

# IL TRATTAMENTO DELLE NEUROPATIE PERIFERICHE CON SCRAMBLER THERAPY

---

## PERIPHERAL NEUROPATHIES TREATMENT WITH SCRAMBLER THERAPY

**Vittorio Iorno, Cristiano Gandini, Vincenzo Moschini,**

*Centro di Medicina del Dolore "Mario Tiengo,  
IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico,  
Mangiagalli, Regina Elena, Milano*

**Giuseppe Marineo**

*Delta Research & Development,  
Centro Ricerche Bioingegneria Medica, Roma*

---

### RIASSUNTO

*Trentuno pazienti affetti da dolore neuropatico periferico certo e/o putativo non responsivi in maniera significativa ad altri trattamenti sono stati sottoposti alla Scrambler Therapy per 10 applicazioni giornaliere di 45 minuti pari a un ciclo di trattamento. L'intensità del dolore è stata valutata su scala VAS con un massimo di 10 punti. Prima del trattamento l'intensità media rilevata è stata di 8,2 punti. Al termine del ciclo di trattamento l'intensità media è scesa a 2,7 punti, per risalire a 3 punti ( $p < 0,001$ ) dopo tre mesi dall'ultima applicazione. L'allodinia presente nel 77,41% del gruppo ad inizio trattamento, è diminuita al 16,12% a termine del ciclo, ed al 25,8% ( $p < 0,001$ ) a tre mesi dall'ultima applicazione. Il consumo complessivo di farmaci analgesici si è ridotto del 42,86% al termine del ciclo di trattamento e del 54,74% a tre mesi dall'ultimo trattamento. Non sono stati evidenziati effetti avversi.*

### **Parole chiave**

*Dolore neuropatico, Scrambler Therapy, analgesia, farmacoresistenza, iperalgesia, teoria dell'informazione*

### SUMMARY

*Thirty-one patients with painful peripheral neuropathy were treated with one 45-minute ST5 application daily, for a total of 10 treatments per patient. To evaluate effectiveness of treatment, three variables were measured: pain intensity as measured by visual analogue scale (VAS), presence of allodynia, and analgesic usage. All measurements were made pre-treatment (T0), immediately post-treatment cycle (T1), and after 3 months (T2). Mean pre-treatment VAS was 8,2, which diminished to 2,7 at T1, and to 3,0 at T2 ( $p < 0.001$ ). Pretreatment allodynia was present in 77,41% of patients, decreasing to 16,12% at T1). Allodynia was present in 25,8% of patients at T2. Pharmacologic analgesic consumption diminished by 42,86% at T1, and further reduced by 54,74% at three-month follow-up. No adverse side effects were noted.*

### **Key words**

*Neuropathic pain, Scrambler Therapy, analgesia, drug resistance, hyperalgesia, information theory*

## INTRODUZIONE

Il dolore neuropatico è un'importante componente di molte condizioni dolorose croniche. Tuttavia non vi è accordo universale su come classificarlo e conseguentemente trattarlo. La IASP ha definito il dolore neuropatico come "dolore iniziato o causato da una lesione o disfunzione del sistema nervoso".<sup>1</sup> A generare confusione è il termine disfunzione nervosa, dal momento che tale evento non è specifico del dolore neuropatico ma può essere presente in diversi tipi di dolore dalla Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) ai dolori muscoloscheletrici.<sup>2</sup>

Fino a oggi il dolore neuropatico è stato classificato per eziologia o localizzazione della lesione. Entrambi questi due approcci sono ancora lontani dall'essere soddisfacenti ai fini del trattamento.<sup>3</sup> Si pone quindi il problema se una diversa classificazione, per esempio che consideri le modalità di trasduzione, conduzione, elaborazione, possa essere più utile al fine di migliorare la prognosi del dolore neuropatico mediante trattamenti maggiormente mirati. È stato proposto da Woolf e colleghi un criterio di classificazione basato sui meccanismi in grado di generare dolore così da permettere ai clinici di indirizzare la terapia in modo specifico.<sup>4</sup> Nel dolore neuropatico certo e/o putativo, periferico, centrale o misto possono essere coinvolte una o più radici nervose a seconda del luogo ove si è determinato il danno, dal tipo di danno, dell'estensione o gravità del medesimo, del meccanismo che lo sostiene. Ciò è altamente significati-

vo qualora si tratti di dolori di origine mono o pauci neuropatici rispetto a condizioni plurineuropatiche.

