

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

Gli interventi Riabilitativi nei pazienti affetti da Sclerosi
Multipla con spasticità
(Scoping Review)

Tesi di Laurea in Fisioterapia in Neurologia

Presentata da:
Hoxhaj Blerta

Relatore:
Proff.sa Mingardi Luana

Co-Relatore :
Dott.ssa Pozzi Stefania

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

Background :La sclerosi multipla è una malattia neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale. La presa in carico di questi pazienti necessita di un approccio globale. Uno dei sintomi più diffusi in queste persone è la spasticità la cui valutazione e gestione necessita di un approccio multidisciplinare. L'elevato grado di immobilità derivante dalla spasticità interferisce in modo considerevole con l'autonomia quotidiana del paziente e porta ad una significativa riduzione della qualità della vita .

Obiettivo: L'obiettivo di questa Scoping review è quello di identificare e mappare la letteratura corrente nell'ambito riabilitativo nella gestione della spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla ,secondo la checklist della PRISMA Extension per le Scoping Review¹ per identificare concetti chiave , implicazioni per la pratica clinica e individuare spunti per nuove ricerche .

Disegno dello Studio: Scoping Review costruita seguendo le indicazioni del *PRISMA Extension for Scoping Reviews*²

Fonti di ricerca: La tipologia di questo lavoro di tesi è una revisione sulle evidenze nella letteratura. Per la ricerca del materiale si sono utilizzate riviste specialistiche e banche dati quali: Pubmed, The Cochrane Library, PeDro, e il motore di ricerca Google Scholar.

Risultati: Sono stati inclusi 5 articoli nello studio (2 revisioni sistematiche , 3 studi controllati randomizzati) . Essendo una scoping review non è stata applicata nessuna scala per valutare la qualità degli articoli selezionanti per questa revisione .

Conclusioni: la letteratura disponibile fornisce evidenze sugli approcci in merito al trattamento della spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla però sono necessari altri studi per verificare l'efficacia dei trattamenti riabilitativi disponibili .

¹ Andrea C. Tricco et al., «PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation», *Annals of Internal Medicine* 169, fasc. 7 (2 ottobre 2018): 467–73, <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.

² Tricco et al.

Abstract

Background : Multiple sclerosis is a neurodegenerative disease that affects the central system. Caring for these patients requires a comprehensive approach. One of the most common symptoms in these people is spasticity whose assessment and management requires a multidisciplinary approach. The high degree of immobility resulting from spasticity significantly interferes with the patient's daily autonomy and leads to a significant reduction in the quality of life.

Objective : The goal of this scoping review is to identify and map the current literature in the rehabilitation field in the management of spasticity in multiple sclerosis patients, according to the PRISMA Extension's checklist for scoping reviews to identify key concepts, implications for practice. clinic and identify ideas for new research.

Study design : Scoping Review built following the indications of the PRISMA Extension for Scoping Review.

Results : 5 articles were included in the study (2 systematic reviews, 3 randomized controlled trials). In this scoping review, no scale was applied to assess the quality of the articles selected for this review.

Conclusions: the available literature provides evidence on the approaches to the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis, however other studies are needed to verify the effectiveness of the rehabilitation treatments available.

Indice

ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE	7
1.1 Razionale	7
1.2 Obiettivi del lavoro di tesi.....	14
2 METODOLOGIA.....	15
2.1 Protocollo e registrazione	15
2.2 Criteri di eleggibilità.....	16
2.3 Fonti di informazione	17
2.4 Strategie di ricerca.....	17
2.5 Selezione degli studi.....	19
2.6 Processo di raccolta Dati.....	19
2.7 Variabili di ricerca	20
2.8 Sintesi dei risultati	20
3 RISULTATI.....	21
3.1 Selezione delle fonti di evidenza.....	21
3.2 Caratteristiche delle fonti di evidenza.....	22
3.3 Risultati dei singoli studi.....	23
4 DISCUSSIONE.....	43
4.1 Sintesi dei risultati	43
4.2 Limiti della Scoping Review	47
4.3 Implicazioni per la pratica clinica.....	47
5 CONCLUSIONI	48
BIBLOGRAFIA	50
RINGRAZIAMENTI.....	52

1 INTRODUZIONE

1.1 Razionale

L'European Working Group (EUSPASMS) ha definito la spasticità³ come “ un'alterazione del controllo sensori-motorio conseguente a una lesione del primo motoneurone, la quale si caratterizza come un'attivazione muscolare involontaria intermittente o continua “⁴. Dal punto di vista del paziente invece, la spasticità si configura come sensazione sgradevole e inusuale di rigidità muscolare talora accompagnata da crampi, movimenti involontari del piede o del braccio o da flessione forzata degli arti. La spasticità rappresenta un segno e sintomo clinico di frequente osservazione tra i pazienti con Sclerosi Multipla (SM): la prevalenza infatti può raggiungere l'84% dei casi e di questi, il 50% degli affetti considera le manifestazioni ad essa correlate (crampi, rigidità, spasmi, dolori e conseguente riduzione dell'autonomia deambulatoria) come fortemente disabilitanti.

L'impatto della spasticità in termini di qualità della vita, riduzione della capacità deambulatoria e dell'autonomia nelle attività quotidiane, è stato oggetto di diversi studi basati su questionari e interviste ai pazienti affetti. Tra questi, lo studio della Multiple Sclerosis International Foundation, che ha coinvolto 692 pazienti con SM, ha confermato che tra quelli intervistati e affetti da spasticità, l'88% lamentava sintomi ad essa correlati.

Un altro studio di Oreja-Guevara e colleghi (2013) ha dimostrato che più del 50% degli oltre 2000 pazienti SM coinvolti, presentava spasticità di grado moderato o grave, accompagnata da altri sintomi considerati ad alto impatto, come l'urgenza minzionale e i disturbi del sonno.

Tra le conseguenze considerate ad alto impatto, vanno inoltre considerati il dolore e i disturbi della sfera sessuale, nonché la presenza di stati d'ansia che degenerano fino a vere e proprie sindromi depressive. Nel medio e lungo periodo, rivestono un ruolo non indifferente anche le deformità osteo-articolari e le retrazioni tendinee, la cui prevenzione impone un intervento terapeutico tempestivo. L'elevato grado di immobilità derivante dalla spasticità interferisce in modo considerevole con l'autonomia quotidiana del paziente, in particolare con l'igiene personale, l'abilità deambulatoria e la capacità di utilizzare oggetti

³ Giovanna Squintani e Alessia Peretti, *ACE 2016 La care alliance per il paziente affetto da sclerosi multipla: trattamento farmacologico e riabilitativo* (Edizione Menthalia, 2016).

⁴ VI Stevenson, «Rehabilitation in Practice: Spasticity Management», *Clinical Rehabilitation* 24, fasc. 4 (aprile 2010): 293–304, <https://doi.org/10.1177/0269215509353254>.

in uso comune : da tutto ciò ne deriva , una significativa riduzione della qualità della vita . L'esperienza clinica quotidiana e i diversi studi condotti confermano come l'entità della spasticità correli con il progressivo accumulo di disabilità del paziente affetto da SM .

In letteratura viene riportato che la limitazione della mobilità per il paziente con SM spastico rappresenta , insieme alla rigidità , la principale fonte di preoccupazione e disagio, in una percentuale di casi che giunge fino all'85% dei pazienti con severo grado di spasticità. Sul piano occupazionale , la spasticità riveste purtroppo un ruolo di primo piano in termini di riduzione della produttività per il paziente.

La sclerosi multipla (SM)⁵ è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata che colpisce gli assoni mielinizzati del sistema nervoso centrale , distruggendo mielina e assone in grado variabile . Essa produce una significativa disabilità entro 20-25 anni dall'esordio di malattia in oltre 30 % dei pazienti e una sintomatologia estremamente variabile in relazione alle aree colpite .

Le terapie attualmente disponibili agiscono essenzialmente su tre fronti :

1. Terapie di profilassi delle ricadute (immunomodulanti/immunosoppressive efficaci sull'attività infiammatoria , alcune con lievi effetti neuroprotettivi)
2. Terapie farmacologiche sintomatiche con azione su fatica , spasticità , disturbi urinari , dolore , disturbi di sensibilità
3. Riabilitazione /fisiokinesiterapia

Mentre le prime due sono essenzialmente gestite dal neurologo specialista in sclerosi multipla e dal fisiatra , la terza necessita dell'intervento dello specialista fisiatra e del fisioterapista .

La complessità di un approccio terapeutico multidirezionale e multidisciplinare implica l'introduzione del concetto di *care alliance* o alleanza terapeutica , esso nasce in ambito psicoanalitico , ma è facilmente applicabile anche in ambito neurologico e riguarda la creazione della relazione terapeutica nel qui e ora .

La sclerosi multipla ⁶ è una patologia a eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune del sistema nervoso centrale con coinvolgimento sia dell'encefalo che del midollo spinale

⁵ Sara La Gioia, ACE 2016 *La care alliance per il paziente affetto da sclerosi multipla : trattamento farmacologico e riabilitativo*, Edizione Menthalia, 2016.

⁶ Roberto Bruno Bossio, ACE 2016 *La care alliance per il paziente affetto da sclerosi multipla : trattamento farmacologico e riabilitativo* (Edizione Menthalia, 2016).

caratterizzata da prevalente coinvolgimento della struttura mielinica . Colpisce l'1% della popolazione mondiale con maggiore impatto tra i 15 e i 40 anni e particolare espressione nel genere femminile . La storia naturale della malattia è eterogenea , i sintomi si possono presentare in forma singola o associata e avere una ripresa completa o parziale con reliquati neurologici di diversa gravità (forma remittente – recidivante) oppure in altri casi può presentarsi in forma progressiva con disabilità lentamente ingravescente (forma secondaria - progressiva) .

La gestione del ipertono spastico ⁷

Nei pazienti affetti da sindrome del primo motoneurone l'ipertono spastico è uno dei sintomi con maggior impatto su autonomia , partecipazione , qualità di vita . L'eziologia complessa , l'eterogeneità di presentazione e di combinazione di diversi pattern motori -funzionali e la risposta variabile alle terapie rendono la sua gestione difficilmente standardizzabile .

Nella pratica clinica la combinazione di diversi approcci sia valutativi che di trattamento è necessaria per la personalizzazione dell'intervento con la definizione del quadro clinico -funzionale in relazione alle attività all'identificazione di fattori scatenanti o peggiorativi l'ipertono ,la scelta terapeutica sistemica o locale.

Nel caso di persone con Sclerosi multipla (SM) la gestione dell'ipertono risulta essere uno degli aspetti più imprevedibili , l'eterogeneità di presentazione , la variabilità dell'impatto sul autonomia e partecipazione nelle attività , la possibile manifestazione con sintomi eterogenei (dolore , spasmi , alterazioni del controllo pelvico , disturbi del sonno) necessitano infatti di diversi approcci terapeutici , in molti casi combinati tra loro . A fronte dell'ampia varietà di approcci sia farmacologici che non farmacologici per molti manca comunque l'evidenza scientifica .

Secondo una Revisione delle Linee Guida ed Evidenze Scientifiche in Medicina Fisica e Riabilitativa ⁸ la riduzione della mobilità è una manifestazione comune della progressione della sclerosi multipla. Le cause di questa riduzione possono essere molteplici e prima di impostare un trattamento occorre identificare le funzioni compromesse (forza, sensibilità, equilibrio, coordinazione , spasticità).Per quanto riguarda il trattamento non farmacologico si raccomanda

⁷ Valeria Bergamaschi et al., «La gestione dell'ipertono spastico: un obiettivo, diversi percorsi» (XXI CONGRESSO NAZIONALE S.I.R.N, 2022).

⁸ T Sasso D'Elia et al., «5. Linee guida ed evidenze scientifiche nella riabilitazione della sclerosi multipla», s.d., 294.

regolare esercizio fisico con programmi differenti a seconda del livello di disabilità e gravità dei sintomi ed i pazienti devono essere incoraggiati a proseguire con un programma di esercizi a lungo termine alla fine del trattamento riabilitativo.

La valutazione e la gestione della spasticità necessita di un approccio multidisciplinare, al quale contribuiscono neurologo, fisiatra, fisioterapisti e altre figure professionali. La chiave per la gestione della spasticità è il raggiungimento degli obiettivi centrati sul paziente stabiliti in collaborazione con il paziente, il loro caregiver e il team riabilitativo in un contesto funzionale. Gli obiettivi possono essere focalizzati sulla riduzione dei sintomi, delle menomazioni, o miglioramento del livello di attività (funzione attiva e passiva), partecipazione e qualità della vita (QOL). Eliminazione dei trigger che possono iniziare a aumentare la spasticità (come infezioni urogenitali, costipazione, dolore) e prevenzione delle complicanze (come contratture e piaghe da decubito) possono essere importanti.

