



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

**Il trattamento dell'Inibizione Muscolare Artrogenica post-chirurgica
del Quadricipite: una revisione sistematica della letteratura**

Tesi di laurea in **Metodologia della Ricerca Applicata**

Relatore

Chiar.ma Prof.ssa

Lucia Bertozzi

Presentata da

Mattia Biasini

Sessione Novembre 2024
Anno Accademico 2023/2024

ABSTRACT (IT)

Background. L'Inibizione Muscolare Artrogenica (AMI) si manifesta come l'impossibilità di attivare volontariamente un muscolo in seguito ad infortunio o intervento chirurgico. È una reazione riflessa della muscolatura che circonda un'articolazione; i meccanismi non sono ancora stati sviscerati, ma si pensa che sia dovuta ad un'alterazione delle informazioni afferenti (provenienti dai recettori dell'articolazione). Nel caso di questa revisione, analizzeremo l'inibizione che colpisce il Quadricipite dopo un infortunio o intervento al ginocchio.

Obiettivi. Valutare l'efficacia degli interventi fisioterapici che affrontano l'AMI quadricipitale, in termini di miglioramento di forza e attivazione volontaria, comparandoli a trattamenti riabilitativi convenzionali o ad altre modalità terapeutiche.

Disegno dello studio. Revisione sistematica della letteratura seguendo la checklist del PRISMA Statement 2020.

Criteri di eleggibilità. Trial Clinici Randomizzati (RCT) con partecipanti umani di qualsiasi età che si siano infortunati al ginocchio o che abbiano subito un intervento allo stesso, e sono in riabilitazione. Gli studi inclusi valutano qualsiasi trattamento volto a ridurre l'AMI o migliorare l'attivazione muscolare volontaria del Quadricipite. Gli studi possono presentare un confronto fra trattamenti sperimentali o tra gruppi sperimentali e gruppi controllo.

Fonti di ricerca. PUBMED/Medline, PEDro, EBSCOHost (includendo I database CINAHL Complete e SportDiscus) e Cochrane Central Register of Controlled Trial. Ricerche aggiuntive sono state condotte tramite bibliografia di revisioni sistematiche con il medesimo argomento.

Risultati. 8 studi inclusi. Tre studi hanno confrontato su pazienti con AMI interventi sperimentali e *standard-of-care*, di questi solo uno rileva attivazioni quadricipitali significativamente più alte rispetto al gruppo controllo. Nei restanti cinque studi, che confrontavano interventi sperimentali che affrontano l'AMI quadricipitale, troviamo miglioramenti rispetto alle misure iniziali in tre studi, mentre non si rilevano interventi più significativi di altri; non vi è, però, un confronto con gruppi di controllo (placebo, sham o minimal care) che potrebbe dimostrare l'efficacia del trattamento sperimentale.

Conclusioni. La *Motor Imagery* e l'esercizio attivo (soprattutto se associato a NMES o modalità disinibitorie come crioterapia e TENS) si dimostrano gli interventi più efficaci per combattere l'inattivazione e l'atrofia quadricipitale. Meno efficaci sono gli interventi di *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS), *Cross Education* e *NeuroMuscular Electrical Stimulation* (NMES).

Parole chiave. *Arthrogenic Muscle Inhibition. AMI. Quadriciceps activation failure. Central Activation Ratio. CAR. Volitional Activation. Superimposed Burst Technique. Interpolated Twitch Technique.*

ABSTRACT (EN)

Background. Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI) is described as the inability to voluntarily activate a muscle following injury or surgery. It's a reflex reaction that affects a muscle surrounding a joint. The mechanisms have not yet been fully understood, but it is thought to be caused by an alteration of afferent information (deriving from the receptors of the joint). In this review we will analyze the inhibition that affects the Quadriceps muscle after a knee injury or surgery.

Objective. We will evaluate the effectiveness of physiotherapy interventions addressing AMI, in terms of strength improvement and voluntary activation; we will compare these interventions to standard-of-care treatments or other therapeutic modalities.

Study design. Systematic review following the PRISMA Statement 2020 checklist.

Eligibility criteria. Randomized Controlled Trials (RCTs) with human participants of any age. Patients must have had a knee injury or surgery and were in rehabilitation. Included studies evaluated any treatment aimed at reducing AMI or improving voluntary quadriceps activation. Studies may present a comparison between experimental groups or between experimental and control groups.

Data sources. PUBMED/Medline, PEDro, EBSCOHost (including CINAHL Complete and SportDiscus databases) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Additional research was conducted through the reference lists of systematic reviews with the same topic.

Results. 8 studies were included. Among the three studies with experimental and control groups, only one found significantly higher quadriceps activations in the experimental treatment. In the remaining five studies, which were only made up of experimental groups, we found significant improvements between baseline and after-rehabilitation assessments in three studies, while no experimental interventions were found to be more significant than others; however, there was no comparison with control groups that could demonstrate the efficacy of the experimental treatment.

Conclusions. Motor Imagery and active exercise (especially if associated with disinhibitory modalities such as cryotherapy or TENS) proved to be the most effective interventions to tackle quadriceps inactivation and atrophy. Whereas Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Cross Education and NeuroMuscular Electrical Stimulation (NMES) were less effective interventions.

Key words. *Arthrogenic Muscle Inhibition. AMI. Quadriceps activation failure. Central Activation Ratio. CAR. Volitional Activation. Superimposed Burst Technique. Interpolated Twitch Technique.*

INDICE

Il trattamento dell'Inibizione Muscolare Artrogenica post-chirurgica del Quadricipite: una revisione sistematica della letteratura

ABSTRACT

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	1
1.1 L'Inibizione Muscolare Artrogenica	1
1.2 I fattori neurofisiologici correlati all'AMI	2
1.3 Valutare l'AMI	8
1.4 Razionale	10
1.5 Obiettivi	11
CAPITOLO 2: METODI	12
2.1 Criteri di eleggibilità	12
2.2 Fonti di ricerca	12
2.3 Strategie di ricerca	12
2.4 Selezione degli studi	14
2.5 Processo di raccolta dati e tipo di dati estratti	14
2.6 Rischio di bias negli studi	15
2.7 Sintesi dei risultati	15
CAPITOLO 3: RISULTATI	16
3.1 Risultati della selezione degli studi	16
3.2 Caratteristiche degli studi	18
3.3 Rischio di bias negli studi	25
3.4 Risultati dei singoli studi	27
3.5 Sintesi dei risultati	28
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	29
4.1 Interpretazione dei risultati	29
4.2 Tecniche emerse recentemente non incluse in questa revisione	31

4.3 Limiti della revisione.....	32
4.4 Conclusioni.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 L'Inibizione Muscolare Artrogenica

Oggi giorno la riabilitazione propende sempre più verso l'esercizio attivo: inserirlo precocemente nel processo riabilitativo è essenziale per diminuire i tempi di guarigione, rinforzare i tendini e la muscolatura. Tuttavia, non sempre ciò è possibile: la possibilità di eseguire esercizio attivo e soprattutto precoce, può essere messa alla prova dall'incapacità del paziente di contrarre la muscolatura adiacente all'articolazione operata. Questa incapacità è stata definita come Inibizione Muscolare Artrogenica (in inglese *Arthrogenic Muscle Inhibition*, abbreviato AMI). Il muscolo non è danneggiato, eppure si spegne⁽¹⁾.

L'AMI riveste un ruolo centrale nel ciclo dell'infortunio (Figura 1). A seguito di un danno articolare, un paziente sperimenta deficit di *Range of Motion* (ROM) e movimento. Questa immobilizzazione può derivare da gonfiore, dolore, spasmo muscolare, ma anche dall'incapacità della muscolatura di contrarsi a livelli fisiologici. La conseguenza è inevitabilmente un'atrofia e/o debolezza muscolare, cause che possono far ripartire il ciclo, incrementando la suscettibilità all'infortunio. L'Inibizione Muscolare Artrogenica si colloca al centro, avendo effetto su tutti i fattori⁽¹⁾.

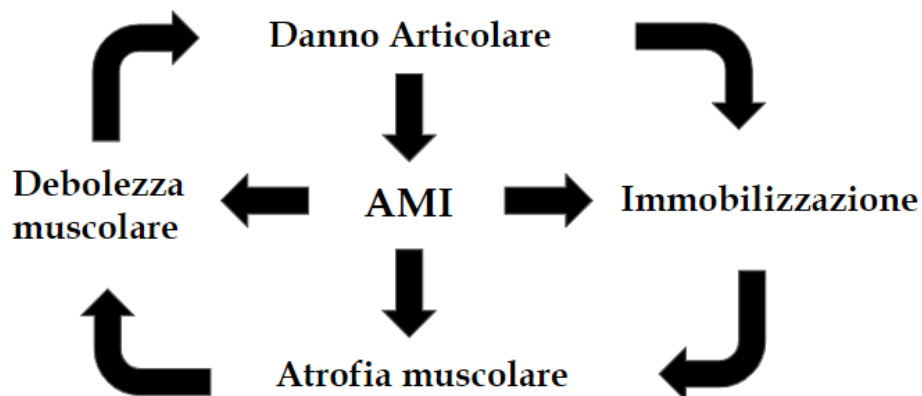


Figura 1. Il ciclo degli infortuni.

L'inibizione è al massimo della sua severità nelle fasi acute dopo il trauma articolare.

Lo dimostra lo studio di Shakespeare e collaboratori⁽²⁾, dove si chiedeva una contrazione isometrica massimale volontaria (in inglese *Maximum Voluntary Isometric Contraction*, abbreviato MVIC) del Quadricipite; misurando l'ampiezza dell'Elettromiografia (EMG)

quadricipitale, essa risultava ridotta del 50-70% nelle prime ore post-chirurgia, peggiorava ulteriormente nelle 24h successive (80-90% di riduzione) e solamente dopo 10-15 giorni tendeva a risalire, pur sempre attestandosi ad una riduzione del 30-50%.

Tuttavia, l'evidenza che l'AMI diminuisca con il tempo c'è anche nel caso in cui si proceda conservativamente: Snyder-Mackler et al.⁽³⁾ notano che 9 pazienti su 12 con Legamento Crociato Anteriore (in inglese ACL) appena rotto (media dall'infortunio di 3 mesi) avevano un'inibizione significativa, non riscontrabile, invece, in pazienti con un Crociato rotto cronicamente (media dall'infortunio di 2 anni).

Risultati simili per Urbach e collaboratori⁽⁴⁾, che confrontano pazienti sani a soggetti infortunati al ACL, dimostrando deficit di attivazione maggiori prima della chirurgia, rispetto a misurazioni effettuate più di un anno dopo l'intervento chirurgico.

L'evidenza è, quindi, abbastanza uniforme nel dichiarare che l'AMI sia maggiormente severa nei primi giorni dopo il danno articolare, riducendosi molto lentamente, arrivando ad una fase di plateau nel medio termine (6 mesi circa) e poi declinando definitivamente nel lungo termine (> 1 anno). Tuttavia, essa non è una regola scritta: sono noti casi in cui l'inibizione si è prolungata per diverso tempo, ma anche situazioni in cui si è risolta velocemente⁽⁵⁾.

1.2 I fattori neurofisiologici correlati all'AMI

Il Midollo Spinale è un sistema molto complesso, dove Sistema Nervoso Centrale e Periferico raccolgono, trasmettono e processano le informazioni.

Da un punto di vista neurofisiologico, il movimento articolare porta costantemente afferenze ai centri sovraspinali (il Cervello ed il Tronco Encefalico); di conseguenza, un cambiamento dell'input afferente dall'articolazione verso il Midollo sembra essere il fattore che più influenza l'AMI⁽¹⁾.

Per comprendere meglio i meccanismi neurofisiologici che generano l'AMI a livello del ginocchio è dapprima importante descrivere brevemente i recettori sensitivi articolari.