## LA SCRAMBLER THERAPY

L'approccio utilizzato dalla ricerca di base che ha permesso lo sviluppo della Scrambler Therapy<sup>5</sup> utilizza invece un'analisi di tipo cibernetico in un regime di particolare complessità del sistema, identificato nella fase in cui lo stimolo nocicettivo è traslato nella sequenza di biopotenziali che danno origine alla trasmissione dell'informazione algica. L'ipotesi è che una volta che il dolore si è cronicizzato, si modifica la struttura del sistema dolore e la risposta della rete nervosa si riorganizza in funzione dell'informazione algica dominante, e non solo delle lesioni ai tessuti, con conseguente aumento dell'entropia dell'informazione.

Nella Scrambler Therapy queste stesse proprietà sono utilizzate con finalità opposte, generando, tramite neuroni artificiali, delle sequenze informative che simulano i biopotenziali endogeni, ma trasmettono un'informazione antagonista del dolore, che il cervello codifica come non-dolore. Queste sequenze informative di non-dolore diminuiscono l'entropia dell'informazione e contemporaneamente ingannano il sistema nervoso, che risponde istantaneamente, nel momento dell'applicazione, con assenza di dolore, in maniera indipendente dall'intensità di partenza dello stesso.

La veicolazione delle informazioni simulate di non-dolore avviene in maniera non invasiva tramite elettrodi di superficie che sfruttano le vie derma-

tomeriche. A seconda della tipologia e delle caratteristiche del danno, la "forzatura" della percezione di non-dolore, oltre a produrre immediata analgesia in trattamento, rimodula favorevolmente nel tempo la soglia del dolore, permettendo di diversificare l'utilizzo della Scrambler Therapy sia come trattamento sintomatologico del dolore cronico (con cicli ripetibili al bisogno), che come effettiva cura risolutiva del dolore nei casi in cui le lesioni non siano troppo estese, e non ci sia progressione nel tempo del danno al tessuto nervoso.

Per quanto riguarda il dolore neuropatico vi è un ampio spettro di condizioni di cui alcune certe, per esempio il dolore post-amputazione, le neuropatie dolorose trigeminali o post-herpetiche, il dolore centrale post-ictale. Ci sono altre condizioni meno definite che potremmo chiamare dolore neuropatico putativo: CRPS, low back pain, eccetera, dove i segni e i sintomi di lesione o disfunzione nervosa sono più vaghi. La clinica ha formalizzato alcune caratteristiche del dolore neuropatico: è spontaneo, può essere evocato, è accompagnato da allodinia, iperalgesia, anestesia in area dolorosa, disestesia, parestesia.

Sulla base di questa proposta di inquadramento del dolore neuropatico (meccanismo causale) si è improntato uno studio autocontrollato su un gruppo di pazienti affetti da dolore neuropatico certo e/o putativo. Primo obiettivo dello studio è stato quello di analizzare l'efficacia del trattamento in senso assoluto come potere analgesico della Scrambler Therapy, dove altri rimedi si sono dimostrati chiaramente inefficaci. Secondariamente si è iniziato a valutare statisticamente

la condizione fisiopatologica in cui la terapia può essere considerata, oltre che utile supporto alla remissione della sintomatologia dolorosa, vera e propria cura del dolore.

## PAZIENTI E METODI

Si tratta di uno studio clinico auto-controllato condotto su pazienti affetti da dolore neuropatico certo e/o putativo secondo i criteri proposti da Rasmussen.<sup>5</sup>

Tali pazienti non avevano risposto in maniera soddisfacente a nessun trattamento protocollare precedente condotto secondo i criteri della Multidrug Therapy (MDT).<sup>6</sup>

Sono stati inclusi trentuno soggetti trattati mediante Scrambler Therapy (ST5) caratterizzati da VAS all'ingresso elevato.

