontrata soprattutto nel trattamento del dolore causato dalla stimolazione delle terminazioni nervose libere delle fasce muscolari, dei tendini, delle membrane sierose e della pleura o peritoneo. Secondo alcuni autori, i FANS devono essere gli analgesici di prima scelta nei pazienti con metastasi ossee dolorose. Il loro effetto specifico è attribuibile ad una riduzione dell'edema che aumenta la pressione intraossea o la distensione del periostio.

I FANS presentano infidi effetti collaterali; le nefropatie o le ulcere gastriche, per esempio, possono non produrre sintomi fino a presentarsi con effetti disastrosi come un'insufficienza renale irreversibile o un sanguinamento gastroenterico importante (Jenkins C.A., Bruera E.,1999).

Gli effetti collaterali più comuni sono a carico dell'apparato gastrointestinale e sono rappresentati da dispepsia, nausea, vomito e ulcerazioni in ogni parte del tratto gastrointestinale.

Dagli studi emerge che circa 16.500 pazienti con artrite reumatoide o osteoartrite muoiono negli USA, ogni anno, a causa di complicanze dovute all'uso di FANS, un numero simile ai morti per AIDS (Singh G., Triadafilopoulos G.,1999).

È stato riscontrato che i FANS inducono una tossicità minima a livello renale, in soggetti non affetti da alcuna patologia e riducono, invece, il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare in pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi epatica e nefropatia (Page J., Henry D.,2000).

I FANS possono, inoltre, provocare ritenzione idrica, edemi e aggravare una ipertensione.

2.5 ANALGESICI OPIOIDI PER IL DOLORE LIEVE-MODERATO

In generale per il trattamento del dolore lieve-moderato viene utilizzata la codeina, un alcaloide dell'oppio con una potenza di circa 1/10 rispetto alla morfina ed un effetto tetto di circa 360 mg. La codeina, come tutti gli altri oppioidi, può indurre dipendenza fisica e psicologica. Nel caso in cui la somministrazione del farmaco venga interrotta, dopo un lungo periodo di trattamento, si possono verificare sintomi da astinenza da oppiacei quali sbadigli, sudorazione, insonnia, debolezza, nausea, vomito, spasmi muscolari e, purtroppo, ritorno del dolore.

2.6 OPIOIDI PER IL DOLORE MODERATO-SEVERO

Per il trattamento del dolore moderato-severo si può ricorrere alla somministrazione di:

- **MORFINA ORALE:** è il farmaco di prima scelta per il trattamento del dolore moderato e severo (Ripamonti C., Dickerson D.E., 2000). Esistono diversi tipi di formulazione: a breve o immediato rilascio, da somministrare ogni 4 ore e, a lento rilascio, da somministrare ogni 8-12 ore. La morfina a breve rilascio viene utilizzata nella fase di adattamento farmacologico, quando è necessario variare frequentemente le dosi, e/o in presenza di esacerbazioni dolorose; mentre la morfina a rilascio lento viene utilizzata nella fase di mantenimento, quando il dosaggio analgesico efficace dell'oppioide è stato raggiunto (Hanks G.W., De Conno F., Ripamonti C. et al, 1996).

L'efficacia della morfina, in base alle dosi, varia da paziente a paziente. Le dosi non sono somministrate tenendo conto solo dell'intensità del dolore e della sua soggettiva percezione, ma tenendo conto anche della metabolizzazione individuale del farmaco. E' importante,

perciò, personalizzare sempre le dosi di morfina e monitorare il suo effetto analgesico di giorno in giorno.

- **METADONE ORALE:** è un oppioide sintetico, basofilo, lipofilo. Rispetto agli altri oppioidi, il metadone presenta alta biodisponibilità orale, una più lunga emivita di eliminazione (da 15 a 100 ore), costo estremamente basso e la possibilità di controllare dolori non responsivi ad altri oppioidi analgesici (Ripamonti C., Zecca E., Bruera E., 1997). Dalla letteratura emerge che i pazienti trattati con metadone presentano meno stipsi ed una minor richiesta di lassativi rispetto a quelli trattati con altri oppioidi (Daeninck P.J., Bruera E., 1999; Mancini I.L., Hanson J., 2000).

Diversi studi mostrano che sono sufficienti dosi più basse di metadone rispetto alla morfina per ottenere un risultato analgesico stabile. Il metadone è indicato in pazienti che sono in trattamento con alte dosi di oppioide.

L'ossicodone è un oppioide semisintetico derivato dalla tebaina con proprietà simili a quelle della morfina e con la stessa potenza analgesica quando somministrato per via orale. È strutturalmente simile alla codeina ma presenta una potenza 10 volte maggiore. In Italia non sono ancora disponibili preparazioni commerciali. La dose consigliata varia da 5 a 20 mg ogni 4-6-8 ore. Gli studi effettuati dimostrano che, in pazienti che presentano delirio indotto dalla morfina, la sostituzione di morfina con ossicodone migliora significativamente le funzioni cognitive (Boffi R., Groff L., Panzeri C., Dalla Costa C., 1999)

2.7 ANTINFIAMMATORI E CO-ANALGESICI ADIUVANTI

Per il trattamento del dolore da cancro, esistono vari farmaci che, in associazione agli oppioidi, contribuiscono a modulare la sensazione dolorosa. Gli adiuvanti co-analgesici sono farmaci distinti dagli antinfiammatori. L'uso di suddetti farmaci deve essere ben ponderato, in quanto si riscontrano degli effetti collaterali che si sommano a quelli causati dagli oppioidi.

2.8 EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPIOIDI

I più comuni effetti collaterali degli oppioidi sono: nausea, vomito, stipsi. Se le somministrazioni sono elevate possono provocare anche disturbi cognitivi. È importante riuscire a distinguere tra gli effetti collaterali dovuti agli oppioidi e quelli dovuti alla progressione della malattia o alla presenza di malattie concomitanti, alle alterazioni metaboliche, alla disidratazione e ad altre cause, in quanto

gli effetti collaterali dovuti agli oppioidi si possono ridurre modificando il tipo di farmaco, la sua dose, la via di somministrazione e migliorando l'idratazione del paziente per facilitare l'eliminazione della sostanza da parte dei reni.

Per ridurre gli effetti collaterali si adopera la "rotazione degli oppioidi"; questo metodo efficace prevede la sostituzione di un oppioide con un altro al fine di migliorare l'analgesia e di ridurre gli effetti collaterali o lo sviluppo di tolleranza (Ripamonti C., 2000). È possibile, inoltre, cambiare la via di somministrazione senza modificare l'oppioide, al fine di raggiungere gli stessi scopi (Kalso E., Heiskanen T., Rantio M. et al., 1996).