Alcuni numeri sulla sclerosi multipla in Italia e nel mondo⁹

La sclerosi multipla nel mondo

La terza edizione dell'Atlas, pubblicata in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), in ogni nazione ha coinvolto sia l'associazione nazionale SM, ove presente, sia rappresentanti delle società scientifiche di neurologia, offrendo un quadro sulla diffusione della malattia e sui servizi disponibili. Questa edizione raccoglie i dati di 115 nazioni che rappresentano l'87% della popolazione mondiale. Il numero stimato di persone con SM al mondo è 2.8 milioni nel 2020, con una nuova diagnosi ogni 5 minuti. L'incidenza è molto diversa nelle varie nazioni e si cita un dato complessivo di 2.1 nuovi casi/anno per 100.000 abitanti nel mondo. Nonostante la metodologia seguita per aggiornare i dati, esistono comunque limitazioni che ci permettono di dire che si tratta di un dato sottostimato.

In molte nazioni si fa riferimento a pubblicazioni che hanno come riferimento temporale di prevalenza e di incidenza gli anni precedenti, mentre in altre nazioni si cominciano a utilizzare dati amministrativi non sempre aggiornati e completi (dati dei servizi pubblici, dati assicurativi, algoritmi costruiti in base ai dati informatizzati e non esaustivi). In una precedente edizione del Barometro (che è un documento annuale redatto dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla dove fotografa con dati reali della malattia la situazione in Italia e in Europa) avevamo già citato i dati statunitensi aggiornati, stimati attraverso un nuovo algoritmo, con un aumento

⁹ Paolo Bandiera et al., «Barometro della SCLEROSI MULTIPLA e patologie correlate 2022», maggio 2022.

significativo, e quelli del Global Burden of Disease 2016 Multiple Sclerosis, per i quali avevamo già evidenziato una sottostima (GBD 2016). Le conclusioni dell'Atlas sottolineano l'importanza di aggiornare i dati epidemiologici, in particolare l'incidenza, quelli sulla SM pediatrica, l'utilizzo di registri nazionali, il miglioramento nella raccolta dei dati amministrativi e infine rendere possibile passare da tassi grezzi a tassi standardizzati che agevolino la comparazione a livello mondiale.

La sclerosi multipla in Europa ¹⁰

Il Barometro europeo pubblicato dalla European MS Platform nel 2020 aggiorna il dato di prevalenza a 1.2 milioni di persone con SM nei 35 Paesi, inclusa la Federazione Russa (EMSP 2020). Questo dato europeo di fatto evidenzia la sottostima del dato mondiale sopra citato. Nell'ultimo decennio i servizi sanitari nazionali hanno progressivamente consolidato l'elaborazione dei dati amministrativi che, attraverso algoritmi che tengono conto del codice di malattia e delle prestazioni riferibili alla SM, consentono di definire il dato di prevalenza e di incidenza in ogni territorio.

Grazie all'utilizzo dei dati amministrativi, è stata recentemente stimata la prevalenza della SM in Germania, evidenziando un trend crescente dallo 0,27% del 2012 allo 0,34% del 2019 [Holstiege 2022], osservato anche in Ungheria, con un aumento da 105,2 casi per 100.000 nel 2010 a 127,2 per 100.000 nel 2015 [Iljicsov 2020]. Sempre tramite i flussi correnti è stata stimata la prevalenza di SM in Grecia pari a 188.9 per 100,000 in 2019 [Bakirtzis 2020] e in Svizzera con 174 187 per 100,000 nel 2016 [Kaufmann 2019].

La sclerosi multipla in Italia¹¹

Secondo il Barometro della Sclerosi Multipla in Italia, la stima della prevalenza e incidenza attualizzate ad oggi deve tenere conto dei nuovi casi che si aggiungono ai casi già esistenti e della mortalità annuale, oltre a considerare l'andamento demografico italiano. Nell'ultimo decennio grazie all'utilizzo dei dati amministrativi possiamo ipotizzare quante persone con SM sarebbero presenti in ogni regione in base a indicatori di utilizzo dei servizi (risonanza magnetica, visite neurologiche, farmaci specifici per la SM, ricoveri ospedalieri, esenzione dal ticket, assistenza domiciliare e residenzialità assistita, riabilitazione), alla diagnosi di SM con il codice di classificazione della malattia, al codice fiscale di ciascuno.

¹⁰ Bandiera et al.

¹¹ Bandiera et al.

La definizione e la rivalutazione della pianificazione dei servizi per la SM per definire i PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali), svolta o in corso nelle regioni in questi ultimi anni, considera come dato di partenza la prevalenza della SM sul territorio e il consumo di risorse (servizi) da parte delle persone con SM. La definizione della stima di prevalenza di sclerosi multipla in Italia nel 2022 viene fatta seguendo la metodologia già descritta nel Barometro 2016-2021 e riportata nell'articolo pubblicato nel 2017 su Neurological Science (Battaglia 2016). In base a quanto indicato, AISM stima che per il 2022 in Italia vi dovrebbero essere quasi 133.000 persone con SM. Per l'incidenza si stima che ogni anno in Italia vi siano oltre 3.600 nuovi casi (6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 persone, 12 in Sardegna); la mortalità in Italia è stimata pari a 0,8 ogni 100.000 persone. Il calcolo della prevalenza tiene conto del dato di prevalenza stimato per il 2021 e della stima di incidenza. La prevalenza della sclerosi multipla media per l'Italia si stima quindi intorno ai 215 casi per 100.000 abitanti nell'Italia continentale, con eccezione della Sardegna (stima di circa 400 casi per 100.000 abitanti)

Sintomatologia ¹²

La SM è una *patologia infiammatoria demielinizzante*. La mielina costituisce la guaina che riveste parte del corpo dei neuroni permettendo la trasmissione rapida degli impulsi nervosi. Se in uno stato di normalità le informazioni nelle fibre nervose sono trasmesse a 100 m/s, in un individuo affetto dalla sclerosi multipla la velocità scende gradualmente a 5 m/s. La perdita di mielina è, quindi, accompagnata da una alterazione dell'abilità dei nervi a condurre gli impulsi elettrici da e per il cervello. Questa alterazione produce i vari sintomi presenti nella SM. Le aree in cui si verifica la perdita della mielina (*placche o lesioni*) appaiono come aree indurite (cicatrici): nella sclerosi multipla queste cicatrici appaiono in tempi e in aree diverse del cervello e del midollo spinale. La *diagnosi* di SM non è sempre ben netta. I sintomi iniziali possono essere transitori e vaghi e confondere tanto il paziente quanto il medico curante.

La causa

La causa della sclerosi multipla *non è ancora conosciuta* ma, in tutto il mondo, migliaia di ricercatori stanno meticolosamente mettendo assieme tutti i pezzi di questo complicato puzzle. Le cause ipotizzate per la sclerosi multipla sono:

- **Infezioni virali** : Alcuni virus sono responsabili negli animali e nell'uomo di patologie demielinizzanti simili alla SM, ad es. l'encefalomielite post infettiva o la

¹² «Cosa è la sclerosi multipla», AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla, 11 dicembre 2018, https://www.aism.it/cosa_%C3%A8_la_sclerosi_multipla.

leucoencefalopatia multifocale progressiva o poche altre provocano o una diretta distruzione della mielina o una distruzione secondaria, dovuta ad una reazione autoimmune. Sospettati sono anche i virus del morbillo, della rosolia, degli orecchioni o di certe forme di influenza. Il virus sospettato di un rapporto più significativo con la SM è il virus dell'Herpes umana HHV-6 . Uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista *Science*¹³ definisce meglio il ruolo del virus di Epstein-Barr nello sviluppo della sclerosi multipla. L'analisi statistica ha stabilito che il rischio di ammalarsi di SM nei soggetti che si sono sierconvertiti a di Epstein-Barr è di 32,4 volte più elevato rispetto a coloro che sono rimasti sieronegativi. Nessuno dei fattori di rischio fino ad oggi descritti nella SM ha mai raggiunto un simile forte livello di correlazione.

- **Fattori ereditari** Si sono constatate presenze maggiori della malattia in alcune razze (e la quasi totale inesistenza presso altre: esquimesi, polinesiani, asiatici) e gli studi sui gemelli hanno evidenziato un tasso di concordanza negli omozigoti del 26% (contro solo il 2,5 degli eterozigoti). Non si tratta probabilmente di ereditarietà diretta, ma di aumento (comunque non indifferente) del fattore di rischio.
- **Fattori alimentari** I tentativi di spiegazione legati alla frequenza in alcune razze, sono spiegabili, invece che da fattori genetici, dalle abitudini alimentari. In effetti i figli degli emigranti da paesi a basso rischio a paesi ad alto hanno un aumento della probabilità di ammalarsi . La relazione fra peso e sclerosi multipla è complessa. Alcune linee di ricerca hanno dimostrato che l'obesità¹⁴ favorisce la comparsa della sclerosi multipla, soprattutto se associata a precedenti infezioni da virus di Epstein Barr o alla presenza di mutazioni del gene HLA che predispongono allo sviluppo della malattia.
- **Fattori autoimmuni** In laboratorio si è potuta creare una sindrome simile alla SM immunizzando animali contro la loro mielina. Però le analisi sugli ammalati di SM non hanno evidenziato questa autoimmunizzazione specifica. Se esiste, è legata ad un antigene ancora sconosciuto, anche se turbe immunitarie presenti negli ammalati di SM sembrano confermare l'origine autoimmune della malattia. Alcune ricerche recenti cominciano ad evidenziare anticorpi specifici per la SM, diversi nella forma progressiva e in quella a poussé.
- **Perossidazione eccessiva dei lipidi** Numerosi studi recenti hanno evidenziato che esiste negli ammalati di SM un'attività ridotta di un enzima, il GSH-Px (glutazione-

¹³ William H. Robinson e Lawrence Steinman, «Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis», *Science* 375, fasc. 6578 (21 gennaio 2022): 264–65, <https://doi.org/10.1126/science.abm7930>.

¹⁴ «Obesity worsens central inflammation and.pdf», s.d.

perossidasi), la cui carenza nei globuli rossi e nei globuli bianchi provoca un anomalo metabolismo ossidativo dei carboidrati e una diminuita difesa contro i radicali liberi. La mielina diviene particolarmente sensibile a fenomeni di perossidazione dei lipidi. Questo abbassamento di attività del GSH-Px è oggi messo in relazione con fattori genetici.

- **Danni alla barriera encefalica** È un'ulteriore causa ipotizzata legata ai fattori autoimmuni e ne è probabilmente il punto di partenza. Un danno alla barriera emato-encefalica permetterebbe il passaggio nel sistema nervoso centrale di leucociti T, sensibilizzati verso particolari antigeni della mielina.
- **CCSVI (insufficienza venosa cerebro-spinale cronica)**: non è ancora nota la relazione tra SM e CCSVI – ma sembra che la stasi dei piccoli vasi venosi cerebrali e toracici potrebbero essere la causa iniziale delle placche sclerotiche, tipiche della sclerosi multipla. Di fatto, è la nuovissima frontiera della ricerca sulle cause e possibili cure per la SM.
- **Familiarità** : La SM non è una malattia ereditaria, né viene trasmessa geneticamente anche se sembra che vi sia un certo grado di suscettibilità genetica alla malattia, il che spiega il fatto che vi sia un rischio lievemente più elevato di sclerosi multiple in famiglie dove questa malattia è già presente. Il rischio leggermente più elevato in bambini e figli di coloro che sono già affetti da SM può riflettere una suscettibilità comune e un ambiente simile.

1.2 Obiettivi del lavoro di tesi

La valutazione e la gestione della spasticità necessita di un approccio multidisciplinare, al quale contribuiscono neurologo, fisiatra, *fisioterapisti* e altre figure professionali . I fattori da prendere in considerazione sono molto ampi e complessi , basti pensare che in alcune persone con sclerosi multipla, la spasticità è considerata una componente positiva del quadro, perché aiuta a dare una maggiore stabilità ,utile per i trasferimenti e eventualmente la deambulazione . D'altra parte, quando la spasticità pesa negativamente sulla funzionalità dei movimenti e sulla qualità di vita e genera dolore e fatica eccessiva, il suo trattamento è opportuno e necessario. Esiste anche una relazione diretta fra spasticità e astenia, che si basa sul fatto che i malati di sclerosi multipla consumano quantità di energia doppia, rispetto ai soggetti sani, per qualsiasi movimento.

Si è deciso di fare una Scoping Review per verificare quali sono le evidenze disponibili per il trattamento riabilitativo della spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla siccome ha un impatto molto importante nella qualità della vita .

I quesiti di ricerca che hanno guidato la stesura della revisione sono : “ Cosa si sa della letteratura esistente sulle modalità di gestione riabilitative della spasticità dei pazienti affetti da sclerosi multipla “, “ Il fisioterapista ha le competenze per intervenire nella gestione della spasticità nei soggetti affetti da sclerosi multipla “, “ Quali sono gli interventi riabilitativi attuali ?”

L’obiettivo di questa scoping review è quello di identificare e mappare la letteratura corrente nell’ambito riabilitativo sulla gestione della spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla ,secondo la checklist della PRISMA Extension per le Scoping Review¹⁵ per identificare concetti chiave , implicazioni per la pratica clinica ,sviluppo per il futuro e individuare le lacune della letteratura .