I pazienti sono stati visti consecutivamente presso il Centro di Medicina del Dolore "Mario Tiengo" IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena, sulla base dei seguenti criteri di arruolamento:

### Criteri di inclusione

- Presenza di dolore neuropatico certo e/o putativo.<sup>4</sup>
- Intensità del dolore, espressa in VAS, > 6 nei tre mesi precedenti.
- Non risposta alle terapie farmacologiche attualmente in uso per il dolore neuropatico (utilizzo di FANS, antidepressivi, anticonvulsivanti, oppiacei, per almeno 6 mesi) per i pazienti del gruppo II.
- Presenza, oltre al dolore, di sintomi sensitivi correlati: allodinia, iperpatia, iperestesia.

- Presenza del dolore da almeno 6 mesi.
- Frequenza del dolore > 4 giorni la settimana.
- Età > 18 anni.
- Consenso al trattamento con Scrambler Therapy dopo aver ricevuto piena informazione sulle caratteristiche e sulle modalità del trattamento stesso.

### Criteri di esclusione

- Dolore correlato al cancro.
- Presenza di gravi disturbi psichiatrici (schizofrenia, psicosi maniaco depressiva, depressione maggiore primaria).

*La Tabella 1* illustra l'inquadramento diagnostico dei due gruppi di pazienti. Al momento della prima visita di inclusione per ogni singolo paziente sono stati registrati i seguenti parametri:

- Intensità del dolore mediante Visual Analogue Scale.
- Presenza di dolore spontaneo e/o

evocato.

- Presenza di allodinia, iperestesia, iperpatia.
- Consumo di farmaci.

Le caratteristiche di intensità del dolore e di assunzione di farmaci antidolorifici sono state confrontate nel gruppo di pazienti in oggetto prima e alla fine dell'intero ciclo di trattamenti con Scrambler Therapy (ST5).

### Caratteristiche dell'ST5

L'ST5 è costituito da un apparecchio multiprocessore in grado di mimare la funzione di 5 neuroni, perciò definiti neuroni artificiali esterni, la cui attività è veicolata dall'applicazione sulla cute, in aree dermatomeriche adiacenti alle zone algiche ma non dolorose, di 5 paia di elettrodi di superficie.<sup>7</sup>

L'informazione simulata così ottenuta viene veicolata lungo le vie dermatomeriche utili alla sostituzione dell'informazione dolorosa.

Tabella 1  
Inquadramento diagnostico

<i>N. pazienti</i>	<i>Patologia</i>	<i>Tipo di dolore</i>
9	CRPS (tipo I)	Neuropatico putativo
10	Nevralgia Post Herpetica (NPH)	Neuropatico certo
7	Failed Back Surgery Syndrome (FBSS)	Neuropatico putativo
4	Sindrome del Canale Stretto (SCS)	Neuropatico putativo
1	Nevralgia Trigeminale (NT)	Neuropatico certo

La corretta identificazione delle vie dermatomeriche è la sola condizione nota che risulta critica per la corretta esecuzione del trattamento ed è direttamente correlata al raggiungimento del miglior risultato possibile.

Ogni paziente è stato sottoposto a un trattamento della durata di 45 minuti al giorno per 10 giorni consecutivi.

L'intensità dello stimolo elettrico utilizzato per la modulazione e la veicolazione delle informazioni sintetiche di non dolore è risultata variabile da paziente a paziente.

L'adattamento è avvenuto basandosi sul criterio di massima intensità individualmente sopportabile senza che venga elicitato dal paziente alcun input doloroso.

Non sono state necessarie altre regolazioni, essendo il resto del trattamento completamente automatizzato dal software di simulazione.

Ai fini della statistica sono state considerate per ogni paziente tre valutazioni: ingresso (T0), dopo 10 giorni che corrispondevano alla fine del ciclo con ST (T1), e dopo 3 mesi dalla fine delle terapie (T2). Al tempo T1 e T2 sono stati rivalutati: l'intensità del dolore tramite analogo visivo, la presenza di allodinia e il consumo di farmaci.

## ANALISI

Nell'analisi dei risultati abbiamo tenuto conto di quattro parametri:

- la riduzione/scomparsa del dolore a breve termine;
- la riduzione/scomparsa del dolore nel lungo periodo;
- la riduzione e/o l'azzeramento della terapia farmacologica;

- la scomparsa dell'allodinia.

L'intensità del dolore è stata misurata mediante VAS (scala analogica visiva) espressa in cm.