Ci sono altri metodi, oltre alla somministrazione dei farmaci, per alleviare il dolore nei pazienti oncologici. Le terapie anticancro come chemioterapia e radioterapia, per esempio, possono essere utilizzate per ridurre la dimensione della massa tumorale e quindi ridurre il dolore. Per alcuni pazienti, possono risultare utili alcuni metodi di cui ancora non è stata dimostrata scientificamente l'efficacia, quali la TENS, l'agopuntura o altre forme di medicina complementare.

Capitolo 3

TENS ED APPLICAZIONI

La TENS, acronimo di Transcutaneous Electric Nerve Stimulation, è una stimolazione inoffensiva e non invasiva, sostanzialmente sicura, infatti, non comporta fenomeni di tossicità-overdose e può essere usata in concomitanza a qualunque trattamento o terapia, senza interazioni. Usata per la prima volta negli anni '70 e successivamente approvata dalla Food And Drug Administration come trattamento antalgico, la TENS è utilizzata in diversi Paesi, non necessita di prescrizione medica ed è amministrata prevalentemente da infermieri. Ha lo scopo di modulare i meccanismi con cui viene avvertito il dolore attraverso una stimolazione delle vie afferenti. Le correnti TENS hanno effetti antalgici a seconda delle impostazioni di frequenza e larghezza di impulso (Nnoaham K.E., Kumbang J., 2008)

3.1 MECCANISMO D'AZIONE DELLA STIMOLAZIONE TENS

La stimolazione elettrica transcutanea del nervo consiste nell'applicazione di corrente elettrica, erogata da un generatore, tramite elettrodi. La corrente stimola i nervi per ottenere un effetto antalgico e può essere somministrata variando intensità, frequenza e ampiezza (Sluka K.A., Walsh D., 2003). Gli impulsi usati solitamente sono simmetrici e bifasici. La TENS può essere applicata ad alta frequenza (> 50 Hz = HF-TENS), oppure a bassa frequenza (<10 Hz = LF-TENS) in un range che può variare da 8 a 200 Hz, in base al trattamento da effettuare. Ci sono due tipi di meccanismi:

- LF-TENS: utilizza basse frequenze di stimolazione per attivare il sistema endorfinico che genera la produzione endogena di beta-endorfine ed encefaline. Questo tipo di stimolazione si manifesta lentamente e produce un effetto antidolorifico generale;
- HF-TENS: utilizza frequenze più elevate per attivare la produzione di serotonina e bloccare i segnali dolorifici (gate control) verso i centri nervosi superiori. Questo tipo di stimolazione si manifesta rapidamente ma l'effetto di sollievo dal dolore tende ad esaurirsi altrettanto rapidamente.

3.2 TEORIA DEL GATE CONTROL

La teoria del *gate control* si basa sull'azione inibitoria esercitata da un interneurone sulle fibre nervose afferenti. Le fibre, in base al tipo di informazioni che conducono dalla periferia al Sistema Nervoso Centrale, si distinguono in:

- fibre di grosso diametro, A- β , responsabili della conduzione della sensibilità tattile e caratterizzate da una soglia di eccitazione bassa;
- fibre di piccolo diametro, A- δ , responsabili della conduzione della sensibilità dolorifica e caratterizzate da una soglia di eccitazione più alta.

Secondo tale teoria l'interneurone può essere inibito o eccitato a seconda degli impulsi trasmessi dalle fibre; se prevalgono quelli condotti dalle fibre di piccolo diametro si determina una minore azione inibitrice, cioè si apre il “gate” e gli impulsi raggiungono il Sistema Nervoso Centrale. Se invece, prevalgono gli impulsi condotti dalle fibre di grosso diametro, l'interneurone viene eccitato, il “gate” si chiude e impedisce ai segnali dolorifici di arrivare a livello encefalico. Dagli studi emerge che la TENS riesce a bloccare la sensazione dolorosa in quanto stimola preferenzialmente le fibre di grosso diametro (Melzack R., Wall P.D., 1965). Gli impulsi previsti dalla teoria del *gate control* devono essere di breve durata (< 1 msec) e con una frequenza compresa tra 80 e 150 Hz; l'intensità della stimolazione, inoltre, deve essere confortevole in modo tale da far avvertire solo una sensazione di formicolio (soglia della sensibilità tattile) (Claydon L.S., Chesterton L.S., Barlas P., Sim J., 2011).

La corrente più adatta per la TENS risulta avere una forma d'onda quadrata e simmetrica, come quella della Figura 3.1:

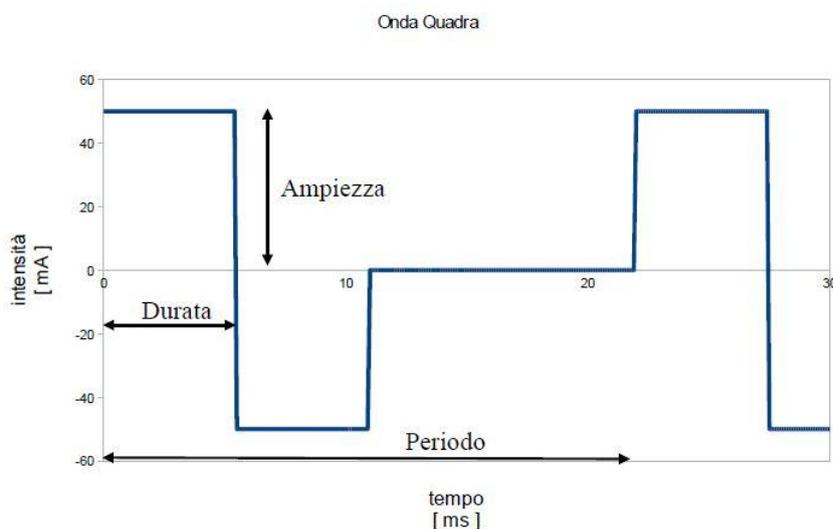


Figura 3.1: segnale a onda quadrata generico.

La forma quadrata è più vantaggiosa perché permette:

- di far scattare il potenziale d'azione del muscolo in tempo più breve (rump-up verticale);
- di ottimizzare l'efficacia dell'impulso grazie all'area maggiore (maggior intensità in tempo più breve) rispetto ad altre forme d'onda.

Questo tipo di corrente, inoltre, evita l'insorgenza di rash cutanei o parestesie in quanto assume, simmetricamente, valori positivi e negativi, che danno un valor medio nullo (Sluka K.A., Walsh D., 2003).

3.3 TENS A CONFRONTO

LF-TENS:

- frequenza: 8 Hz;
- durata dell'impulso: 1 ms;
- intensità: 50 mA.

