



Università degli Studi di Cagliari

**DOTTORATO DI RICERCA  
IN BIOLOGIA E BIOCHIMICA DELL'UOMO E DELL'AMBIENTE**

Ciclo XXVII

**VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI  
DELL' ESERCIZIO FISICO ADATTATO  
SULLA CAPACITÀ FISICA  
E SULLA REGOLAZIONE CARDIOCIRCOLATORIA  
IN PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA**

Settore scientifico disciplinare di afferenza

**M-EDF/02 METODI E DIDATTICHE DELLE ATTIVITÀ SPORTIVE**

Presentata da:

Dott.ssa Maura Marcelli

Coordinatore Dottorato:

Prof. Emanuele Sanna

Relatore:

Prof. Antonio Crisafulli

Esame finale Anno Accademico 2013 – 2014



## LEGENDA

Frequenza cardiaca (HR)

Pressione arteriosa (BP)

Pressione sistolica (SBP)

Pressione diastolica (DBP)

Pressione arteriosa media (MBP)

Gittata sistolica (SV)

Portata cardiaca (CO)

Resistenze vascolari periferiche (SVR)

Tempo di pre-eiezione ventricolare (PEP)

Tempo di eiezione ventricolare (VET)

Tempo diastolico (DT)

Velocità media di riempimento diastolico ventricolare (VFR)

Massimo consumo di ossigeno ( $VO_{2max}$ )

Massimo carico di lavoro ( $W_{max}$ )

Consumo di ossigeno alla soglia anaerobica ( $VO_{AT}$ )

Carico di lavoro alla soglia anaerobica ( $W_{AT}$ )

Massima produzione di anidride carbonica ( $CO_{2max}$ )

Ventilazione massima ( $V_{e,max}$ )

Polso di ossigeno ( $O_2P$ )

Post-exercise muscle ischemia (PEMI)

Control Recovery Session (CER)

Test cardiopolmonare (CPX)

Modified fatigue impact scale (MFIS)

Berg balance scale (BBS)

Timed up and go (TUG)

Six minutes walking test (6MWT)

# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	4
Sclerosi Multipla: caratteristiche generali .....	4
Epidemiologia .....	5
Caratteristiche cliniche .....	6
Decorso .....	9
Evidenze scientifiche sugli effetti dell'attività fisica nei pazienti con SM .....	11
Endurance training (ET) .....	15
Resistance training (RT) .....	16
Combined training (CT) .....	17
Benefici dell'attività motoria nella SM .....	18
Controllo circolatorio durante esercizio fisico .....	19
Scopo dello studio .....	25
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	26
Partecipanti .....	26
Disegno sperimentale .....	27
Batteria di test somministrati .....	27
Programma d'intervento motorio .....	32
Componenti del programma motorio .....	33
<b>ANALISI DEI DATI E STATISTICA</b> .....	34
Dati cardiopolmonari .....	34
Dati funzionali .....	35
Dati emodinamici .....	35
<b>RISULTATI</b> .....	36
Risultati cardiopolmonari .....	37
Risultati funzionali .....	38
Risultati emodinamici .....	39
<b>DISCUSSIONE</b> .....	40
Limiti dello studio .....	43
Conclusioni .....	44
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	46

<b>FIGURE</b> .....	53
<b>TABELLE e GRAFICI</b> .....	58
<b>ALLEGATI</b> .....	72

## ABSTRACT

### **Adapted physical activity assessment on physical capacity and cardiovascular regulation on multiple sclerosis patients**

Multiple Sclerosis (MS) is a complex neurodegenerative and auto-immune disease that can affect several parts of the central nervous system (CNS). Fatigue, motor disorders, muscle weakness and balance problems are very common consequences in MS patients. There are many suggestions that indicate impairments, resulting not only from disease's progression *per se*, but also from sedentary lifestyle secondary to the MS (Dalgas et al. 2008). Moreover it has been demonstrated that patients show impaired autonomic functions and cardiovascular regulation during exercise.

The aim of the present investigation was to assess the effectiveness of a six months combined training (CT) - in terms of aerobic capacity, walk and speed ability, balance, fatigue and cardiovascular regulation in response to the muscle metaboreflex recruitment - on subjects with relapsing - remitting MS (RR-MS).

Eleven subjects (5 females; age  $47.09 \pm 10.8$ ; BMI  $23.94 \pm 4.8$ ) with RR-MS (EDSS 2.5-6.0) participated to a 6 months supervised CT, 1 h/session, 3 days/week of adapted physical activity (APA). Ten subjects (4 females; age  $47.7 \pm 10.9$ ; BMI  $24.3 \pm 4.3$ ) with RR-MS (EDSS 2.5-6.0) were enrolled as sedentary control group (CTL). CT program consisted of endurance training, resistance training, and exercises for balance, coordination, joint mobility and stretching. Cardiopulmonary testing on a electromagnetically braked cycle-ergometer was used to assess maximum workload ( $W_{max}$ ), oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ), carbon dioxide output ( $VCO_{2max}$ ), pulmonary ventilation ( $Ve_{max}$ ) and heart rate ( $HR_{max}$ ). These parameters were measured by means of a metabolic measurement cart (MedGraphics Ultima CPX, St. Paul, USA). Patients were also evaluated with the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), the Berg Balance Scale (BBS), the Timed Up and Go (TUG), and the 6 Minute Walking Test (6MWT). Hemodynamic parameters: stroke volume (SV), cardiac output (CO), the pre-ejection period/left ejection time ratio (PEP/VET), systemic vascular resistance (SVR) during post-exercise muscle ischemia (PEMI) and control exercise recovery (CER) tests were measured by means of impedance cardiography (NCCOM 3, BoMed Inc., Irvine, CA). Also the difference between the PEMI and the CER tests was calculated to allow for metaboreflex response to be assessed. Evaluations were performed before training (T0), at the third (T3) and at the sixth month (T6).

The study described so far showed that the 6 months training could effectively improve physical capacity of MS patients. There was a remarkable increase in strength and speed of lower limbs, moreover perception of fatigue drastically decreased and balance enhanced. On the contrary, no difference for hemodynamic parameters between groups was highlighted. It can be speculated that MS patients need more time (1 or 2 years training) to obtain necessary metabolic and structural changes to modify cardiovascular regulation during exercise.

# INTRODUZIONE

## **Sclerosi Multipla: caratteristiche generali**

La sclerosi multipla (SM), o sclerosi a placche, è una malattia neurodegenerativa che colpisce la sostanza bianca del sistema nervoso centrale (SNC). Viene inoltre considerata malattia autoimmune poiché il danno tissutale è indotto dalla anomala risposta immunitaria di auto-anticorpi verso la mielina, gli oligodendrociti e gli assoni (Noseworthy et al. 2000). Il processo di demielinizzazione che si verifica a carico di aree di grandezza e localizzazione differente del SNC, provoca la formazione di lesioni e placche, che possono evolvere da una fase acuta infiammatoria iniziale ad una cronica. Nel corso della malattia la distruzione delle guaine mieliniche causa un rallentamento, fino al blocco, degli impulsi nervosi che vanno dal SNC verso le diverse parti del corpo e viceversa. Normalmente le informazioni nelle fibre nervose sono trasmesse a 100 m/s: nel paziente con SM la velocità scende gradualmente a 5m/s e può arrivare a bloccarsi del tutto e ciò comporta il manifestarsi di un'estrema varietà di sintomi, propri di questa malattia.

Le lesioni si localizzano prevalentemente a livello periventricolare, nel corpo calloso e nella sostanza bianca del cervelletto. Frequentemente colpiti sono nervi ottici, chiasma ottico e midollo spinale.

L'attacco del sistema immunitario alla mielina non è costante. Si verificano infatti periodi in cui la malattia è improvvisamente aggressiva (riacutizzazioni) e periodi di quiete (remissioni). L'intervallo di tempo che intercorre tra una ricaduta e l'altra è estremamente variabile ed imprevedibile potendosi trattare di alcune settimane o anni.

Sebbene la SM venga generalmente considerata una malattia della sostanza bianca si possono trovare alterazioni patologiche anche nei nuclei cerebrali profondi e nella corteccia (demielinizzazione, perdita tissutale e atrofia soprattutto nelle aree adiacenti a severe lesioni della sostanza bianca) (Pirko et al. 2007).

La SM è una malattia complessa con una forte componente genetica; l'eziologia ad oggi rimane sconosciuta, sembra chiaro però che la causa sia da imputare all'interazione di fattori genetici e ambientali.

Al momento non esiste alcuna cura definitiva per la SM. Gli interferoni che, utilizzati nel primo stadio della malattia ne rallentano la progressione, riducendo lesioni e recidive, hanno minimo effetto sui processi neurodegenerativi e sul decondizionamento fisiologico che caratterizzano il secondo stadio (Motl et al. 2010).

## **Epidemiologia**

Nel mondo si contano oltre 2,5 milioni di persone con SM, di cui, circa 400.000 negli Stati Uniti e almeno 350.000 in Europa (Rietberg et al. 2005). In Italia si stima la presenza di circa 57.000 individui affetti. La distribuzione geografica è disomogenea: la malattia è più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore a clima temperato, in particolare Nord Europa, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia del sud, sud-Africa e America meridionale, mentre si riscontra bassa incidenza in Asia e nelle regioni caraibiche. Inoltre si può notare che nei Caucasiche i tassi medi di prevalenza totale variano tra i 30 ed i 180 casi ogni 100.000 abitanti (Rosati 2001). In Sardegna, nel 1994 il tasso di prevalenza è stato di 152 ogni 100.000 in provincia di Nuoro (Granieri et al. 2000) e 141 in provincia di Sassari (Pugliatti M et al. 2001). Questi valori, fino a tre volte più elevati rispetto a quanto rilevato in Paesi a simile latitudine ed, in assoluto, tra i più alti del mondo,



individuano la Sardegna quale area geografica ad elevato rischio per la malattia, i cui tassi medi di incidenza annuale mostrano un andamento incrementale (Pugliatti M et al. 2006).

L'insorgenza della SM si manifesta soprattutto tra i giovani adulti, tra i 30 e i 40 anni, tuttavia il suo esordio è variabile tra i 15 e i 50 anni. Prevalentemente colpito è il sesso femminile, in un rapporto di uno a due rispetto agli uomini.

## **Caratteristiche cliniche**

A seconda della localizzazione ed estensione delle lesioni si assiste ad un quadro clinico estremamente diversificato in cui possono essere colpiti diversi organi ed apparati. I sintomi, dovuti a fattori infiammatori e neurodegenerativi, variano in base ad intensità, durata ed estensione del danno e possono verificarsi singolarmente o simultaneamente a distanza di mesi o anni.

Nella fase esordiente della malattia possono comparire: offuscamento transitorio della vista, disturbi della minzione, parestesie e debolezza muscolare. Nella maggior parte dei casi si tratta di disturbi di lieve entità che possono passare inosservati.

Disturbi visivi, transitori o permanenti, con deficit di grado variabile, colpiscono circa il 20% dei pazienti e riguardano: riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, neurite ottica, diplopia, nistagmo, scotoma, emianopsia, raramente cecità.

Formicolii, parestesie, ipoestesie, iperestesie e disestesie sono sintomi sensitivi lievi molto comuni agli arti inferiori e superiori. Vi sono poi deficit propriocettivi, che riguardano la sensibilità più profonda a causa dei quali il soggetto perde la capacità di percepire la sua posizione nello spazio.

L'interessamento cerebellare, piramidale, extrapiramidale e dei nuclei vestibolari può portare a deficit di coordinazione motoria, con perdita dell'equilibrio, anche in forma parossistica parziale o completa, atassia, adiadococinesia, dismetria e spasticità.

Tra i segni della SM vi è la perdita del tono muscolare dovuta alla disfunzione del sistema motorio o della sua attivazione nervosa. È stata rilevata una diversa distribuzione dei tipi di fibre muscolari tra sani e malati di SM. Nella SM si nota una ridotta attività nel reclutamento delle unità motorie a causa dell'alterata conduzione nervosa e ciò provoca una percentuale inferiore di sviluppo di forza (Kjølhede et al. 2012). Rispetto alle persone sane i muscoli nel SM si affaticano circa il 10% più velocemente nelle contrazioni ripetute (Dodd et al. 2011). La forza massima di contrazione è ridotta nel paziente con SM. La debolezza muscolare, soprattutto agli arti inferiori, è conseguenza di un alterato *drive* centrale. I muscoli mostrano minor quantitativo di fibre di tipo I, tutte le fibre sono più piccole e con ridotta attività enzimatica (Gallien et al. 2007).

Tra i sintomi più frequentemente riportati vi è la fatica (nel 75% dei casi); circa il 55% dei pazienti la descrive come uno dei sintomi peggiori e più invalidanti (Andreasen et al. 2011). Vi sono differenti aspetti di fatica: spossatezza o sensazione di ridotta energia in assenza di sforzo correlabile, fatica muscolare o deficit della performance motoria non appena si inizi un'attività fisica qualsiasi (Dodd et al. 2011). La fatica viene descritta anche come mancanza di energia mentale che interferisce durante le attività.

Circa l'80% dei SM presenta disfunzioni al SNA con moderate anomalie nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa a riposo. (Dalgas et al. 2009). Sono stati inoltre accertati deficit nella fitness cardiorespiratoria: la capacità aerobica risulta alterata a causa di fattori periferici quali debolezza muscolare e fatica (Gallien et al. 2007).

Oltre alla perdita del tono e della forza, si osservano anche fenomeni di spasticità (ipertono) e tremore che si associano alla riduzione della forza muscolare e alle alterazioni dell'equilibrio e della coordinazione motoria.

Nei casi più gravi, la ridotta mobilità degli arti può portare ad alterazioni tendinee fino all'anchilosi articolare. Gli spasmi muscolari possono interessare i muscoli del tronco provocando difficoltà nella respirazione.

Tra il 43 e il 65% dei pazienti si osserva una riduzione delle funzioni cognitive che riguardano velocità di processare l'informazione, deficit della memoria episodica, deficit della funzione esecutiva (Motl et al. 2011). Inoltre vi sono problemi di concentrazione, giudizio e ragionamento. Il deterioramento cognitivo può anche configurarsi sotto forma di demenza corticale.

Frequente è anche la comparsa di disturbi dell'umore (per lo più forme secondarie) con range di prevalenza tra il 14% e 57%, (Whitlock et al. 1980; Shiffer et al. 1986; Schubert et al. 1993).

I disturbi del sonno spesso sono dovuti ad urgenza urinaria notturna, spasmi, dolori, depressione ed ansia.

L'aumento della temperatura corporea determina un incremento del blocco della conduzione nervosa favorendo la riesacerbazione dei sintomi (segno di Uhthoff). Tuttavia il freddo eccessivo può aggravare la rigidità muscolare, rendendo più difficile la deambulazione.

Si associa spesso ai disturbi sensoriali il segno di Lhermitte, una sensazione di scossa elettrica che percorre la colonna vertebrale e gli arti inferiori in seguito a flessione o, più raramente, ad estensione del collo.

Una grande parte della popolazione colpita da SM (dal 43 all'80%) accusa dolore legato alla malattia con notevole impatto sulla qualità di vita. Le sindromi dolorose possono essere: neuropatiche, nocicettive, psicogene, ecc.

Il 61% circa dei pazienti con SM presenta disartria che nelle fasi più avanzate può comportare disfagia.

In buona parte di pazienti si riscontrano sintomi neuro-urologici associati all'alterazione dei meccanismi di regolazione vescico-sfinterici che comportano vescica iperattiva, difficoltà nello svuotamento vescicale, vescica neurologica. Mentre a livello intestinale spesso si notano stipsi e incontinenza fecale.

I sintomi da disfunzione sessuale sono rari all'esordio della malattia ma diventano sempre più frequenti nella sua evoluzione e riguardano: perdita di sensibilità nell'area genitale e diminuzione della libido, incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione e perdita di capacità orgasmica.

## **Decorso**

Esistono diverse tipologie di SM classificate in base al decorso clinico. Tuttavia decorso e tipo di malattia non possono essere stabiliti né previsti al momento della diagnosi. Le seguenti categorie di SM vengono pertanto formulate, attraverso *follow-up*, principalmente sulla base di criteri clinici che includono frequenza delle ricadute, tempo di progressione della malattia e sviluppo delle lesioni attraverso RM (Risonanza Magnetica) (Poser et al. 1983; Lublin et al. 1996; McDonald et al. 2001; Polman et al. 2005):

- Recidivante-remittente (**SM-RR**);
- Secondariamente progressiva (**SM-SP**);
- Primariamente progressiva (**SM-PP**);
- Recidivante progressiva (**SM-RP**).

**SM-RR** è la forma clinica più frequente (circa l'85%) nella quale si presentano episodi acuti di malattia alternati a periodi di benessere (definiti "remissioni"). Le

recidive si verificano circa una volta all'anno inducendo rapida insorgenza di deficit neurologici differenti a seconda delle localizzazioni del SNC. Alle recidive solitamente segue il recupero neurologico funzionale, totale o parziale, chiamato fase di remissione.

**SM-SP** si sviluppa come evoluzione della forma recidivante-remittente ed è caratterizzata da una disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. Circa il 30-50% delle persone con SM, che inizialmente mostrano la forma recidivante-remittente, sviluppano entro 10 anni circa, una forma secondariamente progressiva.

**SM-PP** che colpisce circa il 10% degli affetti SM, è caratterizzata dall'assenza di vere e proprie ricadute; all'esordio i sintomi iniziano in modo graduale e tendono a progredire lentamente nel tempo.

**SM-RP** nel 5% dei casi, oltre al presentarsi di un andamento progressivo dall'esordio, si manifestano anche episodi acuti di malattia, con scarso recupero dopo l'episodio.

A queste forme si deve aggiungere la **SM benigna**, che ha la peculiarità di esordire con uno o due episodi acuti, seguiti da recupero completo senza lasciare tracce di disabilità e non peggiora con il passare del tempo. Questa forma viene individuata anche quando è presente soltanto una minima disabilità, per almeno 15 anni dalla data di esordio. In generale la SM benigna tende a essere associata a sintomi sensitivi (parestesie) o visivi (neurite ottica).