Potremmo classificarli in:

- **Recettori articolari innervati da grosse fibre afferenti mieliniche (Tipo I)**

Fanno parte del Tipo I i recettori più conosciuti come i Fusi Neuromuscolari o l'Apparato muscolo-tendineo del Golgi.

- **Recettori articolari innervati da fibre afferenti mieliniche (Tipo II)**

La cui presenza nel ginocchio è in realtà minore (16%), le fibre di Tipo II terminano con diverse strutture, altamente sensitive (Terminazioni di Ruffini, Corpuscoli di Pacini, Corpuscoli di Merkel, Corpuscoli Tattili) sensibili a stimoli meccanici.

- **Recettori articolari innervati da fibre afferenti poco mieliniche (Tipo III) o amieliniche (Tipo IV)**

Essi compongono la stragrande maggioranza delle fibre afferenti del ginocchio e sono ad alta soglia (a differenza del Tipo II a bassa soglia), diramandosi in semplici Terminazioni Libere.

Come riportano Zimny et al.⁽⁶⁾ nell'articolazione del ginocchio troviamo quattro tipi di recettori: Terminazioni di Ruffini (che principalmente mantengono il tono muscolare), Apparato del Golgi e Corpuscoli del Pacini (stimolati durante il movimento), infine le Terminazioni Libere (che fungono da nocicettori).

Sono stati identificati alcuni fattori che in qualche modo possono modificare le afferenze e, di conseguenza, causare Inibizione:

- **Gonfiore articolare.** Esso, da solo, causa AMI significativa (anche senza infiammazione, danni o dolore); ciò è ampiamente dimostrato in studi dove sono state iniettate soluzioni saline in ginocchia sane: un esempio è lo studio di Rice⁽⁷⁾, dove si dichiara che basta una piccola quantità di liquido, pari a 10ml, per generare Inibizione notevole; analoghi i risultati di Deandrade⁽⁸⁾ ed Hopkins⁽⁹⁾. Dal punto di vista tecnico, il gonfiore aumenta la pressione intra-articolare ed incrementa la scarica delle fibre afferenti di Tipo II⁽⁵⁾.

- **Infiemmazione.** Negli animali, indurre un'infiammazione artificiale produce cambiamenti potenti e duraturi nelle fibre afferenti di Tipo III e IV. A causa della flogosi, la soglia delle fibre si abbassa a tal punto che stimoli normalmente non-nocicettivi ora lo diventano⁽⁵⁾.

Negli umani, l'iniezione intra-articolare di anestetici o corticosteroidi riduce l'AMI più di ogni aspirazione di materiale infiammatorio, probabilmente proprio perché silenzia queste fibre sensibilizzate.

È altresì importante ricordare che non ci sono associazioni tra dolore ed AMI, e che quindi ridurre il dolore non necessariamente porta a ridurre l'inibizione⁽⁵⁾.

- **Lassità articolare.** Danni o degenerazioni dei tessuti molli (e.g. Legamenti o Capsula Articolare) portano a traslazioni delle superfici articolari maggiori durante il movimento, aumentando probabilmente l'attivazione di mecano- e nocicettori⁽¹⁰⁾.
- **Danno recettoriale.** Traumi e/o degenerazioni delle strutture articolari possono danneggiare le estremità sensitive localizzate nei tessuti, riducendo le afferenze provenienti da questi recettori⁽⁵⁾.

Al momento sono state individuate tre vie Riflesse Spinali che potrebbero contribuire all'AMI:

- Inibizione non reciproca (Ib) delle fibre di Tipo I;
- Riflesso di flessione;
- Disfunzione del Circuito gamma;

Seppur indipendenti, è possibile che agiscano in contemporanea o le loro azioni si sommino per generare l'inibizione⁽⁵⁾.

I. Inibizione non-reciproca (Ib) delle fibre di Tipo I

Gli interneuroni non-reciproci Ib, posti nel Midollo a collegare il Neurone sensitivo (afferente) a quello motorio (efferente), ricevono input sensitivi dalle fibre di Tipo Ib (che originano dagli Organi muscolo-tendinei del Golgi) ma anche da un certo numero di recettori sensitivi periferici (inclusi quelli articolari di Tipo III e IV)⁽⁵⁾.

Lundberg e collaboratori⁽¹¹⁾ hanno indagato la relazione tra l'attività di questi interneuroni Ib e la scarica di afferenze articolari (in inglese *joint afferent discharge*), scoprendo che veniva indotta l'inibizione degli Interneuroni Ib responsabili del movimento di estensione. Siccome è noto che il gonfiore aumenti questa scarica di afferenze articolari (specialmente di fibre Tipo II), un gonfiore articolare potrebbe contribuire all'AMI facilitando l'inibizione degli Ib responsabili per l'estensione (che nel ginocchio è effettuata proprio dal Quadricepito)⁽¹²⁾. È invece ancora ignoto se un aumento di scarica in fibre di Tipo III e IV possa avere lo stesso effetto inibitorio.

II. Riflesso di flessione (*Flexion Reflex*)

È una via polisinaptica attivata da fibre afferenti di Tipo III e IV che tipicamente produce un pattern di facilitazione alla flessione ed inibizione dell'estensione (nel caso del ginocchio: facilitazione degli *Hamstrings*, inibizione del Quadricipite)⁽¹²⁾. Anche per questo è stato suggerito che l'aumentata eccitabilità del Riflesso possa essere responsabile per l'inibizione quadricipitale, unico muscolo estensore dell'articolazione del ginocchio. Ancora non è chiaro quali siano gli interneuroni coinvolti, secondo alcuni sarebbero interneuroni ad ampio spettro dinamico (in inglese *Wide Dynamic Range Neurons*), che ricevono input afferenti da varie zone periferiche (tra cui i recettori articolari)⁽⁵⁾. Una conseguenza dell'infiammazione articolare è proprio l'iper-eccitabilità degli interneuroni ad ampio spettro: un processo noto come Sensibilizzazione Centrale. Come risultato, quando c'è infiammazione articolare, la soglia di attivazione si abbassa causando maggiore reattività agli stimoli (sia innocui che nocicettivi), contribuendo quindi alla generazione dell'AMI^{(13),(12)}.

In studi su animali, inducendo artificialmente l'infiammazione al ginocchio, si provocava un incremento dell'eccitabilità del Riflesso di flessione (misurato con prove standardizzate)⁽¹²⁾.

Ferrell⁽¹⁴⁾ ha poi dimostrato che, iniettando un anestetico nel ginocchio infiammato, l'eccitabilità del riflesso ritorna a livelli fisiologici, confermando il ruolo dei recettori sensoriali in questa risposta. Nonostante l'assenza di studi su esseri umani, è quindi probabile che il riflesso di flessione possa contribuire all'AMI⁽¹²⁾.

III. Disfunzione del Circuito Gamma (*Gamma-loop dysfunction*)

È su questo meccanismo che si stanno concentrando le ricerche negli ultimi anni, come dimostra il recente articolo di Konishi et al.⁽¹⁵⁾.

Il Circuito Gamma (in inglese *Gamma-loop* o γ -loop, anche detto *Alpha-Gamma coactivation*) è un circuito riflesso composto da Alpha- e Gamma-Motoneuroni, Fusi neuromuscolari e muscolo scheletrico. Il *loop* opera tra Midollo Spinale e muscolo in maniera rapidissima, regolando il livello di tensione nei nostri muscoli.

- Gli α -Motoneuroni controllano la contrazione del muscolo.

- I γ -Motoneuroni controllano la contrazione delle fibre muscolari presenti dentro ai Fusi neuromuscolari (i recettori posti sulla superficie del muscolo in grado di rilevare cambiamenti nella lunghezza dello stesso).

Se il *loop* funziona correttamente, quando gli α -MN contraggono il muscolo, i γ -MN contraggono simultaneamente le fibre del Fuso, permettendo un adattamento alla nuova lunghezza muscolare, nonché un mantenimento della tensione del Fuso (e la conseguente possibilità da parte di quest'ultimo di avvertire ulteriori cambiamenti di lunghezza).

Semplificando, il nostro sistema di allarme (il Fuso) segue la struttura in cui è inglobato (il muscolo) adattandosi rapidamente alle lunghezze assunte da quest'ultimo.

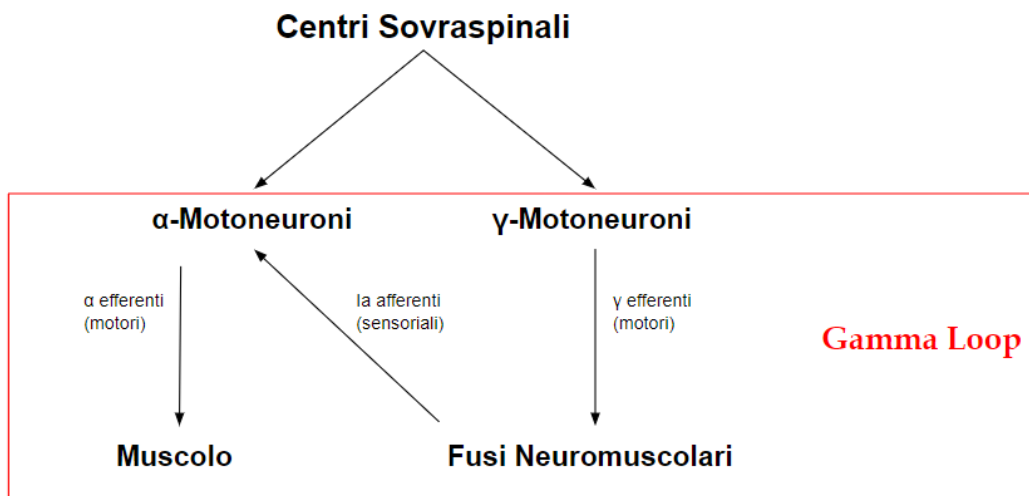


Figura 2. Schema dettagliato del Circuito Gamma (rettangolo rosso).

Alcuni studi su animali hanno dimostrato che i γ -MN sono fortemente influenzati dalle afferenze articolari (mentre gli α -MN non ne risentirebbero)⁽¹⁶⁾. Per questo motivo, essendo i Motoneuroni Gamma strettamente collegati agli Alpha grazie al *loop* appena descritto, un'afferenza alterata, proveniente dall'articolazione lesa, potrebbe indirettamente influenzare l'attività dell' α -MN (e quindi del muscolo)⁽¹⁵⁾.

Si potrebbe concludere che l'infortunio disturbi il passaggio di afferenze articolari eccitatorie verso i γ -MN e/o i centri sovrasspinali, attenuando la scarica degli stessi γ -MN e rendendo perciò difficoltosa la facilitazione di α -MN (che avviene grazie a fibre efferenti Ia)⁽¹²⁾.

Tuttavia, questo meccanismo non è dimostrato totalmente ed è stato collegato all'Inibizione solamente in studi che esaminavano soggetti con rottura e/o ricostruzione del Legamento Crociato Anteriore⁽¹⁶⁾, andrà quindi esaminata la disfunzione del Circuito Gamma anche in altre patologie di ginocchio.

Le afferenze però non sempre si fermano al Midollo, molto spesso proseguono verso l'alto ai centri sovraspinali, zone meno indagate quando si parla di AMI, ma importanti allo stesso modo.

Alcuni studi hanno confermato che ci sia un'assenza di Potenziali d'Azione somatosensoriali a seguito di un danno articolare (come la rottura del ACL), portando a pensare come venga a mancare la comunicazione tra il ginocchio e la Corteccia somatosensoriale: una specie di deafferentazione⁽¹⁷⁾. An e collaboratori⁽¹⁸⁾ hanno invece scoperto che pazienti con Crociato ricostruito (ACLr) avevano un'attivazione cerebrale asimmetrica al carico del ginocchio, mentre nei pazienti sani la simmetria ricompariva.

