

# LA FR.E.M.S. (FRequency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation): una nuova prospettiva terapeutica per la neuropatia diabetica dolorosa degli arti inferiori

A. Iovino<sup>1</sup>, D. Sinagra<sup>1</sup>, C. Perrone<sup>1</sup>, A. Magistro<sup>1</sup>,  
F. Fasulo<sup>1</sup>, B. Grassa<sup>1</sup>, F. Brighina<sup>2</sup>  
sinagra@unipa.it

<sup>1</sup>Cattedra di Endocrinologia,

<sup>2</sup>Cattedra di Neurologia – Università degli Studi di Palermo

**Parole chiave:** neuropatia dolorosa, stimolazione neurale

**Key words:** painful neuropathy, neural stimulation

Il Giornale di AMD, 2009;12:123-126



## Riassunto

La terapia FR.E.M.S. (acronimo di FR.equency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation) agisce sulla rimodulazione dell'attività neuronale mediante il risesto degli elementi anatomico-funzionali danneggiati dalla neuropatia diabetica periferica, che può manifestarsi con una variabile sintomatologia dolorosa. Al fine di valutare le variazioni della sensibilità di percezione dello stimolo elettromagnetico, oltre che la risposta sintomatologica soggettiva, durante la stessa terapia, sono stati studiati 71 pazienti diabetici (36 M e 35 F, età media 60,20 ± DS 2,76 anni, 17 affetti da DM1 e 54 da DM2). Tutti i pazienti, che presentavano sintomatologia neuropatica periferica dolorosa, la maggior parte dei quali già in trattamento coi farmaci più comunemente usati per il dolore neuropatico, con alterazioni della velocità di conduzione e del tempo di latenza dei nervi periferici degli arti inferiori (documentate mediante elettro-neurografia ed elettromiografia), sono stati sottoposti a 10 sedute consecutive di terapia FR.E.M.S., ciascuna della durata di 35 minuti. L'erogazione dello stimolo è stata effettuata mediante l'apparecchiatura elettronica Lorenz-Biotech, con il modulo computerizzato "neuropatia diabetica", valutando prima ed al termine del ciclo i seguenti parametri: a) "score" del dolore secondo indice VAS; b) soglia di percezione della "cossa minimale" erogata dall'apparecchiatura durante le 2 fasi: "decontratturante" (della durata di 25') e "antalgica" (della durata di 10'). Tutti i pazienti

hanno raggiunto un miglioramento dello "score" di dolore (da  $1,93 \pm 1,19$  a  $0,72 \pm 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ). Suddividendo i pazienti in 2 gruppi in base alla durata della sintomatologia neuropatica sensitiva (Gruppo A < 3 anni: 35 pazienti, 20 M e 15 F, età media 56,57 ± 11,45 anni; Gruppo B > 3 anni: 36 pazienti, 16 M e 20 F, età media 63,63 ± 13,02 anni). In entrambi i gruppi, al termine delle sedute, si rilevava, oltre al miglioramento dell'indice VAS, una riduzione della soglia di percezione della "cossa minimale", soprattutto nella fase antalgica ( $p < 0,0001$ ). La terapia non farmacologica FR.E.M.S. costituisce pertanto un valido presidio terapeutico per la cura sintomatica dei pazienti diabetici affetti da neuropatia sensitiva dolorosa.

## Summary

The FR.E.M.S therapy (acronym of Frequency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation) acts on the remodulation of neural activity through the rearrangement of the anatomic-functional elements, which are injured by the peripheral diabetic neuropathy, that can express itself with a variable painful symptomatology.

In order to evaluate the perception's sensitivity to the electro-magnetic stimulus, as well as the subjective symptomatologic response, during the same therapy, 71 patients were studied (36 M and 35 F, medium age 60,20 ± SD 12,76 years old), 17 of them suffering from MD1 and 54 from MD2.

All the patients were afflicted of a painful peripheral neuropathic symptomatology.

Most of them were in treatment with the most commonly adopted drugs in neuropathic pain and presented impaired conduction's velocity and latency's time in the peripheral lower limbs' nerves (documented through electroneurography and electromyography).