Si parla invece di **SM maligna**, quando il decorso è rapido, progressivo e provoca deficit neurologici multipli o, addirittura, morte in un breve lasso di tempo (non specificato).

Per valutare l'*impairment* della SM, cioè quel complesso di sintomi e segni neurologici, determinato dal danno anatomico del sistema nervoso che rappresenta il grado di disabilità della malattia, sono state composte delle scale specifiche, tra le quali la più largamente usata è la 10-point Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS),

originariamente sviluppata nel 1955 come revisione della Disability Status Scale è stata revisionata nel corso degli anni. A seconda della gravità di disfunzione di una o più aree neurologiche colpite, la EDSS attribuisce il grado di severità della corrispondente disabilità espressa in un punteggio che varia da 0 a 10 (Kurtzke 1983).

Recenti dati di letteratura hanno posto in evidenza come i processi patologici ed il decorso clinico della SM siano correlati all'invecchiamento (Weinshenker et al. 1994; Runmarker et al. 1994; Davie et al. 1999, Filippi et al., 2001). Più precisamente, indipendentemente dalla durata della malattia, gradi di progressione con differenti velocità possono essere identificati durante il decorso in rapporto all'età del paziente. La malattia è in media più lenta fino ai 40 anni e più veloce successivamente. Alla luce dei risultati di questi lavori si evince come la SM sia una malattia costituita da due fasi: una iniziale di durata variabile (a seconda dell'età di esordio), influenzata da una serie di fattori clinici (decorso, segni e sintomi valutati all'esordio) ed una seconda fase (raggiunta in età più avanzata, quando la soglia di disabilità irreversibile è intorno ad un grado 4 di EDSS, ovvero limitazione nella deambulazione) costante nella media dei pazienti e meno influenzata dalle caratteristiche precedenti del decorso clinico. Questo significa che, raggiunta una chiara soglia di disabilità irreversibile, la malattia entrerebbe in un percorso finale comune (Molt et al. 2010).

## **Evidenze scientifiche sugli effetti dell'attività fisica nei pazienti con SM**

Al momento non esiste alcuna cura definitiva per la SM. Gli interferoni che, utilizzati nel primo stadio della malattia ne rallentano la progressione, riducendo lesioni e recidive, hanno minimo effetto sui processi neurodegenerativi e sul decondizionamento fisiologico che caratterizzano il secondo stadio (Molt et al. 2010). Inoltre vi è scarsa

evidenza scientifica che i ritrovati farmacologici possano contrastare i problemi di debolezza e di deambulazione così comuni in questi pazienti (Thoumie et al. 2005). I deficit motori dei pazienti con SM sono il risultato del processo della malattia di per sé (demyelinizzazione e degenerazione assonale) ma anche una conseguenza della ridotta attività fisica dei pazienti con SM rispetto ai sani (Dalgas et al. 2008). Nella SM la massima forza isocinetica ed isometrica hanno una ridotta percentuale di sviluppo. Questa è probabilmente la conseguenza sia della perdita di massa muscolare che del cambiamento della composizione di fibre e della ridotta attivazione nervosa (Dalgas et al. 2009). Tuttavia appare ormai chiaro che la causa principale di decondizionamento fisico sia l'inattività piuttosto che l'irreversibile danno tissutale (Dalgas et al. 2009).

Fino agli anni 90 ai pazienti con SM veniva espressamente vietato di svolgere qualsiasi forma di esercizio fisico che, erroneamente, si riteneva peggiorasse i sintomi della fatica o gli altri sintomi (White et al. 2004). Negli ultimi anni questo pregiudizio non soltanto è stato smentito e l'attività motoria è stata pienamente inserita in tanti programmi di recupero funzionale come importante mezzo d'intervento non farmacologico (Petejan et al. 1999; Dalgas et al. 2008). Mentre i trattamenti medici hanno mostrato scarsi effetti sulle ricadute e sulla progressione della disabilità, recentemente è stato persino suggerito che l'esercizio fisico possa avere anche effetti anti-infiammatori rallentando potenzialmente il decorso progressivo della malattia (Le Page et al. 1996; Heesen et al. 2006).

In sostanza si può dire che il paziente con SM è a rischio salute sia per la malattia di per sé, sia a causa dell'inattività. Tale inattività riduce la capacità fisica ed ha un impatto negativo sulle capacità cognitive, con conseguente peggioramento della qualità della vita (Dalgas et al. 2008).

Gli effetti positivi dell'attività motoria correttamente condotta nella SM sono stati riscontrati in diverse aree funzionali (Molt et al. 2011) quali:

FUNZIONE CORPOREA:	FUNZIONE MENTALE:	PARTECIPAZIONE SOCIALE:
- cardiovascolare;	- fatica;	- qualità della vita;
- neuromuscolare;	- depressione;	- attività della vita quotidiana
- dell'equilibrio;	- capacità cognitiva.	- tempo libero e lavoro.
- del movimento.		

Attualmente sono stati effettuati molteplici studi con vari protocolli di allenamento, aventi come obiettivo il miglioramento di uno o più parametri sotto menzionati:

- capacità cardiorespiratoria;
- forza muscolare;
- fatica;
- mobilità articolare;
- equilibrio;
- spasticità;
- velocità della camminata;
- sintomi depressivi;
- velocità di processare l'informazione;
- memoria episodica;
- funzione esecutiva;
- qualità della vita.



Negli ultimi 15 anni la ricerca scientifica ha mostrato un forte interesse per questo settore. I risultati in molti casi hanno mostrato i benefici effetti ottenuti attraverso protocolli di esercizio fisico adeguatamente strutturato e adattato al paziente con SM.

Essenzialmente possiamo notare pianificazione ed attuazione di 4 tipologie di protocollo motorio:

- aerobico (endurance training);
- resistenza alla forza o progressivamente resistente (resistance training);
- combinato;
- altre forme di esercizio.

Si può facilmente notare, tuttavia, che la maggior parte dei ricercatori ha lavorato in assenza di comuni criteri di riferimento poiché le Linee Guida per l'attività motoria adattata alla SM sono ancora al vaglio della comunità scientifica e quindi soffrono ancora di una certa approssimazione. Per questo motivo i risultati di tanti studi non sono sovrapponibili o confrontabili a causa di differenze sostanziali riguardanti il campione (numero di pazienti, tipologia di SM e grado di EDSS), tipologia e durata del protocollo, cadenza delle sessioni allenanti, tipologia ed intensità di allenamento, validità interna ed esterna degli studi (Dalgas et al. 2008; Dalgas et al. 2009; Sean et al. 2010; Rietberg et al. 2011; Andreasen et al. 2011; Kjølhede et al. 2012). Al di là dei limiti sopra menzionati è possibile valutare i risultati ottenuti a seconda della tipologia di protocollo allenante.

## **Endurance training (ET)**

L'endurance training è stata la tipologia di esercizio fisico più studiata. Le sessioni allenanti si effettuano al cicloergometro (maggioranza degli studi) arm-ergometro, treadmill (pochi studi), o attraverso esercizi in acqua (Dalgas et al. 2008). Ad oggi non è possibile stabilire quale sia la giusta durata, frequenza ed intensità del carico allenante. Alcuni autori hanno trovato che 2-3 volte alla settimana un carico crescente fino al 50-70% del massimo consumo di ossigeno ( $VO_{2max}$ ), oppure tra 60-80% della frequenza cardiaca massima ( $HR_{max}$ ), da 4 a 26 settimane ha dato cambiamenti positivi. Altri interventi erano decisamente più brevi ma con intensità e frequenza superiori (Andreasen et al. 2011). Restano comunque consigliati i protocolli a bassa frequenza (2-3 volte a settimana) e più duraturi.

I protocolli aerobici si caratterizzano per le positive modificazioni cardiorespiratorie e neuromuscolari, sembrerebbe però che gli adattamenti ottenuti non abbiano alcun effetto sulle capacità funzionali (velocità nel salire/scendere le scale, velocità di camminata ecc.) (Dalgas et al. 2009). In sostanza l'endurance dà pochissimi risultati nelle attività di vita quotidiana che invece potrebbero dipendere dalla forza muscolare. Inoltre non è molto chiaro se questo tipo di allenamento abbia effetti sulla fatica. A tal proposito gli studi sono inconsistenti e le scale di valutazione che sono state utilizzate sono poco sensibili per mancanza di un *gold standard* comune ed affidabile. Sembra che l'ET sia correlato positivamente alla qualità della vita, all'umore ed alla diminuzione dei sintomi depressivi. Si riscontra comunque che l'aumento della temperatura corporea indotto dalla somministrazione di questo tipo di protocollo porti ad una esacerbazione dei sintomi (fatica, spasticità, dolore, debolezza muscolare, deficit nella deambulazione, perdita di equilibrio) durante ed immediatamente dopo l'esercizio, quindi, le persone che mostrano deficit maggiori di forza potrebbero non riuscire a godere

dei giovamenti indotti, poiché non riescono a raggiungere intensità e durata sufficienti di allenamento (Skjerbæk et al. 2012). Ciò nonostante a carichi moderati è ben tollerato (Dalgas et al. 2008). Vi è inconsistenza anche tra grado di EDSS e risultati ottenuti.

## **Resistance training (RT) o Progressive resistance training (PRT)**

Per l'applicazione del carico allenante e la modalità di esecuzione degli esercizi è strettamente necessaria la supervisione dello specialista in attività motoria adattata. Per una maggiore sicurezza ed efficacia è preferibile l'utilizzo di macchine isotoniche a catena cinetica chiusa (leg extension, leg curl, leg press ecc.), in alternativa, si applicano resistenze esterne come bande elastiche e pesi liberi (Dalgas et al. 2008). Le ripetizioni vanno da circa 10-15 ciascuna al 60-90% del carico massimo (RM) oppure 8-10 RM facendo crescere il carico con 1-3 serie iniziali e poi 3-4. Tempi di recupero 1-4 minuti. In totale si eseguono da 4 a 8 tipi diversi di esercizi procedendo con quelli a carico di grandi gruppi muscolari e poi con quelli a piccoli gruppi muscolari.

La maggior parte degli studi si è concentrata soprattutto sui muscoli delle estremità inferiori essendo quelli maggiormente colpiti.

Questo tipo di lavoro è ben tollerato. Biopsie muscolari hanno dimostrato che in tutti i tipi di fibre, soprattutto in quelle di tipo II, la *Cross Sectional Area* (CSA) aumentava (Kjølhede et al. 2012). La forza e la resistenza muscolare migliorano in certi casi (Dodd et al. 2011) sia negli arti inferiori che in quelli superiori (Dalgas et al. 2008). Si può affermare che il PTR aumenti la capacità di scarica dei motoneuroni della via piramidale (Kjølhede et al. 2012). Sembra che i miglioramenti della forza agli arti inferiori si ottengano dopo circa 8-12 settimane, ma i risultati raggiunti si perdono completamente dopo 3 mesi dalla sospensione (Dodd et al. 2011).

Gli studi a disposizione mostrano che esiste una correlazione tra PRT e diminuzione della fatica e ciò a volte succede in maniera significativa anche nel *follow up* (12 settimane) mantenendosi più bassa rispetto al *baseline* (Andreasen et al. 2011).

Purtroppo l'eterogeneità dei protocolli (diversa durata e modalità d'intensità e differenze nel campione) non consente di stabilire se vi sia evidenza che il Resistance training abbia o meno degli effetti sulle capacità funzionali (Dalgas et al. 2008; Kjølhed et al. 2012). Anche per quanto riguarda le componenti dell'equilibrio alcuni autori riportano significativi incrementi altri invece no.

Divergenze esistono anche sugli effetti del PRT rispetto ai sintomi depressivi e qualità della vita (mancanza di metodologie comuni e/o adeguate).

### **Combinato (combined training, CT)**

È ben tollerato dai pazienti SM. Si basa sul presupposto che ci devono essere uguali proporzioni tra PRT e ET e che devono essere somministrate a giorni alterni (Dalgas et al. 2008). Gli studi mostrano che questo protocollo funziona sulla fatica, in alcuni casi persino dopo 6 mesi di *follow up*.

Il CT è un protocollo che è stato elaborato recentemente, e quindi manca ancora un numero sufficiente di studi che possa confermare i risultati preliminari. Ad oggi sono stati riscontrati cambiamenti, dopo somministrazione di CT, su qualità della vita, depressione e fatica (Fragoso et al. 2008; Mc Cullagh et al. 2008; Plow et al. 2009; Smith et al. 2009). Sembra inoltre che con questo allenamento ci sia un aumento della velocità e resistenza nella camminata (Dalgas et al. 2008).

Sebbene le ricerche sull'esercizio fisico associato a depressione e aspetti cognitivi non siano sufficientemente sviluppate, vi è comunque una evidenza preliminare promettente anche in questi campi (Motl et al. 2012).

## **Benefici dell'attività motoria nella SM**

L'attività fisica adattata può essere considerata un vero e proprio strumento non farmacologico per la SM dal momento che la causa principale di decondizionamento fisico, soprattutto nei primi stadi della malattia, è la sedentarietà piuttosto che il danno indotto dalla patologia di per sé (Dalgas et al. 2009). Gli effetti benefici indotti dall'esercizio fisico che vengono riportati in letteratura sembrano differenziarsi a seconda della tipologia del protocollo.

I protocolli aerobici (ET) si caratterizzano per le modificazioni cardiopolmonari e neuromuscolari. Sono stati effettivamente dimostrati incrementi nel massimo consumo di ossigeno ( $VO_{2max}$ ), nella frequenza cardiaca massima ( $HR_{max}$ ), e nel carico massimo di lavoro ( $W_{max}$ ) (Petajan et al. 1996, Ponichtera-Mulcare et al. 1997). Inoltre l'allenamento aerobico è stato collegato a benefici nella qualità della vita (Sutherland et al. 2007), al miglioramento del tono dell'umore ed alla riduzione dei sintomi depressivi (Rasova et al. 2006; Dalgas et al. 2009).

I protocolli di resistenza alla forza (RT) sono stati associati invece ad ampliamenti nella cross sectional area (CSA) (Kjølhede et al. 2012), ad incrementi di forza e resistenza muscolare (Dalgas et al. 2008; Dodd et al. 2011) ed all'aumento della capacità di scarica dei motoneuroni della via piramidale (Kjølhede et al. 2012). Alcuni autori ritengono che queste tipologie di allenamento si correlano con diminuzione della fatica,

incrementi nell'equilibrio e miglioramenti nelle capacità funzionali (velocità di camminata, velocità nel salire/scendere le scale, ecc.).

I protocolli combinati aerobici e di resistenza alla forza (CT), attualmente, in letteratura sono limitati perché sono di recente elaborazione. Con questa tipologia di lavoro, sotto supervisione di personale qualificato, i pazienti hanno dato buone risposte sulla riduzione della fatica percepita (Fragoso et al. 2008; Mc Cullagh et al. 2008; Plow et al. 2009; Smith et al. 2009), sull'incremento della forza muscolare e sul consumo di ossigeno. Sembra inoltre che con questo allenamento ci sia un aumento della velocità e della resistenza nella camminata (Romberg et al. 2004; Dalgas et al. 2008).

### **Controllo circolatorio durante esercizio fisico**

Durante esercizio dinamico l'apparato cardiovascolare, per poter soddisfare la richiesta di ossigeno e garantire il *wash-out* delle sostanze di rifiuto nei muscoli interessati dall'attività, deve effettuare vari aggiustamenti che concorrono:

1) a modificare la distribuzione del flusso ematico da altri organi e apparati verso i muscoli attivi. In pratica viene garantita l'irrorazione cerebrale e coronarica, mentre viene ridotta quella viscerale (epatica, enterica e renale) e quella destinata ai muscoli non attivi. Gran parte dell'incremento della gittata cardiaca rispetto ai valori di riposo è quindi destinata ai muscoli attivi, ma nel contempo è garantito il funzionamento cardiaco e cerebrale;

2) a mantenere la pressione sanguigna a livelli accettabili per l'organismo, sempre al fine di garantire una sufficiente perfusione muscolare, cerebrale e coronarica (Crisafulli et al. 2006).

Attività come corsa e pedalata, interessando grandi masse muscolari, costituiscono, infatti, un grosso impegno, dal momento che inducono una importante vasodilatazione da parte dei metaboliti prodotti nei territori vascolari dei muscoli impegnati nello sforzo. La conseguente caduta delle resistenze vascolari periferiche (SVR) causerebbe una riduzione della pressione arteriosa (BP), se non si verificasse un contemporaneo aumento della portata cardiaca (CO) ed un aumento delle SVR nei muscoli non coinvolti dall'esercizio, che contrastano l'intensa vasodilatazione che avviene nei muscoli che si contraggono. Gli aggiustamenti della CO e delle SVR sono a loro volta la risultante delle modulazioni sulla gittata sistolica (SV) e sulla frequenza cardiaca (HR). In normali condizioni, quindi, durante l'esercizio dinamico, la pressione arteriosa media tende ad aumentare nonostante si verifichi una profonda riduzione delle SVR.

Durante esercizio dinamico intenso, la vasodilatazione all'interno dei muscoli attivi viene principalmente influenzata da meccanismi di controllo vascolare locale (sostanze rilasciate dai nervi, sostanze trasportate dal sangue, sostanze rilasciate da/vicino a muscoli attivi, ecc.) e meccanismi di controllo nervoso autonomo. Questi sistemi lavorano indipendentemente ma in maniera strettamente sinergica. Il controllo della pressione, che ne consegue, è dunque il prodotto di una regolazione altamente integrata (Nishiyasu et. al. 2014).