2 METODOLOGIA

Questa Scoping Review è stata redatta seguendo la checklist della Prisma Extension per le scoping review ¹⁶ con l’obiettivo di definire il trattamento disponibile per la spasticità nei pazienti con la sclerosi multipla .Ho svolto la ricerca inizialmente utilizzando la banca dati PubMed ed in seguito nelle banche dati PeDro e Cochrane . Ho usato anche il motore di ricerca Google Scholar per ampliare la ricerca scientifica . Dopo aver lanciato le stringhe di ricerca (che variano leggermente a dipendenza della disponibilità della banche dati) ho selezionato gli articoli che ritenevo più pertinenti attraverso una prima lettura degli abstract . In seguito ho riportato gli articoli in Zotero ottenendo il full-text

2.1 Protocollo e registrazione

Il protocollo di questa Scoping Review è stato redatto a priori seguendo le linee guida per il reporting di scoping review secondo PRISMA EXTENSION¹⁷ dove il protocollo non è stato registrato essendo una tesi di laurea .

¹⁵ Tricco et al., «PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)».

¹⁶ «PRISMA-ScR-Fillable-Checklist-1.pdf», s.d.

¹⁷ Tricco et al., «PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)».

2.2 Criteri di eleggibilità

I quesiti di ricerca sono : “ Cosa si sa della letteratura esistente sulle modalità di gestione riabilitative della spasticità dei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla “, “ Il fisioterapista ha le competenze per intervenire nella gestione della spasticità nei soggetti affetti da sclerosi multipla “, “Quali sono gli interventi riabilitativi attuali ?”

La formulazione della domanda di ricerca e del PCC

L’obiettivo del lavoro di tesi è quello di definire il trattamento disponibile per la spasticità nei pazienti con la sclerosi multipla .La domanda di ricerca secondo il modello PCC è lo seguente :

P (popolazione)	Person e affette da sclerosi multipla con spasticità
C(concetto)	Trattamento fisioterapico/farmacologico
C(contesto)	Ogni contesto

Tabella 1

Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> ● Person e con diagnosi definita di sclerosi multipla secondo i criteri McDonald ● Person e con SM con spasticità ● Studi pubblicati tra 01.2000 - 07.2022 ● Studi controllati randomizzati con persone con diagnosi di SM ● Revisioni sistematiche ● Meta -analisi ● Lingua inglese ,italiano ● Person e in età >18 anni ● Qualsiasi punteggio della scala EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> ● Studi precedenti all’anno 2000 ● Studi non inerenti al trattamento della spasticità in persone con diagnosi di SM ● Studi in altre lingue ● Studi su pazienti in età <18 anni ● Popolazione sana ● Studi quasi-sperimentali, osservazionali (descrittivi e analitici), tesi di laurea e articoli di giornale su riviste non indicizzate

Tabella 2

2.3 Fonti di informazione

La ricerca bibliografica è iniziata a giugno 2022 e si è conclusa a luglio 2022. Gli studi inclusi nella ricerca sono stati identificati tramite la ricerca bibliografica nelle seguenti banche dati: PubMed, PEDRO, Cochrane Library e utilizzando il motore di ricerca Google Scholar.

2.4 Strategie di ricerca

Le strategie di ricerca sono diverse in base alle modalità di ricerca consentita in ogni banca dati elettronica. I termini utilizzati per la ricerca sono gli seguenti:

- Multiple Sclerosis
- Muscle Spasticity
- Physical Therapy Modalities
- Therapeutics

PUBMED

Su Pubmed è stata utilizzata la ricerca con i MESH terms e utilizzando l'operatore booleano AND.

Stringa MESH lanciata in Pubmed è la seguente:

((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND "Muscle Spasticity"[Mesh]) AND "Physical Therapy Modalities"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]

STUDI TOTALI 76

Inoltre è stato aggiunto il filtro relativo alla data di pubblicazione per selezionare gli studi dall'anno 2000 a luglio 2022 e selezionando le lingue conosciute inglese, risultano un totale di 56 studi. Non sono stati presi in considerazione gli articoli di libri/documenti e gli articoli totali dopo questo filtro risultano 36.

Strategia di ricerca	Filtri applicati	Risultati 30/07/2022
((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND "Muscle Spasticity"[Mesh]) AND "Physical Therapy Modalities"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]	Anno 2000- luglio 2022 Lingua : inglese ,italiano	Totale : 36 articoli

Tabella 3

COCHRANE

Su Cochrane Library è stata utilizzata la ricerca con i MESH terms e utilizzando l'operatore booleano AND. Stringa MESH lanciata in Cochrane è la seguente :

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3992
#2	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	1038
#3	MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees 29920	
#4	#1 and #2 and #3	14

Tabella 4

STUDI TOTALI 14

Inoltre è stato aggiunto il filtro relativo alla data di pubblicazione per selezionare gli studi dall'anno 2000 a luglio 2022 .

Strategie di ricerca	Filtri	Risultati 30/07/2022
[Multiple Sclerosis] explode all trees And [Muscle Spasticity] explode all trees And [Physical Therapy Modalities] explode all trees	Filtro applicato relative alla data di pubblicazione 01/01/2000-30/07/2022	Totale 14 articoli

Tabella 5

PEDro

Su PEDro è stata utilizzata la ricerca semplice. La stringa di ricerca lanciate è la seguente : “ multiple sclerosis “ , “ muscle spasticity “ , “ physical therapy modalities”

STUDI TOTALI 2

Inoltre non è stato aggiunto nessun filtro .

Strategie di ricerca	Filtri	Risultati 30/07/2022
multiple sclerosis muscle spasticity physical therapy modalities	Nessun filtro applicato	Totale 2 studi

Tabella 6

Google Scholar

Su Google Scholar è stata utilizzata la ricerca semplice. La stringa di ricerca lanciata è la seguente : “multiple sclerosis”, “ muscle spasticity” ,” physical therapy modalities”

STUDI TOTALI 89

Inoltre è stato aggiunto come filtro selezionando il periodo 2000-2022

Strategie di ricerca	Filtri	Risultati 30/07/2022
multiple sclerosis muscle spasticity physical therapy modalities	filtro applicato 2000-2022	Totale 89 studi

Tabella 7

2.5 Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata eseguita da un unico revisore indipendente seguendo le seguenti fasi

- Identificazione : Risultati totali della stringa di ricerca
- Screening : esclusione di alcuni risultati dal titolo
- Eleggibilità : Selezione di articoli leggendo l’abstract e/o full-text in base al PCC e verifica dei criteri di inclusione
- Inclusione degli studi : Numero finale di studi inclusi nella Scoping Review

L’intero processo di selezione degli studi è stato eseguito manualmente , per l’eliminazione degli dopponi è stato usato il software Zotero

La descrizione completa della selezione degli studi viene schematizzata nel capitolo 3 con il Diagramma di Flusso del PRISMA Statement

2.6 Processo di raccolta Dati

Il processo di Raccolta Dati è stato eseguito indipendentemente da un solo revisore attraverso la lettura dei full-text degli studi inclusi e il successivo inserimento dei dati di principale importanza presenti nel capitolo “Risultati “ . L’intero processo è stato schematizzato con il PRISMA Flow Diagram¹⁸

¹⁸ David Moher et al., «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement», s.d.

2.7 Variabili di ricerca

La mappatura dei dati include autore ,anno di pubblicazione dei studi , paese di provenienza , disegno dello studio , campione di analisi , tipo di interventi , risultati e conclusioni

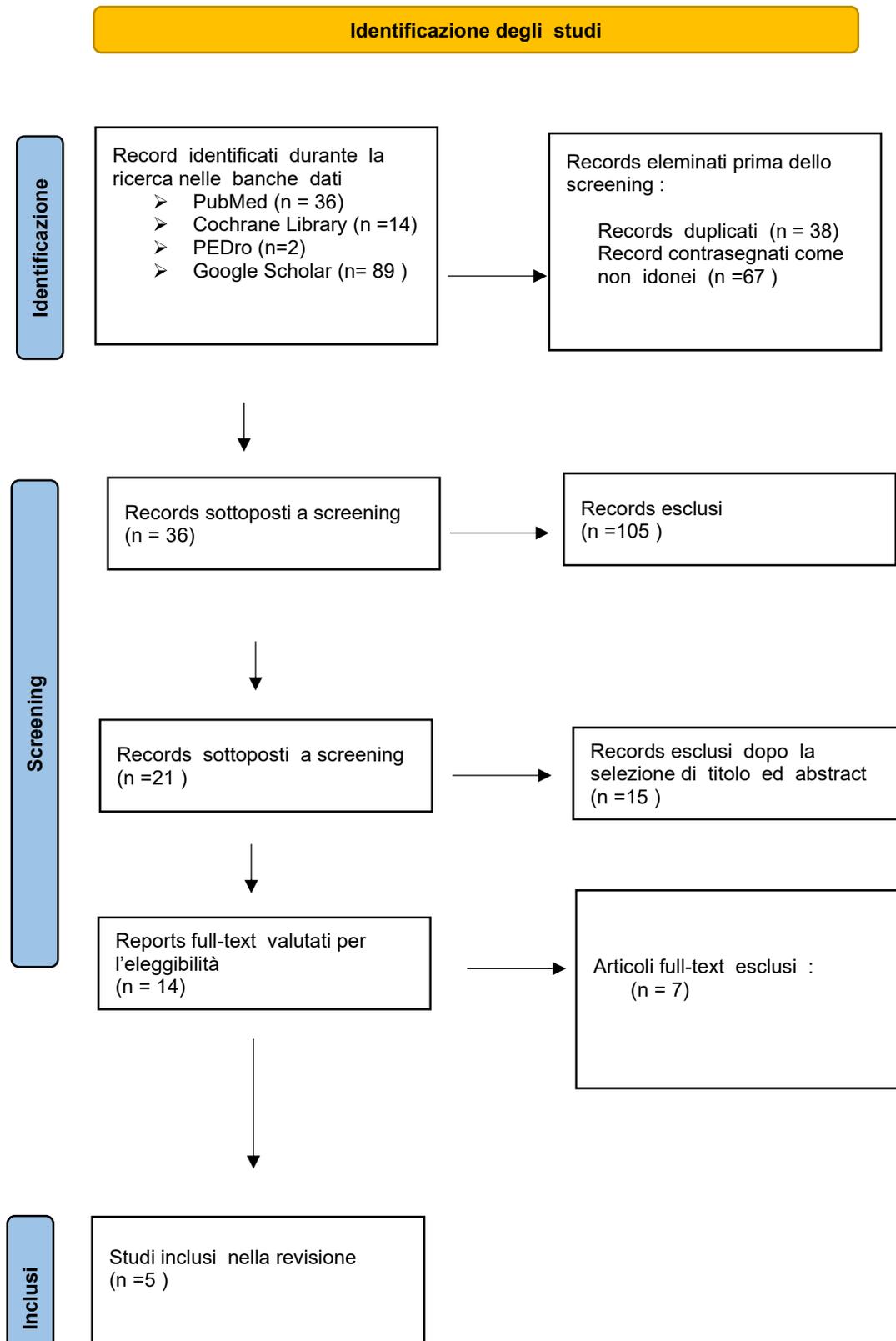
2.8 Sintesi dei risultati

I risultati di ogni studio sono stati sintetizzati in modo narrativo nel capitolo 3 .

3 RISULTATI

3.1 Selezione delle fonti di evidenza

PRISMA Flow Diagram



Il processo di selezione degli studi è stato riportato nel diagramma di flusso che è stato realizzato secondo il modello delle linee guida di PRISMA statement¹⁹. La ricerca sulle banche dati è stata iniziata a giugno 2022 e finita a luglio 2022 con un totale di 141 articoli, suddivisi nelle banche dati:

- PubMed un totale di 36 articoli
- Cochrane Library un totale di 14 studi
- PEDro un totale di 2 studi

Sono stati identificati attraverso il motore di ricerca Google Scholar un totale di 89 articoli. Durante il processo di screening sono stati esclusi 38 articoli che risultavano duplicati e 67 articoli da Google scholar dopo la lettura del titolo ed abstract che non erano inerenti al quesito di ricerca impostato all'inizio della revisione. In seguito alla eliminazione dei duplicati e gli articoli non pertinenti al quesito di ricerca sono rimasti 36 articoli. Dopo la lettura del titolo ed abstract sono stati esclusi 15 articoli che non rispondevano ai criteri di selezione. In fine dopo la lettura dei full text di 21 articoli, solo 14 articoli descrivono gli interventi riabilitativi nei pazienti con spasticità affetti da sclerosi multipla. Solo 5 articoli sono stati inclusi in questa revisione secondo i criteri di eleggibilità definiti all'inizio della revisione della letteratura

3.2 Caratteristiche delle fonti di evidenza

L'obiettivo di questa scoping review è quello di identificare e mappare la letteratura corrente nell'ambito riabilitativo sulla gestione della spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Per raggiungere questo scopo sono stati identificati 5 studi scientifici pubblicati dal 2007 -2018. Il disegno dei seguenti studi è eterogeneo e comprendono 2 revisioni sistematiche e 3 studi controllati e randomizzati.

¹⁹ Matthew J Page et al., «The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews», s.d., 9.