Si pensa che le riduzioni dell'eccitabilità corticospinale siano un meccanismo protettivo per limitare il movimento e diminuire la forza in un'articolazione infortunata: purtroppo i meccanismi specifici non sono ancora stati trovati, ma molti teorizzano che possano essere altre aree corticali a inibire la Corteccia Motoria⁽¹⁹⁾. Alcune ricerche hanno scoperto che le aree che dovrebbero stimolare la Corteccia Motoria complicano intenzionalmente la generazione di Potenziali d'Azione e l'attivazione muscolare^{(20),(21)}.

Il meccanismo non ha un nome specifico, ma si può riassumere con il termine 'Inibizione Intracorticale'.

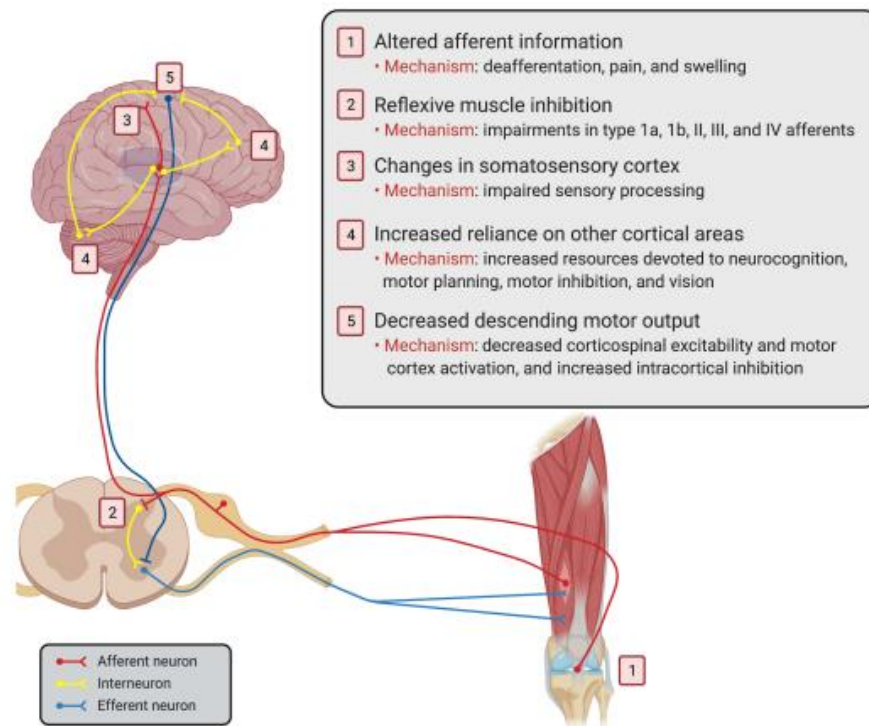


Figura 3. Relazione tra Muscolo, Midollo Spinale e Centri sovraspinali. (Immagine concessa da: Lepley et al.⁽¹⁹⁾)

I processi muscolari strettamente regolati da segnali nervosi andranno, perciò, incontro a processi di adattamento a seguito dell'infortunio.

In più, il disuso del muscolo influenza negativamente il Sistema Nervoso in tanti modi: se il soggetto sano riesce a combattere la debolezza muscolare e l'atrofia tramite l'allenamento, il paziente con atrofia dovuta ad AMI, invece, non risponderà allo stesso modo⁽¹⁹⁾.

Per riassumere, i dati a disposizione al giorno d'oggi dicono che l'AMI non sia dovuta ad un solo meccanismo, bensì possa derivare dall'insieme di tante alterazioni a carico del Sistema Nervoso Centrale e Periferico che concorrono nel generare una condizione altamente invalidante per il paziente dopo l'infortunio o l'intervento chirurgico.

1.3 Valutare l'AMI

Nella clinica l'AMI viene tipicamente valutata tramite Elettromiografia (EMG) e altri due approcci simili tra loro, comunemente impiegati per rilevare l'attivazione muscolare incompleta durante le contrazioni massimali del Quadricipite (MVC):

- Con l'EMG si va a misurare il **riflesso di Hoffmann**. Esso è un riflesso analogo al Riflesso di Stiramento, differenziandosi da esso per lo scavalcamento (*bypass*) del Fuso neuromuscolare (poiché generato da un impulso elettrico e non da uno stiramento del muscolo)⁽²²⁾. Uno stimolo elettrico viene fornito alla fibra sensitiva di Tipo Ia (che si trova prossimalmente alla Giunzione Neuromuscolare): i Potenziali d'Azione viaggiano lungo la stessa fibra sensitiva al Midollo Spinale, qui fanno sinapsi con l' α -MN e proseguono fino al muscolo. Al loro arrivo causano una contrazione (registrata come Onda H)⁽²²⁾.

Dalla medesima stimolazione elettrica che causa la risposta riflessa si ha anche un'attivazione diretta delle fibre efferenti verso il muscolo: questa risposta viene registrata come Onda M⁽²²⁾.

Viene infine calcolato il rapporto tra queste due onde (h/M ratio), che indica la percentuale di Motoneuroni attivati dallo stimolo elettrico.

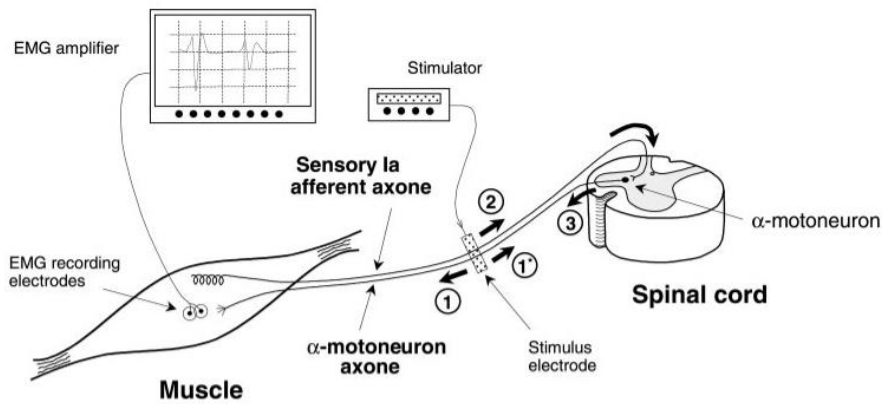


Figura 4. Visualizzazione delle Onde H (Riflesso di Hoffmann) ed M. (Immagine concessa da: Aagaard et al.⁽²²⁾)

Le altre due tecniche, come già accennato, si basano sul principio dell'incremento di forza successivo ad uno stimolo elettrico durante una contrazione volontaria massimale (MVC): in questo modo si può facilmente riconoscere un deficit di attivazione muscolare quando lo stimolo elettrico causa incrementi di contrazione.

- La **Tecnica dell'Interpolated Twitch (ITT)** consiste nella sovrapposizione di uno o più stimoli elettrici in vari momenti della contrazione muscolare (tipicamente durante MVIC ed a riposo). Quantifica poi il deficit di Attivazione Volontaria (in inglese *Voluntary Activation*, abbreviato VA) sottraendo a 1 il rapporto tra "massima

forza espressa durante MVC” e “massima forza espressa a riposo”, moltiplicando il tutto per cento⁽²³⁾.

- La **Tecnica di Superimposed Burst** (SIB) è anche nota con il nome di *Central Activation Ratio* (CAR): qui una sequenza di stimoli elettrici è fornita esclusivamente quando il muscolo è in MVIC, calcolando poi l’attivazione tramite divisione tra la “forza volontaria espressa pre-stimolo elettrico” e lo stesso valore sommato alla forza generata dallo stimolo elettrico. Anche in questo caso si moltiplica per cento⁽²³⁾.

In entrambi i casi valori di 1 (o 100%) corrispondono ad un’attivazione completa, mentre tutto ciò che sta al di sotto indica attivazione volontaria ridotta o appunto inibizione.

Tuttavia, sono state notate alcune falle tecniche in queste misurazioni: Krishnan e collaboratori⁽²⁴⁾ riferiscono che il SIB restituisca valori più alti dell’ITT (in soggetti sani dall’8 al 16% in più) a causa di una serie di conversioni. Sulla stessa linea, Bampouras⁽²⁵⁾ dichiara che la ITT risenta degli angoli articolari a cui è misurata, mentre la SIB sia la più sensibile al numero di stimoli forniti.

Entrambi i metodi hanno perciò limitazioni, tuttavia sono gli unici strumenti che abbiamo al giorno d’oggi per determinare l’attivazione volontaria.

1.4 Razionale

Oggi come non mai l’approccio dei fisioterapisti si sta spostando a favore dell’esercizio terapeutico attivo, che viene somministrato precocemente nella riabilitazione post-chirurgica al fine di ridurre i tempi di recupero, favorire la guarigione e diminuire disabilità e dolore.

AMI è un termine che anche solo 20 anni fa la maggior parte degli operatori sanitari non conosceva, e che in realtà tutt’oggi rimane ancora un argomento di nicchia. Negli ultimi anni sempre più ricercatori si sono focalizzati sulla comprensione dei meccanismi alla base di questa problematica, le conseguenze che genera e i possibili interventi per poterla trattare.

La mia revisione si orienta in questo senso, con l’obiettivo di avvicinare all’argomento chi ancora non ha avuto esperienze a riguardo e, al contempo, cercando di consegnare

ulteriori strumenti per trattare i pazienti con Inibizione Muscolare Artrogenica che colpisce il Quadricipite.

1.5 Obiettivi

Lo scopo di questa revisione è valutare l'efficacia degli interventi fisioterapici che affrontano l'AMI che colpisce il Quadricipite, in termini di miglioramento di forza e attivazione volontaria del Quadricipite, ma anche di dolore e/o disabilità, comparandoli ai trattamenti riabilitativi convenzionali o ad altre modalità terapeutiche.

CAPITOLO 2: METODI

Questa revisione sistematica è stata redatta seguendo le checklist del *PRISMA statement 2020* ⁽²⁶⁾.

2.1 Criteri di eleggibilità

In questa revisione sono stati inclusi Trial Clinici Randomizzati, con partecipanti umani di qualsiasi età (poiché l'AMI è spesso riscontrabile dopo infortuni sportivi, nei quali sono coinvolti anche minorenni). I partecipanti si erano infortunati al ginocchio (es. *ACLdeficiency*) o avevano subito un intervento allo stesso (es. *ACLreconstruction*, Protesi, Meniscectomia/Sutura meniscale) ed erano sottoposti a programmi di riabilitazione.

Sono stati inclusi studi che valutassero qualsiasi trattamento (associato o meno a fisioterapia standard) volto a ridurre l'AMI o più genericamente a migliorare l'attivazione muscolare volontaria a livello del muscolo Quadricipite.

Gli studi inclusi dovevano avere gruppi di comparazione che eseguissero un altro trattamento, un trattamento fisioterapico convenzionale (e.g. *standard-of-care*), uno *sham* o ci fosse un'assenza totale di trattamento.

Le misure di outcome prese in considerazione sono Attivazione volontaria e Riflessi spinali del quadricipite.

Sono stati ricercati gli studi di qualsiasi lingua e anno di pubblicazione.

2.2 Fonti di ricerca

Le ricerche sono state condotte fino all'11 luglio 2024 da un solo revisore. Le banche dati elettroniche utilizzate sono state PUBMED/Medline, PEDro, EBSCOHost (includendo i database CINAHL Complete e SportDiscus) e Cochrane Central Register of Controlled Trial.

Ulteriori ricerche sono state condotte tramite l'analisi della bibliografia di revisioni sistematiche e scoping review con il medesimo argomento.