La figura 3.2 mostra un esempio di segnale LF-TENS:

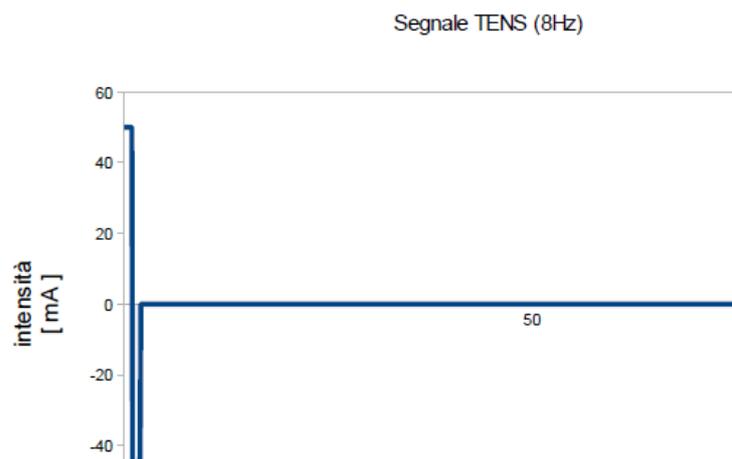


Figura 3.2: Visualizzazione segnale LF-TENS, durata 100 ms.

HF-TENS:

- frequenza: 100 Hz;
- durata dell'impulso: 1 ms;
- intensità: 50 mA.

La figura 3.3 mostra un esempio di segnale HF-TENS:

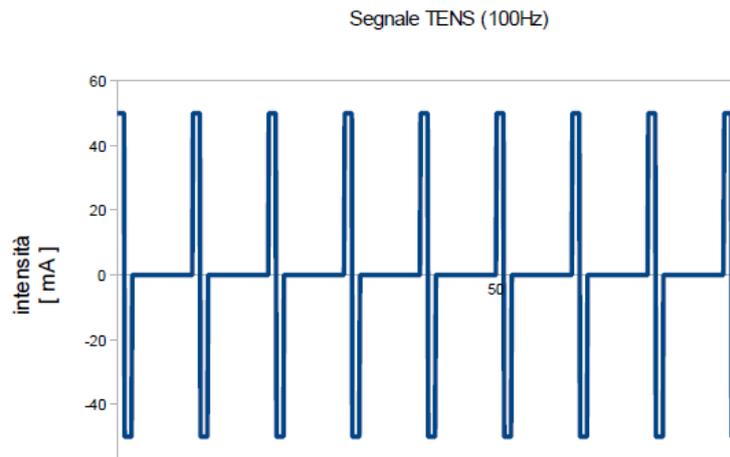


Figura 3.3: Visualizzazione segnale HF-TENS: durata 100 ms.

Sin dai primi studi effettuati negli anni '60, viene suggerito che l'applicazione della TENS provoca una riduzione della percezione del dolore grazie al meccanismo del *gate control*, secondo il quale l'apertura o chiusura del cancello, mediata da un interneurone, gestisce la trasmissione del messaggio doloroso dalla periferia al centro e viceversa. Studi successivi attribuiscono alla TENS un secondo effetto analgesico legato sia al maggior rilascio di endorfine, che inibiscono la trasmissione del dolore a livello del midollo spinale anche per alcuni giorni, sia alla capacità di indurre una vasodilatazione locale (Chen C.C., Johnson M.I., McDonough S., Cramp F., 2007). Si riscontra che entrambe le stimolazioni, ad alta e bassa frequenza, stimolano il sistema oppiaceo endogeno, ma è la frequenza di stimolazione a determinare il tipo di risposta; in particolare la TENS ad alta frequenza viene somministrata a bassa intensità in modo da produrre una sensazione di formicolio senza contrazione motoria. La TENS ha assunto, negli anni, sempre più importanza e, ad oggi, è la forma di elettroanalgesia più usata.

Sono individuabili diverse modalità di TENS che, in base ai parametri di stimolazione, producono effetti differenti sulla percezione dolorifica:

- stimolazione convenzionale: alta frequenza (50-100Hz) e bassa intensità (5-15 Volt); usata per le condizioni patologiche croniche e acute. È la modalità di stimolazione più comune che prevede una durata dell'impulso <200 ms adottata per produrre, a livello submotorio, una sensazione di formicolio. Questo tipo di stimolazione ha lo scopo di attivare preferenzialmente le fibre di grosso diametro A-β in modo tale da ottenere una diminuzione del dolore in 10-15 minuti di trattamento. La durata della sensazione di sollievo però, dopo il trattamento, è altrettanto breve;
- stimolazione a bassa frequenza (*tipo-agopuntura, AL-TENS*): bassa frequenza (1-10Hz) e alta intensità; può risultare inadatta a trattare condizioni patologiche acute in quanto l'ampiezza dello stimolo è sufficiente a produrre contrazioni muscolari. La durata dell'impulso è compresa tra 200-500 ms. L'effetto analgesico è simile a quello prodotto dall'agopuntura. Questo tipo di stimolazione ha lo scopo di attivare le fibre di piccolo diametro A-δ al fine di ottenere contrazioni fasiche muscolari. La sensazione di sollievo dal dolore può verificarsi dopo molte ore dalla fine del trattamento ma è altrettanto duratura (Sjolund B.H., 1979);
- stimolazione breve, intensa: alta frequenza (>60 Hz) e alta intensità; usata per condizioni patologiche estremamente acute e per piccole procedure chirurgiche come la rimozione di punti di sutura, può essere inefficace nel caso di dolore cronico. Questo tipo di stimolazione caratterizzata da una durata dell'impulso compresa tra 50-250 ms, ha lo scopo di attivare le fibre di piccolo diametro A-δ attraverso la stimolazione del nervo periferico sul sito del dolore, ad una intensità tollerabile per il paziente (Jeans M.E., 1979; Melzack R. et al., 1983); ne risultano minime contrazioni muscolari, non ritmiche. La sensazione di sollievo è quasi immediata ma ha una durata molto breve;
- iperstimolazione: alta frequenza (10-50 Hz) e alta intensità; usata per produrre una presumibile “controirritazione” che, attivando le fibre di piccolo diametro, inibisce il dolore (dolore inibisce dolore). La teoria della “controirritazione” sostiene, infatti, che il cervello dia maggiore attenzione alle sensazioni che sono più intense rispetto ad altre in un dato periodo;
- stimolazione a treni d'impulsi o scarica (*burst mode*): le unità TENS generano stimolazioni a treni di alta frequenza con intervalli di bassa frequenza. I parametri usati sono simili a quelli adottati per la stimolazione a bassa frequenza, l'unica differenza consiste nell'aumentare l'intensità dell'impulso fino a raggiungere la soglia del dolore. La sensazione di sollievo è ritardata dopo la fine del trattamento ma dura per diverse ore;

- stimolazione modulata: gli impulsi variano in frequenza e intensità per evitare la neuro-assuefazione.

La tabella seguente, mostra le modalità e i parametri della stimolazione elettrica transcutanea del nervo.