3.3 Risultati dei singoli studi

Studio 1

Titolo dello studio	Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis ²⁰
Autore	Bhasker Amatya, Fary Khan, Loredana La Mantia, Marina Demetrios, Derick T Wade
Anno di pubblicazione	2013
Disegno dello studio	Revisione sistematica
Paese dello studio	Australia

Tabella 8

Obiettivo : Valutare l'efficacia dei vari interventi non farmacologici per il trattamento della spasticità negli soggetti adulti affetti da Sclerosi Multipla

Campione di analisi : Sono stati inclusi Studi randomizzati controllati (RCT) che hanno riportato interventi non farmacologici per il trattamento della spasticità negli adulti con SM , il confronto è stato fatto con un gruppo di controllo (come intervento placebo o di livello inferiore, gruppo di controllo in lista d'attesa o nessun trattamento)

Sono stati inclusi

- Adulti (> 18 anni) con SM e spasticità che interessano gli arti superiori o arti inferiori o entrambi , con spasticità generalizzata, focale o multifocale .
- Tutti i partecipanti avevano una diagnosi confermata di SM sulla base di criteri convalidati (Mc Donald 2001; Polman 2005; Poser 1993).
- Tutti i sottotipi della sclerosi multipla che erano recidivante-remittente , secondariamente progressiva , primariamente progressiva

Metodo di ricerca : È stata effettuata una ricerca bibliografica manuale utilizzando il Registro Specializzato della Sclerosi Multipla Cochrane e delle Malattie Rare del Centro Nervous System Review Group sull'utilizzo del Cochrane MS Group Trials Register che, tra le altre fonti, contiene CENTRAL, Medline, EMBASE, CINAHL, LILACS, PEDRO in giugno 2012. Sono stati esaminati anche gli abstract pubblicati negli atti di convegni. Tre revisori hanno selezionato indipendentemente gli studi, estratto i dati e valutato la qualità metodologica degli

²⁰ Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT, «Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis (Review)», 2013, 43.

studi utilizzando lo strumento GRADE per la sintesi delle migliori evidenze. Non è stato possibile fare una meta-analisi a causa dell'eterogeneità metodologica, clinica e statistica degli studi inclusi.

Intervento : In questa revisione sistematica sono stati inclusi tutti i trattamenti non farmacologici per il trattamento della spasticità negli pazienti affetti da sclerosi multipla che erano i seguenti :

- terapia unidisciplinare, es .trattamento fisioterapico o terapia occupazionale
- trattamento fisioterapico
- programmi riabilitativi multidisciplinari con un programma coordinato da parte di un team specializzato di professionisti sanitari, erogati da due o più professionisti (medico, infermiere , fisioterapista , terapeuta occupazionale , tecnico ortopedico), finalizzato principalmente a ridurre la spasticità.

Il percorso riabilitativo multidisciplinare aveva come programma :

- un piano individualizzato e centrato sul paziente formulato da una team multidisciplinare insieme al paziente .
- gli obiettivi sono specifici, misurabili, realizzabili, realistici e tempo relati
- necessaria la partecipazione del paziente per raggiungere gli obiettivi
- risultati che dimostrano un miglioramento in uno o più domini dell'ICF(Classificazione Internazionale del Funzionamento, Disabilità e della Salute)

Il setting dei programmi di riabilitazione includeva :

- strutture di trattamento ambulatoriale o diurno, che sono state localizzate all'interno di ospedali privati o pubblici, centri riabilitativi specializzati;
- strutture domiciliari, nelle case dei pazienti
- strutture riabilitative ospedaliere in cui sono state erogate le cure H24 , comprese le unità specialistiche di riabilitazione medica o reparti ospedalieri.

I programmi e gli interventi riabilitativi possono variare da paziente a paziente .I pazienti nel gruppo di controllo erano sottoposti ai seguenti trattamenti : nessun trattamento; intervento placebo; altri interventi di livello inferiore , interventi diversi da quelli disponibili (es solo cure farmacologiche o trattamento fisioterapico), minimo intervento (ad es 'solo informazioni'), pazienti inseriti nella lista d'attesa, interventi forniti in diversi contesti (ambulatoriali, ospedalieri o domiciliari) ,a bassa intensità (es. dosaggio inferiore/ intensità,

diverse modalità di erogazione). Sono stati accettati interventi farmacologici/chirurgici concomitanti, se somministrati allo stesso modo sia nel gruppo di controllo che nel gruppo sperimentale. Gli interventi farmacologici / chirurgici che avevano come obiettivo di risolvere in maniera isolata solo la spasticità non sono stati presi in considerazione in questa revisione.

Risultati : Gli outcome primari riflettono il livello di limitazione dell'attività e compromissione secondo l'ICF (OMS 2001), che comprendono :

- Riduzione della spasticità [ad es. The Ashworth (Ashworth 1964) o Ashworth Scale modificata (MAS) (Bohannon 1987; Ansari 2009)];
- Miglioramento del funzionamento degli arti superiori. ADL: funzione passiva o facilità di cura [ad es. Leeds arm Spasticity impact scale (Bhakta 1996), scala per la valutazione della disabilità (Brashear 2002), Misura dell'attività ARM (Ashford 2010); Funzione motoria attiva [ad es. Registro delle attività motorie (MAL) (van der Lee 2004), Action Research Arm Test (ARAT) (Lyle 1981)];
- Miglioramento della mobilità, compresi i test di velocità del cammino, Equilibrio e schema del passo [ad es. Tempesta e vai (tuag) (Podsiadlo 1991), Barthel Index (BI) (Mahoney 1965), 10 metri Walk Test (Green 2002)];
- Eventuali eventi avversi derivati dall'intervento. Si è definito come evento avverso tutti quegli eventi che erano pericolosi per la vita oppure che richiedevano una ospedalizzazione prolungata

Outcome secondari

Questi includevano risultati specifici che riflettono:

- Sintomi o menomazioni, ad es. dolore (misurato da VAS), frequenza di spasmo (Penn Spasm Frequency scale (Penn 1989), ROM
- Restrizione nella partecipazione e l'impatto sui caregiver: impatto di Spasticità nelle persone con SM [ad es Multiple sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88); Hobart 2006), Qualità della vita (ad es. MS QUALITY OF Life (MSQOL 54); Vickrey1997)].
- Risultati che riflettono l'utilizzo del servizio, compresi i costi per le cure, durata delle ospedalizzazioni

Tempistica delle misure di esito

I punti temporali del risultato erano a breve termine (fino a tre mesi) o a lungo termine (più di tre mesi) dall'inizio dell'intervento

Nove RCT (N = 341 partecipanti, 301 inclusi nelle analisi) hanno vari tipi di interventi non farmacologici per il trattamento della spasticità negli adulti con SM. Questi interventi includevano: programmi di attività fisica (come fisioterapia, programma di esercizi strutturato, arrampicata sportiva); stimolazione magnetica transcranica (Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS), Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS)); terapia elettromagnetica (terapia elettromagnetica pulsata; pulsazione magnetica), stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) e la vibrazione di tutto il corpo (WBV). Tutti gli studi hanno ottenuto un punteggio "basso" sulla valutazione della qualità metodologica che implica un alto rischio di bias.

Esistono prove di evidenza a "basso livello" per gli interventi non farmacologici in merito al trattamento fisioterapico somministrato da solo o combinazione ad altri interventi(farmacologici/non farmacologici), per la stimolazione magnetica ripetitiva (iTBS/rTMS) in combinazione con o senza il trattamento riabilitativo per migliorare la spasticità nelle persone affette da sclerosi multipla .Non c'è nessuna evidenza che supporti l'utilizzo del TENS , arrampicata sportiva e trattamento vibratorio nei pazienti con spasticità nella popolazione affetta da Sclerosi Multipla .

Conclusioni : Esistono prove di evidenza a "basso livello" per interventi non farmacologici come attività fisiche somministrate insieme ad altri interventi come la stimolazione magnetica e le terapie elettromagnetiche per migliorare la spasticità nelle persone affette da sclerosi multipla .Viene utilizzata un'ampia gamma di interventi non farmacologici per il trattamento della spasticità , ma sono necessari altri studi per costruire evidenze su questi interventi

Studio 2

Titolo dello studio	Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People with Multiple Sclerosis. A Systematic Review and Meta-Analysis ²¹
Autore	Mohammad Etoom PT, PhD, Yazan Khraiwesh, PT, MSc , Francesco Lena PT, PhD , Mohannad Hawamdeh PT, PhD , Ziad Hawamdeh MD, PhD , Diego Centonze MD, PhD , Calogero Foti MD, PhD
Anno di pubblicazione	2018
Disegno dello studio	Revisione sistematica e Meta-Analisi
Paese dello studio	Giordania ,Italia

Tabella 9

Obiettivo : Esaminare l'efficacia degli interventi fisioterapici sulla spasticità nelle persone con sclerosi multipla.

Campione di analisi : I partecipanti inclusi erano pazienti con sclerosi multipla con spasticità. Sono stati esclusi studi con pazienti affetti da condizioni neurologiche diverse .

Metodo di ricerca : una ricerca sistematica eseguita utilizzando le linee guida di PRISMA. Sono stati inclusi studi che valutano l'effetto degli interventi fisioterapici sulla spasticità nelle persone affette da sclerosi multipla con disabilità. Le meta-analisi sono state eseguite calcolando le Hedges G con un intervallo di confidenza al 95%.Gli studi inclusi sono : studi clinici randomizzati (RCT), studi controllati e studi interventistici con progettazione pre-post. Gli studi erano limitati nella lingua inglese. Una ricerca completa è stata effettuata fino al 1 ° marzo 2018, condotta a Medline, Scopus, Registro centrale di Cochrane e database PEDRO. Gli elenchi di riferimento degli articoli pertinenti sono stati sottoposti a screening. Vengono utilizzate le seguenti parole chiave : multiple sclerosis, muscle spasticity, physiotherapy, rehabilitation and management.

Intervento . Qualsiasi intervento fisioterapico da solo o in combinazione con interventi farmacologici o stimolazione magnetica transcranica. Sono stati esclusi gli articoli che applicavano yoga o medicina complementare come l'agopuntura e la riflessologia.

²¹ Mohammad Etoom PT, PhD et al., «Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People with Multiple Sclerosis. A Systematic Review and Meta-Analysis», 2013, <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000970>.

Gli interventi fisioterapici inclusi erano: esercizi riabilitativi , stimolazione elettrica, terapia delle onde d'urto radiale, terapia a vibrazione e l'utilizzo dello standing.

Una sessione di esercizio con l'arto inferiore in scarico o gli esercizi Bobath hanno migliorato la caviglia secondo la scala MAS (motor assesment scale) e l'eccitabilità della via del riflesso H del nervo tibiale. La meta-analisi ha mostrato un significativo miglioramento della caviglia secondo la scala MAS, ma non nell'eccitabilità H-Riflex .

I programmi di esercizio sono stati classificati come : allenamento ambulatoriale supervisionato, addestramento a casa ,esercizi supervisionati da robot , esercizio con pesi con il supporto del treadmill . Gli esercizi ambulatoriali includevano stretching attivo/passivo , rinforzo , stabilità, equilibrio, coordinazione, resistenza, camminata e esercizi di mobilizzazione . La meta-analisi ha mostrato un significativo miglioramento per l'esercizio ambulatoriale sul tono muscolare e gli esiti della spasticità auto-segnalati .

- Stimolazione elettrica

Per quanto riguarda la stimolazione elettrica era compresa la stimolazione elettrica funzionale (FES) o la stimolazione elettrica transcutanea nervosa (TENS). Si è verificato un miglioramento significativo nella acuto per la FES secondo la scala modificata Ashworth . Due studi hanno riscontrato diversi effetti dopo l'utilizzo della FES secondo la scala Ashworth modificata , la potenza generata e la fluidità del movimento di pedalata sono state migliorate in modo significativo dopo un programma di FES.

La meta-analisi non ha mostrato un miglioramento significativo dei programmi FES secondo la scala Ashworth modificata

- Vibrazione

Gli interventi di vibrazione erano vibrazioni muscolari focali o vibrazione di tutto il corpo Due studi hanno riscontrato diversi effetti della vibrazione muscolare focale in combinazione con i programmi di esercizio secondo la scala Ashworth modificata , la meta-analisi ha riscontrato un miglioramento non significativo secondo la scala Ashworth. La vibrazione focale muscolare ha portato un significativo miglioramento delle analisi dell'andatura rappresentate dalla lunghezza del primo passo e dall'appoggio bi podalico

- Utilizzo dello Standing

Due studi hanno analizzato l'utilizzo dell'Oswestry standing Frame. Gli studi non hanno rivelato un miglioramento del punteggio della spasticità secondo la scala Ashworth modificata e secondo la scala per la frequenza dei spasmi Penn, ma hanno dimostrato un significativo miglioramento del ROM passivo della caviglia e dell'anca.