Each of them was submitted to 10 consecutive FR.E.M.S. therapy's sessions, each one with the duration of 35 minutes. The stimulus' supply was made through the Lorenz-Biotech electronic equipment, programmed with the computerized "diabetic neuropathy" module. The following parameters were assessed before and after the series of sessions: a) "pain score" according to the VAS index; b) perception's threshold of the "minimal shock", supplied by the equipment during the two phases: decontracturing (with the duration of 25 minutes) and analgesic (with the duration of 10 minutes). All the patients have obtained an improvement in the "pain score" (from  $1,93 \pm 1,19$  to  $0,72 \pm 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ). We divided the patients into two groups, according to the duration of the duration of the sensitive neuropathic symptomatology (A Group < 3 years: 35 patients, 20 M and 15 F, medium age 56,57 ± 11,45; B Group > 3 years: 36 patients, 16

*M and 20 F, medium age 63,63 ± 13,02). At the end of the sessions, in both the groups, a reduction in the perception's threshold of the "minimal shock" was shown, especially in the analgesic phase (p < 0,001), together with an improvement in the pain score.*

*The not pharmacologic FR.E.M.S. represents therefore a useful therapeutic remedy for the symptomatic management of the diabetic patients with a painful sensitive neuropathy.*

## Introduzione

La neuropatia diabetica sensitivo-motoria periferica localizzata agli arti inferiori è una delle complicanze croniche microangiopatiche più comuni e devastanti del diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2, non solo a causa del suo andamento cronico-progressivo e del suo ruolo essenziale nello sviluppo delle lesioni del piede diabetico, ma anche per l'impatto invalidante della variante dolorosa sulla qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti.

Malgrado l'alta prevalenza e l'impatto clinico della neuropatia diabetica, allo stato attuale i risultati ottenuti mediante trattamento farmacologico di tali pazienti risultano spesso insoddisfacenti, oltre che per i numerosi effetti collaterali dei farmaci a disposizione, anche per la variabilità e l'incostanza delle risposte terapeutiche. La terapia farmacologica è, inoltre, praticamente limitata al trattamento del sintomo dolore, dato che i farmaci utilizzati nelle cosiddette terapie patogenetiche hanno finora sortito modesti effetti benefici non universalmente riconosciuti. La terapia FR.E.M.S. (acronimo di Frequency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation) rappresenta una possibilità terapeutica alternativa di natura non farmacologica, che agisce sulla rimodulazione dell'attività neuronale dei segmenti interessati dalla suddetta complicanza mediante il riassetto degli elementi anatomico-funzionali dei nervi periferici danneggiati. Tale metodica consiste nell'applicazione di un segnale elettromagnetico secondo protocolli dedicati di rilascio dello stimolo specificatamente disegnati per ottenere l'effetto bioattivo desiderato, tramite il posizionamento di elettrodi transcutanei a bassa superficie di contatto mediante i quali vengono trasmesse sequenze di impulsi elettrici, la cui ampiezza è fissata in base alla soglia di sensibilità percepita dal paziente.

## Scopo dello studio

Obiettivo principale di questo studio dimostrare l'efficacia e la sicurezza della terapia FR.E.M.S. come possibile approccio nella cura della polineuropatia diabetica sensitivo-motoria cronica. Vogliamo, altresì, valutare se la sua efficacia risulti essere strettamente dipendente dalla durata della malattia a carico del S.N.P., mediante il confronto dei risultati ottenuti

su 2 distinti campioni di pazienti, suddivisi in base alla durata della sintomatologia neuropatica in:

1. Pazienti affetti da neuropatia di recente insorgenza (< 3 anni).
2. Pazienti affetti da neuropatia inveterata (> 3 anni).