TIPO	FREQUENZA	DURATA IMPULSO	AMPIEZZA	EFFETTO	DURATA (min)
Convenzionale	50-100 Hz	< 200	Bassa	Immediato	Bassa
Bassa frequenza	1-10 HZ	200-500	Alta	Lento	20-30
Iperstimolazione	10-50 Hz	250	Alta	Immediato	20-30
Breve-intensa	>60 Hz	50-250	Alta	Immediato	20-30
A scarica(<i>burst</i>)	50-150 Hz	75-100	Alta	Lento	Ore
Modulata	50-100 Hz	< 200	Variabile	Variabile	Variabile

3.4 INDICAZIONI

Le principali indicazioni all'uso della TENS sono:

- artrite;
- osteoartrite;
- tendinite;
- lesione dei nervi periferici;
- dolore dell'arto fantasma;
- sindrome del tunnel carpale;
- dolore lombare;
- malattie del midollo spinale;
- dolore oncologico.

3.5 CONTROINDICAZIONI

Le principali controindicazioni all'uso della TENS possono manifestarsi:

- quando non sia stata diagnosticata dal medico la causa del dolore;
- in portatori di pacemaker cardiaco;

- per persone con malattia cardiaca instabile(scompenso, angina..);
- per persone epilettiche;
- quando gli elettrodi sono posizionati attraverso il torace;
- dove la pelle è infiammata o infetta;
- in gravidanza;
- intorno alla testa;
- se si sviluppa una reazione allergica agli elettrodi.

3.6 DISPOSIZIONE DEGLI ELETTRODI

Gli elettrodi possono essere disposti direttamente sull'area del dolore o sul dermatomero (tutte le aree della pelle innervate dallo stesso nervo spinale segmentale), sulle radici nervose dell'area paravertebrale, sui punti motori, sui *trigger points* (ossia punti focali di iperirritabilità della pelle), sui legamenti e su fasce muscolari che quando compressi o stimolati danno dolore irradiato (mappe per la localizzazione), sui nervi periferici oppure sui punti di agopuntura.

La stimolazione condotta sui punti di agopuntura può essere effettuata tramite un elettrodo stimolante puntiforme oppure collegando un apparecchio TENS all'ago per agopuntura dopo il suo inserimento nel determinato punto. La stimolazione, in quest'ultimo caso, va eseguita da personale esperto con conoscenza di punti e meridiani.

Di seguito vengono riportati due studi, effettuati per verificare l'efficacia e la fattibilità della TENS tipo agopuntura (AITENS) in sostituzione al trattamento farmacologico con pilocarpina, usata normalmente per curare la xerostomia indotta da radiazioni:

- studio n° 1: “A PHASE I-II STUDY IN THE USE OF ACUPUNCTURE-LIKE TRANSCUTANEOUS NERVE STIMULATION IN THE TREATMENT OF RADIATION-INDUCED XEROSTOMIA IN HEAD-AND-NECK CANCER PATIENTS TREATED WITH RADICAL RADIOTHERAPY ” condotto da Raimond K.W.W; Glenn W. Jones at al., nel 2003;
- studio n° 2: “PHASE 2 RESULTS FROM THERAPY ONCOLOGY GROUP, STUDY 0537”, condotto da Raimond K.W.W; Jennifer L. James et al. nel 2012;

Entrambi gli studi suggeriscono la fattibilità e l'efficacia della AITENS nel trattamento della xerostomia, ossia la sensazione di bocca secca dovuta alla mancanza di saliva. La Xerostomia può causare difficoltà nel parlare e mangiare. E' una complicanza comune riscontrata in seguito alla

radioterapia utilizzata nel trattamento di tumori alla testa e al collo. Questo sintomo continua ad influenzare negativamente la qualità della vita dei pazienti, per cui si cerca di trovare attivamente una soluzione: è stato già provato un trattamento con sostituti della saliva e, nonostante la stimolazione del flusso salivare attraverso metodi farmacologici fornisca un certo sollievo sintomatico, l'effetto è di breve durata. La somministrazione di farmaci, tuttavia, è limitata dagli effetti collaterali colinergici avversi che ne derivano, quali sudorazione, nausea e brividi, per cui il trattamento con farmaci diventa intollerabile per il paziente e viene interrotto (Greenspan D., 1996).

In diversi studi, il 15-25% dei pazienti ha dovuto ritirarsi dal trattamento a causa di effetti collaterali intollerabili (Warde P., O'Sullivan B., Aslandis J. *et al*, 2002)

La ALTENS somministrata su gruppi selezionati di punti di agopuntura, aumenta la produzione salivare e riduce i sintomi di Xerostomia indotta da radiazioni in alcuni pazienti. Gli effetti ottenuti, inoltre, possono durare fino ad un anno dalla fine del trattamento (Wong R.K., Jones G.W., Sagar S.M., Babjak A.F., Whelan T., 2003). Questi risultati positivi supportano l'ipotesi che il trattamento ALTENS nei punti di agopuntura, selezionati sulla base dei principi di medicina tradizionale cinese, potrebbe essere efficace nella gestione dei sintomi di Xerostomia indotta da radiazioni. Idealmente, un'ulteriore fase, controllata con placebo, dovrebbe essere effettuata per confermare questa ipotesi ma l'uso del trattamento ALTENS come placebo non è facile, perché richiede l'induzione di una sensazione forte ma innocua. L'uso della stimolazione a bassa intensità, o in posizioni che non sono punti di agopuntura, può indurre un aumento del rilascio di endorfine che possono indirettamente influenzare la funzione salivare. Perciò, è stato considerato accettabile, per valutare l'efficacia e gli effetti avversi, uno studio randomizzato che confronta il trattamento Altens con lo standard attuale farmaceutico, cioè pilocarpina orale. Tale trattamento è stato somministrato con un macchinario detto Codetron (modello 902 - C; EHM Riabilitazione Technologies Ltd., Etobicoke, ON, Canada) che attraverso elettrodi Karaya, somministra la TENS. Questo particolare dispositivo permette all'utente di cambiare i parametri della stimolazione, compresa la frequenza, la forma d'onda e l'intensità. Questo nuovo approccio si differenzia da quelli convenzionali, perché incorpora un circuito che consente una commutazione casuale tra 6 elettrodi per evitare l'assuefazione del cervello allo stimolo continuo. Come la TENS convenzionale, invece, si verificano solo effetti collaterali minimi con l'uso di Codetron, quali lieve dolore e irritazione cutanea nel sito di stimolazione (Codetron operational manual,1990; Corraza M., Maranini C., Bacilieri S. *et al*.1999).

3.7 CARATTERISTICHE DELLO STUDIO n° 1:

- AMMESSI: pazienti trattati con Radioterapia Radicale a testa/collo; pazienti con diagnosi assente di nuovi tumori dopo 4 mesi di trattamento; pazienti che avevano smesso di usare policarpina da almeno un mese;
- NON AMMESSI: pazienti che assumevano policarpina o farmaci che possono indurre Xerostomia, con malattie cardiache instabili, con pacemaker o altri dispositivi elettrici impiantati;
- TOTALE: 46 esaminati;
- METODO: pazienti randomizzati in tre gruppi A,B,C; ciascuno dei quali è stato trattato con un insieme predeterminato di punti di agopuntura per la stimolazione con CODETRON; trattamento somministrato due volte a settimana per 12 settimane, con un intervallo di due settimane senza stimolazione; ogni punto viene stimolato per 10 secondi;ogni sessione ha una durata pari a 20 minuti;

Tutte le valutazioni sono state eseguite all'inizio e dopo 6, 8, 12 settimane dalla fine del trattamento.