- Terapia con onde d'urto radiali

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione della terapia con onde d'urto radiali al livello degli muscoli estensori della caviglia migliora la spasticità secondo la scala Ashworth modificata ma non il riflesso Hoffman (Il riflesso di Hoffmann detto anche riflesso del flessore delle dita è un esame neurologico che consiste in un test di riflesso che può aiutare a verificare la presenza o l'assenza di problemi derivanti dal tratto cortico-spinale. Solitamente considerato un riflesso patologico in ambito clinico, il riflesso di Hoffmann è stato utilizzato anche come misura del trattamento del riflesso spinale (adattamento) in risposta al trattamento fisioterapico)

- Eventi avversi ed effetti collaterali

Nove articoli non hanno riportato eventi avversi o effetti collaterali dovuti alla terapia riabilitativa, stimolazione elettrica o terapia con onde d'urto radiali. Cinque articoli hanno riscontrato effetti collaterali minori o eventi avversi dopo gli esercizi riabilitativi, terapia vibratoria dell'intero corpo e l'utilizzo dello standing, ma i loro partecipanti sono stati in grado di completare lo studio. Gli studi rimanenti non hanno riferito eventi avversi o effetti collaterali

- Farmaci per la spasticità

Tredici studi non hanno riportato lo stato dei farmaci antispastici. I partecipanti dei 5 articoli non hanno ricevuto farmaci antispastici durante gli studi, mentre i partecipanti di 10 articoli hanno ricevuto farmaci. Tre studi hanno dimostrato che l'esercizio migliora l'efficacia dei farmaci utilizzati per il trattamento della spasticità. Solo uno studio ha dimostrato che la somministrazione del TENS è più efficace rispetto all'utilizzo del Baclofen orale

Risultati : Sono stati inclusi studi che misurano almeno uno degli aspetti della spasticità: tono muscolare, eccitabilità del riflesso elastico, attività muscolare, clono, spasmo, riflesso tendineo e spasticità percepita. Gli esiti secondari di interesse erano analisi biomeccaniche di andatura

Sono stati inclusi nella revisione un totale di 29 studi e 25 nella meta-analisi. Database e ricerche manuali hanno fornito 465 pubblicazioni. Sono stati eliminati 189 studi che risultavano duplicati. Sulla base del titolo e del abstract, sono stati esclusi 201 articoli; 135 erano studi non interventistici e 66 non hanno effettuato nessun intervento fisioterapico. Solo 29 studi sono stati inclusi nella revisione dai quali 16 studi erano RCT, 13 studi non RCT con un totale di 799 partecipanti.

La revisione e le meta-analisi hanno mostrato diverse prove di benefici e non-benefici per gli interventi di fisioterapia su alcuni outcome per la spasticità. Le migliori prove di evidenza sono stati gli interventi fisioterapici con esercizi riabilitativi, in particolare l'allenamento robotico del passo, i programmi di esercizio ambulatoriale per la spasticità e il tono muscolare percepito. I risultati della revisione sono stati positivi per quanto riguarda gli effetti acuti, le misurazioni di follow-up, la sicurezza, la sclerosi multipla progressiva e per i pazienti con sclerosi multipla ambulatoriali. Gli articoli inclusi sono stati eterogenei

Gli esiti della spasticità usati sono stati classificati in: scale cliniche come scala di Ashworth (AS), scala di Ashworth modificata (MAS), il test del pendolo per tono muscolare, punteggio per il clono della caviglia, scala del riflesso del tendine rotuleo, parametri elettrofisiologici per H-reflex eccitabilità o attività muscolare EMG, esiti di spasticità auto-riferiti come scala analogica visiva (VAS), punteggio per la frequenza di spasmo Penn, scala della spasticità di sclerosi multipla (MSSS-88). Le misure biomeccaniche erano analisi dell'andatura, energia generata e fluidità del movimento, misurazioni del ROM attivo e passivo. I partecipanti in 25 articoli avevano spasticità degli arti inferiori, mentre i partecipanti in 2 articoli avevano spasticità degli arti inferiori e superiori. Infine, in 2 articoli i partecipanti hanno personalmente riportato la spasticità senza citare dove era localizzata. La maggior parte degli articoli inclusi ha valutato la spasticità con la scala Ashworth modificata e la scala Ashworth

Conclusioni : Gli interventi fisioterapici possono essere un'opzione sicura per ridurre la spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Non è possibile trarre conclusioni ferme sulla spasticità complessiva. Sono necessarie ulteriori ricerche su diversi aspetti della spasticità.

Studio 3

Titolo dello studio	Does giving segmental muscle vibration alter the response to botulinum toxin injections in the treatment of spasticity in people with multiple sclerosis? A single-blind randomized controlled trial ²²
Autore	Marco Paoloni, Morena Giovannelli, Massimiliano Mangone, Laura Leonardi, Emanuela Tavernese, Elisabetta Di Pangrazio, Andrea Bernetti, Valter Santilli , Carlo Pozzilli
Anno di pubblicazione	2013
Disegno dello studio	RCT
Paese dello studio	Italia

Tabella 10

Obiettivo :. determinare se la vibrazione muscolare segmentaria e l'iniezione di tossina botulinica di tipo A, da sole o in combinazione, riducano la spasticità in un campione di pazienti affetti da sclerosi multipla.

Campione di analisi : Nello studio sono stati inclusi uomini e donne secondo i seguenti criteri :

- Diagnosi di sclerosi multipla secondo i criteri di McDonalds
- età 18–65 anni,
- decorso secondario della malattia,
- EDSS ≥ 2 e ≤ 6 come valutato dalla Kurtzke Expanded Disability Status Scale,
- Punteggio per la spasticità agli arti inferiori ≥ 2 punti misurato secondo la scala Ashworth modificata
- trattamento antispastico/antiepilettico stabile per almeno tre mesi prima dell'ingresso nello studio
- infine, consenso informato scritto.

²² Marco Paoloni, Morena Giovannelli, Massimiliano Mangone, Laura Leonardi, Emanuela Tavernese, Elisabetta Di Pangrazio, Andrea Bernetti, Valter Santilli Carlo Pozzilli, «Does giving segmental muscle vibration alter the response to botulinum toxin injections in the treatment of spasticity in people with multiple sclerosis? A single-blind randomized controlled trial», 2013, <https://doi.org/10.1177/0269215513480956>.

Sono stati esclusi i pazienti che presentavano uno dei seguenti:

- storia di precedenti interventi chirurgici ortopedici agli arti inferiori;
- storia di disturbi neurologici diversi dalla sclerosi multipla;
- qualsiasi disturbo psichiatrico o grave deterioramento cognitivo che potrebbe precludere una partecipazione sicura allo studio;
- gravidanza
- allattamento al seno
- storia nota di abuso di alcol o sostanze;
- precedenti iniezioni di tossina botulinica di tipo A
- trattamento vibratorio muscolare segmentaria.

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico locale. Il protocollo sperimentale è stato spiegato ai partecipanti ed è stato ottenuto il loro consenso informato. I partecipanti che soddisfacevano i criteri di ammissibilità sono stati arruolati e quindi assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1, utilizzando la randomizzazione a blocchi semplici in gruppi di quattro, al gruppo A (gruppo di vibrazione muscolare segmentale), gruppo B (tossina botulinica A + vibrazione muscolare segmentale gruppo) o del gruppo C (gruppo tossina botulinica A) da una persona indipendente che ha selezionato una busta. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una valutazione clinica prima dell'inizio della formazione (T0), quattro settimane dopo la fine del periodo di formazione (T1: 10 settimane di assegnazione) e tre mesi dopo la fine del periodo di formazione (T2: 22 settimane di assegnazione). Tutti i dati sono stati analizzati da un valutatore indipendente che era in cieco per quanto riguarda la randomizzazione dei partecipanti.

Metodo di ricerca : studio controllato randomizzato

Intervento : Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una sessione di terapia fisica generale di 60 minuti, tre volte alla settimana, per un periodo di quattro settimane. Queste sessioni prevedevano un'attività regolare volta a mantenere la lunghezza muscolare attraverso esercizi passivi o attivi, nonché un regime di stretching sulla zona iniettata/vibrata (40 minuti per ogni sessione) che consisteva in movimenti morbidi delle articolazioni con brevi pause nella posizione finale e movimenti reciproci per prevenire contratture e accorciamenti permanenti dei muscoli. I partecipanti al gruppo C hanno ricevuto un'iniezione di tossina botulinica almeno 15 giorni prima dell'inizio del programma di terapia fisica generale. I partecipanti ai gruppi A e B hanno ricevuto altri 30 minuti di terapia vibratoria muscolare segmentale, che è stata erogata

alla fine di ogni sessione di terapia fisica generale, con i pazienti in posizione supina. L'iniezione di tossina botulinica nei pazienti del gruppo B ha preceduto la terapia fisica generale e il programma di vibrazione muscolare segmentale di almeno 15 giorni. Al fine di consentire l'omogeneità dei tempi del follow-up, nel gruppo A il trattamento è iniziato 15 giorni dopo l'assegnazione. Al termine di ogni sessione di terapia, i pazienti dei gruppi A e B sono stati intervistati e valutati clinicamente alla fine di rilevare se si fossero verificati dolore muscolare o lesioni cutanee (es. irritazione, arrossamento, abrasioni).

Tutti i pazienti hanno consentito di ricevere l'intero ciclo di cura, che è stato eseguito in struttura ambulatoriale, e ad eseguire tutte le valutazioni come specificato nel protocollo. I caregiver hanno anche accettato di aiutare il paziente a soddisfare i requisiti dello studio.

Ogni paziente in ciascuno dei tre gruppi ha ricevuto una valutazione clinica completa che comprendeva la valutazione della spasticità degli arti inferiori mediante la Modified Ashworth Scale, la valutazione della fatica mediante la Fatigue Severity Scale e l'indipendenza nelle attività della vita quotidiana, valutata mediante la Indice Barthel.

La vibrazione muscolare segmentale a bassa ampiezza a una frequenza fissa di 120 Hz è stata erogata sopra il ventre muscolare dei muscoli bersaglio, cioè il retto femorale e il gastrocnemio mediale e laterale, per mezzo di un dispositivo commerciale (Horus, Akropolis, Roma, Italia). L'Horus è un dispositivo vibratorio ad onde acustiche composto da un'unità di controllo e tre trasduttori a sonda multipla con quattro trasduttori di testa, ciascuno per la trasmissione dello stimolo vibratorio. Il dispositivo di produzione acustica, posto nell'unità di controllo, genera un'onda acustica che viene indotta all'interno delle cavità della sonda e poi tradotta in uno stimolo vibratorio all'interno delle testine del trasduttore che sono fissate alla superficie corporea con elastici. L'ampiezza della vibrazione è stata fissata a 10 μm ,

Le iniezioni di tossina botulinica sono state somministrate a tutti i pazienti dallo stesso neurologo ben addestrato che non era a conoscenza dell'allocazione dei pazienti nei gruppi. La tossina botulinica A (Botox; Allergan, Irvine, CA, USA) 100-300 U diluita (50 U/mL) è stata iniettata nel retto femorale (tre siti), nel gastrocnemio mediale e laterale (tre siti) e nel soleo (due siti). La dose è stata modificata per muscoli meno spastici, sebbene la quantità totale e il sito delle iniezioni di tossina botulinica fossero simili in entrambi i gruppi. Le iniezioni sono state effettuate sotto guida elettromiografica.

Risultati : Gli outcome primari erano : la scala Ashworth modificata al ginocchio e alla caviglia e la Fatigue Severity Scale. Tutte le misurazioni sono state eseguite al basale (T0), 10 settimane (T1) e 22 settimane (T2) dopo l'assegnazione.

La scala di Ashworth modificata al ginocchio e alla caviglia è diminuita significativamente nel tempo ($p < 0,001$) in tutti i gruppi. I pazienti del gruppo C hanno mostrato un aumento significativo della spasticità del ginocchio e della caviglia a T2 rispetto a T1 ($p < 0,05$). I valori della scala di gravità della fatica nei gruppi A e C erano significativamente più alti a T0 [A: 53,6 (2,31); C: 48,5 (2,77)] che a T1 [A: 48,6 (2,21); $p = 0,03$; C: 43,5 (3,22); $p = 0,03$] o T2 [A: 46,7 (2,75); $p = 0,02$; 42,5 (2,17); $p = 0,02$], mentre non sono state rilevate differenze nel gruppo B [T0: 43,4 (3,10); T1: 37,3 (3,15); T2: 39,7 (2,97)].

Conclusioni : La vibrazione muscolare segmentale e la tossina botulinica-A riducono la spasticità e migliorano l'affaticamento nel follow-up a medio termine nei pazienti con sclerosi multipla. I risultati dimostrano che la vibrazione muscolare segmentale e la tossina botulinica, da sole o in combinazione, hanno diminuito il tono muscolare e ridotto i sintomi di affaticamento sia al follow-up di un mese che di tre mesi in una popolazione di pazienti con sclerosi multipla.

Nello studio, tuttavia, l'aggiunta di vibrazioni muscolari segmentali alla tossina botulinica ha comportato ulteriori vantaggi, soprattutto in termini di prolungamento dell'effetto sul tono muscolare nel tempo. Non si è osservata alcuna differenza tra i gruppi sia per l'articolazione del ginocchio che per la caviglia secondo la scala Ashworth modificata in entrambi i follow-up clinici. Tuttavia, le analisi interne al gruppo hanno mostrato che nel gruppo C entrambi i valori erano più alti a T2 che a T1, indicando così un re-aumento del tono muscolare nei pazienti trattati con la sola tossina botulinica.