2.3 Strategie di ricerca

La ricerca ha seguito il quesito clinico che era stato formulato in precedenza grazie al metodo PICOS:

- **P** - Pazienti sottoposti a chirurgia al ginocchio o che avevano interventi chirurgici in programma.

- **I** - Trattamento dell'inibizione muscolare artrogenica (AMI) del quadricipite o trattamento volto al miglioramento dell'attivazione muscolare volontaria del quadricipite.
- **C** - Altro trattamento, assenza di trattamento, *sham* o trattamento convenzionale/standard.
- **O** - Attivazione volontaria del Quadricipite (*Central Activation Ratio* con *Superimposed Burst Technique* o *Volitional Activation* con *Twitch Interpolation Technique*), Riflessi spinali (*h/M ratio* tramite EMG).
- **S** – Trial Clinici Randomizzati.

La strategia di ricerca adottata è stata diversa in base alla modalità di ricerca consentita da ogni banca dati elettronica:

PUBMED/Medline

Su PubMed è stata utilizzata la ricerca semplice componendo la stringa di ricerca '*knee surgery AND (arthrogenic muscle inhibition OR muscle inhibition OR quadriceps inhibition) AND (rehabilitation OR treatment OR recovery) AND (quadriceps activation OR quadriceps inhibition OR central activation ratio OR quadriceps strength)*'.

Inoltre, sono stati utilizzati i filtri "Clinical Trial" + "Randomized Clinical Trial" + "Controlled Clinical Trial" e sotto la voce 'species' è stato selezionato il termine "Humans".

EBSCO Host

Su EBSCO Host è stata condotta la ricerca semplice, selezionando come database sia CINAHL Complete che SportDiscus ed utilizzando la medesima stringa di PubMed: '*knee surgery AND (arthrogenic muscle inhibition OR muscle inhibition OR quadriceps inhibition) AND (rehabilitation OR treatment OR recovery) AND (quadriceps activation OR quadriceps inhibition OR central activation ratio OR quadriceps strength)*'.

PEDro

Su PEDro è stata utilizzata la ricerca avanzata con due stringhe diverse: "*quadriceps activation failure*" e "*Arthrogen* quadriceps inhibition*". In entrambi i casi sotto la voce 'body part' è stata selezionata "*lower leg or knee*", mentre nella voce 'method' l'opzione "*clinical trial*".

COCHRANE Library

Su COCHRANE Library è stata effettuata la ricerca semplice sul database COCHRANE Central Register of Controlled Trials cercando “*arthrogenic muscle inhibition*” come ‘Title Abstract Key Word’.

2.4 Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata effettuata da un solo revisore, individualmente, seguendo il procedimento di *Identificazione degli studi, Screening, Eleggibilità ed Inclusione*. I risultati della ricerca sono stati importati sul programma di gestione bibliografica Zotero tramite il quale sono stati per prima cosa eliminati i duplicati. Tra gli studi rimasti è stato svolto lo *Screening* dei titoli e degli *abstract*, escludendo i non pertinenti. Il successivo processo di Eleggibilità è stato eseguito leggendo il *full-text* dello studio. Gli studi che non rispettavano i criteri di eleggibilità sono quindi stati esclusi. A questo punto gli studi rimasti sono stati inclusi in questa revisione.

L'intero processo appena descritto è stato schematizzato con il *PRISMA Flow Diagram*⁽²⁷⁾ (vedi capitolo 3, “3.1 Risultati della selezione degli studi”).

2.5 Processo di raccolta dati e tipo di dati estratti

I dati sono stati raccolti da un singolo revisore, che ha letto il *full-text* di ogni singolo studio e ha compilato manualmente la tabella sinottica riportata nel capitolo “Risultati. 3.2 Caratteristiche degli studi”. I dati estratti da ogni studio sono i seguenti:

- Nome del primo autore e Anno di pubblicazione.
- Disegno dello studio.
- Età media e sesso.
- Dimensione del campione.
- Tempi di follow-up.
- Misure di Outcome.
- Numero di componenti ed età media del gruppo di studio e del gruppo di confronto.
- Tipo di intervento chirurgico.
- Valori degli Outcome iniziali.
- Valori degli Outcome finali (o intermedi).

2.6 Rischio di bias negli studi

La valutazione del rischio di bias per ogni studio è stata effettuata dal medesimo revisore utilizzando il CASP Checklist: esso è diversificato in sei versioni in base al tipo di studio preso in esame (es. RCT, Reviews, Studi Caso-Controllo, Studi di Coorte...). Questi strumenti si articolano in differenti domande, il CASP per un RCT segue le seguenti:

- Sezione A. Il disegno di studio è valido per un RCT?
- Sezione B. Lo studio era metodologicamente valido?
- Sezione C. Quali sono i risultati?
- Sezione D. I risultati aiuteranno localmente?

Le sezioni si articolano in sotto-domande per un totale di 11, e per procedere all'analisi dell'intero articolo è necessario che le prime due ricevano risposta affermativa, per le quali idealmente basterebbe leggere l'*abstract*⁽²⁸⁾. Tuttavia, essendo stato ideato come uno strumento didattico, non è previsto un punteggio del rischio di *bias* come per altri strumenti di valutazione.

2.7 Sintesi dei risultati

I risultati sono stati riassunti in modo schematico nella tabella sinottica presente nella sezione "3.2 Caratteristiche degli studi" ed è stata fornita una sintesi qualitativa delle informazioni nei paragrafi successivi.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Risultati della selezione degli studi

Il processo di ricerca ha prodotto 343 risultati, tra questi, 8 sono stati subito rimossi in quanto duplicati. Altri 9 studi sono stati inseriti tramite ricerca ulteriore nella bibliografia di revisioni sistematiche e *scoping review* sul medesimo argomento. In seguito, dopo la lettura di titolo ed *abstract* sono stati esclusi 314 articoli. A questo punto, l'unico revisore impiegato nel processo ha letto il *full-text* dei 28 studi rimanenti, dichiarando eleggibili 8 di essi, tutti in lingua inglese, che rispettavano i criteri di inclusione prestabiliti.

L'intero processo di ricerca è riportato nel *PRISMA Flow Diagram* (Tabella I), che descrive in maniera dettagliata il numero di studi analizzati ed esclusi, oltre che le ragioni di esclusione.

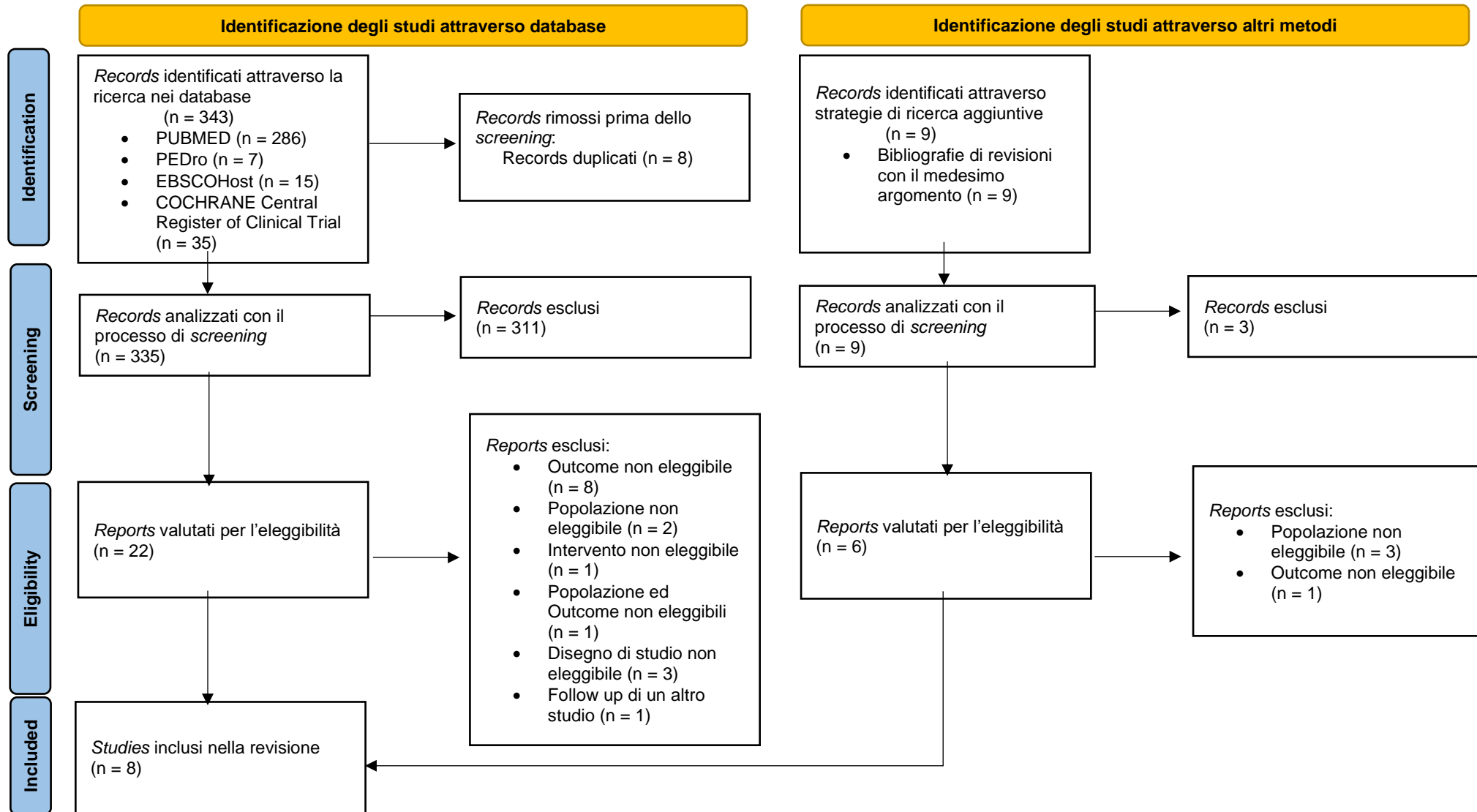


Tabella I. PRISMA Flow Diagram

3.2 Caratteristiche degli studi

I trial clinici inclusi nella revisione sono 8, pubblicati tra il 2005 e il 2020 e randomizzati, lo studio di Urbach et al.⁽²⁹⁾ è per di più uno studio *crossover*.

Nel complesso sono stati arruolati 571 pazienti (296 maschi e 275 femmine): tutti sottoposti a chirurgia al ginocchio (ACLR o Artroprotesi), a parte i 30 soggetti dello studio di Hart et al.⁽³⁰⁾ infortunatisi al ginocchio ma non ancora sottoposti ad intervento chirurgico (ACLd).

In tre studi^{(31),(32),(33)} è presente un gruppo di confronto che esegue un programma standardizzato di fisioterapia, mentre nei restanti cinque studi^{(34),(35),(30),(36),(29)} tutti i pazienti eseguono trattamenti sperimentali che vengono messi a confronto.

Le tempistiche dei follow-up finali non sono omogenee tra i vari studi: in alcuni si parla di mesi, in altri di settimane, mentre nello studio di Urbach et al.⁽²⁹⁾ vengono analizzati i risultati dopo una singola seduta di trattamento.

Per la valutazione dell'attivazione muscolare volontaria le misure di *outcome* scelte sono due: alcuni autori hanno optato per la tecnica di *Superimposed Burst* che restituisce il *Central Activation Ratio* (%), altri hanno preferito la *Twitch Interpolated Technique*, la quale calcola, sempre in percentuale, la *Volitional Activation*. La prima tecnica, maggiormente usata poiché meno invasiva e più rapida, consiste in una prova di contrazione volontaria isometrica massimale (MVIC) durante la quale viene fornito uno stimolo elettrico che, in presenza di un deficit di attivazione, recluta le unità motorie residue che il paziente non era riuscito ad attivare. La seconda tecnica, a sua volta, genera un singolo o multipli stimoli (*twitch* appunto) in vari istanti della contrazione muscolare (sia durante la MVIC che a riposo), calcolando poi il deficit di attivazione.