- OBIETTIVO: valutare l'efficacia del trattamento tramite la VAS e valutare la qualità della vita tramite il questionario di Radioterapia (Figura 3.4).

INSTRUCTIONS: Below are several questions which will help describe the dryness in your mouth and how that dryness interferes with aspects of your daily life. Please make one vertical mark across the line to show your condition.
E.g.: Very dry _____ / _____ Not dry

1. During the past week, overall, your mouth or tongue was:
very dry _____ not dry
2. In general, during the past week, the feeling of your mouth and tongue was:
extremely _____ comfortable
uncomfortable
3. During the past week, overall, due to the dryness of your mouth and tongue, how difficult was it to speak without drinking liquids:
very _____ easy
difficult
4. During the past week, overall, due to the dryness of your mouth and tongue, how difficult was it to chew and swallow food:
very _____ easy
difficult
5. The overall condition of your xerostomia (dry mouth) is:
very _____ very
uncomfortable _____ comfortable

Figura 3.4: questionario di Radioterapia.

- **RISULTATI:**

- 9 pazienti non hanno completato il trattamento per motivi personali e non correlati al trattamento stesso;
- 37 pazienti dopo 6 mesi di trattamento avevano rilevato un miglioramento generale dei sintomi Xerostomia.

È stato osservato (Figura 3.5) che i pazienti del gruppo A hanno dimostrato il più grande miglioramento nei loro punteggi VAS totali medi, in tutti i sintomi xerostomia, presumibilmente per la combinazione scelta di punti di agopuntura, la quale potrebbe essere un ottimo punto di partenza per studi futuri.

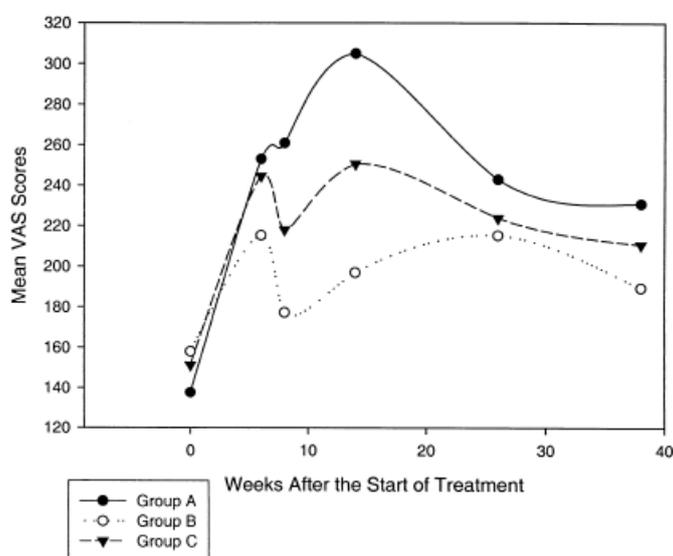


Figura 3.5.

Il miglioramento dei sintomi di Xerostomia si crede sia dovuto alla stimolazione del Sistema Nervoso Autonomo da parte di neuroni afferenti selezionati. I neuroni aumentano il rilascio di neuropeptidi specifici. I neuropeptidi possono avere effetti trofici che includono un aumento del flusso sanguigno locale delle ghiandole salivari che si traduce in aumento della produzione salivare e rigenerazione del tessuto. I risultati positivi ottenuti in questo studio di fase I-II, suggeriscono di esaminare l'utilità di Codetron per il trattamento della xerostomia indotta da radiazioni in uno studio di Fase III randomizzato e controllato. Il trattamento con placebo può essere effettuato con l'uso di macchine "fittizie" che hanno tutte le caratteristiche elettroniche identiche a macchine attive ma forniscono una quantità di stimolazione elettrica nulla o molto piccola. Uno studio di fase III è stato organizzato presso il Regional Cancer Centre di Hamilton con il reclutamento di 100 pazienti.

3.8 CARATTERISTICHE DELLO STUDIO n° 2:

- **AMMESSI:** pazienti con diagnosi di tumore a testa/collo che avevano terminato la radioterapia con o senza chemio da almeno 3 mesi e per non più di 24 mesi e che avvertivano i sintomi di Xerostomia (salivazione < 1mL/min);
- **NON AMMESSI:** pazienti con malattie cardiache instabili, con pacemaker o donne incinte;
- **TOTALE** = 48 pazienti di età media 60 anni; 84% uomini; 70% aveva completato la radioterapia da più di 12 mesi.
- **METODO:** sessioni AITENS 2 volte a settimana per 12 settimane per una durata di 20 minuti e con massimo 2 settimane senza trattamento, come intervallo.
- **OBIETTIVO:**
 - **PRIMARIO:** stabilire la fattibilità del trattamento avendo scelto come valutabile un paziente che aveva concluso almeno 19 sessioni su 24;
 - **SECONDARIO:** misurare la tossicità dovuta al trattamento e l'impatto sulla qualità della vita tramite la scala XeQOLS (Xerostomia Quality of Life Scale dell'Università del Michigan) (Henson BS; Inglehart MR; Eisbruch A, 2001);

L'efficacia preliminare del trattamento è stata valutata utilizzando la *Xerostomia-Related Quality of Life Scale* (XeQOLS). Questa scala contiene 15 articoli riguardanti quattro settori principali riferiti alla qualità della vita in relazione alla salute della bocca:

- settore fisico (4 voci);
- settore personale/psicologico (4 voci);
- settore sociale (3 voci);
- settore riguardante problemi di dolore/disagio (4 voci).

Ogni voce, inoltre, può essere valutata da 0 a 4 punti.

La XeQOLS è stata somministrata all'inizio dello studio (registrazione di studio) e sei mesi dopo l'arruolamento nello studio. In base alla conformità del paziente, è stata valutata la fattibilità del trattamento AITENS. Un paziente è stato considerato conforme se aveva completato con successo almeno 19 sessioni di trattamento su 24, nel periodo considerato di 12 settimane. È stata definita, inoltre, una risposta positiva al trattamento come una riduzione del 20% nel punteggio della XeQOLS.