Ciò suggerisce che gli effetti prodotti dalle sole iniezioni di tossina botulinica persistono meno di quelli ottenuti con la sola vibrazione muscolare segmentale o con le due terapie combinate.

Questa è la prima volta che la capacità della vibrazione muscolare segmentale di ridurre il tono muscolare è stata segnalata in una popolazione di pazienti con sclerosi multipla. Infatti, in studi precedenti volti a studiare gli effetti delle vibrazioni sui sintomi della sclerosi multipla, lo stimolo vibratorio è stato applicato come vibrazione del corpo intero per mezzo di piattaforme vibranti, che alla fine portano a un'erogazione aspecifica dello stimolo meccanico a tutto il corpo. La vibrazione muscolare segmentale è invece muscolo-specifica ed ha proprietà caratteristiche che si prestano al trattamento della spasticità focale.

È ampiamente noto che uno stimolo vibratorio applicato direttamente a un muscolo induce l'inibizione presinaptica delle afferenze Ia ed è probabile che riduca il rilascio del trasmettitore dalle afferenze Ia, diminuendo così l'eccitabilità del riflesso monosinaptico. La vibrazione riduce anche l'input afferente correlato allo stiramento attraverso un fenomeno di "linea occupata", per cui la scarica Ia è bloccata alla vibrazione e di conseguenza non è in grado di trasmettere fedelmente la raffica indotta da stiramento a causa dell'elevata frequenza di vibrazione (>90 Hz) e i potenziali d'azione trascinati nelle fibre Ia. Infatti, l'applicazione di uno stimolo vibratorio a 91 Hz ai muscoli spastici degli arti superiori dei pazienti post-ictus provoca una riduzione significativa e persistente (fino a 30 minuti) del tono muscolare, accompagnata da una riduzione dell'ampiezza dell'onda F e del rapporto F/M, entrambi fattori che indicano una riduzione dell'eccitabilità moto-neuronale

Studio 4

Titolo dello studio	Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis ²³
Autore	M Giovannelli, G Borriello, P Castri, L Prosperini ,C Pozzilli
Anno di pubblicazione	2007
Disegno dello studio	RCT
Paese dello studio	Italia

Tabella 11

Obiettivo :Determinare se la fisioterapia in combinazione alla tossina botulinica di tipo A riduce la spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla

Campione di analisi : Trentotto pazienti con sclerosi multipla progressiva affetti da spasticità focale sono stati osservati presso il Centro per la Sclerosi Multipla nel Ospedale S. Andrea di Roma. I criteri di inclusione erano i seguenti:

- età compresa tra 18 e 65 anni
- decorso della malattia progressiva secondaria,

²³ M. Giovannelli, G. Borriello, P. Castri, L. Prosperini and C. Pozzilli, «Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis», 2007, <https://doi.org/10.1177/0269215507072772>.

- trattamento antispastico/ antiepilettico stabile per almeno tre mesi prima dell'ingresso nello studio,
- Il punteggio della spasticità >3 secondo la scala modificata di Ashworth agli arti inferiori e/o superiori
- Consenso informato scritto

I criteri di esclusione

- qualsiasi forma di sclerosi multipla diversa dalla sclerosi multipla secondaria progressiva;
- ogni altra condizione invalidante che interferisca con la valutazione clinica;
- gravidanza o allattamento;
- eventuali disturbi psichiatrici o gravi disturbi cognitivi che potrebbero precludere una partecipazione sicura allo studio;
- storia nota di abuso di alcol o sostanze;
- precedenti iniezioni di tossina botulinica di tipo A

Tutti i pazienti hanno accettato di ricevere l'intero corso di trattamento e di eseguire tutte le valutazioni come specificato nel protocollo. Anche i caregiver erano d'accordo ad assistere il paziente nel rispetto dei requisiti dello studio se era necessario (es. visite al Centro nel fine settimana).

Metodo di ricerca : Il disegno dello studio è stato pianificato come uno studio controllato randomizzato in singolo cieco di 12 settimane : i pazienti eleggibili sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 in due gruppi controbilanciati: un gruppo di trattamento che ha ricevuto un programma di fisioterapia dopo l'iniezione di tossina botulinica di tipo A (gruppo I) e un gruppo di controllo che dopo l'iniezione di tossina botulinica di tipo A hanno fatto il trattamento fisioterapico (gruppo II). La randomizzazione è stata ottenuta utilizzando una semplice randomizzazione a blocchi in gruppi di quattro. L'assegnazione del trattamento è stata generata in modo casuale dallo statistico dello studio che non ha avuto contatti con i soggetti dello studio.

Intervento : Per l'intervento tutti i pazienti hanno ricevuto la tossina botulinica di tipo A; il gruppo sperimentale ha ricevuto anche il trattamento fisioterapico per ottimizzare la gestione attraverso esercizi passivi o attivi e di stretching.

Tutti i pazienti sono stati seguiti da un neurologo ben addestrato che non era a conoscenza dell'allocazione del gruppo. La tossina botulinica di tipo A è stata iniettata al livello degli arti

superiori : nel muscolo flessore superficiale delle dita (due sedi), flessore radiale del carpo (due sedi) e flessore ulnare del carpo (due sedi). Per gli arti inferiori, la tossina botulinica di tipo A 100-300 U diluita (50U/mL) è stata iniettata nel tibiale posteriore (un sito), nel gastrocnemio mediale e laterale (tre siti) e nel soleo (due siti).

La dose è stata modificata per un muscolo meno spastico, ma la quantità totale e il sito delle iniezioni di tossina botulinica di tipo A erano simili nei due gruppi. Le iniezioni sono state somministrate sotto guida elettromiografica (EMG). La fisioterapia è stata eseguita quotidianamente per 15 giorni consecutivi dopo l'iniezione di tossina botulinica di tipo A, compresi i fine settimana. I pazienti sono stati sottoposti ad attività specifica e regolare finalizzata al mantenimento della lunghezza muscolare attraverso esercizi passivi o attivi e un regime di stretching sulla zona di iniezione (40min per ogni seduta), che consisteva nei movimenti lenti delle articolazioni con brevi pause nella posizione finale e movimenti reciproci per prevenire contratture e accorciamenti permanenti dei muscoli. I dati clinici sono stati raccolti dopo 2, 4 e 12 settimane dopo l'iniezione di tossina botulinica di tipo A. Il neurologo valutatore ha condotto l'esame neurologico utilizzando la scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) e la scala Ashworth modificata. Non era a conoscenza dell'assegnazione del trattamento dei singoli pazienti. Ad ogni intervallo, i pazienti hanno dovuto autovalutare l'evoluzione della spasticità utilizzando una scala analogica visiva. La scala stima la soddisfazione e il grado di sollievo dalla spasticità nei muscoli dove è stata iniettata la tossina botulinica di tipo A con un punteggio da 0 (non soddisfatto) a 10 (molto soddisfatto)

Risultati : Sono stati valutati il livello oggettivo e soggettivo per la spasticità, dopo 2, 4 e 12 settimane dopo il trattamento utilizzando la scala Ashworth modificata e scala analogica visiva. Rispetto al gruppo di controllo, si è riscontrato una diminuzione significativa della spasticità secondo la Ashworth modificata (P 0,01 da t-test) nel gruppo sperimentale alla 2 settimana (2,73 contro 3,22), alla 4 settimana (2,64 contro 3,33) e alla 12 settimana (2,68 contro 3,33).

La differenza media (%) nel punteggio della scala di Ashworth modificata tra l'inizio e la fine del follow-up erano -0,95 (26,1) nel gruppo sperimentale e -0,28 (7,7) nel gruppo di controllo (P 0,01). Il trattamento combinato di tossina botulinica di tipo A insieme al trattamento fisioterapico si è rivelato essere più efficace secondo la scala analogica visiva (P 0,01) alla 4 settimana (6,95 contro 5,50) e alla settimana 12 (7,86 contro 6,56) ma non alla 2 settimana (5,18 contro 5,50; P 0,41).

Da 110 pazienti sottoposti a screening, 46 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione. Sei pazienti sono stati esclusi per difficoltà a frequentare il Centro per l'intera durata dello studio come proposto dal consenso informato all'ingresso dello studio. I restanti 40 pazienti (34 donne e sei uomini) hanno partecipato allo studio e solo trentotto lo hanno completato, due pazienti (gruppo di controllo) hanno interrotto lo studio. Non si sono verificate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda sesso, età e livello di disabilità come determinato da il punteggio EDSS. Tutti i pazienti hanno sofferto di spasticità grave misurata dalla scala di Ashworth modificata (un punteggio di 3 è stato rilevato in 15 pazienti e un punteggio di 4 in 25 pazienti). Tutti i pazienti hanno ricevuto una singola iniezione di tossina botulinica di tipo A. Dopo l'iniezione non si sono verificati eventi avversi. Una diminuzione della spasticità misurata dalla scala di Ashworth modificata è stata rilevata in entrambi i gruppi di trattamento dopo l'iniezione di tossina botulinica ($P = 0,01$ di ANOVA). Una differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata dopo 2, 4, 12 settimane ($P 0,01$ per t-test). Nel gruppo I, abbiamo osservato una riduzione della spasticità alla seconda settimana che persisteva a 4 e 12 settimane dopo il trattamento, mentre nel gruppo II, il punteggio della scala Ashworth modificata ha mostrato una diminuzione transitoria alla seconda settimana e un leggero aumento alla 4 settimana e alla 12 settimana.

Un miglioramento significativo della spasticità nel tempo in entrambi i gruppi è stato osservato anche dal punteggio della scala analogica visiva ($P 0,05$ per ANOVA). Differenze tra i 2 gruppi sono stati rilevati solo dopo 4 e 12 settimane.

Conclusioni Finora sono stati condotti pochi studi controllati per valutare l'effetto della tossina botulinica di tipo A sulla spasticità nella sclerosi multipla, e nessuno ha valutato l'effetto della fisioterapia dopo l'iniezione della tossina botulinica di tipo A, sebbene interventi farmacologici sono generalmente supportati dalla fisioterapia. Il presente studio randomizzato e controllato in singolo cieco, rappresenta una prima dimostrazione di beneficio della terapia combinata dell'iniezione della tossina botulinica di tipo A insieme al trattamento riabilitativo. Nonostante queste considerazioni, lo studio ne risente alcune limitazioni. La dimensione del campione era piccola per le misure di esito, la misurazione della spasticità è una questione complicata, la ricerca è in corso su diverse strategie di valutazione compresi i metodi neurofisiologici, tecniche biomeccaniche nuove scale cliniche che sono stati recentemente proposti per soddisfare i criteri per la misurazione affidabile e valida dell'impatto della spasticità su persone con sclerosi multipla. Il punteggio modificato della scala Ashworth potrebbe essere influenzato dalla valutazione soggettiva del medico, mentre il punteggio della scala VAS può

dipendere dall'aspetto psicologico del paziente al momento di ogni valutazione. I risultati confermano il sorprendente successo della tossina botulinica di tipo A nel ridurre la spasticità come in precedenza riportato.

Studio 5

Titolo dello studio	Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial ²⁴
Autore	Ela Tarakcil, Ipek Yeldanl, Burcu E Huseyinsinoglul, Yonca Zenginler , Mefkure Eraksoy
Anno di pubblicazione	2013
Disegno dello studio	RCT
Paese dello studio	Turchia

Tabella 12

Obiettivo :. Lo studio in questione è uno studio clinico randomizzato. L'obiettivo dello studio è quello di determinare l'efficacia dell'allenamento fisioterapico in gruppo sul equilibrio, stato funzionale, spasticità, affaticamento e qualità della vita nei pazienti affetti da sclerosi multipla.

Campione di analisi : Sono stati reclutati in totale 128 pazienti , dopo aver preso in considerazione i criteri di inclusione e esclusione il totale dei partecipanti ammissibili allo studio randomizzato e controllato in singolo cieco è stato di 110 pazienti .

Seguendo i seguenti criteri di inclusione e esclusione :

Criteri di inclusione :

- Diagnosi definita di sclerosi multipla secondo i criteri McDonald
- Punteggio della scala dello stato di disabilità EDSS compreso tra 2,0 - 6,5
- Nessuna ricaduta negli ultimi 30 giorni
- Capacità di adattamento agli esercizi
- Avere stabilità nella terapia
- Nessuna difficoltà nel trasporto in ospedale

²⁴ Ela Tarakci, Ipek Yeldan, Burcu E Huseyinsinoglu, Yonca Zenginler , Mefkure Eraksoy, «Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial», 2013, <https://doi.org/10.1177/0269215513481047>.