I meccanismi di controllo nervoso autonomo riguardano l'integrazione di segnali centrali che originano da regioni della corteccia motoria (*Central Command*) e di segnali provenienti da riflessi periferici (Metaboriflesso e Meccanoriflesso muscolare, Baroriflesso arterioso e Chemoriflesso arteriosi). Il *Central Command* è un meccanismo nervoso mediante il quale impulsi eccitatori provenienti dalla corteccia motoria sono in grado di attivare i centri di controllo cardiovascolare localizzati nel bulbo (Piepoli et al. 2014). Durante il movimento volontario l'attivazione del *Central Command* porta ad una diminuzione del tono parasimpatico e ad un aumento di quello simpatico portando un

rapido incremento della HR entro un secondo dall'inizio dell'esercizio volontario. Si presume che il *Central Command* stabilisca un livello base di attivazione simpatica per l'apparato cardiovascolare strettamente connesso con l'intensità dello sforzo. Il *pattern* di attivazione simpatica viene continuamente modulato da segnali periferici di *feedback* provenienti dai muscoli che si contraggono i quali modulano in maniera riflessa il tono simpatico a seconda delle loro condizioni meccaniche e metaboliche. Dal muscolo scheletrico originano, infatti, due distinti riflessi periferici che insieme formano il cosiddetto "*Exercise Pressor Reflex*", il quale è a sua volta costituito da due distinti riflessi: il Meccanoriflesso e il Metaboriflesso Muscolare. È stato riscontrato che le fibre nervose sensitive di tipo III e IV vengono attivate per cambiamenti meccanici e chimici indotti dall'esercizio. Si ritiene che le afferenze nervose di tipo III si attivino in seguito a stimolazioni meccaniche (meccanocettori) in particolare durante l'allungamento ed accorciamento muscolare, mentre quelle di tipo IV in seguito a stimolazioni chimiche (metaborecettori) ovvero in seguito alla comparsa dei cataboliti (tra cui acido lattico, ioni idrogeno, potassio, bradichinine, acido arachidonico, adenosina e altri ancora da identificare) del metabolismo muscolare. Tali afferenze convergono ai centri regolatori del sistema cardiocircolatorio del bulbo, modulando in maniera riflessa la frequenza cardiaca, le resistenze vascolari periferiche, la contrattilità miocardica, il pre-carico e la gittata cardiaca (Crisafulli et al. 2006; Nobrega et al. 2014). La modulazione emodinamica avviene quindi sulla base dello stato meccanico e metabolico del muscolo che compie l'esercizio. In tal modo l'apparato circolatorio fornisce sangue alle fibre muscolari che compiono lavoro in maniera finemente modulata sulla base delle esigenze meccanico-metaboliche del muscolo.

Per quanto riguarda la parte metabolica di questo riflesso, si ritiene che quando l'apporto di ossigeno non è sufficiente a soddisfare le richieste del muscolo in contrazione, vi sia un accumulo di cataboliti prodotti dal metabolismo muscolare. Col



tempo questa situazione provoca l'attivazione dei metaborecettori (soprattutto le terminazioni nervose libere di tipo IV) che portano ad un incremento riflesso della pressione arteriosa. L'aumento della pressione arteriosa indotto dal Metaboriflesso sembra abbia lo scopo di ripristinare il flusso ematico al muscolo ipoprofuso e garantire ossigeno e il *washout* delle sostanze prodotte dal metabolismo muscolare. Studi recenti mostrano che, persino quando vi è sufficiente apporto di ossigeno al muscolo, il Metaboriflesso abbia un ruolo fondamentale nella regolazione cardiovascolare (Piepoli et al. 2014). Esso infatti, è essenziale per raggiungere una normale risposta pressoria persino durante esercizio lieve. In pratica sembrerebbe che siano sufficienti anche piccole produzioni di metaboliti per attivare questo riflesso.

Riassumendo, in condizioni di esercizio dinamico, la risposta nervosa autonoma durante esercizio è data dall'attivazione del *Central Command*, del Meccanoriflesso e del Metaboriflesso ed è caratterizzata da un incremento del tono simpatico con concomitante riduzione del tono parasimpatico.

Un altro riflesso che entra in gioco nella modulazione emodinamica durante esercizio è il Baroriflesso arterioso. Questo riflesso deriva dai barocettori, meccanicocettori situati principalmente nelle arterie carotidiche e nell'arco aortico, che sono sensibili ai cambiamenti della pressione arteriosa (attraverso distensione dell'arteria) e che inviano informazioni riflesse periferiche al SNC (Nishiyasu et al. 2014). Durante l'esercizio il Baroriflesso arterioso regola continuamente la stimolazione simpatica, agendo in opposizione al *Central Command* e all'*Exercise Pressor Reflex* e contrastando eccessivi aumenti di pressione arteriosa modulando le SVR e la CO. Il tutto attraverso una modulazione simpatica/parasimpatica che controlla la vasodilatazione e il cronotropismo (Piepoli et al. 2014). Studi recenti hanno dimostrato che durante esercizio dinamico la pressione arteriosa è finemente controllata dall'integrazione dell'attivazione del

Baroriflesso arterioso, del *Central Command* e del *Exercise Pressor Reflex* (Nishiyasu et al. 2014).

In sintesi quindi, durante esercizio fisico dinamico la risposta emodinamica è controllata attraverso l'attivazione di almeno tre riflessi nervosi che modulano la risposta simpatica e parasimpatica: il *Central Command* e l'*Exercise Pressor Reflex*, che attivano il simpatico e riducono l'attività del parasimpatico, e i Baroriflessi che operano in opposizione a questi ultimi due per modularne l'attività ed evitare eccessivi incrementi pressori.

Nel Laboratorio di Fisiologia degli Sport dell'Università degli Studi di Cagliari in questi ultimi anni è stato messo a punto un metodo per studiare la parte metabolica dell'*Exercise Pressor Reflex*, cioè il Metaboriflesso.

Attraverso una particolare procedura chiamata PEMI (*post-exercise muscle ischemia*, cioè ischemia muscolare post-esercizio) è possibile isolare l'attività del Metaboriflesso da quella del Meccanoriflesso e del *Central Command*. Durante il PEMI, il paziente, in condizioni ambientali controllate (22°C, umidità relativa al 50%), dopo 3 minuti di stato stazionario, effettua 3 minuti di esercizio consistente nell'*handgrip* dinamico (30 compressioni al minuto) della mano dominante al 30% della forza massima (precedentemente espressa durante cinque compressioni massimali) con un dinamometro idraulico. Immediatamente dopo l'esercizio (< 3 secondi) il manicotto dello sfigmomanometro, posizionato sul braccio (a livello del bicipite) dell'arto che stava compiendo l'esercizio, viene portato a 50 mmHg sopra la pressione sistolica massima espressa durante l'esercizio, provocando un'ischemia locale della durata di 3 minuti, al termine dei quali, il manicotto viene prontamente rimosso; il soggetto continua quindi il recupero per altri 3 minuti per un totale di 6 minuti di recupero. Per tutta la durata del test ad ogni minuto vengono misurate manualmente le pressioni sistolica e diastolica con un secondo sfigmomanometro posizionato sul braccio che non effettua l'esercizio. È stato

dimostrato che questa procedura è in grado di intrappolare i metaboliti muscolari dell'arto che effettua l'esercizio e di mantenere la stimolazione per i recettori dei metaboliti (Crisafulli et al. 2003a; Crisafulli et al. 2009). Nell'individuo sano la tipica risposta emodinamica durante l'attivazione del Metaboriflesso mediante PEMI è l'incremento della pressione arteriosa. Durante il PEMI l'aumento dell'attività simpatica è mascherato dal parasimpatico che risulta superiore a causa dell'inibizione del *Central Command*, e dal fatto che in questa circostanza il Baroriflesso tampona l'attivazione simpatica aumentando il tono parasimpatico a causa dell'aumento della pressione indotta dal Metaboriflesso. Per questo motivo, nonostante venga mantenuto alto il tono simpatico al cuore, l'effetto del Metaboriflesso sulla HR è piccolo o assente, poiché è mascherato dal tono parasimpatico che in queste condizioni risulta maggiore. (Piepoli et al. 2014).

In conclusione, durante esercizio dinamico volontario, nell'apparato cardiovascolare dell'individuo sano il risultato finale di questi aggiustamenti, si traduce in un aumento dell'attività simpatica che prevale sul tono parasimpatico. Conseguentemente la frequenza cardiaca e la contrattilità miocardica aumentano mentre si assiste alla costrizione di letti vascolari e di organi e tessuti non coinvolti nell'esercizio. Tuttavia, se l'esercizio è molto intenso, la vasocostrizione può interessare eccezionalmente anche i muscoli attivi (Nishiyasu et al. 2014). Inoltre si assiste anche ad un incremento del pre-carico cardiaco dovuto sia all'attivazione della pompa muscolare che alla venocostrizione indotta dall'ipertono simpatico che, insieme, contribuiscono all'incremento della gittata sistolica che comunemente si osserva in questi casi (Piepoli et al. 2014).

## Scopo dello studio

La Sclerosi Multipla è una malattia nella quale si manifestano deficit motori, autonomici e cognitivi. Studi recenti hanno dimostrato che in alcune patologie il metaboriflesso è disregolato, comportando un'anomala attivazione simpatica (ridotta o esagerata) durante la regolazione cardiocircolatoria. (Crisafulli et al. 2007, Vrabas et al. 2010, Crisafulli et al. 2012, Roberto et al. 2012, Kim et al. 2013). Si presuppone che attraverso la procedura PEMI, quindi, sia possibile studiare l'attività simpatica anche nei pazienti con SM. Infatti, considerando che nella SM vi è spesso la presenza di una disautonomia, si può ipotizzare che questa possa essere riscontrata attraverso una alterata risposta del metaboriflesso muscolare, dal momento che questo riflesso richiede una normale attività simpatica per poter lavorare opportunamente. Sapendo che il *training* favorisce un miglioramento metabolico ed una ridotta attivazione dei recettori periferici, con riduzione del grado di attivazione simpatica e aumento della capacità ossidativa muscolare (Belardinelli et al. 2000), la somministrazione di un programma di allenamento in pazienti con SM potrebbe indurre cambiamenti nell'attivazione del metaboriflesso. La disregolazione di quest'ultimo potrebbe infatti essere una delle cause di intolleranza all'esercizio che viene frequentemente percepita da questi pazienti. Nello specifico è interessante studiare se il condizionamento fisico possa attenuare o rendere reversibili gli effetti di conseguenze emodinamiche e condizionali avverse quali: ridotta frequenza cardiaca massima ( $HR_{max}$ ), ridotto SV, ridotta CO, ridotta contrattilità cardiaca intesa come inverso del rapporto tra tempo di pre-eiezione/tempo di eiezione ventricolare (PEP/VET), ridotta pressione arteriosa media (MBP), ridotto massimo consumo di ossigeno ( $VO_{2max}$ ), riduzione del carico lavorativo massimo raggiunto ( $W_{max}$ ) ecc. tipicamente riscontrabili nella SM. Scopo di questa ricerca è stato dunque verificare gli effetti di un programma di allenamento adattato sugli indici di capacità fisica e sulla regolazione circolatoria operata dal metaboriflesso in pazienti con SM.

# MATERIALI E METODI

## Partecipanti

Tutti i partecipanti (12 uomini e 9 donne) (Tab. N° 1) al protocollo sperimentale sono stati individuati tramite il database del Centro Sclerosi Multipla dell'ospedale Binaghi di Cagliari.

Criteri di inclusione: età compresa tra 18-65 anni, diagnosi di MS di tipo recidivante-remittente, punteggio EDSS compreso tra  $2,5 \leq 6$  ed, sedentarietà, assenza di ricadute nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio. I pazienti sono stati esclusi se: 1) assumevano  $\beta$ -bloccanti, simpatico mimetici e/o antidepressivi triciclici; 2) presentavano altre condizioni mediche che potessero influire con la funzionalità autonoma e/o malattie croniche cardiopolmonari; 3) presentavano altre condizioni mediche tali da precluderne la partecipazione.

Dopo lo screening iniziale 11 pazienti (6 maschi, 5 femmine) sono stati collocati in maniera casuale al gruppo di esercizio (APA) ed 10 pazienti (6 maschi, 4 femmine) al gruppo di controllo (CTL). Le caratteristiche demografiche sono state riportate in tabella (Tab. N°1).

Lo studio è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico locale. Tutti i soggetti hanno dato il consenso informato scritto.

## **Disegno sperimentale**

Il gruppo APA è stato sottoposto ad un programma di attività motoria adattata della durata di 6 mesi. I soggetti del gruppo di controllo, invece, non dovevano praticare con regolarità attività fisica e non dovevano essere coinvolti in programmi che adoperassero l'esercizio fisico come strumento di recupero funzionale.

Entrambi i gruppi, APA e CTL, sono stati sottoposti ad una batteria di specifici test mirati alla valutazione della capacità fisica, percezione della fatica, capacità di equilibrio e di integrità dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e metabolico. A tal proposito sono stati programmati 3 specifiche periodizzazioni:

- T0 per i controlli preliminari,
- T3 per i controlli intermedi a 3 mesi dall'inizio dello studio,
- T6 per i controlli finali a 6 mesi dall'inizio dello studio.

## **Batteria di test somministrati**

In ciascuna periodizzazione i pazienti sono stati sottoposti al seguente protocollo di studio.

1. Visita medica generale con ECG seguita da un test incrementale cardiopolmonare (CPX). Il test CPX è stato eseguito in condizioni ambientali controllate (22°C, umidità relativa al 50%) su un cicloergometro (Cicloergometro a freno elettromagnetico CUSTOmed, Fig. n°1) connesso ad una stazione ergometrica (Custo Card, Germany, Fig. n°2) composta da un elettrocardiografo computerizzato in grado di rilevare in tempo reale le dodici derivazioni elettrocardiografiche standard e la frequenza cardiaca. Il test

consisteva nel pedalare ad una frequenza di 60 rpm (rivoluzioni al minuto) con un carico di 10W/min. L'incremento del carico è stato lineare (10 W/min) e veniva mantenuto fino all'esaurimento cioè fino al punto in cui il paziente manifestava fatica muscolare (ovvero non era più in grado di pedalare ad almeno a 50 rpm) oppure presentava dispnea. Attraverso il test CPX sono stati ottenuti i parametri riguardanti la capacità fisica quali: consumo di ossigeno massimo ( $VO_{2\max}$ ), consumo di ossigeno alla soglia anaerobica ( $VO_{2AT}$ ), carico massimo ( $W_{\max}$ ), carico alla soglia anaerobica ( $W_{AT}$ ), frequenza cardiaca massima ( $HR_{\max}$ ), ventilazione massima ( $Ve_{\max}$ ) produzione massima di anidride carbonica ( $VCO_{2\max}$ ) e polso di ossigeno ( $O_2P$ ). La rilevazione delle variabili metaboliche è avvenuta attraverso un metabolimetro (MedGraphics ULTIMA CPX) (Fig. n°3). Questo strumento è stato collegato al paziente tramite una mascherina in neoprene (Fig. n°4) ed è costituito da un analizzatore di gas in grado di acquisire dati in tempo reale, respiro per respiro, e di inviarli ad una unità ricevente connessa ad un computer.

2. Dopo il test CPX (osservato un intervallo minimo di 3 giorni) i pazienti sono stati sottoposti al test di studio dei metaboriflessi cardiovascolari, comprendente un test PEMI ed un test di controllo (Control Exercise Recovery Session) (CER). Le sessioni PEMI e CER sono state somministrate in ordine casuale per evitare qualsiasi effetto dovuto alla sequenzialità. Durante la sessione PEMI, il paziente, in condizioni ambientali controllate (22°C, umidità relativa al 50%), dopo 3 minuti di stato stazionario, ha effettuato 3 minuti di esercizio (Fig.n°5) consistente in prese dinamiche (30 compressioni al minuto con l'ausilio di un metronomo digitale, Seiko DM-11 ,fig. Fig. n°6) della mano dominante al 30% della forza massima (precedentemente espressa durante cinque compressioni massimali) con il dinamometro idraulico (MAP 1.1; Kern, Balingen, Germany, Fig. n°7). Immediatamente dopo l'esercizio (in < 3 secondi) il manicotto dello sfigmomanometro, posizionato sul braccio (a livello del bicipite) dell'arto che stava compiendo l'esercizio, veniva portato a 50 mmHg sopra la pressione sistolica massima espressa durante

l'esercizio, provocando un'ischemia locale della durata di 3 minuti (Fig. 8), al termine dei quali, il manicotto veniva prontamente rimosso; il soggetto continuava quindi il recupero per altri 3 minuti per un totale di 6 minuti di recupero. Per tutta la durata del test ad ogni minuto sono state misurate manualmente le pressioni sistolica e diastolica con un secondo sfigmomanometro posizionato sul braccio che non effettuava l'esercizio (Fig. n°9). È stato dimostrato che questa procedura è in grado di intrappolare i metaboliti muscolari dell'arto che effettua l'esercizio e di mantenere la stimolazione per i recettori dei metaboliti (Crisafulli et al. 2003b; Crisafulli et al. 2009). La sessione CER consiste nel medesimo protocollo utilizzato per quella PEMI senza l'ischemia post esercizio.

Per tutte le fasi dello studio del metaboriflesso, i parametri emodinamici sono stati misurati attraverso un cardiografo ad impedenza (NCCOM 3, BoMed Medical Manufacturing, Irvine CA) (Fig. n°10). L'apparecchio, in maniera del tutto non invasiva, ha rilevato battito per battito le variazioni dell'impedenza elettrica transtoracica (Transthoracic Electrical Bioimpedance, TEB) dovute al passaggio di una corrente elettrica alternata (70 kHz) e ad intensità costante (2,5 mA), attraverso elettrodi monouso del tipo elettrocardiografico. Le tracce analogiche dell'elettrocardiogramma (ECG), dell'impedenza elettrica transtoracica ( $Z_0$ ) e della sua derivata prima temporale ( $dZ/dT$ ), sono state digitalizzate utilizzando una scheda di acquisizione di segnali analogici (modello ADInstruments, PowerLab 8sp, Castle Hill, Australia). I dati rilevati dall'apparecchio venivano poi inviati ad un computer tramite la suddetta scheda analogica di acquisizione e registrati per la successiva analisi. Tramite le tracce di impedenza transtoracica memorizzate ed utilizzando l'equazione di Sramek-Bernstein (Bernstein 1986) è stato possibile ottenere la gittata sistolica (SV), inoltre sono stati calcolati: il periodo di pre-eiezione (PEP) ed il tempo di eiezione del ventricolo sinistro (VET), il cui rapporto è inversamente correlato alla contrattilità miocardica (PEP/VET); il tempo diastolico (DT), calcolato sottraendo la somma del PEP e VET dal totale ciclo cardiaco; dividendo lo SV



per il DT è stata ottenuta la velocità media di riempimento diastolico ventricolare (il ventricular filling rate, VFR). La frequenza cardiaca (HR) è stata calcolata come reciproco dell'intervallo R-R dell'ECG e la portata cardiaca (CO) è stata ottenuta come prodotto  $HR \cdot SV$ .