I RISULTATI sono mostrati nella Figura 3.6:

Treatment Compliance	Patients Who Received ALTENS (N = 47)	
	No.	%
Treatment completed per protocol^a	44	94
Completed all 24 sessions	34	72
Completed 23 sessions	3	6
Completed 22 sessions	5	11
Completed 20 sessions	1	2
Completed 19 sessions	1	2
Treatment not completed per protocol	3	6
Completed 13 sessions (device malfunction)	1	2
Completed 10 sessions (no transportation)	1	2
Completed 2 sessions (device malfunction)	1	2

Figura 3.6

Su 47 pazienti valutati:

- 34 hanno completato 24 sessioni;
- 9 hanno completato 20-23 sessioni;
- 1 ha completato 19 sessioni.

Dal questionario XeQOLS emerge una risposta positiva al trattamento pari a 86% (30 pazienti) e un miglioramento del 42% dei sintomi di Xerostomia.

Gli studi riferiscono che il trattamento Altens produce risultati terapeutici paragonabili a quelli prodotti dal trattamento con agopuntura attraverso aghi per molteplici indicazioni cliniche, come disturbi del dolore muscolo-scheletrici (Fox E.J., Melzack R.,1976; Gadsby J.G., Flowerdew MW, 2000).

Le Figure 3.7a e 3.7b di seguito, mostrano i punti anatomici usati per il trattamento Altens:

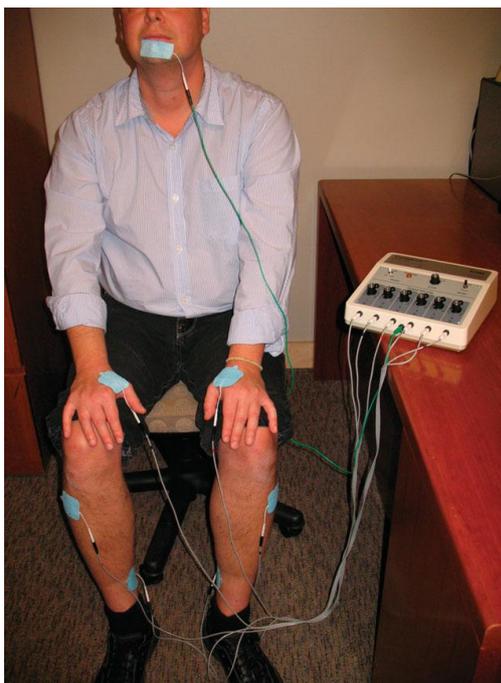


Figura 3.7a

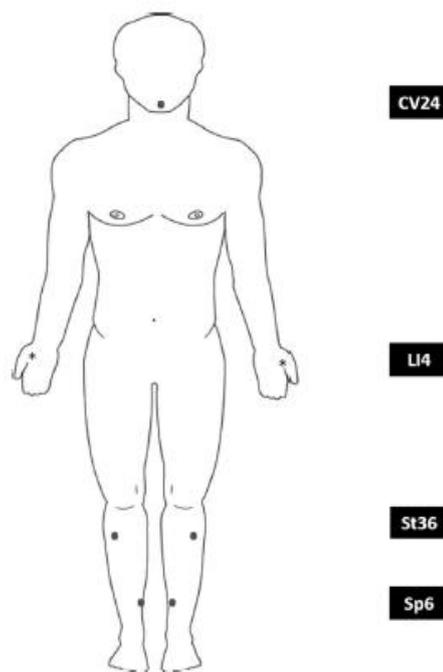


Figura 3.7b

Il macchinario Codetron utilizzato in questo studio ha un vantaggio importante: il circuito adopera una commutazione frequente tra i 6 elettrodi utilizzati, in questo modo riduce l'abitudine del cervello alla stimolazione elettrica continua e può migliorare l'efficacia del trattamento. Uno studio randomizzato, effettuato con lo scopo di confrontare Codetron (trattamento senza aghi invasivi) con l'elettroagopuntura (agopuntura con aghi attraverso la stimolazione elettrica), in pazienti con dolore cronico, ha anche dimostrato che la Codetron produce risultati simili o superiori a quelli prodotti da elettroagopuntura (Cheng R., Pomeranz B., 1986).

Dal XeQOLS effettuato in questa seconda fase dello studio emerge un miglioramento dei sintomi di Xerostomia che potrebbero anche essere spiegati con il possibile recupero naturale della funzione salivare dopo cicli moderati di radioterapia sulla parotide, come viene suggerito in un precedente studio (Clavel S., Nguyen D.H., Fortin B. et al, 2011). Una terza fase è necessaria per definire la piena efficacia del trattamento AITENS nell'alleviare i sintomi di Xerostomia indotta da radiazioni.

CONFRONTO

TENS convenzionale: alta frequenza e bassa intensità; non ci sono gravi effetti collaterali;

AITENS: alta intensità e bassa frequenza. La terapia con AITENS può essere migliorata con l'uso di CODETRON che usa stimoli di intensità casuale e produce una minore assuefazione del cervello; non ci sono gravi effetti collaterali.

Lo studio “The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on postmastectomy skin flap necrosis” condotto da Can Atalay ed Kerim Bora Yilmaz, nel 2009, è stato effettuato per verificare gli effetti della TENS sulla vitalità di lembi cutanei che si creano durante la mastectomia nei pazienti con cancro al seno. I pazienti trattati con mastectomia sono stati randomizzati a ricevere o la TENS o nessun trattamento locale post operatorio.

3.9 CARATTERISTICHE DELLO STUDIO N°3:

Prova randomizzata per valutare gli effetti della TENS sulla vitalità di *flap* cutanei che si creano durante la mastectomia;

- AMMESSI : 173 pazienti di età media pari a 49 anni suddivisi in due gruppi:
 - Gruppo TENS: 87 pazienti;
 - Gruppo di controllo: 86 pazienti;
- METODO: è stata somministrata la TENS ad alta frequenza (70Hz) e bassa intensità (2mA) per un’ora al giorno per 5 giorni consecutivi a partire dal primo giorno post-operatorio; sono stati utilizzati un paio di elettrodi autoadesivi posti a distanza di 5 cm dall’incisione mastectomica; infine, sono stati valutati i risultati ottenuti, tenendo conto non solo del gruppo di appartenenza ma anche dell’età, coesistenza di malattie, durata dell’anestesia, drenaggio ferita, presenza di ascessi o sieroma.