Criteria di esclusione

- Altre malattie del sistema nervoso centrale diverso da sclerosi multipla
- Gravidanze
- Condizione medica o complicazioni che impedisce l'esercizio
- Allenamento in modo regolare da 3 mesi prima dell'inizio dello studio

Metodo di ricerca Il disegno dello studio è uno studio controllato randomizzato, singolo cieco di 12 settimane ambulatoriale con pazienti affetti da sclerosi multipla. La dimensione del campione è stata calcolata da Raosoft, Inc. La differenza clinicamente significativa è stata considerata il 20% per tutte le misure di esito. La dimensione del campione originale è stata stimata di 44 pazienti per rilevare una differenza statisticamente significativa tra il gruppo di allenamento e il gruppo di controllo. Dopo stratificazione per livello di disabilità ed età, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di esercizi o al gruppo di controllo da un neurologo utilizzando la funzione del software Microsoft Office Excel. I pazienti hanno avuto come riferimento un neurologo dell'ospedale Universitario, Dipartimento di Neurologia la Divisione di Fisioterapia e Riabilitazione.

Il periodo di iscrizione era compreso tra il 14 novembre 2011 e 30 aprile 2012. I pazienti sono stati sottoposti a uno screening di ammissibilità allo studio dopo aver firmato un modulo di consenso informato.

Tipo di interventi

I pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di allenamento o al gruppo di controllo. Misure di esito sono stati valutati da un valutatore che era in cieco della randomizzazione dei gruppi. L'allocazione dei partecipanti è stata nascosta dal valutatore fino al termine dello studio.

Tre fisioterapisti hanno effettuato la supervisione dell'intero programma di esercizi di gruppo nell'Unità di Riabilitazione Universitaria dell'Ospedale. Ai pazienti in entrambi i gruppi è stato consigliato di continuare la loro consueta prescrizione medica durante tutto lo studio.

Tutti i soggetti hanno firmato un consenso informato. Lo studio è stato approvato dall'Università Istituzionale Review Board (2011/1452-708) e si è esibito in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Il programma di intervento fisioterapico di allenamento in gruppo era 3 volte a settimana per 12 settimane (36 sessioni), mentre i pazienti nel gruppo di controllo sono stati inseriti nella lista d'attesa fino alla fine dello studio e non hanno avuto nessun

intervento. All'inizio dello studio, i soggetti hanno partecipato alla valutazione delle misure di esiti primari e secondari (una sessione) e orientamento di gruppo all'allenamento fisico (due sessioni) sotto supervisione dei terapisti in ospedale. Nell'ultima settimana del periodo dello studio (ultime due sessioni), tutti i risultati le misure sono state rivalutate. Per il gruppo di controllo, ai pazienti è stata fatta una telefonata da un neurologo una volta al mese e hanno raccolto informazioni in merito al loro stato clinico durante lo studio.

Le sessioni di esercizio sono state frequentate da un gruppo di 6-7 partecipanti con età e punteggio della scala EDSS simile. In entrambi i gruppi ai partecipanti è stato consigliato di continuare con la loro normale routine. È stato chiesto di evitare di iniziare nuovo regime di esercizio durante lo studio. Dopo il completamento dello studio, è stato chiesto al gruppo di controllo se volevano proseguire con lo stesso programma di esercizi eseguito dal gruppo sperimentale.

Il programma di esercizi di gruppo era progettato dai fisioterapisti, è stato eseguito per ogni gruppo di pazienti che faceva parte nel gruppo sperimentale. Il programma includeva esercizi per la flessibilità, ROM, rinforzo con/senza Theraband-banda elastica (The Hygenic Corporation, Akron, OH44310, USA) per gli arti inferiori, stabilizzazione del core, equilibrio e esercizi di coordinamento e attività funzionali. Il programma di trattamento è stato effettuato alternando i giorni e i gruppi (in totale nove gruppi) e consisteva in sessioni di 60 minuti tre volte alla settimana per 12 settimane, guidate dagli stessi fisioterapisti. I pazienti sono stati educati circa un livello di sforzo adeguato ed era chiesto di riposarsi quando secondo loro l'esercizio diventava difficile secondo la scala del sforzo percepito (che ha un punteggio da 0-10 secondo lo sforzo percepito). Come criteri di riposo durante l'allenamento fisioterapico erano un aumento di: 20 battiti/min di frequenza cardiaca oppure 20 mmHg di pressione sanguigna. I partecipanti sono stati squalificati dallo studio se avevano un'esacerbazione dei sintomi, hanno partecipato meno dell'80% delle sessioni, hanno partecipato a un nuovo programma di esercizi, hanno avuto problemi personali o non ha partecipato alla seconda valutazione.

Risultati

Le misure principali sono state suddivise in

- Misure di esito primario : valutazione di cambiamenti di equilibrio , lo stato funzionale . Le scale di valutazione somministrate sono state : Berg Balance Scale , 10 minutes walking test , 10 Stairs climbing test

- Misure di esito secondarie : valutazione della spasticità , fatica , qualità di vita . Le scale di valutazione somministrate sono state Ashworth modificata , Fatigue severity scale , Multiple sclerosis quality of life

Sono stati inclusi in totale 110 pazienti ammissibili in questo studio randomizzato controllato in singolo cieco. Quattro paziente hanno abbandonato dal gruppo sperimentale e sette pazienti hanno abbandonato il gruppo di controllo; un totale di 99 pazienti hanno completato il nostro studio.

La dimensione del campione è stata calcolata da un software Raosoft, Inc. La dimensione del campione originale è stata stimata di 44 pazienti per rilevare una differenza statisticamente significativa tra il gruppo di allenamento e il gruppo di controllo .E' stato eseguita la randomizzazione dei partecipanti nei 2 gruppi sperimentale e controllo. Tutti i pazienti hanno dato il consenso informato alla partecipazione allo studio e tutti sono stati analizzati nel rispettivo gruppo di assegnazione tramite randomizzazione. 4 paziente hanno abbandonato il gruppo sperimentale e 7 pazienti hanno abbandonato il gruppo di controllo , solo ai 99 pazienti hanno completato lo studio.

Analisi tra i due i gruppi non hanno indicato differenze significative nella demografia e background clinico. Sia l'esito primario che l'esito secondario i punteggi di misurazione non hanno dimostrato differenze statisticamente significative nella baseline.

Ci sono stati miglioramenti statisticamente significativi per tutte le misure di outcome primari e secondari nel gruppo del esercizio (p = 0,001). Per la Berg balance scale e misurazioni del test del cammino di 10 metri, cerano variazioni statisticamente significative negative nel gruppo di controllo (p = 0,002, p = 0,030). Tuttavia, non c'era una differenza statisticamente significativa nel risultato della scala 10 SCT(10 Stair Climbing Test).

Il gruppo di controllo ha mostrato una significativa diminuzione del punteggio della Berg Balance Scale e un aumento della prova del cammino di 10 metri e il punteggio della scala Fatigue severity scale . Sottolineiamo che è richiesto un allenamento fisico, non solo per aumentare i parametri funzionali, ma anche per mantenere lo stato funzionale esistente nei pazienti con sclerosi multipla. In particolare durante gli esercizi svolti in gruppo, hanno considerato che l'intensità del programma di esercizi è una fattore chiave per mantenere la compliance del paziente senza riscontrare nessun effetto negativo. L'allenamento in gruppo di intensità moderata sembra essere ben tollerata e ha migliorato sia l'equilibrio che alcune misure

funzionali nei soggetti con sclerosi multipla moderata. Hanno applicato come intervento l'allenamento in gruppo tre volte alla settimana per 60 minuti .

Questo studio ha dimostrato che una sede universitaria con un programma di allenamento in gruppo, che combina equilibrio, coordinazione, rinforzo , flessibilità, core stability e attività funzionali, è efficace nel miglioramento dell'equilibrio, dello stato funzionale, della spasticità, affaticamento e qualità della vita nelle persone affette da sclerosi multipla moderata senza peggioramento del loro stato clinico.

Conclusion : l'allenamento di gruppo ha un effetto potenzialmente positivo nella gestione della sclerosi multipla . Poiché la sclerosi multipla ha un progresso cronico, l'esercizio per tutta la vita serve per mantenere ed avere un lento declino nel loro livello funzionale. L'esercizio in gruppo progettato da un fisioterapista basato sulle caratteristiche del gruppo può migliorare la partecipazione all'esercizio dei pazienti con sclerosi multipla .In futuro sono necessari studi per misurare gli effetti del trattamento fisioterapico a lungo termine .

4 DISCUSSIONE

4.1 Sintesi dei risultati

La spasticità²⁵ è un fenomeno comune e invalidante nelle persone con Sclerosi Multipla è ha un impatto importante sulle attività funzionali (mobilità, capacità di cura di sé, delle attività della vita quotidiana, vita psicosociale) e richiede una gestione a lungo termine. La chiave per la sua gestione è il raggiungimento degli obiettivi centrati sulla persona stabiliti in collaborazione con il paziente, il loro caregiver e il team riabilitativo in un contesto funzionale.

Per la gestione della spasticità esistono sia interventi farmacologici che non farmacologici e raramente si utilizza l'intervento chirurgico . I trattamenti farmacologici possono includere farmaci come baclofen, diazepam, dantrolene e tizanidina . Questi farmaci hanno un'efficacia limitata e sono associati a vari effetti collaterali sistemici, come sonnolenza, deterioramento cognitivo e debolezza muscolare. La tossina botulinica di tipo A è uno dei trattamenti farmacologici focali più utilizzati per la spasticità.

La ricerca effettuata ha portato all'identificazione di 5 fonti di evidenze scientifiche. Essendo una scoping review ha permesso l'inclusione diversi tipi di studi , includendo sia studi primari che secondari .Sulla base dei risultati sono emersi vari interventi non farmacologici

²⁵ Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT, «Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis (Review)».

che includevano programmi di esercizi terapeutici ambulatoriali/domiciliari , utilizzo dello Standing , trattamento fisioterapico in gruppo , stimolazione magnetica intermittente/ripetitiva, campi magnetici pulsanti , TENS , FES , vibrazione muscolare focale/totale , terapia con onde d’urto , trattamento fisioterapico dopo l’iniezione della tossina botulinica di tipo A, trattamento di vibrazione muscolare segmentale dopo l’iniezione della tossina botulinica di tipo A. Nella tabella 13 è stato riportato un riepilogo di tutti gli interventi non farmacologici per il trattamento della spasticità nei pazienti con Sclerosi Multipla secondo i studi scelti per la tesi .

Trattamenti non farmacologici per ridurre la spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla	Outcome	Note
Studio1		
Trattamento fisioterapico dopo l’iniezione della tossina botulinica tipo A	Miglioramento della spasticità dopo 12 settimane d’intervento	
Stimolazione magnetica intermittente (iTBS)	Miglioramento della spasticità dopo 2 settimane applicato da solo oppure in combinazione con il trattamento fisioterapico	
Stimolazione magnetica ripetitiva (rTMS)	Miglioramento della spasticità	
Campi magnetici pulsanti	Miglioramento della spasticità a breve termine	Miglioramento del controllo della vescica , funzione cognitiva , livello di affaticamento , capacità visiva e mobilità solo a breve termine
Studio2		
a) Esercizi terapeutici ambulatoriali	a) Miglioramento significativo del tono muscolare ,spasticità	Includeva uso di robot , treadmill , esercizi attivi e passivi ,stretching, rinforzo, stabilità ,balance
b) Esercizi terapeutici domiciliari	b) Nessuna differenza	,coordinazione , endurance ,esercizi di mobilizzazione
Stimolazione elettrica TENS/FES	Nessun effetto nella spasticità e nei cloni	Utilizzata come terapia adiuvante insieme al trattamento fisioterapico
a) Vibrazione muscolare focale (FMV)	a) Nessuna differenza nella spasticità	Confronto tra trattamento fisioterapico + FMV Vs
b) Vibrazione muscolare totale	b) Nessuna differenza nella spasticità	Trattamento fisioterapico

		FMV migliora la lunghezza del primo passo e l'appoggio bipodalico
Utilizzo dello Standing	Nessuna differenza	Uso di Oswstry standing frame
Terapia con onde d'urto	Nessuna differenza	
Studio3		
Trattamento di vibrazione muscolare segmentale (SMV)dopo l'iniezione della tossina botulinica tipo A	Migliora la spasticità dopo 3 mesi (SMV da solo o insieme alla tossina botulinica tipo A)	Confronto tra: Segmental muscle vibration Vs fisioterapia + tossina botulinica tipo A Vs tossina botulinica
Studio 4		
Trattamento fisioterapico dopo l'iniezione della tossina botulinica di tipo A vs solo trattamento fisioterapico	- Fisioterapia + botulina → Riduzione della spasticità dopo 2,4,12 settimane - Fisioterapia → Riduzione della spasticità dopo 2 settimane e un leggero aumento dopo 4,12 settimane	
Studio 5		
Trattamento fisioterapico in gruppo di 6-7 partecipanti con punteggio EDSS simile	- Miglioramento della Balance ,fatica , spasticità e qualità di vita	Confronto tra : Gruppo di allenamento Vs nessun trattamento Esercizi per : la flessibilità , ROM , Rinforzo , Theraband per gli arti inferiori , Core stability , equilibrio , coordinamento , attività funzionali . 60 min , 3 volte/sett

Tabella 13

Secondo questa revisione della letteratura sono stati identificati interventi non farmacologici:

- 1- Efficaci
- 2- Non efficaci

- Trattamenti Efficaci

Si ritiene che il recupero mediato dall'allenamento motorio si basi sui cambiamenti plastici nella rete motoria lesa . Studi di risonanza magnetica funzionale mostrano che gli interventi di esercizio possono migliorare il volume cerebrale regionale, la connettività strutturale e il processo correlato alla mielinizzazione nei soggetti affetti da Sclerosi Multipla .