L'intensità del dolore così misurata è stata analizzata come variabile numerica continua tramite l'analisi della varianza per misure ripetute. Le variazioni di intensità del dolore sono state ulteriormente dicotomizzate secondo i seguenti due criteri:

primo: scomparsa/non scomparsa del dolore;

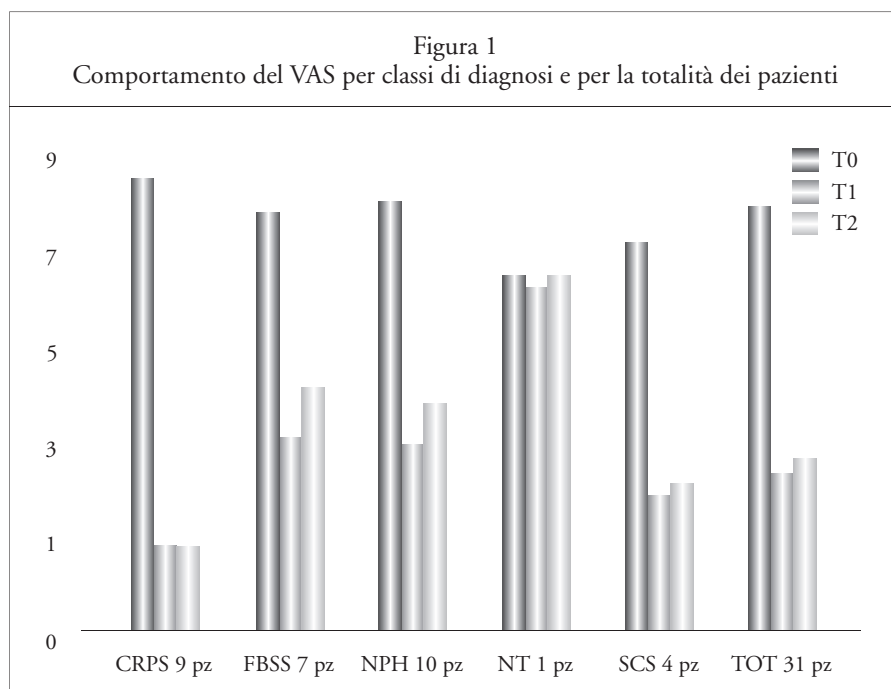
secondo: scomparsa o riduzione/persistenza o peggioramento del dolore.

La presenza/assenza di allodinia è stata confrontata ai tempi T1 e T2 rispetto al tempo T0. La significatività statistica delle differenze osservate è stata valutata con il test del quadrato per dati appaiati. Le differenze nei trattamenti farmacologici ai tre

tempi di osservazione in termini di numero di principi attivi, numero di compresse quotidianamente assunte, mg di farmaco per singolo principio attivo sono state valutate con l'analisi della varianza per misure ripetute.

## RISULTATI

Sono stati studiati 11 uomini (35,5%) e 20 donne (64,5%) di età media pari a 55 anni (deviazione standard = + - 16). Nove pazienti (29%) avevano una CRPS, sette (22,6%) avevano una FBSS, dieci pazienti (35,5%) soffrivano di una neuropatia post-herpetica, un paziente era portatore di nevralgia del trigemino, mentre quattro avevano una sindrome del canale stretto: a livello lombare (tre pazienti) e cervicale (un paziente).



L'intensità del dolore nelle varie classi di diagnosi ai tre tempi di valutazione (T0 all'ingresso, T1 alla fine del ciclo terapeutico di 10 sedute consecutive di 45 minuti l'una, T2 a tre mesi di distanza dalla fine del trattamento) è riportata nella *Figura 1*.

All'inclusione l'intensità media del dolore era quantificata al VAS come pari a 8,2cm (sd = 1,2); al termine dei dieci giorni di trattamento tale valore era uguale a 2,7cm (sd = 3,5), e diveniva uguale a 3,0cm (sd = 3,9) a tre mesi dalla fine della terapia.

L'analisi della varianza metteva in evidenza che le variazioni di intensità del dolore nel tempo erano statisticamente significative ( $P < 0,001$ ).

In particolare, risultavano significative le riduzioni del dolore sia alla fine del trattamento che dopo tre mesi rispetto all'intensità del dolore iniziale.