Nessuno studio incluso presentava invece l'*h/M ratio* come misura di *outcome*.

Le caratteristiche principali degli studi sono sintetizzate nella Tabella II "Caratteristiche degli studi", mentre gli interventi dei singoli studi sono stati descritti nella Tabella III "Tipi di intervento".

Tabella II Caratteristiche degli studi

Autore (anno)	Disegno dello studio	Età Media e Sesso (M/F)	Campi one (n°)	Follow Up (PRE/POST chirurgia)	Misure di Outcome	Gruppi di studio (n° ed età media)	Intervento Chirurgico	Valori Outcome Iniziali	Valori Outcome Intermedi/ Finali
<i>Bade et al. (2017)</i> ⁽³⁴⁾	RCT	63aa ± 7 (73/89)	162	PRE – 1 o 2 settimane prima della chirurgia POST – 1, 2, 3, 6 e 12 mesi	Volitional Activation VA (%) con Twitch Interpolation Technique durante MVIC	High - Intensity Intervention (HI) ^A (n = 84) 63aa ± 8	Artroprotesi di ginocchio	Pre-chirurgia 70.9% ± 16.8 <u>n° pz = 74</u>	3 mesi ♦ 82.77% ± 10.78 <u>n° pz = 67</u>
						Low - Intensity Intervention (LI) ^B (n = 78) 64aa ± 7	Artroprotesi di ginocchio	72.3% ± 14.2 <u>n° pz = 71</u>	79.94% ± 13.78 <u>n° pz = 63</u>
<i>Curran et al. (2020)</i> ⁽³⁵⁾	RCT	16.5aa ± 2.7 (15/19)	34	PRE – entro 2 settimane prima della chirurgia POST – Prima di iniziare il trattamento (10 sett); Entro 2 settimane dalla fine del trattamento (18 sett); Al ritorno all'attività sportiva (RTA)	Central Activation Ratio CAR (%) con Superimposed Burst Techinque	Concentric exercise ^C (n = 8) 16.1aa ± 2.6	ACLr	/	Differenza pre-chirurgia/post-trattamento (18 sett): -3.8 ± 11.6
						Eccentric exercise ^D (n= 8) 18.8aa ± 3.9 ●	ACLr	/	-3.0 ± 9.2
						Concentric exercise ^C con BFRT (n = 9) 15.3aa ± 0.9	ACLr	/	-5.7 ± 10.0
						Eccentric exercise ^D con BFRT (n = 9) 16.0aa ± 1.7	ACLr	/	0.2 ± 7.0

Tabella II Caratteristiche degli studi (continua)									
Autore (anno)	Disegno dello studio	Età Media e Sesso (M/F)	Campi one (n°)	Follow Up (PRE/POST chirurgia)	Misure di Outcome	Gruppi di studio (n° ed età media)	Intervento Chirurgico	Valori Outcome Iniziali	Valori Outcome Intermedi/ Finali
<i>Hart et al. (2012)</i> ⁽³⁰⁾	RCT	31.6aa ± 13 (20/10)	30	PRE – <i>Baseline</i> ; Dopo la prima sessione di trattamento; Dopo le 2 settimane di trattamento.	CAR (%) con Superimposed Burst Technique	Exercise ^E (n = 10)	/ (ACLd)	Baseline: 72.1% ± 12.8	2 settimane: 83.2% ± 13.8*
						Exercise ^E + TENS ^F (n = 10)	/ (ACLd)	64.9% ± 12.9	78.5% ± 14.0*
						Exercise ^E + Crioterapia ^G (n = 10)	/ (ACLd)	62.0% ± 18.6	77.7% ± 14.0*
<i>Paravlic et al. (2020)</i> ⁽³¹⁾	RCT	/ (14/12)	26	PRE – il giorno prima della chirurgia	VA (%) con Superimposed double-twitch technique	Motor Imagery Practice Group ^J (n = 13) 61.69aa ± 5.19	Artroprotesi di ginocchio	Pre-chirurgia 80.08% ± 13.28	1 mese 84.84% ± 9.75*
				POST – 1 mese		<i>Standard of care</i> (n = 13) 58.85aa ± 5.24			

Tabella II Caratteristiche degli studi (continua)									
Autore (anno)	Disegno dello studio	Età Media (Sesso M/F)	Campi one (n°)	Follow Up (PRE/POST chirurgia)	Misure di Outcome	Gruppi di studio (n°) ed età media	Intervento Chirurgico	Valori Outcome Iniziali	Valori Outcome Intermedi/ Finali
Pettersson et al. (2009) ⁽³⁶⁾	RCT	/ (108/92)	200	PRE – Baseline POST – 3, 12 mesi	CAR (%) con Superimposed Burst Technique	Gruppo Esercizio ^K (n = 100) 65.2aa ± 8.5	Artroprotesi di ginocchio	Pre-chirurgia 75%	12 mesi 82% <u>n° pz = 81</u>
						Gruppo Esercizio ^K & NMES (n = 100) 65.3aa ± 8.3		Artroprotesi di ginocchio	78%
Stevens-Lapsley et al. (2012) ⁽³²⁾	RCT	/ (36/30)	66	PRE – 1 o 2 settimane prima della chirurgia	VA (%) con Doublet interpolation technique	NMES Group ^L (n = 35) 66.2aa ± 9.1	Artroprotesi di ginocchio	Pre-chirurgia 76.4% ± 14.8 <u>n° pz = 34</u>	13 settimane ♦ 86.5% ± 12.9 <u>n° pz = 30</u>
				POST – 3.5; 6.5; 13; 26 e 52 settimane		Standard of care (n = 31) 64.8aa ± 7.7		Artroprotesi di ginocchio	75.5% ± 19.0 <u>n° pz = 29</u>
Urbach et al. (2005) ⁽²⁹⁾	RCT crossover	62aa ± 10 (6/4)	10	POST – a distanza di 7gg i pz eseguono le seguenti misurazioni:	VA (%) con Twitch Interpolated Technique	Transcranial Magnetic Stimulation ^M & MVC /	Artroprotesi di ginocchio	1° minuto 83% ▲	60° minuto 80% ▲
				1, 15, 30, 45 e 60 min dopo la stimolazione TMS		Transcranial Magnetic Stimulation ^M & Relax /		Artroprotesi di ginocchio	79% ▲

Tabella II Caratteristiche degli studi (<i>continua</i>)									
Autore (anno)	Disegno dello studio	Età Media (Sesso M/F)	Campi one (n°)	Follow Up (PRE/POST chirurgia)	Misure di Outcome	Gruppi di studio, n° ed età media	Intervento Chirurgico	Valori Outcome Iniziali	Valori Outcome Intermedi/ Finali
Zult et al. (2018) ⁽³³⁾	RCT	/ (24/20)	43	PRE – 29 ± 23 giorni prima	CAR (%) con Twitch Interpolated Technique	Cross-education Group ^N (n = 22) 28aa ± 9	ACLR	Pre-chirurgia 96% ± 2 <u>n° pz = 17</u>	12 settimane ♦ 90% ± 12 <u>n° pz = 17</u>
				POST – 5, 12, e 26 settimane		<i>Standard of care</i> (n = 21) ⊕ 28aa ± 10		ACLR	96% ± 3 <u>n° pz = 15</u>

♦ il *follow-up* prosegue

* miglioramenti statisticamente significativi

● l'*eccentric group* era significativamente più vecchio degli altri tre gruppi di studio

▲ Valori non dichiarati nello studio ma ricavati dall'unico grafico disponibile

⊕ il gruppo controllo ha una differenza statisticamente significativa riguardo la distribuzione dei sessi tra i due gruppi

Tabella III	
Gruppo di studio	Tipi di intervento
High-Intensity Intervention (HI) ^A	<p>3 v/sett x 6 settimane. Poi 2v/sett x 5 settimane.</p> <p><i>Progression-based.</i></p> <p><i>Warm up</i>, Esercizi a resistenza progressiva (PRE) mirati su plantiflessori; quadricipite; <i>hamstrings</i>; abduttori, adduttori, estensori e flessori d'anca (2 set di 8 ripetizioni massimo).</p> <p>Esercizi funzionali di carico (mono- e bilaterali); esercizi di equilibrio, di agilità e propriocezione.</p> <p>Raggiungimento di 30 min di camminata in autonomia, poi attività più dispendiose/sportive.</p>
Low-Intensity Intervention (LI) ^B	<p>3 v/sett x 6 settimane. Poi 2v/sett x 5 settimane.</p> <p><i>Time-based.</i></p> <p>Le principali differenze con “<i>High-Intensity Intervention^A</i>” sono: Calore o Ghiaccio per sopperire alla mancanza del protocollo PRE Focus iniziale su isometria e ROM (prima 4 settimane). Transizione lenta ad esercizi di carico. Utilizzo di elastici o peso corporeo come resistenze. Restrizione di attività sportiva per le prime 4 settimane, arrivando a 30 min di camminata alla fine del ciclo fisioterapico</p>
Concentric exercise ^C	<p>Prime 10 settimane di <i>standard of care</i> (dolore, infiammazione, ROM, forza muscolatura, equilibrio monopodalico, transizione ad esercizi funzionali, programma di agilità)</p> <p>Tra la 10^a-18^a settimana: 5 <i>sets</i> di 10 ripetizioni monopodaliche alla <i>Leg-press</i>, con 2 min di riposo tra i <i>sets</i>.</p> <p>FASE CONCENTRICA – Spinta (70% di 1RM). FASE ECCENTRICA – Ritorno (20% di 1RM). 1RM aggiornata settimanalmente in base ai cambiamenti di forza.</p>
Eccentric exercise ^D	<p>Prime 10 settimane di <i>standard of care</i> (dolore, infiammazione, ROM, forza muscolatura, equilibrio monopodalico, transizione ad esercizi funzionali, programma di agilità)</p> <p>Tra la 10^a-18^a settimana: 5 <i>sets</i> di 10 ripetizioni monopodaliche alla <i>Leg-press</i>, con 2 min di riposo tra i <i>sets</i>.</p> <p>FASE CONCENTRICA – Spinta (20% di 1RM). FASE ECCENTRICA – Ritorno (70% di 1RM). 1RM aggiornata settimanalmente in base ai cambiamenti di forza.</p>
Exercise ^E	<p>I pazienti eseguono 4 visite in 2 settimane. Ogni visita consiste nell'esecuzione di esercizi di rinforzo del quadricipite (<i>Quadriciceps sets</i>, <i>Straight leg raises</i> + <i>quadriciceps sets</i>, <i>squats</i> a muro, <i>quarter-squats</i>).</p> <p>Ad ogni visita il numero di ripetizioni viene alzato a tolleranza fino ad un totale di 30 ripetizioni per esercizio.</p> <p>I pazienti vengono istruiti ad eseguire gli esercizi quotidianamente con una checklist per assicurare aderenza al trattamento.</p>
TENS ^F	<p>Fatta in concomitanza con “<i>Exercise^E</i>”.</p> <p>I pazienti devono portare l'intensità al massimo tollerabile.</p>
Crioterapia ^G	<p>Consiste in due sacchi di 1.5L di ghiaccio da posizionare anteriormente e posteriormente al ginocchio per 20 min, ai quali segue il protocollo “<i>Exercise^E</i>”</p>