## Materiali e metodi

La terapia FR.E.M.S. è stata da noi erogata mediante l'apparecchiatura specifica APTIVA™-LORENZ BIOTECH (modello BALLETT, espressamente studiato per il trattamento delle neuropatie periferiche). Essa consiste in un neuromodulatore a 4 canali desincronizzati, ciascuno dei quali presenta 2 uscite periferiche connesse ad un elettrodo transcutaneo, mediante il quale ha luogo l'erogazione dello stimolo, che viene applicato a livello di 4 differenti distretti periferici (Popliteo, Tibiale anteriore, Tibiale posteriore, Pedidio), come previsto dal programma dedicato al trattamento della neuropatia diabetica. Questo protocollo terapeutico si articola in 10 sedute ambulatoriali consecutive, ciascuna della durata complessiva di 35'20", suddivisi in 2 fasi che si differenziano per finalità, durata e caratteristiche (frequenza ed ampiezza della corrente) dello stimolo elettrico erogato, in una prima fase "decontratturante" (della durata di 25'20" con erogazione di impulsi elettrici di frequenza pari a 1 Hz) ed una seconda fase "antalgica" (della durata di 10' con erogazione di impulsi a frequenza maggiore).

Sono stati da noi reclutati 71 pazienti diabetici (36 M e 35 F, età media 60,20 ± DS 12,76 anni, 17 affetti da DM1 e 54 da DM2, HbA1c media 8,2 ± DS 2,2), secondo i seguenti parametri d'inclusione:

- età >18 anni
- presenza di alterazioni della sensibilità tattile, valutate con momofilamento di Semmes-Weinstein
- presenza di sintomatologia neuropatica periferica dolorosa, valutata tramite scala del dolore di tipo analogico-visuale VAS (tabella 1)
- presenza di alterazioni della sensibilità vibratoria valutate tramite biotesiometro
- presenza di alterazioni di natura autonoma agli arti inferiori, in particolare di anidrosi, valutata tramite test NEUROPAD®
- presenza di alterazioni elettrofisiologiche obiettive, documentate tramite ENG degli arti inferiori, nella conduzione nervosa sensitivo-motoria in termini di tempo di latenza distale e di velocità di conduzione
- esclusione di altre possibili cause di neuropatia periferica;
- ed i seguenti parametri di esclusione:
- soggetti portatori di pacemaker cardiaci

**Tabella 1. Scala del dolore VAS (Diabetes Care 20: 1702-1705, 1997)**

GRADO	SINTOMI
0	Assenza di sintomi.
1	Minimo dolore urente, con o senza parestesie. Qualche fastidio, ma sopportabile. Problemi poco significativi nell'attività giornaliera.
2	Minimo dolore urente, con o senza parestesie. Importanti fastidi diurni. Occasionali dolori notturni. Alcuni problemi nell'attività giornaliera. Il paziente richiede il trattamento per il dolore.
3	Dolore urente di moderata intensità, con parestesia. Disturbi durante il riposo notturno. Importanti fastidi diurni che provocano gravi difficoltà nell'attività giornaliera.
4	Intenso dolore urente, intermittente, con parestesia. Importanti disturbi durante il sonno notturno a causa del dolore insopportabile. Il paziente non è in grado di svolgere l'attività diurna.
5	Dolore urente estremamente intenso e costante, con parestesia. Riposo notturno molto disturbato a causa del dolore insopportabile. Il paziente richiede forti analgesici.

- gravidanza in atto (negatività al test di gravidanza in pazienti in età fertile).

La maggior parte dei pazienti era già in trattamento sintomatico con i più comuni farmaci utilizzati per il dolore neuropatico senza per averne tratto un reale beneficio sulla sintomatologia dolorosa.

Le caratteristiche dei soggetti da noi selezionati, suddivisi in 2 gruppi distinti in base alla durata della neuropatia diabetica, sono descritte nella Tabella 2.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo di 10 sedute ambulatoriali di terapia F.R.E.M.S.. Durante cia-

scuna seduta sono stati registrati i voltaggi critici di sensibilità cutanea raggiunti nelle 2 diverse fasi, in ciascuna delle 4 aree nervose dell'arto inferiore stimulate dai 4 distinti canali desincronizzati, al fine di stabilire la soglia di sensibilità della stimolazione elettromagnetica (indice indiretto di funzionalità della conduzione nervosa).

## Risultati

Durante la prima fase della prima seduta i 35 soggetti in studio affetti da neuropatia recente presentavano in riferimento ai singoli canali i seguenti voltaggi critici medi:

1. CH1: 159,67 ± DS 55,46 Volt
2. CH2: 171,06 ± DS 59,44 Volt
3. CH3: 183,05 ± DS 62,97 Volt
4. CH4: 197,26 ± DS 63,93 Volt

I voltaggi critici medi da loro raggiunti nel corso della seconda fase della prima seduta erano:

1. CH1: 107,82 ± DS 52,14 Volt
2. CH2: 93,88 ± DS 52,706 Volt
3. CH3: 145,23 ± DS 58,55 Volt
4. CH4: 171,73 ± DS 58,3 Volt

Al termine delle 10 sedute previste dal protocollo terapeutico, tali soggetti nella prima fase dell'ultima seduta hanno raggiunto i seguenti voltaggi critici medi:

1. CH1: 154,2 ± DS 62,44 Volt
2. CH2: 160,35 ± DS 58,41 Volt
3. CH3: 162,14 ± DS 57,79 Volt
4. CH4: 174,65 ± DS 62,61 Volt

e nella seconda fase:

1. CH1: 102,97 ± DS 48,88 Volt
2. CH2: 93,88 ± DS 49 Volt
3. CH3: 119,5 ± DS 52,5 Volt
4. CH4: 136,23 ± DS 61,02 Volt

Durante la prima fase della prima seduta i 36 pazienti affetti da neuropatia inveterata avevano riportato i seguenti voltaggi critici medi:

1. CH1: 179,135 ± DS 51,53 Volt
2. CH2: 183,2 ± DS 52,66 Volt

**Tabella 2.**

	NEUROPATIA DI RECENTE INSORGENZA (<3 ANNI)	NEUROPATIA INVETERATA (>3 ANNI)
NUMERO DI PAZIENTI	35	36
MASCHI	20	16
FEMMINE	15	20
ETA' MEDIA (anni)	56,57 ± DS 11,45	63,63 ± DS 13,02
HbA1c MEDIA (%)	8,1 ± DS 3,7	8,4 ± DS 2,7
DURATA MEDIA DEL DM (anni)	35 ± DS 6,93	16 ± DS 11,23
SCORE VAS MEDIO	1,88 ± DS 1,05	2,42 ± DS 1,17

3. CH3: 202,05 ± DS 64,1 Volt  
 4. CH4: 227,6 ± DS 60,64 Volt  
 e nella seconda fase:

1. CH1: 115,3 ± DS 53,4 Volt
2. CH2: 124,81 ± DS 53,34 Volt
3. CH3: 154,03 ± DS 65,9 Volt
4. CH4: 174,65 ± DS 71,94 Volt

Durante la prima fase dell'ultima seduta i pazienti con neuropatia inveterata hanno ottenuto i seguenti voltaggi critici:

1. CH1: 173,19 ± DS 59,072 Volt
  2. CH2: 174,46 ± DS 48,23 Volt
  3. CH3: 190,03 ± DS 57,47 Volt
  4. CH4: 208,2 ± DS 58,023 Volt
- e nella seconda fase:

1. CH1: 108,73 ± DS 48,23 Volt
2. CH2: 99,2 ± DS 44,55 Volt
3. CH3: 122,95 ± DS 49,37 Volt
4. CH4: 148,73 ± DS 60,21 Volt

In entrambi i gruppi è possibile rilevare, al termine del ciclo di terapia FR.E.M.S., una riduzione del voltaggio critico medio di ciascun canale nella prima, ma soprattutto, nella seconda fase ( $p < 0,001$ ) (figura 1).

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati, inoltre, rivalutati dopo la decima seduta di terapia anche per quanto riguarda lo score del dolore VAS (parametro soggettivo) ed in tal modo è stato possibile rilevare una significativa riduzione della sintomatologia algica a carico degli arti inferiori, così da evidenziare l'efficacia di questa metodica terapeutica nel trattamento del dolore di origine neuropatica (figura 2):

- Nei pazienti affetti da neuropatia recente lo score del dolore medio rilevato dopo l'ultima seduta è pari a  $0,55 \pm DS 0,75$  ( $p < 0,0001$  vs base)
- Nei pazienti affetti da neuropatia inveterata lo score VAS medio rilevato dopo l'ultima seduta è di  $1,03 \pm DS 0,98$  ( $p < 0,0001$  vs base).

## Conclusioni

Al termine delle 10 sedute di terapia FR.E.M.S. è stato possibile osservare un miglioramento della sen-

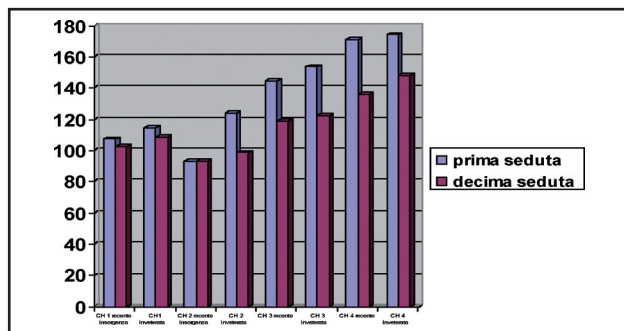


Figura 1. Sensibilità critica durante la II fase antalgica.

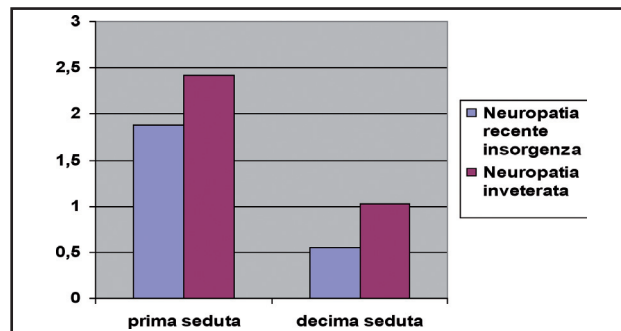


Figura 2. VAS prima e dopo terapia FR.E.M.S. nei gruppi di soggetti considerati.

sibilità cutanea dei pazienti appartenenti ad entrambi i campioni in studio (in termini semiquantitativi) grazie al confronto dei voltaggi critici medi della prima e dell'ultima seduta di entrambe le fasi del trattamento, che ha evidenziato una riduzione di tali voltaggi riferiti ai 4 canali, più evidente e significativa in entrambi i gruppi soprattutto per i valori di voltaggio raggiunti durante la fase antalgica dell'ultima seduta (rispetto a quelli ottenuti nella fase decontratturante).

Dall'analisi dei dati a nostra disposizione è emerso che l'efficacia della terapia, in termini di incremento della sensibilità cutanea, è risultata essere maggiore nei soggetti affetti da neuropatia di recente insorgenza, i quali hanno raggiunto nel corso dell'ultima seduta valori di voltaggio significativamente inferiori rispetto ai valori di base ( $p < 0,0001$ ) nei confronti dei pazienti affetti da neuropatia inveterata, che hanno ottenuto un miglioramento meno significativo ( $p < 0,001$ ).

In entrambi i campioni esaminati si è, altresì, manifestata una riduzione estremamente significativa dello score del dolore soggettivo misurato secondo indice VAS, che ha consentito anche di evidenziare un miglioramento notevole della qualità della vita dei pazienti esaminati in termini di riposo notturno, ma anche di capacità di svolgimento delle normali attività quotidiane.

È necessario anche sottolineare che la terapia FR.E.M.S. è stata ben tollerata da tutti i pazienti esaminati e nessun effetto collaterale della terapia è stato lamentato, né da noi registrato nel corso dello studio, ad eccezione, in una modesta minoranza di pazienti, di una lieve dolenzia muscolare pomeridiana agli arti inferiori, del tutto transitoria e reversibile già dopo le prime sedute, provocata dalla stimolazione nervosa e muscolare esercitata dalla terapia.

La terapia non farmacologica FR.E.M.S. rappresenta, pertanto, un valido presidio terapeutico per il trattamento sintomatico dei pazienti diabetici con neuropatia sensitiva dolorosa, soprattutto se eseguita all'esordio della sintomatologia neuropatica dolorosa.