Va sottolineato che in tre casi (1 CRPS, 1 FBSS, 1 NPH) l'analisi dei dati riferiti ai singoli trattamenti evidenziava un'elevata probabilità di mancata identificazione in corso di trattamento delle vie dermatomeriche utili alla veicolazione corretta dell'informazione di non-dolore. Questo fenomeno si manifesta tipicamente con l'assenza di rapida e totale analgesia durante la seduta. Essendo comunque una difficoltà che fa parte della metodica, i dati VAS di questi tre pazienti sono stati inseriti nella statistica; molto probabilmente, in virtù delle precedenti esperienze, dove casi analoghi sono stati poi ritrattati con successo, non si tratta in senso assoluto di no-responders, ma di maggiori difficoltà di accesso alle vie nervose utili per lo scopo terapeutico durante le applicazioni.

Durante l'analisi dei dati, quando

Figura 2  
Comportamento VAS per classi neuropatiche

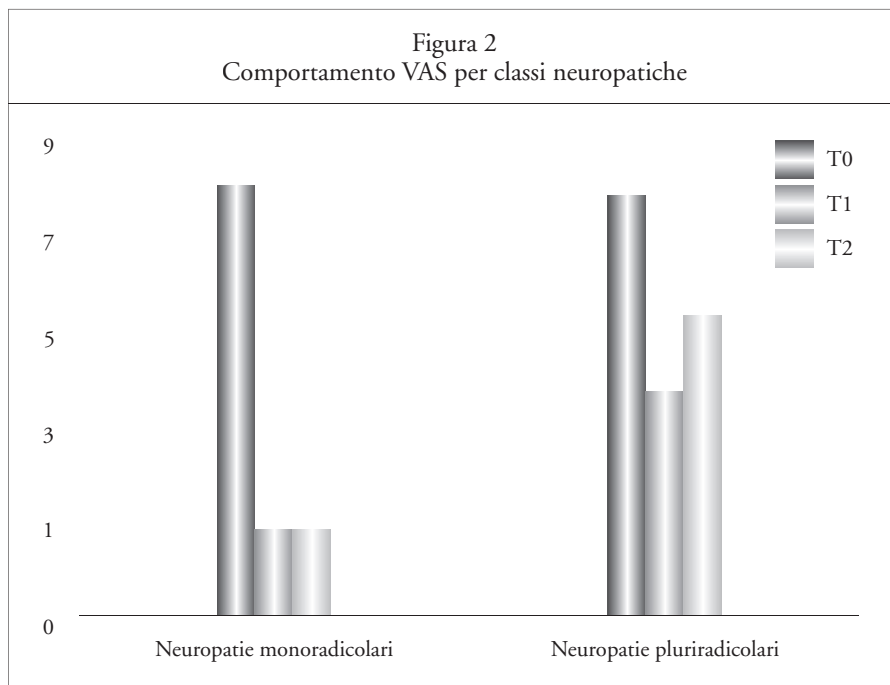
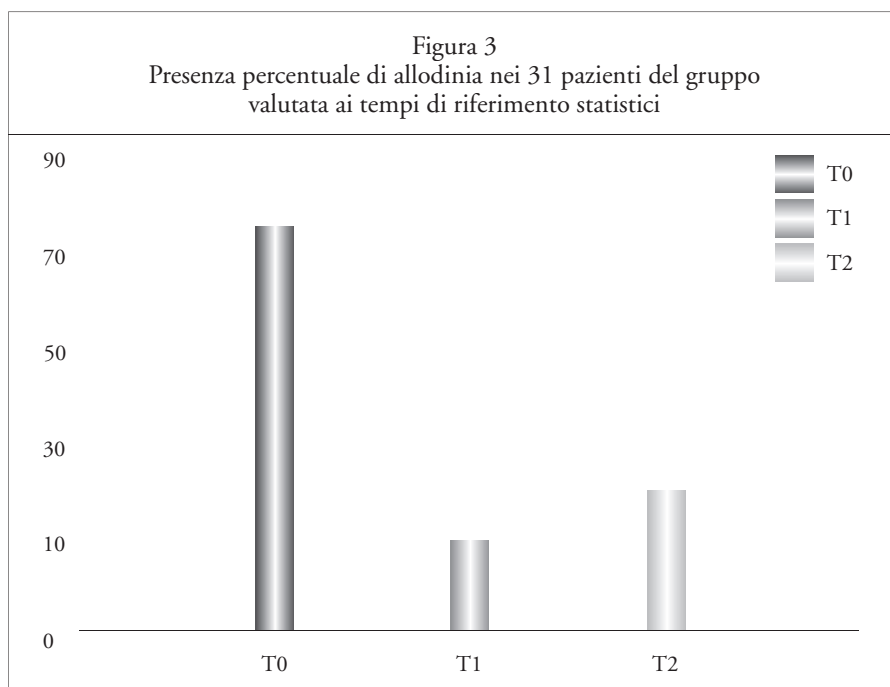