Tabella III	Tipi di intervento (continua)
<i>Gruppo di studio</i>	<i>Intervento</i>
Motor Imagery Practice Group ^J	Oltre alla riabilitazione <i>standard of care</i> che esegue anche il secondo gruppo di studio (ROM, forza muscolatura ginocchio e anca, <i>stretching</i> , ADL), ai pazienti viene chiesto di immaginare una contrazione isometrica massimale (MVIC) del quadricipite della gamba operata, eseguendo 2 <i>set</i> da 25 ripetizioni (durata di 5s) con 2 min di riposo tra i <i>sets</i> , per 2 settimane. Nelle settimane 3 e 4 vengono aggiunti 10 ripetizioni rispettivamente. Viene chiesto di prendere una pausa dagli esercizi di 2gg ogni 5gg.
Gruppo Esercizio ^K	2-3 v/sett x 6 settimane (minimo 12 trattamenti). Gli esercizi si focalizzavano sul quadricipite, ma anche <i>hamstrings</i> , tricipite surale, adduttori e flessori d'anca. In partenza 2 <i>sets</i> da 10 ripetizioni, poi progressione a 3 <i>sets</i> . Il peso veniva aumentato mantenendo le 10 ripetizioni come target massimo.
NMES Group ^L	Accanto alla riabilitazione <i>standard of care</i> (ROM, <i>stretching</i> /flessibilità, rinforzo, <i>training</i> del passo, ADL e scale), viene cominciato il protocollo NMES (15 ripetizioni per sessione, 2 v/giorno per 6 settimane): al paziente viene chiesto di rilassare la muscolatura durante la contrazione indotta, con l'intensità portata al massimo sopportabile.
Transcranial Magnetic Stimulation ^M	Viene erogato uno stimolo TMS monofasico del 60%, posizionando il macchinario a livello del cranio controlaterale al lato del quadricipite da testare, con direzione postero-anteriore. La TMS viene applicata durante MCV o durante rilassamento
Cross education Group ^N	Ad ogni sessione di trattamento (2v/sett) nelle prime 12 settimane post-ACLR, oltre al protocollo <i>standard of care</i> , eseguito anche dall'altro gruppo di studio, il gruppo sperimentale eseguiva <i>Leg-press</i> e <i>Leg-extension</i> con l'arto inferiore non operato, concentrandosi sull'attività concentrica. Su entrambi i macchinari venivano eseguiti 3 <i>sets</i> da 8-12 ripetizioni ed un massimo di 2 min di riposo tra i <i>sets</i> . C'era un graduale aumento di resistenza per fornire lo stimolo adeguato.

Riepilogando brevemente, l'esercizio risulta essere l'intervento più adottato dagli autori^{(36),(30),(34),(35),(32)}, con un chiaro focus sul rinforzo del quadricipite, anche se con leggere variazioni di protocollo tra i vari studi: nello studio di Curran et al.⁽³⁵⁾, ad esempio, viene eseguito un protocollo di esercizio eccentrico alla *Leg press* volto al rinforzo del quadricipite; allo stesso modo anche il protocollo di Stimolazione Elettrica NeuroMuscolare (NMES), utilizzato nello studio di Stevens-Lapsley et al.⁽³²⁾, punta a rinforzare il quadricipite, ma in maniera passiva.

Per quanto riguarda gli altri interventi siamo di fronte ad un quadro più eterogeneo, dal quale spiccano i protocolli di *Motor Imagery Practice*^J, nel quale al paziente viene chiesto di immaginare una contrazione isometrica massimale volontaria (MVIC) del quadricipite dell'arto operato; *Transcranial Magnetic Stimulation*^M applicata durante contrazione volontaria massimale (MVC) o durante riposo (Relax) nello studio di Urbach et al.⁽²⁹⁾; infine, il protocollo di *Cross Education*^O, nel quale i pazienti allenano e rinforzano anche il quadricipite dell'arto non operato.

3.3 Rischio di bias negli studi

La valutazione della qualità metodologica degli studi è riportata in Tabella IV. L'utilizzo della CASP Checklist comporta l'assenza di una valutazione numerica per i singoli studi. Analizzando gli item della *checklist*, tutti gli studi hanno una domanda di ricerca ben focalizzata ed un obiettivo chiaro, così come tutti presentano randomizzazione. Per quanto riguarda il *follow-up*, solamente due studi^{(30),(29)} presentano un'aderenza del 100% durante tutta la durata della sperimentazione.

La cecità viene riportata in tutti gli studi, ma non è omogenea la scelta di rendere ciechi pazienti, fisioterapisti e valutatori all'interno dei singoli studi, ricordando come sia difficile in ambito fisioterapico la segretezza riguardo il trattamento.

Per quanto concerne l'uniformità delle caratteristiche dei gruppi di studio, riportiamo differenze nei gruppi dello studio di Zult et al.⁽³³⁾ nel numero di femmine (otto in più nel gruppo di controllo) che potrebbe essere indicatore di *bias*; al contrario lo studio di Curran et al.⁽³⁵⁾ dichiara una differenza statisticamente significativa nell'età del gruppo *Eccentric Exercise*^D, risultato più vecchio degli altri, ma che la risposta al *Blood Flow Restriction Training* (BFRT) non sia dipendente da questa variabile.

Proseguendo nell'analisi, in tre studi^{(31),(32),(33)} il trattamento somministrato ai due gruppi non è stato uniforme. I risultati sono invece presentati in maniera completa in tutti gli studi ad eccezione dello studio di Urbach et al.⁽²⁹⁾, unico caso in cui è assente anche la precisione della stima. La determinazione di benefici maggiori dei rischi non è stata possibile per sei degli otto studi inclusi. I risultati sono applicabili ai pazienti in sette casi su otto: con eccezione lo studio di Urbach et al.⁽²⁹⁾.

Quest'ultimo, inoltre, non apporta valore maggiore rispetto a cure già esistenti insieme ad altri tre studi^{(35),(30),(33)}.

Tabella IV Valutazione della qualità metodologica degli studi con la <i>CASP Checklist</i>											
Studio (anno)	Sezione A			Sezione B			Sezione C			Sezione D	
	1	2	3	4 a, b, c	5	6	7	8	9	10	11
<i>Bade et al. (2017)</i> ⁽³⁴⁾	Yes	Yes	No	a) Yes b) No c) Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<i>Curran et al. (2020)</i> ⁽³⁵⁾	Yes	Yes	No	a) No b) No c) No	Yes	Yes	Yes	Yes	Can't tell	Yes	No
<i>Hart et al. (2012)</i> ⁽³⁰⁾	Yes	Yes	Yes	a) No b) No c) Yes	Yes	Can't tell	Yes	Yes	Can't tell	Yes	No
<i>Paravlic et al. (2020)</i> ⁽³¹⁾	Yes	Yes	No	a) No b) Yes c) No	Yes	No	Yes	Yes	Can't tell	Yes	Yes
<i>Pettersson et al. (2009)</i> ⁽³⁶⁾	Yes	Yes	No	a) No b) No c) Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Can't tell	Yes	Yes
<i>Stevens-Lapsley et al. (2012)</i> ⁽³²⁾	Yes	Yes	No	a) No b) No c) No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<i>Urbach et al. (2005)</i> ⁽²⁹⁾	Yes	Yes	Yes	a) Can't tell b) Yes c) Can't tell	Yes	Yes	No	No	Can't tell	No	No
<i>Zult et al. (2018)</i> ⁽³³⁾	Yes	Yes	No	a) No b) No c) Yes	No	No	Yes	Yes	Can't tell	Yes	No

1. Lo studio ha una domanda di ricerca chiaramente focalizzata? 2. L'assegnazione è stata randomizzata? 3. Tutti i partecipanti inclusi nello studio sono stati considerati alla sua conclusione? 4a. I partecipanti erano ciechi? 4b. I fisioterapisti erano ciechi? 4c. I valutatori erano ciechi? 5. I gruppi di studio erano simili all'inizio del RCT? 6. Tutti i gruppi di studio hanno ricevuto lo stesso livello di attenzione/cura? 7. Gli effetti dell'intervento sono stati riportati in modo completo? 8. La precisione della stima (e.g. Intervallo di confidenza) era riportata? 9. I benefici superano i rischi e/o i costi? 10. I risultati possono essere applicati alla tua popolazione/nel tuo contesto? 11. L'intervento sperimentale avrebbe un valore maggiore per le persone che hai in cura rispetto a qualsiasi intervento esistente?

3.4 Risultati dei singoli studi

Lo studio di Bade⁽³⁴⁾ non riporta differenze statisticamente significative nell'attivazione quadricipitale tra i due gruppi sperimentali (*High-Intensity Intervention*^A e *Low-Intensity Intervention*^B) fra le misurazioni alla *baseline* e ai 3 mesi post-chirurgia ($p > 0.05$). L'attivazione del quadricipite ritorna ai livelli pre-intervento in un mese ($p > 0.05$) in entrambi i gruppi di studio, mentre dopo 12 mesi si nota un miglioramento di attivazione rispetto alle misure di *baseline* ($p < 0.05$).

Nello studio di Curran⁽³⁵⁾ non vengono riscontrate differenze significative tra i gruppi sperimentali nella misurazione del CAR pre-operazione e post-trattamento ($p = 0.67$). Viene inoltre notato un *effect size* di tipo moderato per il trattamento con BFR nel valore del CAR da pre-operazione al ritorno all'attività (RTA); tuttavia l'intervallo di confidenza interseca lo zero, suggerendo che l'effetto non sia significativo.

Per quanto riguarda lo studio di Hart⁽³⁰⁾, dopo la prima sessione di esercizio non si evidenziavano differenze statisticamente significative tra i gruppi sperimentali nella misura del CAR ($p = 0.30$); la stessa situazione si ripete anche dopo le due settimane di terapia ($p = 0.94$), ma i miglioramenti risultano statisticamente significativi se comparati alle misure di *baseline*.

Lo studio di Paravlic⁽³¹⁾ rileva un'attivazione quadricipitale significativamente più bassa nel gruppo di controllo confrontando le misurazioni pre- e post-chirurgia ($p = 0.036$). In analisi *post-hoc* viene poi constatato come il gruppo sperimentale (*Motor Imagery Practice Group*^L) mantenga livelli di attivazione quadricipitale preoperatori ($p = 0.246$); e ci siano di conseguenza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p = 0.047$).

Nello studio di Petterson et al.⁽³⁶⁾ non si evidenziano differenze statisticamente significative tra i gruppi sperimentali a 3 o 12 mesi ($p > 0.08$); tuttavia entrambi i gruppi migliorano significativamente l'attivazione quadricipitale confrontando le misurazioni *baseline*-3 mesi e 3-12 mesi ($p < 0.001$).

Considerando lo studio di Stevens-Lapsley⁽³²⁾ l'attivazione del quadricipite tende ad essere maggiore nel *NMES Group*^L ($p = 0.09$) alla visita delle 3,5 settimane, mentre si attenua la differenza con il gruppo controllo alle visite successive.

Per quanto riguarda lo studio di Urbach⁽²⁹⁾, l'attivazione volontaria è leggermente più alta combinando *Transcranial Magnetic Stimulation*^M e *Maximal Voluntary Contraction* (MVC)

rispetto alla combinazione con il rilassamento (*Relax*), ciononostante non c'è significatività statistica ($p = 0.188$).

Infine, Zult et al.⁽³³⁾ osservano una differenza tra gruppo sperimentale e controllo ($p = 0.004$) nel Central Activation Ratio. I test condotti *post-hoc* mostrano una diminuzione del 6% nel CAR tra pre-operazione e 12 settimane nel gruppo sperimentale, rispetto ad un gruppo controllo che si mantiene sugli stessi valori ($p = 0.023$).