La formula descritta da Moran e collaboratori (Moran et al. 1995) ha consentito di calcolare la pressione arteriosa media (MBP) tenendo in debito conto i cambiamenti indotti dalla tachicardia dovuta dall'esercizio fisico sui tempi diastolici e sistolici. Le resistenze vascolari periferiche (SVR) sono state ottenute moltiplicando il rapporto  $MBP/CO$  per 80, dove 80 rappresenta il fattore di conversione per convertire le unità in unità di resistenza standard.

Inoltre per ottenere un indice di equilibrio cardiaco simpato-vagale, l'analisi spettrale è stata effettuata su serie da 120 secondi consecutivi di HR. Sono stati studiati gli intervalli R-R al secondo ed al terzo minuto delle manovre PEMI e CER e sono stati analizzati utilizzando l'analisi spettrale basata sulla trasformata di Fourier (Kubios HRV analysis software 2.0, Kuopio, Finland). Sono state prese in considerazione le due principali componenti: quella all'interno della banda tra 0.04 - 0.15 Hz di frequenza (bassa frequenza LF) e quella all'interno della banda tra 0.15 - 0.4 Hz di frequenza (alta frequenza HF). È ampiamente accettato che HF rifletta la modulazione vagale dell'HR e che LF rifletta il complesso gioco tra modulazione simpatica e vagale. La componente molto bassa ( $< 0.03$  Hz) non è stata presa in considerazione poiché il suo significato fisiologico è incerto. Il rapporto LF/HF è stato calcolato e utilizzato come un indice di equilibrio simpato-vagale.

3. Questionario Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). Questionario per la valutazione dell'impatto della fatica sulla sfera fisica, cognitiva e psicosociale. Si tratta di un questionario specifico per i pazienti con SM (Fisk et al. 1994, Kos et al. 2005) comprendente 21 domande con risposte, su scala Likert a 5 punti, che il paziente ha

completato con pochi o nessun intervento da parte dell'intervistatore. Il tempo di somministrazione è stato, circa, di 5-10 minuti. Il punteggio totale della scala MFIS è stato calcolato sommando le tre sottoscale: fisica, cognitiva, e psicosociale (Allegato n°1).

4. BERG BALANCE SCALE (BBS) attraverso questa scale sono state effettuate valutazioni riguardanti l'equilibrio statico e dinamico. L'esaminatore ha attribuito un punteggio (0-4) al grado di abilità del paziente di effettuare 14 comuni movimenti quotidiani che includevano:

- mantenimento di posizioni con stabilità decrescente;
- cambio di posizioni;
- esecuzione di compiti in posizioni instabili;
- esecuzione di movimenti con velocità crescente.

Il punteggio ottenuto ha espresso il rischio di caduta. Il tempo di somministrazione è stato, circa, di 15-20 minuti (Allegato n°2). L'affidabilità e l'attendibilità della Berg Balance Scale per la sclerosi multipla sono state dimostrate (Cattaneo et al. 2007).

5. Il test TIMED UP AND GO (TUG) è stato utilizzato per valutare la mobilità funzionale (Podsiadlo et al. 1991). È stato misurato (in secondi) il tempo impiegato dal paziente ad alzarsi dalla sedia ed a percorrere 3 metri di cammino, girarsi e tornare indietro e sedersi nuovamente. La prova è stata ripetuta 3 volte ed il tempo considerato è stato ricavato dalla media dei tre valori ottenuti nelle prove. Il tempo di somministrazione è stato circa 2 minuti. Attraverso il TUG è stato possibile calcolare la velocità media di percorrenza. Il tempo superiore ad 8.5 secondi è stato associato ad alto rischio di cadute.

6. SIX MINUTES WALKING TEST (6MWT). Il paziente è stato invitato a camminare alla massima velocità per lui possibile (modalità "self pace") per sei minuti su una superficie piana, lungo un percorso rettilineo. Attraverso questo test sono stati

misurati i metri percorsi in totale (6MWT) ed è stata calcolata la velocità media di percorrenza (V6MWT). Si tratta di un test aerobico submassimale che riflette il reale stato funzionale nella vita quotidiana (Acquistapace et al. 2009).

## **Programma d'intervento motorio**

Per i componenti del gruppo APA è stato elaborato un protocollo motorio combinato di endurance e resistance training della durata di 6 mesi e con frequenza trisettimanale. Cardini guida di ciascuna seduta, della durata di un'ora circa, sono stati l'intensità del carico aerobico (50-80%  $VO_2_{max}$ ) ed il potenziamento muscolare; inoltre sono stati introdotti regolarmente opportuni esercizi per equilibrio, coordinazione ed escursione articolare. A completamento del programma motorio sono stati inseriti anche esercizi di stretching, di educazione respiratoria e di rilassamento. Una delle fasi più delicate è stata quella di allenare i pazienti a compiere un lavoro aerobico con intensità e durata gradualmente crescenti (fino all'80% del  $VO_2_{max}$ ). Nel primo mese di allenamento si è proceduto con un'attività propedeutica e di familiarizzazione degli attrezzi. Al fine di impostare una proposta di lavoro in condizioni di totale sicurezza, nelle prime 3 settimane d'intervento si è proceduto con l'utilizzo degli ergometri (tapis roulant o cyclette) senza rilevare le frequenze cardiache. Nel primo periodo, subito dopo un'attivazione a carico naturale, l'utilizzo è stato di 5-7 minuti al tapis roulant o alla cyclette, mentre dalla 3° settimana gli attrezzi del cardiofitness sono stati proposti sia all'inizio della seduta, in fase di riscaldamento (10 minuti), che e alla chiusura della stessa (7 minuti) nel defaticamento. Dal secondo mese sono state introdotte le specifiche frequenze di carico personalizzate (iniziando col 50-60%  $VO_2_{max}$ ) sulla base di quanto rilevato nel test CPX al T0. Al T3 i carichi allenanti sono stati modificati sulla base dei

nuovi parametri rilevati nel test cardiopolmonare di controllo. Per quanto concerne gli esercizi di potenziamento muscolare, anche in questo caso, nelle prime settimane si è proceduto lentamente e con poche ripetizioni in modo tale da far memorizzare movimenti e posture corretti.

## **Componenti del programma motorio**

Il protocollo è stato realizzato tenendo in considerazione l'alternanza della componente dell'endurance, della resistenza alla forza e dell'equilibrio e coordinazione. I 3 giorni di allenamento settimanali sono stati suddivisi tenendo conto di queste tipologie di esercizio.

**LUNEDÌ:** attivazione con esercizi di equilibrio per gli arti inferiori. 15 minuti effettivi di lavoro cardiovascolare (monitorato); 10 minuti di recupero attivo con esercizi di mobilità arti superiori con ausilio del bastone in stazione eretta. 10 minuti effettivi di lavoro cardiovascolare (monitorato). Esercizi di potenziamento per i muscoli addominali in decubito supino (inizialmente 1-2 serie da 8-10 ripetizioni, fino a 3 serie da 20-25, nell'ultimo periodo). Defaticamento e stretching degli arti inferiori in posizione ortostatica o clinostatica.

**MERCOLEDÌ:** attivazione con esercizi di mobilità articolare equilibrio e coordinazione degli arti superiori e inferiori. Potenziamento muscolare in posizione ortostatica (quadricipiti, bicipiti femorali, tricipiti surali e tibiale anteriore) e in clinostatismo (addominali, glutei, dorsali, bicipiti femorali e quadricipiti) inizialmente a carico naturale poi con l'ausilio di cavigliere (1/2kg o 1kg) con 1-2 serie da 8-10 ripetizioni fino ad arrivare a 2-3 serie da 20-25 ripetizioni a seconda del gruppo

muscolare. Esercizi di stretching per arti inferiori e superiori e di scarico vertebrale e educazione respiratoria toracica e diaframmatica.

VENERDÌ: mobilità tratto cervicale in stazione seduta ed esercizi attivazione per gli arti superiori, mobilità del tronco e bacino in stazione eretta; 15 minuti effettivi di lavoro cardiovascolare (monitorato). Potenziamento muscolare bicipiti e tricipiti brachiali, deltoidi, pettorali, dorsali e lombari in posizione seduta e in piedi con 1 serie da 8-10 ripetizioni con  $\frac{1}{2}$  Kg o 1 Kg di sovraccarico, fino a 2 serie da 15 con 1Kg o 2 kg di sovraccarico. 10 minuti effettivi di lavoro cardiovascolare (monitorato). Potenziamento muscoli addominali in posizione supina con 1-2 serie da 8-10 ripetizioni fino ad arrivare a 2-3 serie da 20-25 ripetizioni. Defaticamento e stretching degli arti inferiori in posizione ortostatica o clinostatica.

## **ANALISI DEI DATI E STATISTICA**

### **Dati cardiopolmonari**

I valori medi e le deviazioni standard (DS) del  $VO_{2max}$ , del  $VO_{2AT}$ , del  $W_{max}$ , del  $W_{AT}$ , della  $HR_{max}$ , della  $Ve_{max}$ , della  $CO_{2max}$ , e del  $PO_2$  ottenuti dai pazienti durante il test CPX, sono stati calcolati come media degli ultimi 15 secondi di esercizio. Le differenze fra CTL e APA in queste variabili sono state verificate utilizzando l'ANOVA a due vie (fattori: tempo e gruppo), seguita dal Bonferroni post hoc. Per ciascun parametro è stato considerato il differenziale T3-T0 per il T3 ed il differenziale T6- T0 per il T6.

## **Dati funzionali**

I valori medi e le DS conseguiti nei test MFSI, BBS, TUG, 6MWT e V6MWT sono stati sottoposti all'ANOVA a due vie (fattori: tempo e gruppo), seguita dal Bonferroni post hoc. Per ciascun parametro è stato considerato il differenziale T3-T0 per il T3 ed il differenziale T6-T0 per il T6.

## **Dati emodinamici**

L'analisi dei dati emodinamici è stata eseguita leggendo le tracce analogiche precedentemente registrate escludendo, attraverso un controllo visivo, gli artefatti dovuti ai movimenti ed alla respirazione. La valutazione delle risposte nella sessione PEMI e in quella CER è stata effettuata considerando la media di 1 minuto. Per ciascun parametro rilevato sono stati presi in considerazione soltanto i valori al terzo minuto di recupero del test (quando lo stato stazionario era raggiunto) con l'unica eccezione per l'analisi spettrale di potenza dell'HR che è stata effettuata negli ultimi 2 minuti di ciascun periodo del protocollo. Per evidenziare gli effetti tra gruppi (CTL e APA) e condizione (PEMI e CER) le medie e le deviazioni standard di ciascun parametro sono state confrontate al T0 ed al T6 utilizzando l'ANOVA (fattori: condizione e gruppo), seguita dal Bonferroni post hoc. Inoltre per ogni dato è stata calcolata la differenza fra PEMI e CER. Questa procedura ha consentito di verificare la risposta dovuta all'attività del metaboriflesso (Crisafulli et al. 2013). Per ciascun parametro è stato quindi considerato il differenziale T3-T0 per il T3 ed il differenziale T6-T0 per il T6, le medie e le deviazioni standard dei valori ottenuti sono stati poi sottoposti ad analisi della varianza a due vie (ANOVA) per misure ripetute (fattori: gruppo e tempo).

Le analisi statistiche di tutti i dati (cardiopulmonari, funzionali ed emodinamici) sono state eseguite utilizzando un software disponibile in commercio (GraphPad Prism, La Jolla, CA). In tutti i casi la significatività statistica è stata stabilita per un valore di  $p < 0.05$ .

## **RISULTATI**

La tabella (Tab. n°1) mostra come i due gruppi presi in esame fossero comparabili per età, altezza, sesso, indice di massa corporea (BMI) ed EDSS.

Gli 11 pazienti del gruppo APA hanno completato il protocollo motorio con una aderenza media alle sedute di allenamento dell'84%. Durante le sessioni non si sono riscontrate condizioni (es. cadute, infortuni, eccessiva stanchezza, ecc.) tali da richiederne la sospensione. Si segnala che un paziente dopo circa due mesi di allenamento ha avuto una ricaduta. Secondo il neurologo curante la recidiva complessivamente si è presentata in una forma più lieve del solito ed ha comportato l'interruzione dell'attività per 4 settimane.

Tutti i 21 partecipanti hanno completato i test previsti dal disegno sperimentale senza che nessuno manifestasse segni o sintomi di problemi cardiocircolatori, ad eccezione di un paziente del gruppo APA che al controllo T3 ha riportato un sottoslivellamento non significativo nelle derivazioni V4-V5-V6 con pressione arteriosa 250/90 mmHg ad un carico lavorativo di 100 watt che ha comportato due settimane di riposo.

## Risultati cardiopolmonari

I parametri rilevati al T0 col test CPX non mostrano differenze significative tra i gruppi (Tabella n°2).

Il grafico n°1 mostra i risultati ottenuti al T3 ed al T6 fra il gruppo APA e i CTL per il  $\Delta VO_{2max}$ . Come si può notare tra i due gruppi vi è differenza statisticamente significativa per il  $\Delta VO_{2max}$  già dopo tre mesi di allenamento. Il parametro è ulteriormente significativamente migliorato al 6° mese. Nel gruppo di controllo non si notano differenze sostanziali tra i T3 e T6.

Il grafico n°2 mostra come ai 3 mesi il consumo di ossigeno alla soglia anaerobica ( $\Delta VO_{2AT}$ ) nel gruppo APA sia statisticamente migliorato rispetto ai controlli ed abbia subito ulteriore incremento al 6° mese. Il medesimo parametro nei controlli è risultato pressoché invariato al sesto mese rispetto al terzo.

Il  $\Delta W_{max}$  (grafico n°3) nel gruppo APA migliora statisticamente a i 3 mesi con ulteriore incremento nel 6° mese. Nei CTL il medesimo parametro subisce un decremento al T6 rispetto al T3.

Il  $\Delta W_{AT}$  (grafico n°4) nel gruppo APA migliora statisticamente ai 3 mesi con un notevole incremento nel 6° mese. Nel gruppo CTL questo parametro è rimasto invariato in tutti i mesi di studio.

I grafici n°5 e 6 mostrano come al T3 anche HR sia incrementata statisticamente negli APA. L'incremento aumenta significativamente anche al T6. Nei CTL si nota un leggero incremento della HR nel T6 rispetto al T3, assolutamente privo di significato statistico.

Per quanto riguarda il  $\Delta Ve_{max}$ , grafico n°7, nel gruppo APA si evidenzia l'incremento significativo rispetto al gruppo CTL sia al T3 che al T6, con lieve incremento al T6. Tra i CTL si nota come tale parametro mostri un trend negativo.



Il grafico n°8 mostra l'incremento significativo del  $\Delta\text{CO}_{2\text{max}}$  nel gruppo APA al T3 rispetto ai controlli, inoltre la differenza è significativa anche al T6 sebbene nel gruppo APA si noti un lieve decremento al T6 rispetto al T3. Si noti come nei CTL questo parametro mostri un trend negativo.

Significatività si riscontra anche al T3 ed al T6 per il gruppo APA rispetto ai controlli per quanto riguarda  $\Delta\text{O}_2\text{P}$  (grafico n°9). Si noti l'andamento positivo di questo parametro nel gruppo d'esercizio e quello invariato nei controlli.

## **Risultati funzionali**

Dal confronto preliminare dei dati relativi al T0 per ciascun test funzionale (MFIS, BBS, TUG e 6MWT), non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra APA e CTL, (Tab. n°3).

L'analisi condotta sulla scala della fatica ( $\Delta\text{MFIS}$ ), grafico n°10, indica il punteggio statisticamente inferiore del gruppo APA rispetto ai controlli, al T3 ed al T6. Si nota l'andamento fortemente decrescente degli APA al T3, con una ulteriore diminuzione al T6. Il punteggio dei controlli dopo tre mesi è rimasto stabile, mentre al sesto 6 mese ha registrato un lievissimo decremento.

Nel grafico n°11 possiamo notare come il gruppo APA abbia statisticamente raggiunto punteggi superiori nella scala di Berg rispetto ai CTL. Per il gruppo d'esercizio vi è significatività sia al T3 che al T6 con ulteriore incremento del punteggio ai 6 mesi. Tra i controlli non si registrano cambiamenti sostanziali tra sesto e terzo mese.

Il differenziale dei punteggi al T3 ed al T6 per il  $\Delta\text{TUG}$  (grafico n°12), ha avuto un decremento significativo per il gruppo APA rispetto ai CTL per entrambi i periodi di

valutazione. Si nota il trend fortemente negativo nel gruppo d'esercizio, mentre nel gruppo di controllo il punteggio al T6 è rimasto invariato al T0.

I grafici n°13 e 14 mostrano rispettivamente la significatività al T3 ed al T6 degli APA per il  $\Delta 6\text{MWT}$  ed il  $\Delta \text{V6MWT}$  rispetto ai CTL. In entrambi i test all'interno del gruppo APA si nota l'andamento positivo, mentre nei CTL il punteggio al T3 rimane stabile per poi avere un lieve incremento al T6.

## **Risultati emodinamici**

Le tabelle (n°4 e n°5) riportano le medie e le deviazioni standard dei valori dei principali parametri emodinamici registrati durante il periodo di riposo che precedeva l'hangrip.

I grafici (dal n°15 al 30) mostrano le risposte ottenute in entrambi i gruppi durante il 3° minuto di recupero del PEMI e del CER.

Per quanto riguarda la HR e la gittata sistolica (SV) non sono state riscontrate differenze significative al T0 e al T6 (grafici n°15, 16, 17 e 18).