Figura 3  
Presenza percentuale di allodinia nei 31 pazienti del gruppo valutata ai tempi di riferimento statistici



l'analisi della VAS veniva stratificata per dolore monoradicolare o pluriradicolare, si poteva osservare che la riduzione del dolore era più marcata sia al termine del trattamento che dopo tre mesi nei pazienti che presentavano un dolore monoradicolare (Figura 2).

In particolare, l'analisi della varianza mostrava una significativa differenza di risposta al trattamento in favore dei pazienti con dolore monoradicolare sia al termine del trattamento ( $p=0,003$ ) che dopo tre mesi ( $p=0,002$ ).

L'allodinia era presente al momento dell'inclusione in 24 pazienti. In nessuno dei 7 pazienti che non presentavano tale sintomo all'inizio l'allodinia compariva alla fine del trattamento o nei periodi successivi. La Figura 3 ne illustra l'andamento.

Alla fine del trattamento si è passati dai 24 pazienti (77,41%) che inizialmente presentavano allodinia a 5 pazienti (16,12%). Dopo tre mesi dall'ultimo trattamento i pazienti che presentavano allodinia sono risaliti a 8 (25,8%), mentre i rimanenti 16 non presentavano più tale sintomatologia. Tale differenza di occorrenza è statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Per quanto attiene al consumo di farmaci il comportamento non si è discostato dal trend precedente con progressiva riduzione del consumo fino alla completa sospensione in 19 casi su 31 pari al 61,3% di tutta la casistica.

Per motivi di uniformità e di chiarezza dei dati di consumo di analgesici, il grafico 4 riporta la variazione percentuale in riferimento ai dosaggi di partenza assunti prima del trattamento con Scrambler Therapy.

## DISCUSSIONE

L'andamento dei grafici e la significatività statistica dimostrano che la terapia denominata Scrambler Therapy è risultata complessivamente molto utile nel trattamento del dolore neuropatico, con una riduzione dell'analogo visivo ben superiore al 50%, soglia limite considerata come elusiva del semplice effetto placebo.

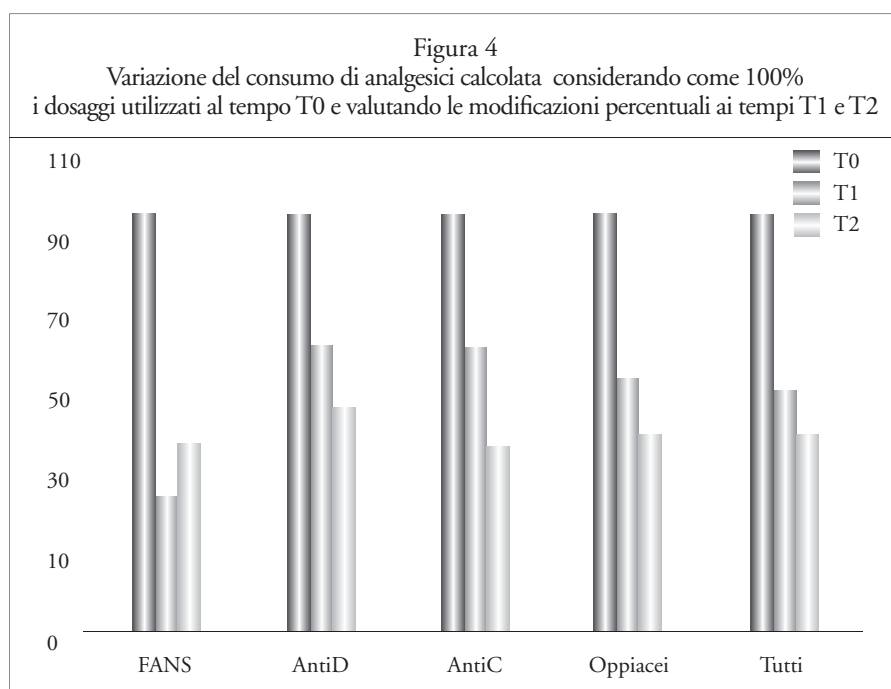
La scomposizione dei dati ha fatto emergere una particolarità utile per la formulazione delle corrette aspettative terapeutiche.