3.5 Sintesi dei risultati

Raggruppando gli studi che confrontano, su pazienti con AMI, interventi sperimentali e *standard-of-care*, soltanto lo studio di Paravlic et al.⁽³¹⁾ rileva attivazioni quadricipitali significativamente più alte nel *Motor Imagery Practice Group^J*, che mantiene di fatto la percentuale di attivazione pre-operatoria, cosa che non riesce al gruppo controllo. Gli altri due studi^{(32),(33)} non rilevano miglioramenti statisticamente significativi nei rispettivi gruppi sperimentali (*NMES Group^L* e *Cross Education Group^O*). Particolare è il secondo caso⁽³³⁾, in cui non solo non c'è miglioramento nel gruppo sperimentale, ma esso presenta valori di attivazione quadricipitale significativamente più bassi del gruppo controllo.

Con riferimento agli studi in cui non era presente un gruppo che eseguisse placebo, *sham* o *standard-of-care*, Hart et al.⁽³⁰⁾ non registrano differenze significative confrontando i gruppi di studio (*Exercise^E*; *Exercise^E + TENS^F*; *Exercise^E + Crioterapia^G*), ma c'è significatività statistica nel miglioramento dell'attivazione muscolare dalla *baseline* alle misurazioni dopo 2 settimane.

Risultati simili per Petterson et al.⁽³⁶⁾, che accertano miglioramenti significativi in entrambi i gruppi di studio (Gruppo Esercizio^K con o senza NMES) se confrontati alla *baseline*, ma non individuano differenze significative tra i gruppi sperimentali.

Nei restanti tre studi, Bade et al.⁽³⁴⁾ non riportano differenze statisticamente significative tra gli interventi *High-Intensity^A* e *Low-Intensity^B* (seppur anche qui ci sia un miglioramento rispetto alla *baseline*); assenza di significatività statistica anche per i risultati dello studio di Curran⁽³⁵⁾, dove si analizzano *Concentric Exercise^C*, *Eccentric Exercise^D* da soli o la loro combinazione con BFRT; infine, Urbach e collaboratori⁽²⁹⁾ non colgono differenze nel combinare *Transcranial Magnetical Stimulation^M* a MVC o rilassamento.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

4.1 Interpretazione dei risultati

La seguente revisione aveva lo scopo di valutare l'efficacia degli interventi fisioterapici che affrontano l'AMI quadricipitale. Non tutti gli interventi hanno prodotto risultati statisticamente significativi. Occorre fare una distinzione tra gli studi che confrontano su pazienti con AMI interventi sperimentali e *standard-of-care* con quelli che confrontano diverse tipologie di trattamento senza un confronto con un gruppo che esegua placebo, *sham* o *standard-of-care*.

Nel primo caso, l'unico gruppo sperimentale che raggiunge risultati significativamente migliori del proprio controllo è il *Motor Imagery Practice Group*^J dello studio di Paravlic⁽³¹⁾. I restanti due studi non hanno gli stessi esiti (*Cross Education Group*^O e *NMES Group*^L). Relativamente al trattamento con NMES occorre sottolineare che negli ultimi anni c'è evidenza (Hauger et al.⁽³⁷⁾) a suo favore nel primissimo periodo post-chirurgico, al fine di incrementare i livelli di forza quadricipitale; in questo modo si può combattere l'atrofia muscolare che potrebbe instaurarsi a causa dell'intervento chirurgico. Infatti, anche lo studio di Stevens-Lapley⁽³²⁾ incluso nella revisione, sebbene la popolazione non sia operata al Crociato, ottiene risultati simili in termini di forza muscolare, attenuando la perdita di forza nelle prime 3,5 settimane. Tuttavia, questi dati non si dimostrano altrettanto significativi per quanto riguarda l'attivazione volontaria.

Il *Cross Education Group*^O reclutato da Zult⁽³³⁾ non si è dimostrato in grado di attenuare la perdita di attivazione dei pazienti, anzi, il CAR è addirittura peggiorato. Proprio l'autore, nel suo studio, ha provato a dare una spiegazione al fenomeno: le aree motorie e somatosensoriali che subiscono alterazioni neurofisiologiche a seguito di un ACLr sono le stesse che giocherebbero un ruolo chiave nel *Cross-Education*. Questo trova conferma analizzando uno studio di Lepley⁽³⁸⁾: esso aveva ottenuto risultati incoraggianti riguardo l'attivazione volontaria dopo il trattamento di *Cross-Education*, ma reclutava solamente pazienti sani (che avevano perciò aree corticali integre).

Per quanto riguarda gli altri studi, tutti gli interventi dello studio di Hart⁽³⁰⁾ (*Exercise*^E; *Exercise*^E + TENS^F; *Exercise*^E + Crioterapia^G) migliorano significativamente l'attivazione dalle misure di *baseline* a quelle prese dopo 2 settimane.

Tuttavia, l'aggiunta delle cosiddette *modalities* (ovvero la TENS e la crioterapia) all'esercizio non ha incrementato ulteriormente i valori di attivazione come ci si aspettava. La letteratura è, però, conforme nel dire che le modalità disinibitorie (soprattutto la crioterapia) vadano a migliorare l'attivazione volontaria; lo dimostra, ad esempio, lo studio di Pietrosimone⁽³⁹⁾, dove sia crioterapia che TENS avevano dato miglioramenti immediati in pazienti con osteoartrosi. Un articolo di Hart⁽⁴⁰⁾, invece, si focalizza solo sul ghiaccio: qui l'esercizio, preceduto da 20 minuti di crioterapia, è significativamente più efficace dei due trattamenti (solo esercizio o solo crioterapia) presi singolarmente. La crioterapia si è, infine, dimostrata utile anche negli articoli di Hopkins⁽⁴¹⁾ e Rice⁽⁷⁾, seppure questi due analizzino pazienti sani con una soluzione salina iniettata nel ginocchio. Tuttavia, gli studi appena elencati reclutavano un piccolo numero di pazienti (non più di 35), saranno necessari Studi Randomizzati Controllati di alta qualità per determinare effettivamente l'efficacia delle terapie disinibitorie.

Una costante degli studi senza un gruppo che esegua *standard-of-care* è l'esercizio: esso è presente in quattro studi^{(34),(35),(30),(36)} su cinque; il Gruppo Esercizio^K di Petterson⁽³⁶⁾ segue l'andamento dello studio di Hart⁽³⁰⁾ precedentemente descritto: vi è cioè miglioramento rispetto alle misure di *baseline*, ma non c'è differenza significativa tra i gruppi. Differenza che non si manifesta nemmeno tra il gruppo di *High-Intensity*^A e *Low-Intensity*^B di Bade⁽³⁴⁾ e le diverse combinazioni di allenamento dello studio di Curran⁽³⁵⁾. Sono diverse, in letteratura, le dimostrazioni che l'inclusione dell'esercizio nella riabilitazione porti a miglioramenti significativi nell'attivazione quadricipitale: sia con esercizi tradizionali a resistenza progressiva (Kuenze et al.⁽⁴²⁾), sia esercizi in cui ci si focalizzi dapprima sull'affaticare il comparto flessorio per poi avere migliore attivazione su quello estensorio (Lowe et al.⁽⁴³⁾). Infine, sempre più studi (Lepley et al.⁽³⁸⁾, Gerber et al.⁽⁴⁴⁾) propongono l'esercizio eccentrico come modalità migliore da adottare nel primissimo periodo post-chirurgico (3 settimane), garantendo che non ci siano rischi.

In due gruppi dello studio di Curran⁽³⁵⁾ viene accompagnato all'esercizio la *Blood Flow Restriction Therapy* (BFRT): nelle aspettative degli autori essa avrebbe dovuto incrementare ulteriormente l'attivazione quadricipitale (un po' come erano le aspettative di Hart et al.⁽³⁰⁾ sulle modalità disinibitorie), ciò era supportato dai risultati incoraggianti di Ohta⁽⁴⁵⁾ e Takarada⁽⁴⁶⁾. Tuttavia, i risultati dello studio di Curran dimostrano un'assenza

di miglioramenti funzionali con l'aggiunta del BFRT all'esercizio. La spiegazione, secondo l'autore, può risiedere nel grado di occlusione adottato nei singoli studi, nella durata dell'applicazione del BFRT o nel numero di sessioni effettuate. Non è infatti ancora noto un valore ideale per questi parametri: saranno necessari ulteriori studi per chiarirlo.

Proseguendo nell'analisi, la letteratura si trova in linea con i risultati ottenuti da Urbach et al.⁽²⁹⁾ nel loro studio riguardante la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS): l'assenza di significatività statistica del trattamento con TMS trova riscontro anche in uno studio di Gibbons⁽⁴⁷⁾, dove non sono state colte differenze tra il trattamento della debolezza quadricipitale con TMS o l'assenza di trattamento. Ciononostante, entrambi gli studi dichiarano come la TMS acquisisca maggiore efficacia se associata ad una contrazione massimale (MVIC); inoltre, sia nell'uno che nell'altro troviamo tendenze di miglioramento dell'attivazione immediatamente dopo la stimolazione, ma che si perdono nel breve periodo.

4.2 Tecniche emerse recentemente non incluse in questa revisione

Tanti sono i trattamenti che si stanno sperimentando in letteratura per provare a contrastare l'AMI, alcuni sembrerebbero davvero efficaci: è il caso del biofeedback pressorio e delle tecniche vibratorie.

Il biofeedback pressorio è stato descritto da Achens et al. in uno studio molto recente⁽⁴⁸⁾, qui i pazienti aggiungevano alla loro riabilitazione una serie di contrazioni isometriche quadricipitali con il dispositivo di biofeedback a pressione (una sorta di sfigmomanometro) posizionato sotto al ginocchio, mentre l'indicatore di pressione veniva tenuto in mano dal paziente per avere un feedback visivo.

Questo metodo aiuta il paziente a quantificare lo sforzo quadricipitale ed aggiustare di conseguenza il livello di contrazione; in più, il feedback visivo può bersagliare gli strati corticali responsabili della generazione di forza. Lo studio ha infatti dimostrato come l'aggiunta di questo semplice esercizio di attivazione quadricipitale renda più efficace la riabilitazione nella fase acuta.

La vibrazione, invece, sembra avere la capacità di aumentare la funzione quadricipitale a seguito di una ACLr⁽⁴⁹⁾. In letteratura si è insistito molto sulla *Whole Body Vibration* (WBV), ma negli ultimi tempi sta acquisendo valore la *Local Muscle Vibration* (LMV): Yu et al.⁽⁵⁰⁾ sono stati tra i primi, sperimentando 10 minuti di vibrazione locale sugli *hamstrings* in

modo da causare affaticamento. I risultati sono stati incoraggianti, poiché il CAR quadricipitale è aumentato significativamente nel gruppo sperimentale e non in quello di controllo. Tuttavia, i pochi pazienti reclutati e l'unica sessione di trattamento di cui consisteva lo studio portano a concludere che saranno necessarie ulteriori sperimentazioni.

4.3 Limiti della revisione

Trattandosi di una tesi di Laurea, l'autore aveva un'esperienza decisamente limitata in ambito di ricerca, egli è comunque stato supervisionato da un operatore esperto. Medesimo è il motivo per cui non è stato redatto e successivamente registrato un protocollo. Un terzo limite di questa revisione è l'assenza di affidabilità inter- ed intra-operatore: il processo di ricerca, selezione e valutazione degli studi è stato effettuato da un solo operatore, senza ripeterlo nel tempo.

Ulteriore limitazione è l'aver eseguito una sintesi dei risultati dal solo punto di vista narrativo, senza una valutazione qualitativa delle evidenze, come, ad esempio, con il metodo GRADE.