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti, sono mostrate nella Figura 3.8:

Variables	TENS	Control	P
Age			
≤50	50	40	
>50	37	46	0.17
Mean	48.5	51.5	0.07
Comorbid diseases			
Present	23	34	
Absent	64	52	0.08
History of diabetes	12	9	0.64
Body mass index (mean)	28	28	0.77
Duration of anesthesia	180 min	178 min	0.76
Flap area	550 mm ²	593 mm ²	0.1
Amount of drainage	941 ml	906 ml	0.65
Seroma			
Present	26	36	
Absent	61	50	0.11
Abscess			
Present	1	2	
Absent	86	84	0.62
Infection			
Present	18	17	
Absent	69	69	1.0

Figura 3.8

L'unità TENS utilizzata è composta da uno stimolatore a due canali con frequenza variabile e durata dell'impulso da impostare. È stata usata una corrente in difase, rettangolare, con impulso simmetrico, per ottenere una risposta o sensoriale o motoria in base all'ampiezza della corrente. L'aumento del flusso sanguigno con il trattamento TENS assomigliava a quello ottenuto con la somministrazione del peptide calcitonina (Kjartansson J., Lundeberg T. et al.,1988). La TENS applicata a livello di soglia sensoriale induce un aumento del flusso sanguigno attraverso un'alterazione dell'attività vasomotoria simpatica (Linderoth B., Gunasekera L., Meyerson B.A., 1991). In questo studio, la TENS è stata applicata a livello della soglia sensoriale per evitare qualsiasi disagio per il paziente a causa di contrazioni muscolari osservate al livello della soglia motoria. Quindi, i pazienti non hanno reclami relativi all'applicazione TENS durante lo studio. Il trattamento può essere utilizzato tranquillamente per diminuire la quantità di pelle in necrosi dopo la mastectomia, nei pazienti con cancro al seno, senza alcuna complicazione aggiuntiva.

RISULTATI:

- Numero di pazienti con necrosi e/o ecchimosi più alto nel gruppo di controllo;
- Area di necrosi o ecchimosi maggiormente estesa nel gruppo di controllo;

la Figura 3.9 mostra i risultati ottenuti durante questo studio.

	TENS	Control	P
Flap necrosis			
Present	13	36	
Absent	74	50	<0.0001
Mean area of flap necrosis	85.2 ± 35.9	252.5 ± 64.1	0.024
Flap ecchymosis			
Present	18	37	
Absent	69	49	0.002
Mean area of flap ecchymosis	105.4 ± 49.8	172.9 ± 49.9	0.34

Figura 3.9

Le aree di necrosi o ecchimosi sono state valutate 1 giorno dopo la fine del trattamento nel gruppo TENS e 6 giorni dopo nel gruppo di controllo.

Gli effetti benefici dovuti all'applicazione di TENS potrebbero essere attribuiti a:

- stimolazione di fibre nervose meccanosensitve che produce l'inibizione del tono simpatico e la vasodilatazione;
- rilascio di neuropeptidi vasodilatatori.

L'applicazione della TENS a livello sensoriale è molto importante in quanto aumenta il flusso sanguigno attraverso un'alterazione dell'attività vasomotoria simpatica. A livello motorio invece, la TENS promuoverebbe il flusso sanguigno a causa della maggiore richiesta metabolica del muscolo appaltante.

I dati ottenuti in questa sperimentazione suggeriscono che la TENS possa essere utilizzata per ridurre la quantità di pelle e/o ecchimosi in pazienti che hanno subito una mastectomia e, dunque, evitare l'impianto di innesti cutanei.

In alternativa all'uso della TENS si può usare un trattamento farmacologico che però, sebbene sia facile da somministrare, presenta un notevole svantaggio, ossia la somministrazione pre-operatoria; non è facile, infatti, individuare prima dell'intervento i pazienti che sicuramente avranno necrosi cutanea.

L'applicazione della TENS è considerata come il metodo migliore per trattare la necrosi cutanea poiché, come effetti indesiderati, sono state rilevate solo reazioni allergiche della pelle all'adesivo degli elettrodi (Lundeberg T., Kjartansson J., Samuelsson U., 1988; Kjartansson J., Lundeberg T., 1990). Tuttavia, la TENS non dovrebbe essere applicata a pazienti con pacemaker o altri dispositivi elettrici impiantati. Tenendo conto di tali accorgimenti, si può usare il trattamento con TENS, in modo sicuro, dopo la mastectomia, in pazienti con carcinoma mammario e ottenere, così, una riduzione della necrosi cutanea, senza ulteriori complicazioni.

CONCLUSIONI

Il trattamento con la stimolazione elettrica per la cura antalgica nei pazienti oncologici è argomento di discussione, ormai, da molti anni. Nonostante sia un trattamento ampiamente utilizzato nella pratica clinica, infatti, i suoi costi e i suoi potenziali benefici non trovano riscontri netti nella letteratura, che continua a produrre risultati contrastanti.

Analizzando gli studi pubblicati fino ad oggi, emerge che l'utilizzo della TENS nei pazienti oncologici produce degli effetti benefici, tuttavia non ci sono dati sufficienti per poter fornire indicazioni chiare per la pratica clinica. Sono necessari, quindi, ulteriori studi caratterizzati da una casistica più ampia, affinché i risultati raggiungano una rilevanza statistica e si possa arrivare a consigliare l'utilizzo di tale trattamento in sostituzione di quello farmacologico, soprattutto nel caso in cui sia necessario sostenere una cura antalgica di lungo termine.

I risultati attualmente disponibili indicano che il trattamento TENS, effettuato con macchine Codetron, può migliorare la produzione di saliva e gli altri sintomi correlati alla Xerostomia indotta da radiazioni; di conseguenza è stato avviato un trial prospettico randomizzato al fine di confrontare tali benefici con quelli ottenuti tramite l'utilizzo del farmaco Policarpina.

Infine, nel caso dei pazienti con carcinoma mammario, la TENS permette di ridurre l'area di ecchimosi formatasi in seguito alla mastectomia ma, anche in questa circostanza, i dati a disposizione non sono sufficienti per basarsi esclusivamente sulle statistiche; dunque è necessario effettuare un ulteriore trial di controllo per certificare la reale efficacia del trattamento TENS.

BIBLIOGRAFIA

- Buban P. et al. *Electricity and electronics technology*. Glencoe/McGraaw-Hill; 1999.
- Lieber R.L., Kelly M.J. *Factor influencing quadriceps femoris torque usin transcutaneous neuromuscular electrical stimulation*. Phys Ther; 71:715,1991.
- Nolan M.F., *Conductive differences in electrodes used with transcutaneous electrical nerve stimulation device*. Phys Ther; 71:746, 1991.
- Marcus D.A., *Epidemiology of cancer pain in Curr Pain Headache Rep, vol. 15, n° 4, agosto 2011, pp. 231–4.*
- Kurita G.P., Ulrich A., Jensen T.S., Werner M.U., Sjøgren P., *How is neuropathic cancer pain assessed in randomised controlled trials?* in *Pain*, vol. 153, n° 1, gennaio 2012, pp. 13–7.
- Foley K.M., *The treatment of cancer pain*. New England Journal of Medicine 1985; 313/2: 84-94.
- WHO. *Cancer pain relief*. World Health Organization, Geneva 1986 e 1996.
- Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni C., et al., *A validation study of the WHO method for cancer pain relief*. Cancer 1987; 59: 850-6.
- Zech D.F.J., Grond S., Lynch J., et al. ,*Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. Pain 1995; 63: 65-7.
- Melzack R., Casey K.L., *Sensory, motivational and central control determinants of chronic pain: A new conceptual model in Kenshalo DR (a cura di), The skin senses: Proceedings of the first International Symposium on the Skin Senses, held at the Florida State University in Tallahassee, Florida, Springfield, Charles C. Thomas, 1968, pp. 423–443.*
- Jenkins C.A., Bruera E., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients*. Palliative Medicine 13: 183-196, 1999.
- Singh G., Triadafilopoulos G., *Epidemiology of NSAID-induced GI complications*. Journal of Rheumatology 26: Suppl 26: 18-24, 1999.
- Page J., Henry D., *Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An underrecognized Public Health Problem*. Arch Intern Med 2000; 160: 777-784.
- Ripamonti C., Dickerson D.E. *Gli oppioidi analgesici*. In: *Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro* (Mercadante S, Ripamonti C, Eds). Masson 2000.