Significatività statistica è stata riscontrata nel gruppo APA al T6 dove è stato registrato un incremento per la CO rispetto ai CTL (grafico n°20).

Per quanto riguarda l'indice di performance cardiaca (PEP/VET) non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i gruppi né al T0 e né al T6 (grafico n°21).

Per le SVR al T0 (grafico n°22) non è stata trovata differenza tra gruppi. Al T6 (grafico n°23) il gruppo APA subisce un decremento, non significativo, rispetto al T0.

Per quanto riguarda le pressioni non sono state riscontrate differenze fra i gruppi al T0 né al T6 (grafici dal n°24 al 29).

In nessun parametro esaminato (HR, SV, CO, PEP/VET, SVR, SBP, DBP e MBP) sono state riscontrate differenze tra i gruppi per la risposta all'attivazione del metaboriflesso.

## DISCUSSIONE

Dall'analisi dei dati rilevati durante le periodizzazioni si può affermare che il protocollo motorio combinato ha avuto effetti sugli indici di capacità fisica cardiopolmonare. Questi effetti sono stati rilevati già dal terzo mese di allenamento. Nei mesi successivi il divario tra APA e CTL ha continuato ad aumentare. Facendo un confronto fra gruppi, alla fine del programma motorio, i pazienti che si sono allenati hanno incrementato:  $W_{AT}$  del **34.2%** ;  $W_{max}$  del **17%** ;  $Hr_{max}$  del **13%** ;  $VO_{2\ max}$  del **14%** ;  $VO_{2\ AT}$  del **26.5%** ;  $Ve_{max}$  del **33%**;  $CO_{2\ max}$  del **16.6%** ;  $O_2\ P$  del **7.52%**.

In particolare l'incremento della capacità aerobica è stato tale che in media i pazienti APA sono passati da un livello insufficiente al T0 ad uno ridotto al T6.

Inoltre i valori riscontrati al test CPX per il  $W_{AT}$  ed il  $W_{max}$  possono essere correlati alla forza degli arti inferiori. Il loro incremento ha dimostrato un aumento non soltanto della forza ma anche della velocità; l'aumento della rapidità è stato infatti confermato dai risultati ottenuti nei test TUG, 6MWT e V6MWT i quali hanno evidenziato miglioramenti significativi nella velocità per il gruppo APA.

Per quanto riguarda i controlli, osservando l'andamento dei grafici cardiopolmonari al T3 ed al T6, si nota come il gruppo, nell'arco di sei mesi, abbia mantenuto invariati gli indici o, più spesso, abbia subito un decremento di questi.

I risultati dei test funzionali sono in linea con quelli cardiopolmonari. Anche per questi parametri i miglioramenti si sono evidenziati già al terzo mese di allenamento.

Le differenze tra APA e CTL sono state ancor più sostanziali ai 6 mesi. In particolare: nell' MFIS il gruppo APA ha subito un decremento del **42%** rispetto ai controlli; nel TUG ha avuto un decremento del **28%**; nel 6MWT ha avuto un incremento del **22%**; nel V6MWT è migliorato del **22%**.

L'allenamento della capacità fisica abbinato a quello del tono muscolare ha comportato un sostanziale incremento sia della forza che della velocità degli arti inferiori, questo, come precedentemente affermato è stato dimostrato dai risultati ai test sulla mobilità: TUG, 6MWT e V6MWT.

Come sappiamo, la fatica è uno dei sintomi più frequenti ed invalidanti nella SM (Tartaglia et al. 2005, Mollaouğlu et al. 2009, Andreasen et al. 2011). In questo studio per la valutazione di questo parametro, è stato utilizzato il test MFIS, specifico per questa popolazione (Fisk et al. 1994, Kos et al. 2005). I risultati statistici hanno dimostrato che nel gruppo APA grazie all'allenamento combinato sulla capacità aerobica e sul tono muscolare la fatica è diminuita del **42%** rispetto ai CTL.

La perdita di equilibrio, che può comportare cadute, spesso è un segno clinico di atassia nei pazienti con SM. Oltre che essere conseguenza dell'ipotonia muscolare è frequentemente associata a deficit di coordinazione motoria, spasticità e dismetria ecc. Riteniamo che, dopo 6 mesi di attività, l'incremento del **5%** nel punteggio della scala di Berg, rispetto ai pazienti sedentari, sia stato il risultato indotto dai specifici esercizi mirati al ritmo, alla coordinazione allo stretching ed al potenziamento muscolare che sono stati somministrati per tutta la durata del protocollo allenante.

Sulla base dei risultati ottenuti possiamo affermare, che il protocollo motorio adattato è stato efficace nel raggiungimento degli obiettivi riguardanti l'area cardiovascolare, il tono trofismo muscolare e l'abilità motoria. Col *training* è stato sicuramente favorito il miglioramento metabolico e aumentata la capacità ossidativa muscolare. Nello specifico sono stati riscontrati cambiamenti positivi sulla capacità

aerobica, sulla forza e velocità degli arti inferiori, sull'equilibrio e sulla percezione della fatica.

I benefici dell'allenamento riscontrati ai 3 mesi ed ai 6 mesi, sul piano fisico e condizionale, non hanno tuttavia comportato variazioni significative sotto il profilo della regolazione autonoma dell'apparato cardiovascolare. Le risposte simili tra APA e CTL al T3 ed al T6, constatate durante l'attivazione del metaboriflesso, confermano che non vi sono state modificazioni rilevanti sotto l'aspetto della regolazione cardiocircolatoria durante esercizio.

Sembra che in entrambi i gruppi il fattore determinante delle risposte pressorie durante il PEMI sia stata una eccessiva vasocostrizione arteriolare. Questo tipo di risposta è prova dell'innalzamento del tono simpatico (Nishiyasu et al. 1994, Iellamo et al. 1999) che nei pazienti con SM ha comportato una vasocostrizione esagerata. Secondo il consenso generale, infatti, nei soggetti sani, la fisiologica attivazione del metaboriflesso porta ad un aumento della funzione ventricolare migliorando la performance cardiaca incrementando così lo SV. Ovvero negli individui normali il principale responsabile dell'aumento della MBP durante il PEMI è un meccanismo flusso-mediato (O'Leary et al. 1999, Crisafulli et al. 2003b, Crisafulli et al. 2011).

È stato riscontrato che in alcune malattie cardiovascolari e metaboliche il fattore determinante dell'aumento pressorio durante il PEMI sia l'eccessiva vasocostrizione indice di una risposta simpatico-mediata, e conseguenza di un alterato aumento del tono simpatico (Dipla et al. 2010, Roberto et al. 2012, Choi et al. 2013, Piepoli et al. 2014). Sembra che, almeno in parte, causa dell'eccessiva vasocostrizione sia da imputare al decondizionamento cronico che, durante la contrazione, porta ad ipoperfusioni muscolari comportando modificazioni metaboliche e strutturali. Questo meccanismo a sua volta può innescare un circolo vizioso che ostacola il metabolismo muscolare già compromesso in questi pazienti (Piepoli et al. 2014). Sembra che anche nel caso della SM l'esagerato

incremento delle SVR sia dovuto al decondizionamento fisico. Infatti precedenti scoperte hanno dimostrato che i pazienti con SM presentano uno spostamento della composizione delle fibre da quelle di tipo I a quelle di tipo II come conseguenza del decondizionamento (Dalgas et al. 2008). Altri autori, poi, suggeriscono che il decondizionamento giochi un ruolo chiave nell'incapacità a tollerare l'esercizio (fatica) riferita da questi pazienti (Rampello et al. 2007).

Possiamo affermare che il miglioramento ottenuto dal gruppo APA nell'area motoria, sotto il profilo condizionale, funzionale e sulla fatica non è stato sufficiente a modificare questa strategia di adattamento autonomico in risposta all'attivazione del metaboriflesso. Forse sono necessari periodi di training più lunghi per avere effetti su questo tipo di risposta.

## **Limiti dello studio**

Il protocollo motorio è stato realizzato tenendo in considerazione l'alternanza della componente dell'endurance, della resistenza alla forza, dell'equilibrio e coordinazione. Per quel che riguarda il miglioramento del tono muscolare abbiamo potuto proporre soltanto esercizi a corpo libero o con piccoli attrezzi. L'intensità del carico è stata aumentata incrementando gradualmente il numero di ripetizioni, il numero delle serie ed utilizzando piccoli sovraccarichi (manubri e cavigliere). Probabilmente l'utilizzo di macchine isotoniche, soprattutto nel primo periodo d'allenamento, avrebbe garantito maggiore semplicità e velocità di esecuzione, stabilità e sicurezza durante lo svolgimento degli esercizi. Inoltre l'utilizzo delle macchine isotoniche avrebbe permesso di calcolare la massima contrazione volontaria (MCV) specifica e personalizzata per ciascun paziente. Conoscendo la MCV di ciascun paziente avremmo potuto adattare ed incrementare

meglio il carico allenante con esercizi di potenziamento muscolare al 30-40% MCV. Probabilmente così facendo avremmo potuto ottenere risultati migliori sull'incremento del tono muscolare.

## **Conclusioni**

In conclusione i risultati del presente studio hanno evidenziato che il programma motorio combinato della durata di sei mesi è stato in grado di apportare modificazioni significative sulla capacità aerobica, sull'equilibrio, sulla fatica percepita e sulla velocità durante gli spostamenti. Abbiamo potuto appurare che molte delle conseguenze della malattia (debolezza muscolare, perdita di equilibrio e fatica) erano in buona parte dovute al decondizionamento.

Gli effetti positivi riscontrati sul piano del condizionamento fisico non sono stati però sufficienti a modificare l'attivazione del tono simpatico nella regolazione emodinamica durante esercizio. Ci saremmo aspettati che durante il test PEMI nel gruppo APA la contrattilità miocardica aumentasse e che la CO risultasse superiore a quella dei CTL non per opera delle SVR ma per un aumento del SV.

Probabilmente la durata del protocollo ha influenzato i risultati soprattutto dal punto di vista emodinamico. Per quanto riguarda la durata dell'allenamento, sebbene questo studio sia stato uno dei pochi ad aver avuto un protocollo allenante di questo tipo e con una durata così lunga, riteniamo che per avere cambiamenti sotto il profilo autonomico occorranza tempi di allenamento più lunghi (1 o 2 anni) per fare in modo che le modificazioni metaboliche e strutturali possano attuarsi. Ad esempio per quanto riguarda la capacità aerobica occorre notare, che in 6 mesi di attività i pazienti APA, in

media, siano passati da un livello insufficiente ad uno ridotto. È quindi verosimile che nel gruppo in questione, un protocollo più lungo possa apportare ulteriori miglioramenti oltre che nella capacità aerobica anche in altri parametri.

Gli studi futuri sulla regolazione cardiocircolatoria durante esercizio nei pazienti con SM dovrebbero prendere in considerazione un intervento fisico adattato combinato di superiore durata ed avere un gruppo di controllo effettivamente sedentario come riferimento.



## BIBLIOGRAFIA

1. Andreassen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 17(9):1041-54; 2011.
2. Acquistapace F, Piepoli MF. The walking test: use in clinical practice. *Monaldi Arch Chest Dis.* 72(1):3-9; 2009.
3. Belardinelli R. Physiopathology of exercise. Muscular adaptations. *Ital Heart J Suppl.* 1(3):352-60. 2000.
4. Belardinelli, R., Ciampani, N., Costantini, C., Blandini, A. & Purcaro, A. Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 77: 1293–1301, 1996.
5. Bernstein DP. A new stroke volume equation for Thoracic Electrical Bioimpedance: Theory and rationale. *Crit Care Med*; 14: 904-90; 1986.
6. Cattaneo D, Jonsdottir J, Repetti S. Reliability of four scales on balance disorders in persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 29: 1920–1925; 2007.
7. Charloux, A., Lonsdorfer-Wolf, E., Richard, R., Lampert, E., Oswald-Mammosser, M., Mettauer, B., Geny, B. & Lonsdorfer, J. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the “direct” Fick method. *Eur J Appl Physiol* 82: 313–320, 2000.
8. Choi HM, Stebbins CL, Lee O, Nho H, Lee J, Chun J, Kim K, Kim J. Augmentation of the exercise pressor reflex in pre-hypertension: roles of the muscle metaboreflex and mechanoreflex. *Appl Physiol Nutr Metab.* 38: 209-215; 2013.
9. Cohen JA, Hossack KF, Franklin GM. Multiple sclerosis patients with fatigue: relationship among temperature regulation, autonomic dysfunction, and exercise capacity. *J Neurol Rehabil.* 3: 193–198; 1989.
10. Crisafulli, A., Orrù, V., Melis, F., Tocco, F. & Concu, A. Hemodynamics during active and passive recovery from a single bout of supramaximal exercise. *Eur J Appl Physiol.* 89: 209–216, 2003a.
11. Crisafulli A, Scott AC, Wensel R, Davos CH, Francis DP, Pagliaro P, Coats AJS, Concu A, Piepoli MF. Muscle metaboreflex –induced increases in stroke volume. *Med SCI Sports Exerc.* 35:221-228; 2003b.
12. Crisafulli A, Concu A. Exercise-induced cardiovascular adjustments by muscle receptors stimulation. In: *Focus on Exercise and Health Research.* Hauppauge, NY: Nova Science. 181–201; 2006.

13. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, Caria MA, Solinas R, Meloni L, Pagliaro P, Concu A. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 292: H2988-H2996; 2007.
14. Crisafulli A, Milia R, Vitelli S, Caddeo M, Tocco F, Melis F, Concu A. Hemodynamic responses to metaboreflex activation: insights from spinal cord-injured humans. *Eur J Appl Physiol*. 106(4):525-33; 2009.
15. Crisafulli A, Piras F, Filippi M, Piredda C, Chiappori P, Melis F, Milia R, Tocco F, Concu A. Role of heart rate and stroke volume during muscle metaboreflex-induced cardiac output increase: differences between activation during and after exercise. *J Physiol Sci*. 61: 385–394; 2011.
16. Crisafulli A, Tocco F, Milia R, Angius L, Pinna M, Olla S, Roberto S, Marongiu E, Porcu M, Concu A. Progressive improvement in hemodynamic response to muscle metaboreflex in heart transplant recipients. *J Appl Physiol*. 114: 421-427, 2013.
17. Dalgas U, Stenager E, Ingerman- Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler*. 14: 35-5; 2008.
18. Dalgas U, Ingemann-Hansen T, Stenager E. Physical Exercise and MS Recommendations. *Int MS J*. 16(1):5-11; 2009.
19. Davie DA, Silver NC, Barker GJ, Tofts PS, Thompson AJ, McDonald WI, Miller DH. Does the extent of axonal loss and demyelination from chronic lesions in multiple sclerosis correlate with the clinical subgroup? *Journal Neurology Neurosurgery Psychiat*. 67: 710-715; 1999.
20. Dipla K, Zafeiridis A, Koidou I, Geladas N, Vrabas IS, Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 299: H2090-H2096; 2010.
21. Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler*. 17(11):1362-74. 2011.
22. Filippi M., Wolinsky JS., Sormani MP., et al. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group “Enhancement frequency decreases with increasing age in relapsing-remitting multiple sclerosis”. *Neurolog*. 56: 422-423; 2001.

23. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 21(1):9-14; 1994.
24. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka K. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler.* 7: 327-334; 2001.
25. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, Hippel C, Reiners K, Toyka KV, Kesselring J. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology.* 61: 851–853; 2003.
26. Fragoso YD, Santana DL, Pinto RC. The positive effects of a physical activity program for multiple sclerosis patients with fatigue. *NeuroRehabilitation.* 23: 153–157; 2008.
27. Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys.* 50(6):373-6, 369-72. 2007.
28. Granieri E, Casetta I, Govoni V, et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurol;* 26;55:842-848; 2000.
29. Heesen C, Romberg A, Gold S, Schulz KH. physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment. *Expert Rev Neurother.* 2006; 6: 347-55.
30. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, Miller RG. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol.* 83(6):1998-2004.1997.
31. Keselbrener L, Akselrod S, Ahiron A, Eldar M, Barak Y, Rotstein Z. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin Auton Res.* 10: 169-175; 2000.
32. Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler.* 18(9):1215-28. 2012.
33. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler.* 11(1):76-80; 2005
34. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. (EDSS). *Neurology.* 33(11):1444-52; 1983.
35. Iellamo F, Pizzinelli P, Massaro M, Raimondi G, Peruzzi G, Legramante JM. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise. *Circulation* 100: 27–32; 1999.

36. Ichinose M, Maeda S, Kondo N, Nishiyasu T. Blood pressure regulation II: what happens when one system must serve two masters--oxygen delivery and pressure regulation? *Eur J Appl Physiol.* 114(3):451-65; 2014.
37. Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, Wheeler G, Persad R, Smith KM. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 94: 1829-1836; 2013.
38. Le Page C, Bourdoulous S, Beraud E, Couraud PO, Rieu M, Ferry A. Effect of physical exercise on adoptive experimental auto-immune encephalomyelitis in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 73: 130-35; 1996.
39. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 46(4):907-1; 1996.
40. McCullagh R, Fitzgerald AP, Murphy RP, Cooke G. Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. *Clin Rehabil.* 22: 206-214; 2008.
41. McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 50(1):121-7; 2001.
42. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 215: 79-85; 2003.
43. Mollaouğlu M, Üstün E. Fatigue in multiple sclerosis patients. *J Clin Nurs.* 18: 1231-1238; 2009.
44. Moran D, Epstein Y, Keren G, Laor A, Sherez J, Shapiro Y. Calculation of mean arterial pressure during exercise as a function of heart rate. *Appl Human Sci.* 14: 293-295; 1995.
45. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 8(9):487-97; 2012.
46. Motl RW, Fernhall B. Accurate prediction of cardiorespiratory fitness using cycle ergometry in minimally disabled persons with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 93(3):490-5; 2012.
47. Motl RW, Sandroff BM, Benedict RH. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Mult Scler.*;17(9):1034-40. 2011.

48. Motl RW. Physical activity and irreversible disability in multiple sclerosis. *Exerc Sport Sci Rev.* 38(4):186-91; 2010.
49. Nishiyasu T, Nobusuke T, Morimoto K, Nishiyasu M, Yamaguchi Y, Murakami N. Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans. *J Appl Physiol.* 77: 2778–2783; 1994.
50. Nobrega AC, O'Leary D, Silva BM, Marongiu E, Piepoli MF, Crisafulli A. Neural Regulation of Cardiovascular Response to Exercise: Role of Central Command and Peripheral Afferents. *Biomed Res Int.* 10.1155; 2014.
51. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis; *N\_Engl J Med.* 28;343(13):938-52; 2000.
52. O'Leary DS, Augustyniak RA, Ansorge EJ, Collins HL. Muscle metaboreflex improves O<sub>2</sub> delivery to ischemic active skeletal muscle. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol).* 276: H1399–H1403; 1999.
53. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 39(4):432-41;1996.
54. Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med.* 27: 179-191; 1999.
55. Piepoli MF, Crisafulli A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Exp Physiol.* 99: 609-615; 2014.
56. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 27;68(9):634-42; 2007.
57. Plow MA, Mathiowetz V, Lowe DA. Comparing individualized rehabilitation to a group wellness intervention for persons with multiple sclerosis. *Am J Health Promot.* 24: 23–26; 2009.
58. Polman CH, Reingold SC, Edan G. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 58(6):840-; 2005.
59. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 39(2):142-148; 1991.

60. Ponichtera-Mulcare JA, Mathews T, Barret PJ, Gupta SC. Change in aerobic fitness of patients with multiple sclerosis during a 6 month training program. *Sports Med Train Rehabil*; 7: 265–72; 1997.
61. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 13(3):227-31; 1983.
62. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand*;103:20-26; 2001.
63. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 13:700-722; 2006.
64. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, Chetta A. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther*. 87: 545-555; 2007.
65. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 12: 227–34; 2006.
66. Richard, R., Lonsdorfer-Wolf, E., Charloux, A., Doutreleau, S., Buchheit, M., Oswald-Mammosser, M., Lampert, E., Mettauer, B., Geny, B. & Lonsdorfer, J. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *Eur J Appl Physiol* 85: 202–207, 2001.
67. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *The Cochrane Database Syst Rev* .25;(1); 2005.
68. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis (Review) *The Cochrane Library*.2011.
69. Roberto S, Marongiu E, Pinna M, Angius L, Olla S, Bassareo P, Tocco F, Concu A, Milia R, Crisafulli A. Altered hemodynamics during muscle metaboreflex in young, type 1 diabetes patients. *J Appl Physiol*. 113:1323-1331; 2012.
70. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi SL, Vaara M *et al*. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology*; 63: 2034–38; 2004.
71. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 22:117-139; 2001.

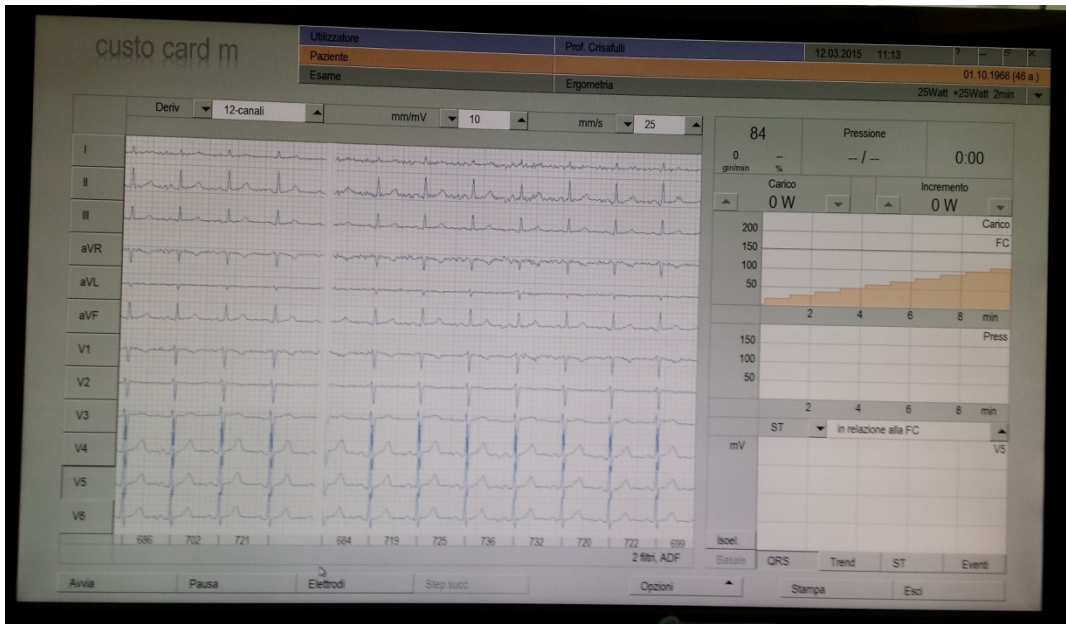
72. Runmarker B., Andersson C., Oden A., Andersen O. Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *Journal of Neurology* .241: 597-604; 1994.
73. Schiffer RB, Wineman NM., Weitkamp LR., Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis“ *American Journal of Psychiatry* 34:1591-1595; 1986.
74. Schubert DS, Foliart RH. Increased depression in multiple sclerosis patients. A meta-analysis. *Psychosomatics*. 34(2):124-30; 1993.
75. Sean H, Dany J, MacDonald, Karl Erickson. Ms, exercise, and the potential for the older adults. *Eur Rev Aging Phys Act*. 7:49-57; 2010.
76. Skjerbæk AG, Møller AB, Jensen E, Vissing K, Sørensen H, Nybo L, Stenager E, Dalgas U. Heat sensitive persons with multiple sclerosis are more tolerant to resistance exercise than to endurance exercise. *Mult Scler*. 19(7):932-40; 2012.
77. Smith C, Hale L, Olson K, Schneiders AG. How does exercise influence fatigue in people with multiple sclerosis? *Disabil Rehabil*. 31: 685–692; 2009.
78. Sutherland G, Andersen MB, Stoope MA. Can aerobic exercise training affect health-related quality of life for people with multiple sclerosis? *J Sport Exerc Psych*; 23: 122–35; 2007.
79. Tartaglia MC, Narayanan SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapierre Y, Arnold D. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in MS. *Arch Neurol*. 61: 176-177; 2005.
80. Thoumie P, Lamotte D, Cantalloube S, Faucher M, Amerenco G. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 11: 485-491; 2005.
81. Warburton, D.E.R., Haykowsky, M.J.F., Quinney, H.A., Humen, D.P. & Teo, K.K. Reliability and validity of measures of Cardiac Output during incremental to maximal aerobic exercise. Part II: novel techniques and new advances. *Sports Med* 27: 241–260, 1999.
82. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Annual Neurology*. 36: S6-S11; 1994.
83. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports Med*. 34:1077-1100; 2004.
84. Whitlock F.A., Siskind M.M., “Depression as a major symptom of multiple sclerosis”. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 43:861-865; 1980.

## **FIGURE**





**Figura n°1** Cicloergometro a freno elettromagnetico



**Figura n°2** Stazione ergometrica (Custo Card, Germany)



**Figura n°3** Analizzatore di gas  
MedGraphics  
ULTIMA CPX



**Figura n°4** Mascherina in neoprene  
con pneumotacografo  
MedGraphics



**Figura n°5** Fase di hand-grip  
dinamico



**Figura n°6** Metronomo digitale (Seiko DM-11)



**Figura n°7** Dinamometro idraulico (MAP 1.1; Kern & Sohn, Balingen, Germany)



**Figura n°8** Sessione PEMI  
Post-Exercise  
Muscle  
Ischemia



**Figura n°9** Sfigmomanometri standard, uno per la rilevazione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, l'altro per la procedura di occlusione.



**Figura n°10** Cardiografo ad impedenza (NCCOM 3, BoMed Medical Manufacturing, Irvine CA)

## **TABELLE E GRAFICI**

<b>Gruppo</b>	<b>Età (anni)</b>	<b>Sesso (F/M)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Altezza (m)</b>	<b>BMI</b>	<b>EDSS</b>
10 CTL	47.7±10.9	4F; 6M	66.8±11.3	1.65±0.08	24.3±4.3	2.5-6
11 APA	47.09±10.8	5F;6M	68.6±17.6	1.68±0.08	23.94±4.8	2.5-6

TABELLA n°1 Caratteristiche antropometriche dei partecipanti allo studio

<b>Gruppo</b>	<b>W<sub>max</sub></b>	<b>W<sub>AT</sub></b>	<b>HR<sub>max</sub> (bpm)</b>	<b>VO<sub>2 max</sub> (ml•Kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup>)</b>	<b>VO<sub>2 AT</sub> (ml•min<sup>-1</sup>)</b>	<b>V<sub>e</sub>max (L•min<sup>-1</sup>)</b>	<b>CO<sub>2 max</sub> (ml•min<sup>-1</sup>)</b>	<b>O<sub>2 P</sub> (ml•bpm<sup>-1</sup>)</b>
<b>CTL</b> T0	100 ± 33.54	60 ± 26.45	133.66 ± 23.31	22.20 ± 7.84	899.83 ± 386.17	52.45 ± 15.84	1748.79 ± 566.74	10.82 ± 3.26
<b>APA</b> T0	92.72 ± 36.63	57.27 ± 23.70	136.54 ± 17.42	18.86 ± 7.18	913.51 ± 294.90	49.55 ± 31.32	1634.61 ± 776.99	9.32 ± 3.27

TABELLA n° 2 Parametri cardiopolmonari al T0

<b>Gruppo</b>	<b>MFIS (punteggio)</b>	<b>BBS (punteggio)</b>	<b>TUG (secondi)</b>	<b>6MWT (metri)</b>	<b>V6MWT (m/s)</b>
<b>CTL</b> T0	30 ± 16.79	51.70 ± 5.29	9.98 ± 4.24	400.67 ± 150.39	1.14 ± 0.35
<b>APA</b> T0	35 ± 18.73	49.63 ± 3.38	10.77 ± 3.02	377.61 ± 112.36	1.04 ± 0.31

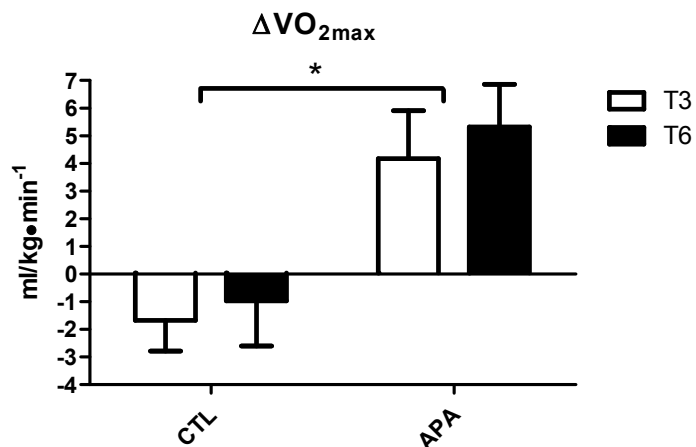
TABELLA n°3 Risultati dei test funzionali al T0

<b>CTL</b>	<b>HR</b> (bpm)	<b>SV</b> (ml)	<b>CO</b> (ml·min <sup>-1</sup> )	<b>PEP/VET</b>	<b>SVR</b> (dynes·s <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> )	<b>SBP</b> (mmHg)	<b>DBP</b> (mmHg)	<b>MBP</b> (mmHg)
<b>T0</b>	71.06 ± 10.96	59.73 ± 14.39	4188.96 ± 966.70	0.60 ± 0.18	1810.44 ± 643.83	118.63 ± 21.57	76.36 ± 13.43	88.85 ± 15.68
	69.26 ± 8.84	59.24 ± 15.86	4028.85 ± 918.96	0.57 ± 0.15	1878.97 ± 691.52	115.5 ± 17.70	75.5 ± 11.89	88.46 ± 13.85
<b>T6</b>	72.04 ± 12.52	59.40 ± 17.28	4172.81 ± 1081.01	0.59 ± 0.21	1779.87 ± 637.03	112.22 ± 15.02	73.33 ± 10.30	86.29 ± 11.44

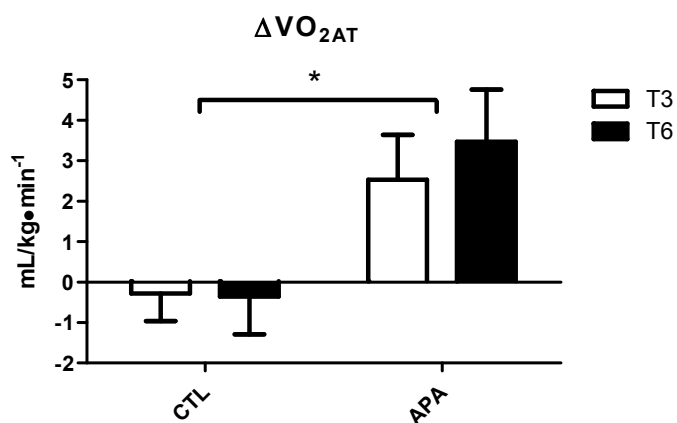
TABELLA n°4 Principali parametri emodinamici rilevati nel periodo di riposo precedente l'hangrip al T0, T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL)

<b>APA</b>	<b>HR</b> (bpm)	<b>SV</b> (ml)	<b>CO</b> (ml·min <sup>-1</sup> )	<b>PEP/VET</b>	<b>SVR</b> (dynes·s <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> )	<b>SBP</b> (mmHg)	<b>DBP</b> (mmHg)	<b>MBP</b> (mmHg)
<b>T0</b>	71.80 ± 9.33	59.87 ± 14.58	4355.60 ± 1368.25	0.72 ± 0.21	1891.70 ± 776.73	123.18 ± 14.19	76.36 ± 6.74	91.97 ± 9.03
	70.66 ± 11.62	61.09 ± 21.21	4156.55 ± 996.71	0.42 ± 0.12	1859.71 ± 488.33	119.55 ± 13.13	78.18 ± 5.13	91.52 ± 7.28
<b>T6</b>	70.72 ± 12.34	74.40 ± 21.42	5093.62 ± 1136.83	0.56 ± 0.21	1494.05 ± 307.38	122.27 ± 18.76	76.82 ± 10.79	91.97 ± 12.95

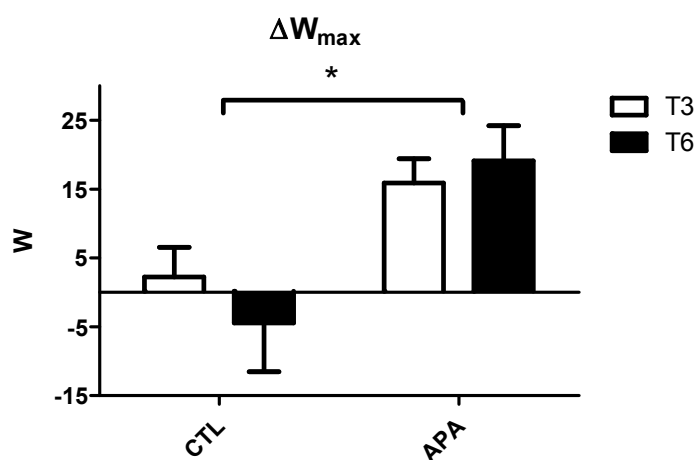
TABELLA n°5 Principali parametri emodinamici rilevati nel periodo di riposo precedente l'hangrip al T0, T3 e T6 nel gruppo di esercizio (APA)



**Grafico n°1** Variazioni rispetto al T0 nei valori del massimo consumo di ossigeno ( $\Delta VO_{2max}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)

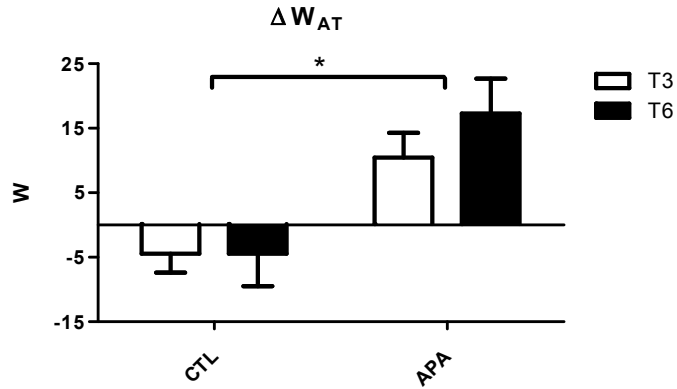


**Grafico n°2** Variazioni rispetto al T0 nei valori del consumo di ossigeno alla soglia anaerobica ( $\Delta VO_{2AT}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)

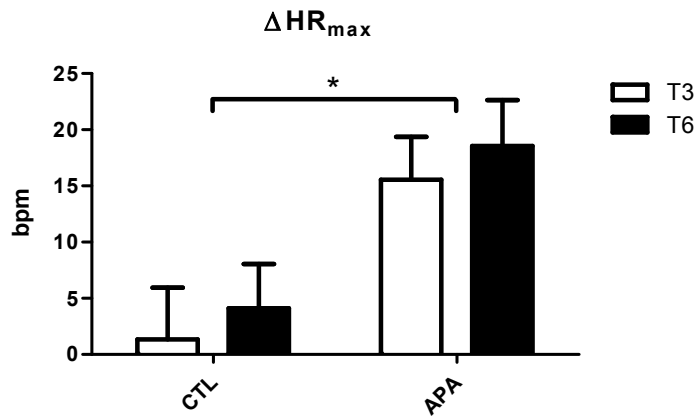


**Grafico n°3** Variazioni rispetto al T0 nei valori del massimo carico di lavoro ( $\Delta W_{max}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)

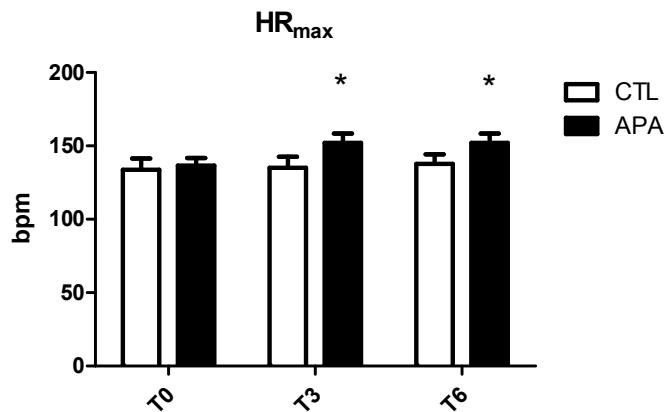




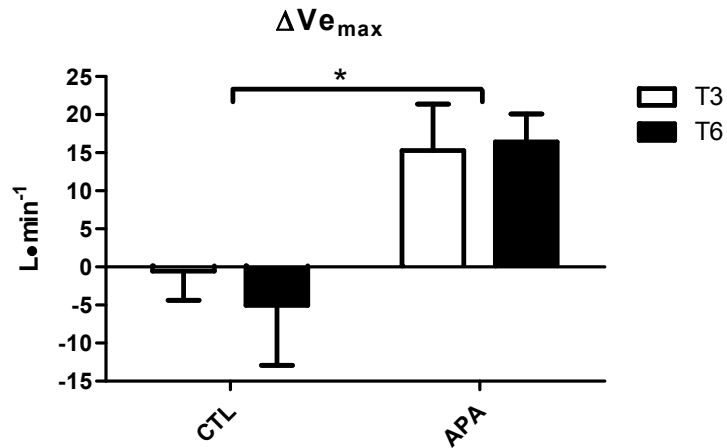
**Grafico n°4** Variazioni rispetto al T0 nei valori del carico di lavoro alla soglia anaerobica ( $\Delta W_{AT}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



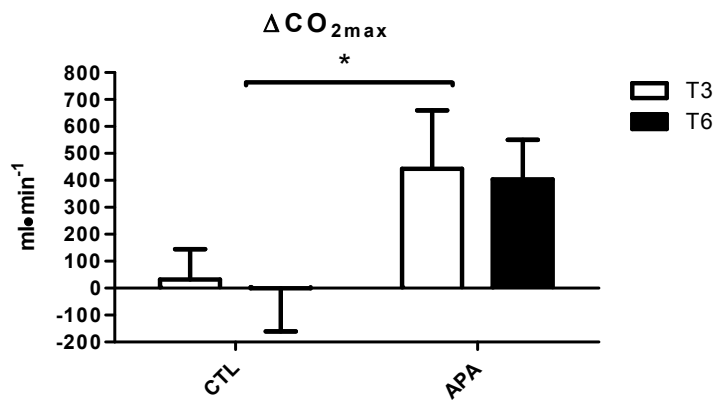
**Grafico n°5** Variazioni rispetto al T0 nei valori della frequenza cardiaca massima ( $\Delta HR_{max}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



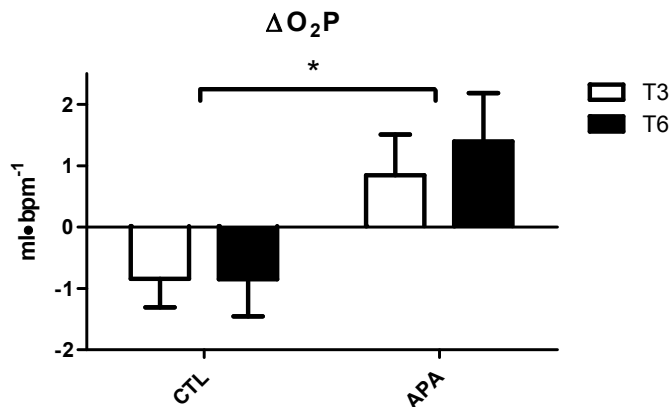
**Grafico n°6** Valori della frequenza cardiaca massima ( $HR_{max}$ ) al T0, T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



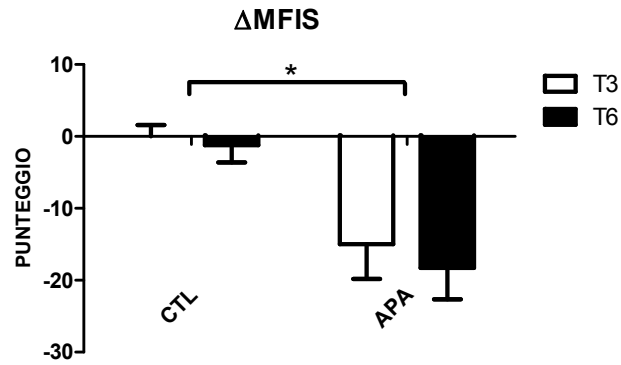
**Grafico n°7** Variazioni rispetto al T0 nei valori della ventilazione massima ( $\Delta V_{e_{max}}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



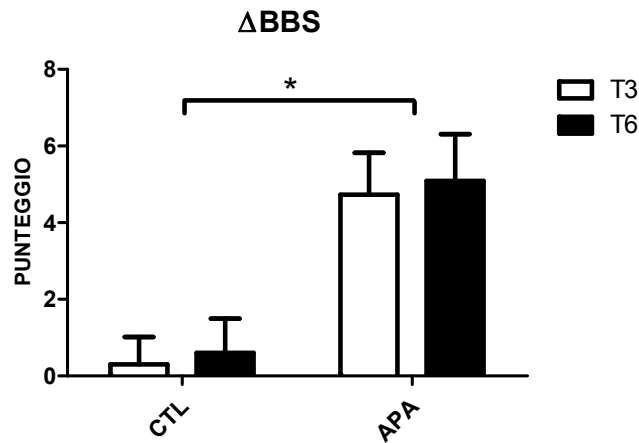
**Grafico n°8** Variazioni rispetto al T0 nei valori della produzione di anidride carbonica massima ( $\Delta CO_{2_{max}}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



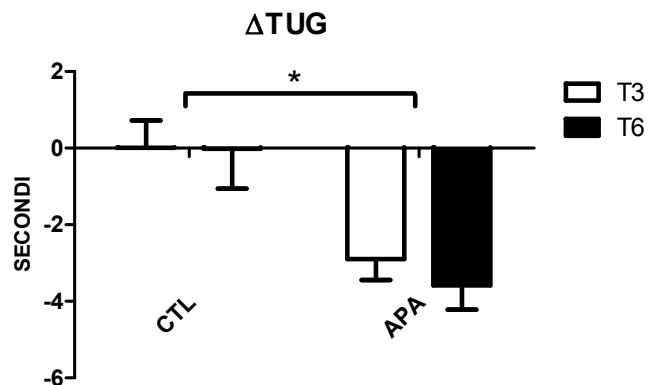
**Grafico n°9** Variazioni rispetto al T0 nei valori del polso di ossigeno ( $\Delta O_{2P}$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



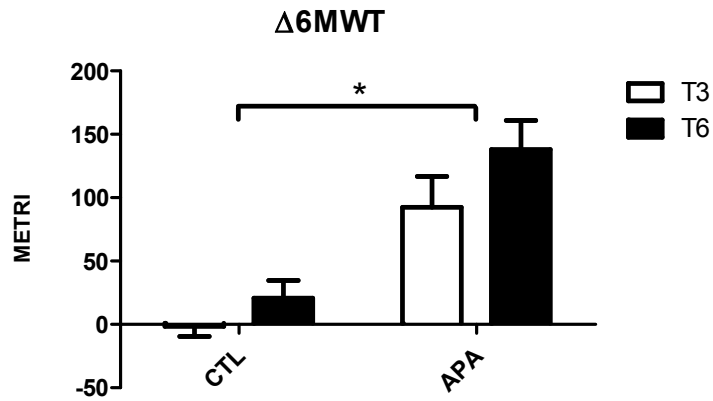
**Grafico n°10** Variazioni rispetto al T0 nei valori dei punteggi ottenuti al questionario MFIS al T3 ed al T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



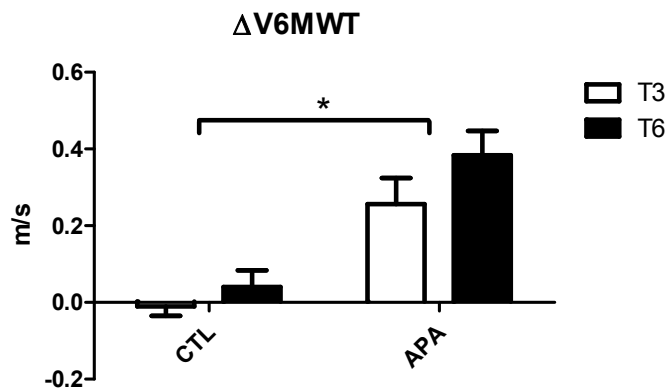
**Grafico n°11** Variazioni rispetto al T0 nei valori dei punteggi ottenuti alla scala di Berg ( $\Delta$ BBS) al T3 ed al T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



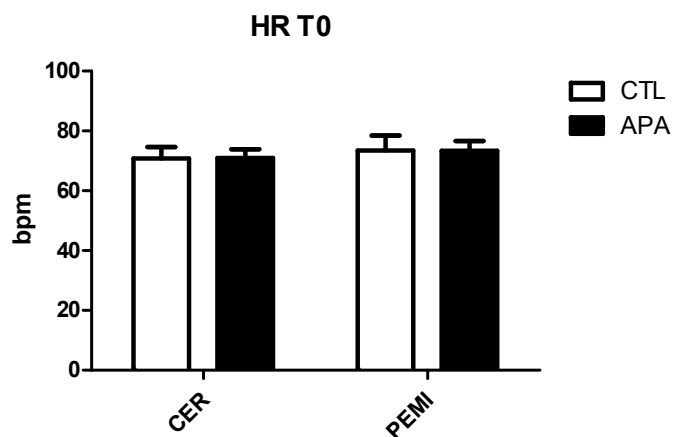
**Grafico n°12** Variazioni rispetto al T0 nei valori ottenuti nel Timed up and Go ( $\Delta$ TUG ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



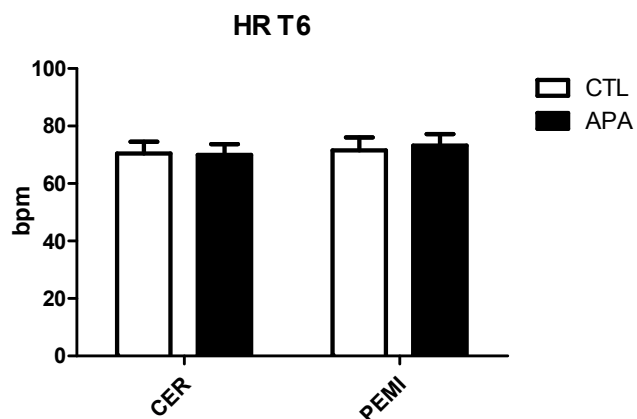
**Grafico n°13** Variazioni rispetto al T0 nei valori ottenuti nel Six Minute Walking test ( $\Delta 6MWT$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



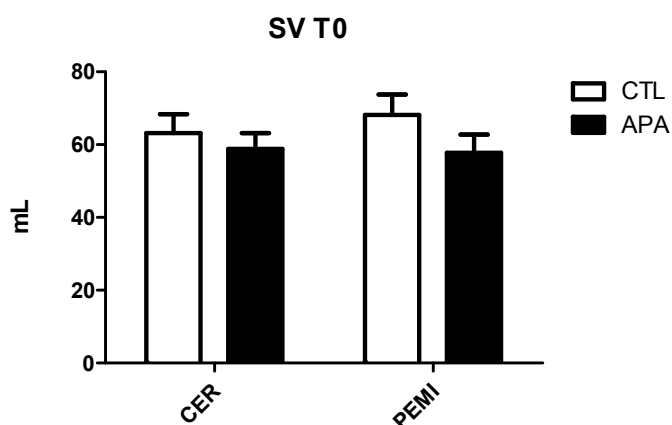
**Grafico n°14** Variazioni rispetto al T0 nei valori della velocità impiegata nel Six Minute Walking test ( $\Delta V6MWT$ ) al T3 e T6 nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



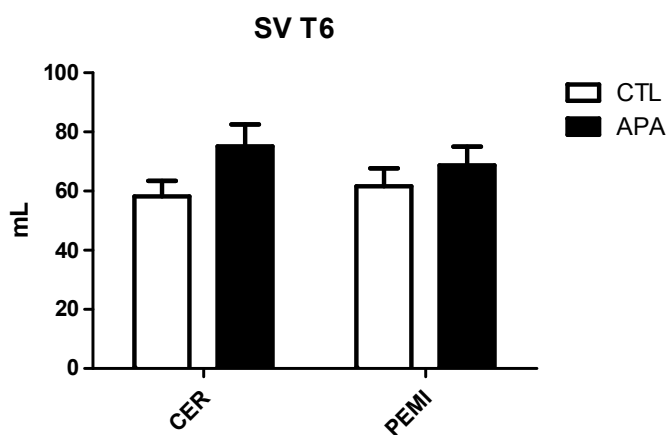
**Grafico n°15** Valori della frequenza cardiaca (HR) al T0 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



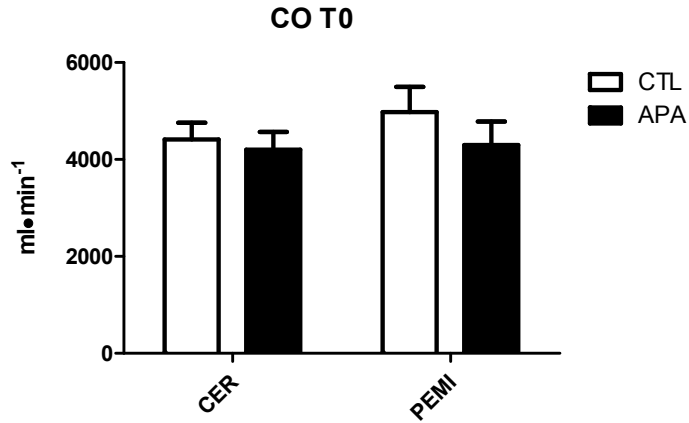
**Grafico n°16** Valori della frequenza cardiaca (HR) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



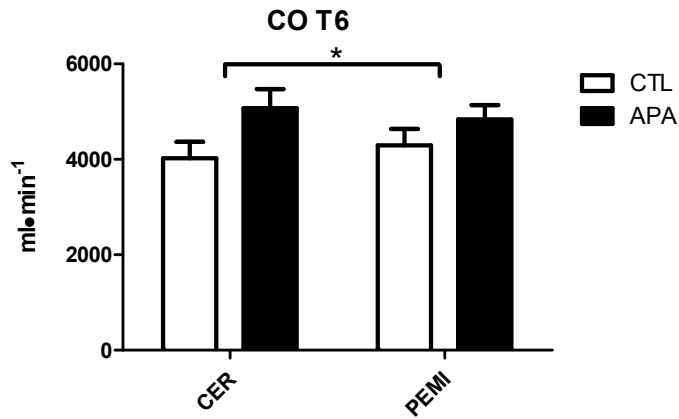
**Grafico n°17** Valori della gittata sistolica (SV) al T0 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



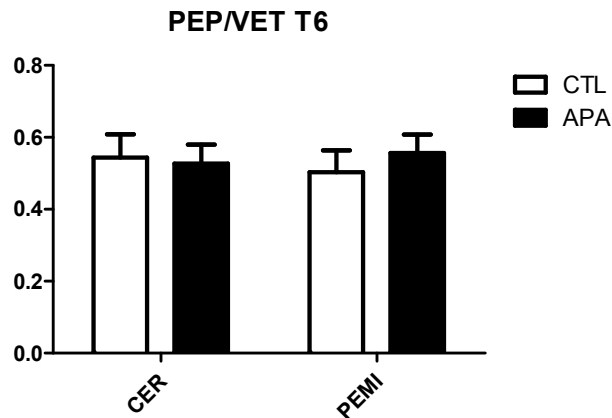
**Grafico n°18** Valori della gittata sistolica (SV) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



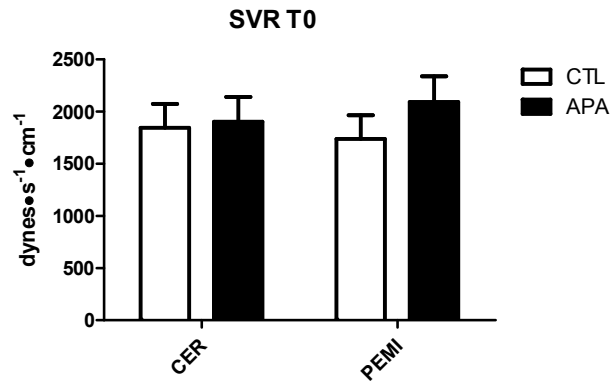
**Grafico n°19** Valori della portata cardiaca (CO) al T0 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



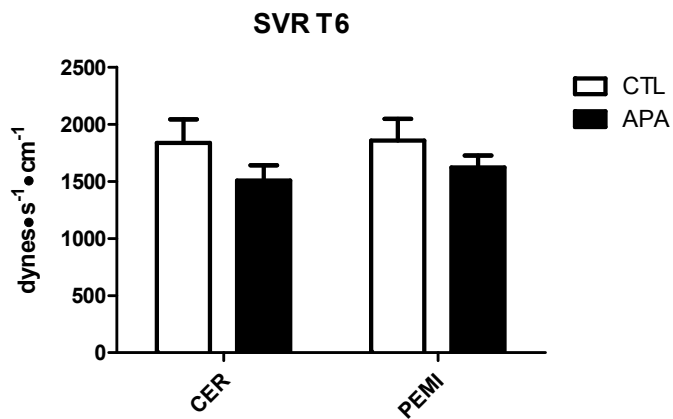
**Grafico n°20** Valori della portata cardiaca (CO) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



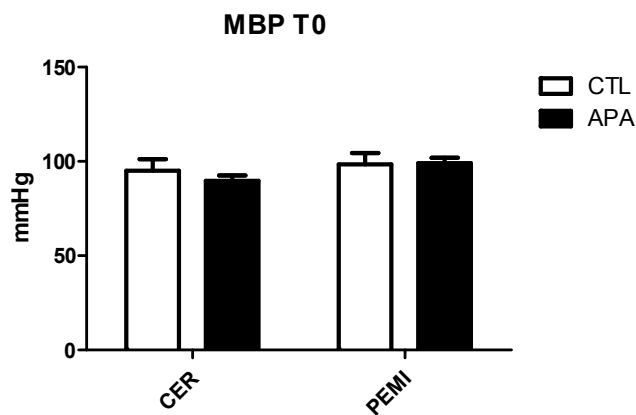
**Grafico n°21** Valori della contrattilità cardiaca (PEP/VET) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



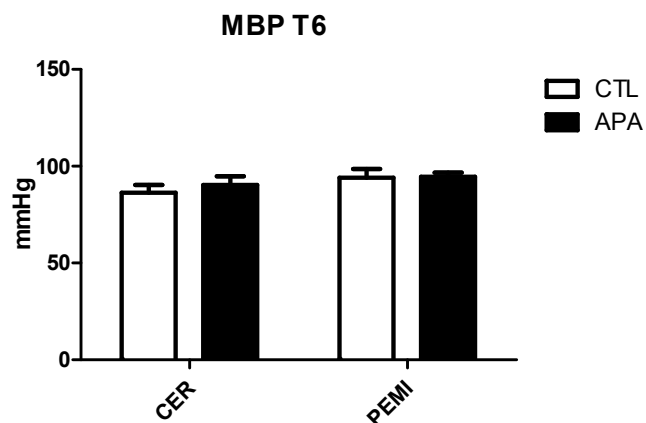
**Grafico n°22** Valori delle resistenze vascolari periferiche (SVR) al T0 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



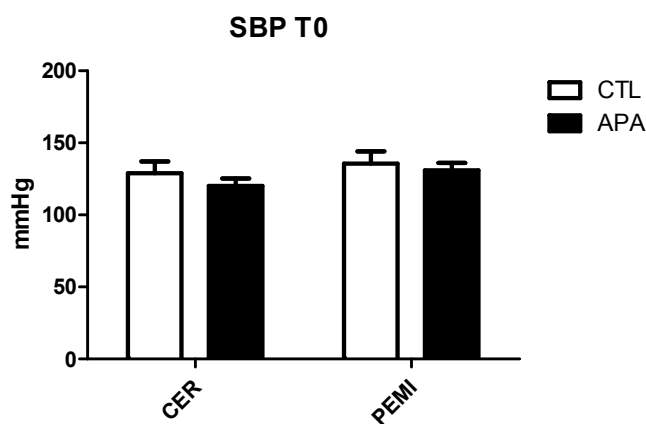
**Grafico n°23** Valori delle resistenze vascolari periferiche (SVR) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



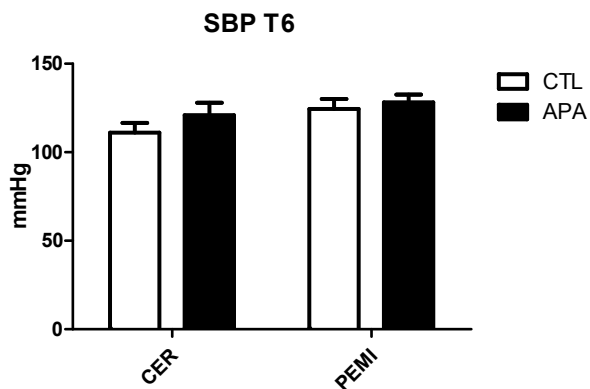
**Grafico n°24** Valori della pressione arteriosa media (MBP) al T0 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



**Grafico n°25** Valori della pressione arteriosa media (MBP) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)

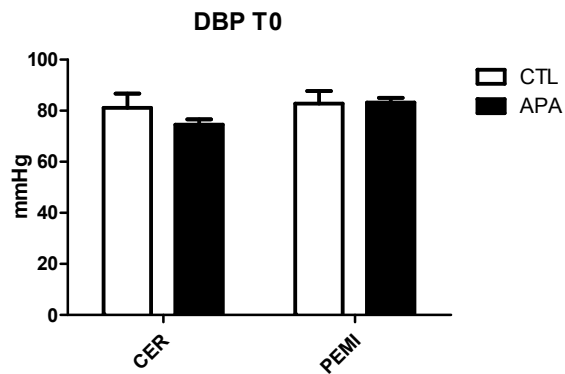


**Grafico n°26** Valori della pressione arteriosa sistolica (SBP) al T0 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)

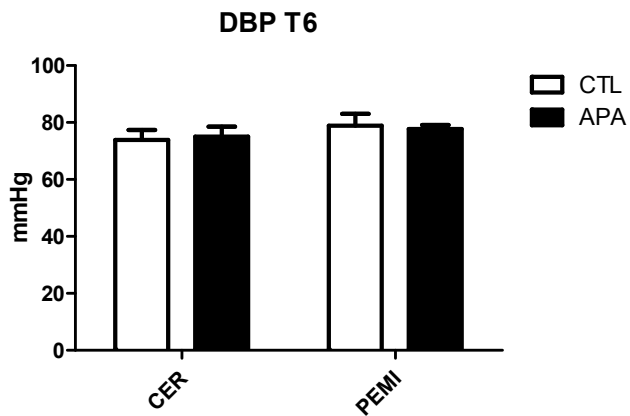


**Grafico n°27** Valori della pressione arteriosa sistolica (SBP) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)





**Grafico n°28** Valori della pressione arteriosa diastolica (DBP) al T0 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)



**Grafico n°29** Valori della pressione arteriosa diastolica (DBP) al T6 durante le sessioni CER e PEMI nel gruppo di controllo (CTL) e d'esercizio (APA)

## **ALLEGATI**

# ALLEGATO N°1

## MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE (MFIS) T6

**Cognome e Nome :** \_\_\_\_\_ **Data di nascita:** \_\_\_\_\_

**Data e ora del test:** \_\_\_\_\_ **Punteggio:** \_\_\_\_\_

La fatica è una sensazione di stanchezza e mancanza di energia che molte persone provano di tanto in tanto. Molti pazienti affetti da Sclerosi Multipla provano sensazioni di fatica più intense e con maggior frequenza e impatto rispetto agli altri. La seguente è una lista di affermazioni che descrivono gli effetti della fatica. Si prega di leggere attentamente le affermazioni e quindi di cerchiare il numero che meglio indica quanto la fatica ha inciso su di Lei nelle ultime 4 settimane. Si prega di rispondere a tutte le domande. Se Lei non è certo di quale risposta scegliere, scelga quella che si avvicina maggiormente al Suo stato. Chieda all'intervistatore di spiegarLe le parole o le frasi che non comprende.

		Mai	Raramente	Qualche volta	Spesso	Quasi sempre
1	Sono stato meno vigile	0	1	2	3	4
2	Ho avuto difficoltà a prestare attenzione per periodi lunghi di tempo	0	1	2	3	4
3	Non sono stato in grado di pensare in modo lucido	0	1	2	3	4
4	Sono stato maldestro e scoordinato	0	1	2	3	4
5	Sono stato smemorato	0	1	2	3	4
6	Ho dovuto rallentare la mia attività fisica	0	1	2	3	4
7	Sono stato meno motivato a fare qualsiasi cosa richieda uno sforzo fisico	0	1	2	3	4
8	Sono stato meno motivato a partecipare ad attività sociali	0	1	2	3	4
9	Sono stato limitato nella mia capacità di fare cose fuori casa	0	1	2	3	4
10	Ho avuto problemi a compiere sforzi fisici per lunghi periodi	0	1	2	3	4
11	Ho avuto difficoltà a prendere decisioni	0	1	2	3	4
12	Sono stato poco motivato nel compiere qualsiasi cosa che richieda di pensare intensamente	0	1	2	3	4
13	Sento i miei muscoli molto deboli	0	1	2	3	4
14	Sono stato male fisicamente	0	1	2	3	4

15	Ho avuto problemi a portare a termine compiti che richiedono riflessione	0	1	2	3	4
16	Ho avuto difficoltà nell'organizzare i miei pensieri mentre facevo qualcosa a casa o a lavoro	0	1	2	3	4
17	Ho avuto maggiori difficoltà del solito a concludere compiti che richiedano uno sforzo fisico	0	1	2	3	4
18	La mia capacità di ragionamento è risultata piuttosto rallentata	0	1	2	3	4
19	Ho avuto problemi di concentrazione	0	1	2	3	4
20	Ho limitato le mie attività fisiche	0	1	2	3	4
21	Ho avuto necessità di riposarmi più spesso del solito o per periodi più lunghi	0	1	2	3	4

# ALLEGATO N°2

## BERG BALANCE SCALE

Cognome e Nome \_\_\_\_\_ Data di nascita: \_\_\_\_\_

Valutatore: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Punteggio Totale: \_\_\_\_\_

Note: \_\_\_\_\_

---

(Adapted from Berg K, Wood-Dauphinee SL and Williams JL. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can. J. Public Health* 83: supp 2:S7-S11, 1992.)

### 1. Dalla posizione seduta alla stazione eretta

*Istruzioni: alzati. Cerca di non usare le tue mani come supporto.*

- (4) in grado di alzarsi, senza mani e si stabilizza indipendentemente;
- (3) in grado di alzarsi indipendentemente utilizzando le mani;
- (2) in grado di alzarsi utilizzando le mani dopo numerosi tentativi
- (1) necessita una minima assistenza per alzarsi o per stabilizzarsi;
- (0) necessita una moderata o massima assistenza per alzarsi.

### 2. Stazione eretta senza supporti

*Istruzioni: Stai in piedi per 2 minuti senza supporti.*

- (4) in grado di stare in piedi con sicurezza per 2 minuti.
- (3) in grado di stare in piedi per 2 minuti con supervisione.
- (2) in grado di stare in piedi per 30 sec. senza supporti.
- (1) necessita numerosi tentativi per stare in piedi 30 secondi senza supporti.
- (0) non in grado di stare 30 secondi in piedi senza assistenza.

SE IL SOGGETTO E' IN GRADO DI STARE 2 MINUTI CON SICUREZZA IN PIEDI, SEGNA PUNTEGGIO PIENO PER LA SEDUTA SENZA SUPPORTI, PROCEDI ALLA VARIAZIONE DI POSIZIONE "STAZIONE ERETTA A QUELLA SEDUTA"

### 3. Dalla posizione seduta senza supporti piedi sul pavimento

*Istruzioni: stai seduto con le braccia conserte per 2 minuti.*

- (4) in grado di stare seduto con sicurezza e al sicuro per 2 minuti.
- (3) in grado di stare seduto per 2 minuti sotto supervisione.
- (2) in grado di stare seduto per 30 secondi.
- (1) in grado di stare seduto per 10 secondi.
- (0) non in grado di stare seduto senza supervisione per 10 secondi.

### 4. Dalla stazione eretta alla posizione seduta

*Istruzioni: siediti.*

- (4) seduto con sicurezza con minimo utilizzo delle mani.
- (3) controlla la discesa attraverso l'utilizzo delle mani.
- (2) utilizza la parte posteriore delle gambe contro la sedia per controllare la discesa.
- (1) si siede indipendentemente ma non ha controllo della discesa.
- (0) necessita di assistenza per sedersi.

### 5. Trasferimenti

*Istruzioni: passa dalla sedia al letto ed indietro ancora. Una volta verso una sedia con i braccioli e una volta verso una sedia senza braccioli.*

- (4) in grado di trasferirsi con sicurezza e con solo il minor utilizzo delle mani.
- (3) in grado di trasferirsi con sicurezza e con un certo bisogno delle mani.
- (2) in grado di trasferirsi con suggerimenti verbali e/o supervisione.
- (1) necessita una persona per assistere.
- (0) necessita due persone per assistere o una supervisione per essere sicuro.

## **6. Stazione eretta senza supporti con gli occhi chiusi**

*Istruzioni: chiudi i tuoi occhi e stai fermo 10 secondi.*

- (4) in grado di stare in piedi 10 secondi con sicurezza.
- (3) in grado di stare in piedi 10 secondi con supervisione.
- (2) in grado di stare in piedi 3 secondi.
- (1) non in grado di tenere gli occhi chiusi 3 secondi ma rimane saldo.
- (0) necessita aiuto per evitare la caduta.

## **7. Stazione eretta senza supporti con piedi uniti**

*Istruzioni: posiziona i tuoi piedi insieme e stai in piedi senza tenerti per 1 minuto.*

- (4) in grado di posizionare i piedi vicini indipendentemente e di stare in piedi 1 minuto con sicurezza.
- (3) in grado di posizionare i piedi vicini indipendentemente e per 1 minuto con supervisione.
- (2) in grado di posizionare i piedi vicini indipendentemente ma non di in grado tenerla per 30 secondi.
- (1) necessita aiuto per mantenere la posizione ma in grado di stare in piedi 15 secondi con i piedi vicini.
- (0) necessita aiuto per mantenere la posizione e non è in grado di mantenerla per 15 secondi.

I SEGUENTI ITEM SONO DA ESEGUIRE MANTENENDO LA STAZIONE ERETTA SENZA SUPPORTI

## **8. Allungarsi in avanti con il braccio disteso**

*Istruzioni: solleva il braccio a 90°. Distendi le tue dita e raggiungi davanti a te più lontano che tu possa (l'esaminatore posiziona una riga alla fine della punta delle dita quando il braccio è a 90°. Le dita possono non dovrebbero toccare la riga mentre si allunga in avanti. La misura registrata è la distanza in avanti che le dita raggiungono mentre il soggetto è nella posizione di maggior inclinazione in avanti.*

- (4) riesce ad allungarsi in avanti con sicurezza >25,7 cm.
- (3) riesce ad allungarsi in avanti con sicurezza >12,85 cm.
- (2) riesce ad allungarsi in avanti con sicurezza > 5,14 cm.
- (1) si allunga in avanti ma necessita supervisione.
- (0) necessita aiuto per impedire la caduta.

## **9. Raccogliere un oggetto da terra**

*Istruzioni: raccogli la scarpa/ ciabatta che è posta di fronte al tuo piede.*

- (4) in grado di raccogliere la scarpa con sicurezza e facilmente.
- (3) in grado di raccogliere la scarpa ma necessita supervisione.
- (2) non in grado di raccogliere ma si avvicina di 3.5 cm dalla scarpa e mantiene l'equilibrio da solo.
- (1) non in grado di raccogliere e necessita supervisione mentre prova.
- (0) non in grado di provare/ necessita assistenza per impedire la caduta.

## **10. Girarsi per guardare indietro/sopra la spalla destra e sinistra**

*Istruzioni: girati per guardare sopra/oltre la spalla sinistra. Ripeti a sinistra.*

- (4) guarda indietro da entrambi i lati e il carico si trasferisce bene.
- (3) guarda dietro solo da un lato; l'altro lato mostra meno trasferimento del carico.
- (2) ruota solo obliquamente ma mantiene l'equilibrio.
- (1) necessita supervisione mentre ruota.
- (0) necessita supervisione per evitare di cadere.

## **11. Ruotare di 360°**

*Istruzioni: ruota completamente in un cerchio completo. Pausa. Poi gira in un cerchio completo nell'altra direzione.*

- (4) in grado di ruotare di 360° con sicurezza in <4 secondi da ogni lato.
- (3) in grado di ruotare di 360° con sicurezza da un solo lato in < 4 secondi.
- (2) in grado di ruotare di 360° con sicurezza ma lentamente.
- (1) necessita una supervisione ravvicinata o suggerimenti verbali.
- (0) necessita di assistenza quando ruota.

TRASFERIMENTO DINAMICO DEL CARICO MENTRE MANTIENE LA STAZIONE ERETTA SENZA SUPPORTI

**12. Contare il numero di step nel tempo toccando alternativamente con i piedi uno sgabello di altezza prestabilita**

*Istruzioni: porta ciascun piede alternativamente sullo sgabello(N.B non si sale sullo step!). Continua fino a quando ciascun piede ha toccato lo sgabello per 4 volte.*

(4) in grado di stare in piedi indipendentemente e con sicurezza e di completare gli 8 step  $\leq$  20 sec.

(3) in grado di mantenere indipendentemente e di completare gli 8 step  $>$  20 secondi.

(2) in grado di completare 4 step senza aiuto con supervisione.

(1) in grado di completare  $>$  2 step ma necessita di una minima assistenza.

(0) necessita assistenza per evitare le cadute/ non in grado di provare.

**13. Stazione eretta senza supporti, un piede di fronte all'altro (tandem)**

*Istruzioni (dimostrarlo al paziente). Posiziona un piede direttamente di fronte all'altro. Se senti che non puoi posizionare il tuo piede direttamente di fronte, cerca di fare un passo abbastanza avanti in modo che il calcagno del piede davanti sia innanzi all'alluce dell'altro piede (mantieni 30 sec).*

(4) in grado di posizionare il piede a tandem indipendentemente e mantenendosi per 30 sec

(3) in grado di posizionare il piede avanti all'altro indipendentemente e mantenendosi per 30 secondi.

(2) in grado di tenere un piccolo passo indipendentemente e mantenendolo per 30 secondi.

(1) necessita aiuto per fare il passo ma può mantenersi per 15 secondi.

(0) perde l'equilibrio mentre fa il passo o in stazione eretta.

**14. Stare su una gamba**

*Istruzioni: stare su una sola gamba tanto quanto tu possa senza tenerti.*

(4) in grado di sollevare la gamba indipendentemente e tenendosi in equilibrio  $>$ 10 secondi.

(3) in grado di sollevare la gamba indipendentemente e tenendosi in equilibrio  $<$  10 secondi.

(2) in grado di sollevare la gamba indipendentemente e tenendosi in equilibrio = o  $>$  di 3 secondi.

(1) cerca di sollevare la gamba; non in grado di tenere l'equilibrio per 3 secondi ma rimane in piedi indipendentemente

(0) non in grado di provare o necessita di assistenza per prevenire le cadute.

INTERPRETAZIONI

PUNTEGGIO TOTALE \_\_\_\_\_/56

Interpretation:

41-56 = low fall risk

21-40 = medium fall risk

0 -20 = high fall risk