4.4 Conclusioni

Diversi trattamenti fisioterapici inclusi nella revisione sono risultati efficaci nel miglioramento dell'attivazione volontaria del quadricipite in pazienti operati al ginocchio; seppur alcuni interventi si siano dimostrati più validi di altri (su tutti la *Motor Imagery* e l'esercizio attivo associato o meno alle terapie disinibitorie), non si può escludere che anche gli altri trattamenti possano essere vantaggiosi, dato che in letteratura sono presenti studi con risultati significativi; in riferimento a ciò, il confronto tra diverse tipologie di intervento senza un confronto con placebo, *sham* o *standard-of-care* potrebbe aver influito nel non produrre risultati significativi. Inoltre, tutti gli studi inclusi in questa revisione reclutavano una popolazione che avesse subito un intervento chirurgico, proprio per riprodurre le condizioni reali; di conseguenza sono stati esclusi diversi studi con risultati incoraggianti, ma nei quali l'AMI era stata indotta artificialmente. Saranno pertanto necessarie ulteriori ricerche che reclutino popolazioni più ampie e contrappongano ai gruppi sperimentali un gruppo di controllo per avere maggiori indicazioni rispetto al trattamento migliore.

BIBLIOGRAFIA

1. Hopkins JT, Ingersoll CD. Arthrogenic Muscle inhibition: A Limiting Factor in Joint Rehabilitation. *J Sport Rehabil.* maggio 2000;9(2):135–59.
2. Shakespeare DT, Stokes M, Sherman KP, Young A. Reflex inhibition of the quadriceps after meniscectomy: lack of association with pain. *Clin Physiol Oxf Engl.* aprile 1985;5(2):137–44.
3. Snyder-Mackler L, De Luca PF, Williams PR, Eastlack ME, Bartolozzi AR. Reflex inhibition of the quadriceps femoris muscle after injury or reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am.* aprile 1994;76(4):555–60.
4. Urbach D, Nebelung W, Becker R, Awiszus F. Effects of reconstruction of the anterior cruciate ligament on voluntary activation of quadriceps femoris a prospective twitch interpolation study. *J Bone Joint Surg Br.* novembre 2001;83(8):1104–10.
5. Rice DA. Quadriceps Arthrogenic Muscle Inhibition: Neurophysiological Mechanisms and Possible Therapeutic Interventions [Internet]. Auckland University of Technology; 2012 [citato 11 settembre 2024]. Disponibile su: <https://hdl.handle.net/10292/7199>
6. Zimny ML, Wink CS. Neuroreceptors in the tissues of the knee joint. *J Electromyogr Kinesiol.* 1 settembre 1991;1(3):148–57.
7. Rice D, McNair PJ, Dalbeth N. Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. *Arthritis Rheum.* 15 gennaio 2009;61(1):78–83.
8. Deandrade JR, Grant C, Dixon AS. JOINT DISTENSION AND REFLEX MUSCLE INHIBITION IN THE KNEE. *J Bone Joint Surg Am.* marzo 1965;47:313–22.
9. Hopkins JT, Ingersoll CD, Krause BA, Edwards JE, Cordova ML. Effect of knee joint effusion on quadriceps and soleus motoneuron pool excitability. *Med Sci Sports Exerc.* gennaio 2001;33(1):123–6.
10. Hurley MV. The effects of joint damage on muscle function, proprioception and rehabilitation. *Man Ther.* febbraio 1997;2(1):11–7.
11. Lundberg A, Malmgren K, Schomburg ED. Role of joint afferents in motor control exemplified by effects on reflex pathways from Ib afferents. *J Physiol.* novembre 1978;284:327–43.
12. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum.* dicembre 2010;40(3):250–66.
13. Neugebauer V, Schaible HG. Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *J Neurophysiol.* luglio 1990;64(1):299–311.

14. Ferrell WR, Wood L, Baxendale RH. The effect of acute joint inflammation on flexion reflex excitability in the decerebrate, low-spinal cat. *Q J Exp Physiol Camb Engl.* gennaio 1988;73(1):95–102.
15. Konishi Y, Yoshii R, Ingersoll CD. Gamma Loop Dysfunction as a Possible Neurophysiological Mechanism of Arthroгенic Muscle Inhibition: A Narrative Review of the Literature. *J Sport Rehabil.* 1 agosto 2022;31(6):736–41.
16. Konishi Y, Fukubayashi T, Takeshita D. Possible mechanism of quadriceps femoris weakness in patients with ruptured anterior cruciate ligament. *Med Sci Sports Exerc.* settembre 2002;34(9):1414–8.
17. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Franceschi F, Fabbriciani C, Tonali P. Clinical and neurophysiological abnormalities before and after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee. *Acta Neurol Scand.* maggio 1999;99(5):303–7.
18. An YW, DiTrani Lobacz A, Lehmann T, Baumeister J, Rose WC, Higginson JS, et al. Neuroplastic changes in anterior cruciate ligament reconstruction patients from neuromechanical decoupling. *Scand J Med Sci Sports.* febbraio 2019;29(2):251–8.
19. Lepley AS, Lepley LK. Mechanisms of Arthroгенic Muscle Inhibition: Journal of Sport Rehabilitation. *J Sport Rehabil.* agosto 2022;31(6):707–16.
20. Zarzycki R, Morton SM, Charalambous CC, Marmon A, Snyder-Mackler L. Corticospinal and intracortical excitability differ between athletes early after ACLR and matched controls. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* novembre 2018;36(11):2941–8.
21. Luc-Harkey BA, Harkey MS, Pamukoff DN, Kim RH, Royal TK, Blackburn JT, et al. Greater intracortical inhibition associates with lower quadriceps voluntary activation in individuals with ACL reconstruction. *Exp Brain Res.* aprile 2017;235(4):1129–37.
22. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA. The Hoffmann Reflex: Methodologic Considerations and Applications for Use in Sports Medicine and Athletic Training Research. *J Athl Train.* 2004;39(3):268–77.
23. Zarkou A, Stackhouse S, Binder-Macleod SA, Lee SCK. Comparison of Techniques to Determine Human Skeletal Muscle Voluntary Activation. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol.* ottobre 2017;36:8–15.
24. Krishnan C, Williams GN. Quantification method affects estimates of voluntary quadriceps activation. *Muscle Nerve.* giugno 2010;41(6):868–74.
25. Bampouras TM, Reeves ND, Baltzopoulos V, Maganaris CN. Muscle activation assessment: effects of method, stimulus number, and joint angle. *Muscle Nerve.* dicembre 2006;34(6):740–6.

26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 29 marzo 2021;372:n71.
27. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 marzo 2021;372:n160.
28. Baglioni C, Battagliese G, Berenci E, Cardi V, Carlucci S, Luppino OI, et al. Il Critical Appraisal Skills Programme (CASP): pratica della medicina evidence-based.
29. Urbach D, Berth A, Awiszus F. Effect of transcranial magnetic stimulation on voluntary activation in patients with quadriceps weakness. *Muscle Nerve*. agosto 2005;32(2):164–9.
30. Hart JM, Kuenze CM, Pietrosimone BG, Ingersoll CD. Quadriceps function in anterior cruciate ligament-deficient knees exercising with transcutaneous electrical nerve stimulation and cryotherapy: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. novembre 2012;26(11):974–81.
31. Paravlic AH, Maffulli N, Kovač S, Pisot R. Home-based motor imagery intervention improves functional performance following total knee arthroplasty in the short term: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg*. 2 ottobre 2020;15(1):451.
32. Stevens-Lapsley JE, Balter JE, Wolfe P, Eckhoff DG, Kohrt WM. Early neuromuscular electrical stimulation to improve quadriceps muscle strength after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. febbraio 2012;92(2):210–26.
33. Zult T, Gokeler A, van Raay JJAM, Brouwer RW, Zijdewind I, Farthing JP, et al. Cross-education does not accelerate the rehabilitation of neuromuscular functions after ACL reconstruction: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Appl Physiol*. agosto 2018;118(8):1609–23.
34. Bade MJ, Struessel T, Dayton M, Foran J, Kim RH, Miner T, et al. Early High-Intensity Versus Low-Intensity Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res*. settembre 2017;69(9):1360–8.
35. Curran MT, Bedi A, Mendias CL, Wojtys EM, Kujawa MV, Palmieri-Smith RM. Blood Flow Restriction Training Applied With High-Intensity Exercise Does Not Improve Quadriceps Muscle Function After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. marzo 2020;48(4):825–37.
36. Petterson SC, Mizner RL, Stevens JE, Rasis L, Bodenstab A, Newcomb W, et al. Improved function from progressive strengthening interventions after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial with an imbedded prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 15 febbraio 2009;61(2):174–83.

37. Hauger AV, Reiman MP, Bjordal JM, Sheets C, Ledbetter L, Goode AP. Neuromuscular electrical stimulation is effective in strengthening the quadriceps muscle after anterior cruciate ligament surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. febbraio 2018;26(2):399–410.
38. Lopley LK, Palmieri-Smith RM. Cross-education strength and activation after eccentric exercise. *J Athl Train*. 2014;49(5):582–9.
39. Pietrosimone BG, Hart JM, Saliba SA, Hertel J, Ingersoll CD. Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and focal knee joint cooling on quadriceps activation. *Med Sci Sports Exerc*. giugno 2009;41(6):1175–81.
40. Hart JM, Kuenze CM, Diduch DR, Ingersoll CD. Quadriceps muscle function after rehabilitation with cryotherapy in patients with anterior cruciate ligament reconstruction. *J Athl Train*. 2014;49(6):733–9.
41. Hopkins J, Ingersoll CD, Edwards J, Klootwyk TE. Cryotherapy and Transcutaneous Electric Neuromuscular Stimulation Decrease Arthrogenic Muscle Inhibition of the Vastus Medialis After Knee Joint Effusion. *J Athl Train*. marzo 2002;37(1):25–31.
42. Kuenze C, Eltoukhy M, Kelly A, Kim CY. Impact of quadriceps strengthening on response to fatiguing exercise following ACL reconstruction. *J Sci Med Sport*. gennaio 2017;20(1):6–11.
43. Lowe T, Dong XN. The Use of Hamstring Fatigue to Reduce Quadriceps Inhibition After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Percept Mot Skills*. febbraio 2018;125(1):81–92.
44. Gerber JP, Marcus RL, Dibble LE, Greis PE, Burks RT, LaStayo PC. Effects of early progressive eccentric exercise on muscle structure after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. marzo 2007;89(3):559–70.
45. Ohta H, Kurosawa H, Ikeda H, Iwase Y, Satou N, Nakamura S. Low-load resistance muscular training with moderate restriction of blood flow after anterior cruciate ligament reconstruction. *Acta Orthop Scand*. febbraio 2003;74(1):62–8.
46. Takarada Y, Takazawa H, Ishii N. Applications of vascular occlusion diminish disuse atrophy of knee extensor muscles. *Med Sci Sports Exerc*. dicembre 2000;32(12):2035–9.
47. Gibbons CE, Pietrosimone BG, Hart JM, Saliba SA, Ingersoll CD. Transcranial magnetic stimulation and volitional quadriceps activation. *J Athl Train*. 2010;45(6):570–9.
48. Achens JT, Victor VSR, Joseph JK. Early Activation of Quadriceps With Pressure Biofeedback for the Prevention of Arthrogenic Muscle Inhibition Following Lower Limb

Orthopedic Surgeries: A Proof of Concept Clinical Trial. *J Chiropr Med.* dicembre 2022;21(4):296–304.

49. Pietrosimone B, Lepley AS, Kuenze C, Harkey MS, Hart JM, Blackburn JT, et al. Arthrogenic Muscle Inhibition Following Anterior Cruciate Ligament Injury. *J Sport Rehabil.* 1 agosto 2022;31(6):694–706.
50. Yu S, Lowe T, Griffin L, Dong XN. Single bout of vibration-induced hamstrings fatigue reduces quadriceps inhibition and coactivation of knee muscles after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol.* dicembre 2020;55:102464.