- Hanks G.W., De Conno F., Ripamonti C. et al., Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996; 312: 823-826.
- Ripamonti C., Zecca E., Bruera E., An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain* 1997; 70: 109-115.
- Daeninck P.J., Bruera E., Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 303-9.
- Mancini I.L., Hanson J., Neumann C.M., Bruera E., Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study. *J of Palliative Medicine* 2000; 3/1: 49-56.
- Boffi R., Groff L., Panzeri C., Dalla Costa C, La rotazione da metadone o tramadolo orale a fentanyl transdermico migliora la stitichezza. Risultati preliminari. *Rivista Italiana di Cure Palliative* 1999; 1/2: 81-84.
- Ripamonti C., La rotazione degli oppioidi in presenza di effetti collaterali. In: Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. Mercadante S., Ripamonti C. (Eds) 2000; 7: 92-9 .
- Kalso E., Heiskanen T., Rantio M., et al., Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross over study. *Pain* 1996; 67: 443-9.
- Nnoaham K.E., Kumbang J., Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3):CD003222.
- Sluka K.A., Walsh D., Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain.* 2003; 4:109-21.
- Melzack R., Wall P.D., Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965; 150:971-9.
- Claydon L.S., Chesterton L.S., Barlas P, Sim J., Dose-specific effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain: a systematic review. *Clin J Pain.* 2011; 27:635-47.
- Chen C.C., Johnson M.I., McDonough S., Cramp F., The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on local and distal cutaneous blood flow following a prolonged heat stimulus in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007; 27:154-61.
- Sjolund B.H, Eriksson M.B., *The influence of noxalone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation.* *Brain research* 1979; 173:295-301.

- Jeans M.E., *Relief of chronic pain by brief, intense transcutaneous electrical stimulation. A double blind study.* Adv. Pain Res. Ther. 3:601-606, 1979.
- Melzack R., Vetere P., Finch L., Transcutaneous electrical nerve stimulation for low back pain. A comparison of TENS and message for pain and range of motion. *Physical Therapy* 1983; 63:489-93.
- RAIMOND K. W. WONG; M.B.B.S.; GLENN W. JONES, M.D.; STEPHEN M. SAGAR, M.D.;†ANGELICA-FARGAS BABJAK, M.D.; AND TIM WHELAN, M.D., 2003.
- Warde P., O’Sullivan B., Aslandis J., *et al.*, A phase III placebo controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:9–13.
- Codetron operational manual. North York, ON: EHM Rehabilitation Technologies; 1990.
- Corraza M., Maranini C., Bacilieri S., *et al.* Accelerated allergic contact dermatitis to a transcutaneous electrical nerve stimulation device. *Dermatology* 1999;199:281.
- Raimond K.W.Wong, MBBS1; Jennifer L. James, MS2; Stephen Sagar, MD1; Gwen Wyatt, PhD, RN3;Phuc Felix Nguyen-Ta^hn, MD4; Anurag K. Singh, MD, PhD5; Barbara Lukaszczyk, BS, CRA6; Francis Cardinale, MD7,Alexander M. Yeh, MD8; and Lawrence Berk, MD9, 2012.
- Greenspan D. ,Xerostomia: diagnosis and management. *Oncology*(Williston Park). 1996;10(3 suppl):7-11.
- Wong R.K., Jones G.W., Sagar S.M., Babjak A.F., Whelan T., A phaseI-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:472-480.
- Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol.* 2001;37:84-93.
- Fox E.J., Melzack R., Transcutaneous electrical stimulation and acupuncture: comparison of treatment for low-back pain. *Pain.*1976;2:141-148.
- Gadsby J.G., Flowerdew M.W., Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic low back pain [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000210.
- Cheng R., Pomeranz B., Electrotherapy of chronic musculoskeletal pain: comparison of electroacupuncture and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clin J Pain.* 1986;2:143-149.

- Clavel S., Nguyen D.H., Fortin B., et al., Simultaneous integrated boost using intensity-modulated radiotherapy compared with conventional radiotherapy in patients treated with concurrent carboplatin and 5-fluorouracil for locally advanced oropharyngeal carcinoma [published online ahead of print February 1, 2011]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011.
- Can Atalay; Kerim Bora Yilmaz, 2009.
- Greenspan D. Xerostomia: diagnosis and management. *Oncology (Williston Park).* 1996;10(3 suppl):7-11.
- Wong R.K., Jones G.W., Sagar S.M., Babjak A.F., Whelan T. A phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:472-480.
- Eisbruch A., Marsh L.H., Martel M.K., et al. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:559-568.
- Eisbruch A., Ship J.A., Martel M.K., et al. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:469-480.

Per la stesura del primo capitolo è stato fatto riferimento ai seguenti libri:

- Vasta A. *Manuale clinico di terapia fisica.* Edizioni Minerva Medica; Torino, 2007.
- Vasta A. *Stimolazione elettrica neuromuscolare.* Edizioni Minerva Medica; Torino, 2003.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare la professoressa Cristiana Corsi, mio relatore, per la gentilezza, disponibilità e pazienza dimostratami durante lo sviluppo e la stesura di questa tesi.

Un sincero ringraziamento ai miei genitori, per aver avuto fiducia in me e soprattutto per il loro sostegno non solo economico ma anche morale, senza il quale non avrei potuto raggiungere questo traguardo; un sentito ringraziamento a zia Salvina, per avermi sempre incoraggiata e spronata nei momenti più difficili in cui credevo di non farcela!

Desidero ringraziare i miei amici, quelli storici, con cui riesco a condividere tutto, anche con una semplice telefonata e, quelli conosciuti in questi ultimi anni, con cui ho trascorso momenti indimenticabili; un ringraziamento particolare a Silvia, compagna di stanza insostituibile, per la compagnia, le risate, le pizze e i film!

Un ultimo, ma non meno importante, ringraziamento ad Andrea, per aver sopportato con pazienza i miei sbalzi d'umore, per aver trovato sempre un modo per farmi sorridere e per i suoi preziosi consigli, che mi hanno aiutata nella redazione di questo elaborato.