Gli esercizi senza carico e i movimenti passivi hanno mostrato effetti significativi in acuto sugli esiti della spasticità. Un'analisi biomeccanica ha rilevato che allungamenti dei muscoli flessori plantari nella posizione weight bearing portava ad un aumento dell'attivazione muscolare e dell'attività posturale rispetto alle posizioni dove non si metteva il carico nelle persone affette da questa patologia. Secondo le prove disponibili e la natura della sclerosi multipla, l'esercizio ambulatoriale è l'intervento fisioterapico più vantaggioso per la spasticità con attente considerazioni agli obiettivi funzionali e ai sintomi correlati della patologia. L'utilizzo della TENS era efficace sulla spasticità quando veniva utilizzata in combinazione con l'esercizio riabilitativo/allenamento fisico.

Gli studi clinici hanno confermato che l'FMV sui muscoli non spastici (agonista) ha ridotto il tono muscolare nei muscoli spastici (antagonista). La vibrazione muscolare segmentale e la tossina botulinica-A riducono la spasticità e migliorano l'affaticamento nel follow-up a medio termine nei pazienti con sclerosi multipla. Tuttavia, l'aggiunta di vibrazioni muscolari segmentali alla tossina botulinica ha comportato ulteriori vantaggi, soprattutto in termini di prolungamento dell'effetto sul tono muscolare nel tempo.

Il trattamento fisioterapico in combinazione con la tossina botulinica di tipo A può ridurre la spasticità misurato con la scala Ashworth dopo 4 e 12 settimane dall'iniezione.

L'allenamento di gruppo ha un effetto potenzialmente positivo nella gestione della sclerosi multipla. Poiché questa patologia ha un progresso cronico, l'esercizio per tutta la vita serve per mantenere ed avere un lento declino del livello funzionale. L'esercizio di gruppo progettato da un fisioterapista basato sulle caratteristiche dei partecipanti può migliorare la partecipazione all'esercizio, l'equilibrio, stato funzionale, spasticità, affaticamento e qualità della vita.

-Trattamenti non efficaci

L'allungamento ad alta intensità può peggiorare la spasticità. Gli studi di stimolazione elettrica hanno mostrato benefici sul tono muscolare, sull'attività muscolare EMG, sulle proprietà biomeccaniche del movimento e sullo spasmo auto-riferito. Nessun effetto sul clono o sul riflesso tendineo. L'FMV (focal muscle vibration) ha portato a un miglioramento significativo nella lunghezza del primo passo e nel appoggio bipodalico, ma non del tono muscolare. La stazione eretta terapeutica ha migliorato significativamente il ROM dell'anca e della caviglia, ma non lo spasmo auto-percepito.

La vibrazione di tutto il corpo non ha migliorato il MAS(The Motor Assessment Scale) degli arti inferiori e il punteggio della scala The multiple Sclerosis Severity Score.

4.2 Limiti della Scoping Review

Questa scoping review rappresenta uno strumento utile per rispondere in modo esaustivo al quesito di ricerca esposto all'inizio dello studio .Tuttavia lo scoping review rappresenta dei limiti. Uno di questi è il fatto che questa revisione ha portato ad una ricerca più ampia e meno definita. Trattandosi di una tesi di laurea tutto il processo di ricerca ,selezione ed estrazione dei dati dei studi è stato eseguito da una sola persona . La ricerca è più affidabile se viene svolta da un team a causa di un volume di letteratura maggiore . Un altro limite è rappresentato dalla valutazione critica degli studi inclusi in questa revisione ,sebbene essa sia facoltativo secondo le indicazione della checklist Prisma Extension per le Scoping review. Gli articoli inclusi erano eterogenei e la stima dell'efficacia degli interventi fisioterapici non è del tutto chiara pertanto ulteriori studi saranno necessari per confermare o confutare le evidenze attuali.

Un'altra considerazione è il fatto che in nessuno degli studi è stato specificato il tipo di spasticità (cerebrale o midollare) e neanche la manifestazione (paraplegia, tetraplegia, emiplegia). Esiste un bias di selezione negli articoli perché non viene specificata il fatto se si è riuscito ad 'isolare una popolazione con caratteristiche sintomatologiche simili, alle quali applicare un piano terapeutico specifico ma che tenesse conto delle caratteristiche tipiche di ogni manifestazione (cerebrale o spinale) in modo da arrivare a definire i trattamenti non farmacologici, più efficaci.

4.3 Implicazioni per la pratica clinica

Le *Scoping review* sono un ottimo strumento attraverso cui mappare in letteratura di un dato argomento e fornire una chiara indicazione della quantità di studi disponibili, nonché una panoramica del loro obiettivo . Questa tipologia di revisione non fornisce linee guida o raccomandazioni attendibili però può fornire implicazione per la pratica clinica in termini di spunti di lavoro sul campo e ipotesi di studi scientifici . La letteratura disponibile e i risultati degli studi permettono di trarre alcune considerazioni. Il trattamento fisioterapico riabilitativo ha un effetto potenzialmente positivo nella gestione della sclerosi multipla . Poiché la sclerosi multipla ha un progresso cronico, l'esercizio per tutta la vita serve per mantenere ed avere un lento declino del livello funzionale.

L'esercizio di progettato dal fisioterapista basato sulle caratteristiche del singolo paziente può migliorare la qualità di vita in termini di riduzione della spasticità , miglioramento del equilibrio , stato funzionale . In merito alla pratica clinica possiamo concludere che gli interventi non farmacologici riportati possono essere combinati (eventualmente anche in modo diverso rispetto agli articoli selezionati in questa revisione) in maniera da venire in contro alla personalizzazione del trattamento.

5 CONCLUSIONI

La presa in carico del paziente con Sclerosi Multipla necessita di un approccio globale, con la ricerca di soluzioni per affrontare le disabilità secondarie alle alterazioni delle diverse componenti del SNC .Per la gestione della spasticità esistono sia interventi farmacologici che non farmacologici , e raramente si utilizza l'intervento chirurgico.

Durante questa revisione della letteratura abbiamo riscontrato diversi tipi di trattamenti non farmacologici che sono i seguenti :

- Trattamento fisioterapico: esercizi terapeutici ambulatoriali/domiciliari , utilizzo dello Standing , trattamento fisioterapico in gruppo
- Terapia fisica strumentale : stimolazione magnetica intermittente/ripetitiva, campi magnetici pulsanti , TENS , FES , vibrazione muscolare focale/totale , terapia con onde d'urto .
- Trattamento combinato : trattamento fisioterapico dopo l'iniezione della tossina botulinica di tipo A, trattamento di vibrazione muscolare segmentale dopo l'iniezione della tossina botulinica di tipo A ,

In conclusione :

- Il trattamento fisioterapico dopo l'iniezione della tossina botulinica riduce la spasticità dopo 12 settimane
- iTBS come unico intervento o in combinazione con la terapia fisica ha ridotto la spasticità dopo due settimane di trattamento;
- benefici a breve termine di rTMS per migliorare la spasticità, la capacità funzionale e soglie dei riflessi di allungamento;
- effetti positivi a breve termine di campi magnetici pulsanti per spasticità, controllo della vescica, funzione cognitiva, livello di affaticamento, mobilità e capacità visiva .

- Il trattamento fisioterapico da solo / in gruppo oppure dopo l'iniezione della tossina botulinica riduce la spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla
- non ci sono prove di beneficio negli studi riportati l'utilizzo del TENS .

Il trattamento fisioterapico ha un effetto potenzialmente positivo nella gestione della sclerosi multipla .Il trattamento riabilitativo progettato da un fisioterapista basato sulle caratteristiche individuali dei pazienti affetti da sclerosi multipla può migliorare la partecipazione all'esercizio, l'equilibrio, stato funzionale, spasticità, affaticamento e qualità della vita .La letteratura disponibile fornisce evidenze sugli approcci in merito al trattamento della spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla .Gli articoli inclusi erano eterogenei e la stima dell'efficacia degli interventi fisioterapici non è del tutto chiara e ulteriori ricerche molto simili possono modificare le evidenze attuali.

BIBLOGRAFIA

- Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. «Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis (Review)», 2013, 43.
- Bandiera, Paolo, Mario Alberto Battaglia, Tommaso Manacorda, e Paola Zaratin. «Barometro della SCLEROSI MULTIPLA e patologie correlate 2022», maggio 2022.
- Bergamaschi, Valeria, Marco Della Cava, Giovanna Konrad , e Giampaolo Brichetto. «La gestione dell'ipertono spastico: un obiettivo, diversi percorsi». XXI CONGRESSO NAZIONALE S.I.R.N, 2022.
- Bossio, Roberto Bruno. ACE 2016 La care alliance per il paziente affetto da sclerosi multipla : trattamento farmacologico e riabilitativo. Edizione Menthalia, 2016.
- AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. «Cosa è la sclerosi multipla», 11 dicembre 2018. https://www.aism.it/cosa_%C3%A8_la_sclerosi_multipla.
- D'Elia, T Sasso, L Segatori, A Salomè, M Paoloni, F Camerota, e T Venditto. «5. Linee guida ed evidenze scientifiche nella riabilitazione della sclerosi multipla», s.d., 294.
- Ela Tarakci, Ipek Yeldan, Burcu E Huseyinsinoglu, Yonca Zenginler , Mefkure Eraksoy. «Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial», 2013. <https://doi.org/10.1177/0269215513481047>.
- La Gioia, Sara. ACE 2016 La care alliance per il paziente affetto da sclerosi multipla : trattamento farmacologico e riabilitativo. Edizione Menthalia., 2016.
- M. Giovannelli, G. Borriello, P. Castri, L. Prosperini and C. Pozzilli. «Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis», 2007. <https://doi.org/10.1177/0269215507072772>.
- Marco Paoloni, Morena Giovannelli, Massimiliano Mangone, Laura Leonardi, Emanuela Tavernese, Elisabetta Di Pangrazio, Andrea Bernetti, Valter Santilli Carlo Pozzilli. «Does giving segmental muscle vibration alter the response to botulinum toxin injections in the treatment of spasticity in people with multiple sclerosis? A single-blind randomized controlled trial», 2013. <https://doi.org/10.1177/0269215513480956>.
- Mohammad Etoom PT, PhD, Yazan Khraiwesh, PT, MSc, Francesco Lena PT, PhD, Mohannad Hawamdeh PT, PhD, Ziad Hawamdeh MD, PhD, Diego Centonze MD, PhD, e Calogero Foti MD, PhD. «Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People with Multiple Sclerosis. A Systematic Review and Meta-Analysis», 2013. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000970>.
- Moher, David, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, e Douglas G Altman. «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement», s.d.
- «Obesity worsens central inflammation and.pdf», s.d.
- Page, Matthew J, Joanne E McKenzie, Patrick M Bossuyt, e Isabelle Boutron. «The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews», s.d., 9. «PRISMA-ScR-Fillable-Checklist-1.pdf», s.d.
- Robinson, William H., e Lawrence Steinman. «Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis». *Science* 375, fasc. 6578 (21 gennaio 2022): 264–65. <https://doi.org/10.1126/science.abm7930>.
- Squintani, Giovanna, e Alessia Peretti. ACE 2016 La care alliance per il paziente affetto da sclerosi multipla : trattamento farmacologico e riabilitativo. Edizione Menthalia, 2016.

Stevenson, VI. «Rehabilitation in Practice: Spasticity Management». *Clinical Rehabilitation* 24, fasc. 4 (aprile 2010): 293–304. <https://doi.org/10.1177/0269215509353254>.

Tricco, Andrea C., Erin Lillie, Wasifa Zarin, Kelly K. O’Brien, Heather Colquhoun, Danielle Levac, David Moher, et al. «PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation». *Annals of Internal Medicine* 169, fasc. 7 (2 ottobre 2018): 467–73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.

RINGRAZIAMENTI

Mi è doveroso dedicare questo spazio del mio elaborato alle persone che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione dello stesso.

In primis, un ringraziamento speciale al mio relatore Mingardi Luana per la sua immensa pazienza, per i suoi indispensabili consigli, per le conoscenze trasmesse durante tutto il percorso di stesura dell'elaborato.

Grazie anche al mio correlatore Pozzi Stefania per i suoi preziosi consigli e per avermi suggerito puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi.

Ringrazio infinitamente la mia famiglia che mi hanno sempre sostenuto, appoggiando ogni mia decisione, fin dalla scelta del mio percorso di studi.

Ringrazio il mio fidanzato Enri per avermi trasmesso la sua forza e il suo coraggio. Grazie per tutto il tempo che mi hai dedicato. Grazie perché ci sei sempre stato

Infine, dedico questa tesi a me stessa, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui.