

30. Maggio

Adesso Gert-Jan cammina su un ponte digitale

*Fatti per correre o per rallentare,
c'è anche chi ha deciso di camminare al passo che gli pare.*
Luciano Ligabue

Questa settimana *Nature* riferisce che un uomo di 40 anni **Gert-Jan Oskam** la cui parte inferiore del corpo è attualmente parzialmente paralizzato è stato in grado di camminare e superare gli ostacoli grazie a un *“ponte digitale”* costruito tra il suo cervello e il midollo spinale che ha permesso a un individuo con *tetraplegia cronica* di stare in piedi e camminare naturalmente in contesti comunitari.

Una lesione del midollo spinale interrompe la comunicazione tra il cervello e la regione del midollo spinale che produce la deambulazione, portando alla paralisi (*vedi references allegata*)

Bickenbach, J. et al. Prospettive internazionali sulla lesione del midollo spinale: riepilogo (OMS, 2013); <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94192> .

Ahuja, CS et al. Lesione traumatica del midollo spinale. *Nat. Rev.Dis. Primer* 3, 17018 (2017). - [DOI](#)



Prima dell'intervento uno stimolatore che inviava impulsi elettrici al midollo spinale gli consentiva di camminare su un terreno pianeggiante usando le stampelle. Ma il suo movimento era robotico e aveva difficoltà a superare ostacoli non impegnativi.

Oggi, per la prima volta su un essere umano, sono stati impiantati degli elettrodi sopra la sua corteccia motoria e collegati in *modalità wireless* tramite un auricolare allo stimolatore.

Ciò ha permesso a **Oskam** di camminare in modo più naturale e con un maggiore controllo nella postura e nella deambulazione

Questa nuova interfaccia **cervello-colonna vertebrale** sembra anche favorire un recupero maggiore rispetto alla sola stimolazione. **Oskam**, [che ha conservato alcune connessioni del midollo spinale intatte dopo l'incidente](#), può camminare con le stampelle anche con entrambi i dispositivi spenti, cosa che non era mai stato in grado di fare prima.



E' importante tuttavia sottolineare che questo è uno studio è stato realizzato su un singolo partecipante. Non è ancora chiaro se le altre persone con lesioni del midollo spinale analoghe vedranno gli stessi risultati.

Un dato certo è che alcune lesioni paralizzanti recidono completamente il midollo spinale, ma più spesso rimangono connessioni danneggiate tra il cervello e la parte inferiore del corpo. Per decenni, gli scienziati hanno cercato di trovare modi per riparare queste autostrade nervose rotte.

Questo importante risultato è stato ottenuto da **Grégoire Courtine**, *neuroscienziato del Politecnico federale di Losanna*, e da **Jocelyne Bloch**, *neurochirurgo dell'Università di Losanna*.



Lorach H et.
**Walking naturally after spinal cord injury
using a brain-spine interface.**

Nature. 2023 May 24.

Questa *interfaccia cervello-colonna vertebrale (BSI)* è costituita da sistemi di registrazione e stimolazione completamente impiantati che stabiliscono un collegamento diretto tra i segnali corticali e la modulazione analogica della stimolazione elettrica epidurale mirata alle regioni del midollo spinale coinvolte nella produzione della deambulazione

Benabid, AL et al. Un esoscheletro controllato da un'interfaccia cervello-macchina wireless epidurale in un paziente tetraplegico: una dimostrazione di prova. Lancetta Neurol. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30321-7) (2019).

Un *BSI* altamente affidabile viene calibrato in pochi minuti. Questa affidabilità è rimasta stabile per oltre un anno, anche durante l'uso indipendente a casa. Il partecipante riferisce che il *BSI* consente il controllo naturale sui movimenti delle gambe per stare in piedi, camminare, salire le scale e persino attraversare terreni complessi. Inoltre, la neuroriabilitazione supportata dal *BSI* ha migliorato il recupero neurologico. Il partecipante ha riacquisito la capacità di camminare con le stampelle in superficie anche quando il *BSI* era spento. Questo ponte digitale stabilisce una struttura per ripristinare il controllo naturale del movimento dopo la paralisi.

La combinazione di questi dispositivi non è stata un'impresa facile perché nessuno di questi sistemi, teoricamente, dovrebbe comunicare tra loro

Questo nuovo sistema consente di controllare con maggiore precisione le *articolazioni dell'anca, del ginocchio e della caviglia*. Dopo 40 sessioni di allenamento, **Oskam** può fare un passo, camminare, stare in piedi e persino salire le scale. E i benefici sembrano persistere anche quando i dispositivi sono spenti, il che suggerisce che le connessioni tra il suo cervello e la parte inferiore del corpo potrebbero essersi rafforzate.

Tuttavia, molti neurofisiologi, temono che alcuni pazienti potrebbero essere scoraggiati dall'invasività della terapia. L'impianto dei dispositivi richiede infatti un intervento chirurgico a "cervello aperto", procedura che comporta dei rischi. Infatti, uno degli impianti cerebrali di **Oskam** è stato rimosso dopo circa **6 mesi a causa di un'infezione da stafilococco**.

I ricercatori dell'Università di Losanna stanno lavorando per rendere la tecnologia meno ingombrante.

In particolare **Bloch** e **Courtine** hanno co-fondato una società chiamata **Onward** che prevede di sviluppare un sistema semplificato e completamente integrato. I loro team prevedono inoltre di verificare se l'interfaccia cervello-colonna vertebrale può aiutare a migliorare o ripristinare il movimento della parte superiore del corpo nei pazienti con lesioni spinali superiori.



Bloch, Oskam e Courtine

Può essere utile consultare

Ahuja CS et al..

Traumatic Spinal Cord Injury-Repair and Regeneration.

Neurosurgery. 2017 Mar 1;80(3S):S9-S22.

Sfondo: Le lesioni traumatiche del midollo spinale (SCI) hanno conseguenze devastanti per il benessere fisico, finanziario e psicosociale dei pazienti e dei loro caregiver. Fornire opportunamente interventi durante il primo periodo post-infortunio può avere un enorme impatto sul recupero funzionale a lungo termine.

Fisiopatologia: ciò è in gran parte dovuto alla fisiopatologia unica della LM in cui l'insulto traumatico iniziale (lesione primaria) è seguito da una cascata progressiva di lesioni secondarie caratterizzata da ischemia, segnalazione proapoptotica e infiltrazione di cellule infiammatorie periferiche. Nelle ore successive, il rilascio di citochine proinfiammatorie e detriti citotossici (DNA, ATP, specie reattive dell'ossigeno) si aggiunge ciclicamente al duro microambiente post-infortunio. Man mano che le lesioni maturano nella fase cronica, la rigenerazione è gravemente ostacolata dallo sviluppo di una cicatrice astrogliale-fibrosa che circonda le cavità cistiche coalescenti. Affrontare queste sfide costituisce la base dei trattamenti attuali e futuri per la LM.

Gestione: questo documento discute la gestione basata sull'evidenza di un paziente con LM sottolineando l'importanza dell'assistenza definitiva precoce. Le principali terapie neuroprotettive sono riassunte tra cui la decompressione chirurgica, il metilprednisolone e l'aumento della pressione sanguigna. Esaminiamo quindi entusiasmanti interventi neuroprotettivi sulla cuspide della traduzione come Riluzole, Minociclina, magnesio, ipotermia terapeutica e drenaggio del liquido cerebrospinale. Esploriamo anche le strategie neurorigenerative più promettenti attualmente in sperimentazione, tra cui Cethrin™, anticorpo anti-NOGO, approcci basati su cellule e biomateriali bioingegnerizzati. Ogni sezione fornisce una conoscenza operativa dei principali studi preclinici e sui pazienti rilevanti per i medici, evidenziando al contempo il razionale fisiopatologico delle terapie.

Conclusione: Concludiamo con le nostre prospettive sul futuro del trattamento e della ricerca in questo campo in rapida evoluzione.

Parole chiave: *sperimentazione clinica; Gestione; Neuroprotezione; Medicina rigenerativa; Lesioni del midollo spinale; Cellule staminali; Trauma.*

Wagner FB et al.

Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury.

Nature. 2018 Nov;563(7729):65-71.

La lesione del midollo spinale porta a gravi deficit locomotori o addirittura alla completa paralisi delle gambe. Qui introduciamo neurotecnologie di stimolazione del midollo spinale mirate che hanno consentito il controllo volontario della deambulazione in individui che avevano subito una lesione del midollo spinale più di quattro anni fa e presentavano deficit motori permanenti o paralisi completa nonostante un'ampia riabilitazione. Utilizzando un generatore di impulsi impiantato con capacità di attivazione in tempo reale, abbiamo erogato treni di stimolazione spazialmente selettiva al midollo spinale lombosacrale con tempi che coincidevano con il movimento previsto. Entro una settimana, questa stimolazione spaziotemporale aveva ristabilito il controllo adattivo dei muscoli paralizzati durante la deambulazione in superficie. Le prestazioni locomotorie sono migliorate durante la riabilitazione. Dopo alcuni mesi, i partecipanti hanno riacquisito il controllo volontario sui muscoli precedentemente paralizzati senza stimolazione e potevano camminare o andare in bicicletta in contesti ecologici durante la stimolazione spaziotemporale. Questi risultati stabiliscono un quadro tecnologico per migliorare il recupero neurologico e supportare le attività della vita quotidiana dopo una lesione del midollo spinale.

Rowald A et al .

Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis.

Nat Med. 2022 Feb;28(2):260-271.

Epidural electrical stimulation (EES) targeting the dorsal roots of lumbosacral segments restores walking in people with spinal cord injury (SCI). However, EES is delivered with multielectrode paddle leads that were originally designed to target the dorsal column of the spinal cord. Here, we hypothesized that an arrangement of electrodes targeting the ensemble of dorsal roots involved in leg and trunk movements would result in superior efficacy, restoring more diverse motor activities after the most severe SCI. To test this hypothesis, we established a computational framework that informed the optimal arrangement of electrodes on a new paddle lead and guided its neurosurgical positioning. We also developed software supporting the rapid configuration of activity-specific stimulation programs that reproduced the natural activation of motor neurons underlying each activity. We tested these neurotechnologies in three individuals with complete sensorimotor paralysis as part of an ongoing clinical trial (www.clinicaltrials.gov identifier [NCT02936453](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02936453)). Within a single day, activity-specific stimulation programs enabled these three individuals to stand, walk, cycle, swim and control trunk movements. Neurorehabilitation mediated sufficient improvement to restore these activities in community settings, opening a realistic path to support everyday mobility with EES in people with SCI.

Kathe C et al.

The neurons that restore walking after paralysis.

Nature. 2022 Nov;611(7936):540-547.

Una lesione del midollo spinale interrompe i percorsi dal cervello e dal tronco cerebrale che proiettano al midollo spinale lombare, portando alla paralisi. Qui mostriamo che la stimolazione elettrica epidurale spaziotemporale (EES) del midollo spinale lombare 1-3 applicata durante la neuroriabilitazione 4,5 (EES REHAB) ha ripristinato la deambulazione in nove individui con lesioni croniche del midollo spinale. Questo recupero ha comportato una riduzione dell'attività neuronale nel midollo spinale lombare degli esseri umani durante la deambulazione. Abbiamo ipotizzato che questa riduzione inaspettata rifletta la selezione dipendente dall'attività di specifiche sottopopolazioni neuronali che diventano essenziali affinché un paziente possa camminare dopo una lesione del midollo spinale. Per identificare questi presunti neuroni, abbiamo modellato le caratteristiche tecnologiche e terapeutiche alla base dell'EESREHAB nei topi. Abbiamo applicato il sequenziamento dell'RNA a nucleo singolo 6-9 e la trascrittomiche spaziale 10,11 al midollo spinale di questi topi per tracciare un atlante molecolare di

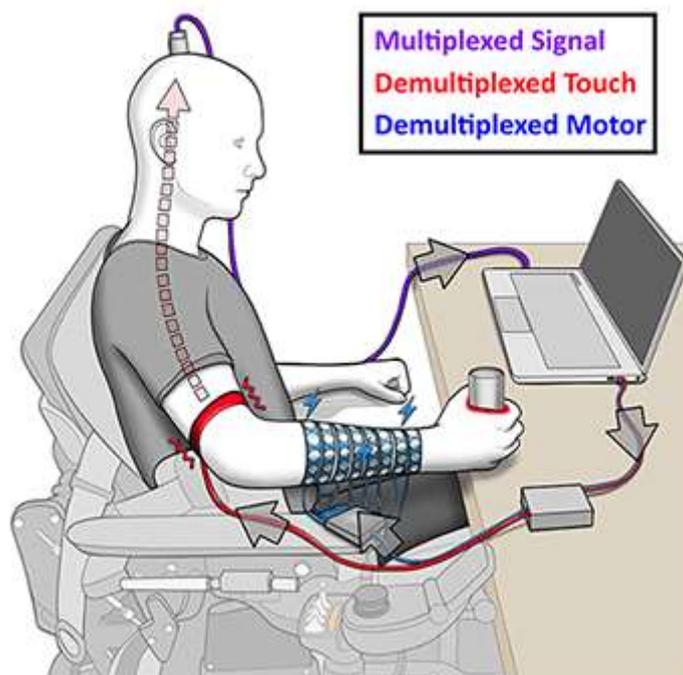
recupero dalla paralisi risolto spazialmente. Abbiamo quindi utilizzato il tipo di cellula 12,13 e la prioritizzazione spaziale per identificare i neuroni coinvolti nel recupero della deambulazione. È emersa una singola popolazione di interneuroni eccitatori nidificati all'interno di lamine intermedie. Sebbene questi neuroni non siano necessari per camminare prima della lesione del midollo spinale, dimostriamo che sono essenziali per il recupero della deambulazione con EES dopo la lesione del midollo spinale. L'aumento dell'attività di questi neuroni ha fenocopiato il recupero della deambulazione consentito da EES REHAB, mentre la loro ablazione ha impedito il recupero della deambulazione che si verifica spontaneamente dopo una moderata lesione del midollo spinale. Abbiamo quindi identificato una sottopopolazione neuronale che organizza il recupero che è necessaria e sufficiente per riprendere a camminare dopo la paralisi. Inoltre, la nostra metodologia stabilisce un quadro per l'utilizzo della cartografia molecolare per identificare i neuroni che producono comportamenti complessi.

Prossimamente:

L'interfaccia cervello-computer sta arrivando e non siamo ancora pronti

*Baedeker riproporrà l'articolo di Paul Tullis del 2020 in seguito
all'approvazione da parte della FDA dei test sull'uomo per la società
di impianti cerebrali di Elon Musk, Neuralink.*

Sensorimotor Demultiplexing



Un anno fa... Baedeker/Replay del 30 Maggio 2022

Mascherine per l'endemia: la "collezione autunno inverno 2022"

Due anni fa anni fa... Baedeker/Replay del 30 Maggio 2021

Articoli Segnalati da non perdere