Dolori molto estesi per lesione di più tronchi nervosi, di più dermatomeri, di strutture centrali hanno risposto similmente a breve termine, ma diversamente nel tempo. In effetti il follow up a tre mesi nelle mononeuro-

patie si è mantenuto inalterato, mentre nelle polineuropatie si è avuta una recrudescenza di dolore che di fatto ha comportato la necessità di riprendere il trattamento farmacologico, o di sottoporre il paziente a nuovo ciclo di trattamento. In quest'ultimo caso la ripetizione del ciclo ha riprodotto rapidamente gli stessi risultati favorevoli del primo ciclo di trattamento.

Il significato di queste osservazioni è rilevante per la necessaria distinzione tra efficacia analgesica intrinseca (cura sintomatica) che risulta in tutti i casi molto elevata, ma soggetta a recidive nelle polineuropatie, da una risposta stabile nel tempo che può essere invece interpretata come effettiva cura del dolore, e che sembra possibile nelle mononeuropatie.

La compliance della metodica è stata per 29 pazienti ottima, mentre in 2





pazienti dei 3 in cui non è stato possibile individuare le vie dermatome-riche utili alla corretta risposta terapeutica, evento valutabile durante l'applicazione per la completa assenza di dolore, si è avuta recrudescenza in trattamento della sintomatologia.

Da studi precedenti, tale recrudescenza si manifesta quando non si riesce a trasferire efficacemente l'informazione simulata lungo i percorsi ascendenti, presumibilmente a causa del danno intrinseco nei tessuti nervosi e le conseguenti anomalie di trasmissione dello stimolo, che rendono molto laboriosa l'identificazione di percorsi alternativi.

Altro elemento che sembra poter ridurre l'efficacia complessiva del trattamento, specie in termini di stabilità a medio/lungo termine, è l'utilizzo di anticonvulsivanti.

Altre molecole non sembrano porre questi problemi.

---

## CONCLUSIONI

Complessivamente questa metodica costituisce un'importante risorsa per chi si confronti con dolori severi e incoercibili. Non è pensabile che solo ingannando la trasmissione centrale del dolore il compito dell'algologo abbia termine, ma sicuramente le caratteristiche di non tossicità e non invasività di questa metodica permettono allo stesso di affrontare anche situazioni estremamente complesse, e in alcuni casi di risolverle completamente. Nel caso di polineuropatie, un'eventuale recidiva a medio termine può essere efficacemente recuperata con la stessa efficacia del primo ciclo di trattamento, come hanno dimostrato esperienze

consecutive allo studio non riportate nella statistica. In conclusione, la Scrambler Therapy costituisce senza dubbio un elemento importante nella lotta al dolore resistente alle terapie farmacologiche, in alcuni casi risolutivo.

---

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Merskey H, Bogduk N. "Classification of chronic pain" Seattle: IASP Press 1994.
- 2) Wolf CJ, Max MB. "Mechanism based pain diagnosis: issue for analgesic drug development" *Anesthesiology* 2001; 95: 241-9.
- 3) Sindrup SH, Jensen TS. "Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an up to date and effect related to mechanism of drug action." *Pain* 1999; 83: 389-400.
- 4) Woolf CJ et coll. "Towards a mechanism based classification of pain?" *Pain* 1998; 77: 227-9.
- 5) Rasmussen PV. "Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain." *Pain* 2004; 110: 461-9.
- 6) Backonja MM, Irving G, Argoff C. "Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain" *Current Pain and Headache Reports* 2006; 10: 34-38.
- 7) Sabato A, Marineo G, Gatti A. "Scrambler Therapy" *Minerva Anestesiologica* 2005; 71: 479-482.
- 8) Marineo G. Untreatable pain resulting from abdominal cancer: new hope from biophysics? *JOP*. 2003 Jan; 4(1):1-10.