

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Corso di Laurea in Fisioterapia

L'ESERCIZIO TERAPEUTICO NELLA SCLEROSI MULTIPLA: IMPATTO SULLA FATICA E SULLA QUALITÀ DI VITA. REVISIONE DELLA LETTERATURA

Therapeutic exercise in multiple sclerosis: impact on fatigue and quality of life. A literature review

Relatore:

Dott.ssa Paola Casoli

Tesi di Laurea di:

Leonardo Corradini

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

INTRODUZIONE

1. INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

1.1 Fisiopatologia molecolare……...1

1.2 Determinanti genetici ed ambientali……2

1.3 Criteri diagnostici e fenotipi clinici……4

1.4 Epidemiologia globale e specifica del territorio italiano……5

1.5 Approcci terapeutici generali: trattamento farmacologico e non farmacologici……...6

1.6 Sintomatologia……8

1.7 La fatica come sintomo cardine……...9

1.8 Fatica primaria vs secondaria……10

1.9 L'impatto sulla qualità della vita……12

2. IL CAMBIO DI PARADIGMA RIABILITATIVO E LA NEUROBIOLOGIA DELL'ESERCIZIO

2.1 Dalla restrizione all'azione……14

2.2 La smentita scientifica…..……....14

2.3 Meccanismi neurobiologici della riabilitazione: neuroplasticità e fattori neurotrofici……16

2.4 Meccanismi neurobiologici della riabilitazione: immunomodulazione….17

2.5 Efficienza energetica muscolare e periferica……..18

3. METODOLOGIA DELLA RICERCA E STRUMENTI DI VALUTAZIONE FISIOTERAPICA

3.1 Metodologia di selezione degli studi……20

3.2 Criteri di inclusione……....21

3.3 Criteri di esclusione……...21

3.4 Diagramma di flusso della ricerca……..22

3.5 Scale di valutazione della fatica……... ….23
3.6 Scale di valutazione della qualità della vita…….…….25
4. ANALISI DEGLI STUDI
4.1 Studio 1……..28
4.2 Studio 2……..31
4.3 Studio 3……..34
5. DISCUSSIONE
5.1 Interpretazione critica dei risultati: il paradosso tra fatica e qualità della vita……37
5.2 Il ruolo della teleriabilitazione: la scelta dello studio e riscontri dal tirocinio clinico……..38
5.3 Limiti della letteratura attuale e bias metodologici……..41
6. CONCLUSIONE
Bibliografia e sitografia……44

INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla è una delle patologie infiammatorie e neurodegenerative croniche più complesse e diffuse del sistema nervoso centrale. Tra le varie manifestazioni cliniche che accompagnano il decorso della malattia, la fatica emerge costantemente come uno dei sintomi più frequenti, invisibili e invalidanti. Essa incide in maniera profonda sulle autonomie della vita quotidiana, sulle relazioni interpersonali e sulla partecipazione sociale, resistendo spesso ai comuni interventi farmacologici.

Per lungo tempo, la gestione clinica della malattia è stata dominata da un approccio conservativo basato sulla prescrizione del riposo, nel timore che l'attività fisica potesse aggravare la sintomatologia. Tuttavia, la ricerca scientifica recente ha progressivamente ribaltato questo paradigma, dimostrando che l'esercizio terapeutico strutturato e supervisionato costituisce un intervento non farmacologico sicuro ed efficace.

La scelta di approfondire questo ambito dell'esercizio terapeutico nasce da un duplice stimolo. Da un lato l'interesse accademico dall'altro esperienze personali e di tirocinio pratico nei contesti riabilitativi. Il presente lavoro di tesi si propone quindi di esaminare la letteratura scientifica recente per fare chiarezza sull'efficacia dell'esercizio terapeutico nel trattamento della fatica e nel miglioramento della qualità della vita.

1. INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

1.1 Fisiopatologia molecolare

La Sclerosi Multipla (SM) rappresenta una delle malattie infiammatorie croniche, autoimmuni e neurodegenerative più complesse e invalidanti a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Dal punto di vista eziopatogenetico, la patologia è caratterizzata da una reazione immunomediata seguita da un processo flogistico che determina aree di demielinizzazione, note come "placche", distribuite tipicamente nella sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale. Alla demielinizzazione si associa, sin dalle fasi precoci della malattia, una progressiva perdita assonale e astrogliosi, che costituiscono il substrato anatomopatologico della disabilità permanente.[1,2]

Il meccanismo patogenetico cardine risiede nella perdita della tolleranza immunitaria periferica verso i self-antigeni mielinici. Il processo si articola in diverse fasi sequenziali:

1. **Attivazione e migrazione linfocitaria:** Linfociti T helper di tipo 1 (Th1) e di tipo 17 (Th17) autoreattivi vengono attivati in periferia. Questi cloni cellulari esprimono sulla propria superficie alti livelli di integrine, in particolare l'integrina VLA-4 (nota anche come alpha4 beta1).
2. **Rottura della Barriera Ematoencefalica (BEE):** I linfociti attivati secernono metalloproteinasi della matrice (soprattutto MMP-2 e MMP-9), enzimi capaci di degradare il collagene di tipo IV della lamina basale endoteliale. Attraverso l'interazione tra la VLA-4 linfocitaria e la molecola di adesione vascolare VCAM-1 espressa dalle cellule endoteliali cerebrali, i linfociti superano attivamente la BEE.
3. **Amplificazione della risposta flogistica in situ:** Una volta penetrati nel parenchima, i linfociti T riconoscono antigeni specifici quali la proteina basica della mielina (MBP), la proteina proteolipidica (PLP) e la glicoproteina mielinica degli oligodendrociti (MOG), presentati dalle cellule microgliali residenti

[1] *AISM (Associazione Italiana Sclerosi Multipla).Su aism.it.*
[2] *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Multiple Sclerosis. National Institutes of Health. https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/multiple-sclerosis*

(attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II). Questa interazione scatena la secrezione di citochine pro-infiammatorie tra cui l'interferone-gamma (IFN-gamma), l'interleuchina-17 (IL-17), l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alpha).

Questa "tempesta citochinica" recluta in loco macrofagi e induce l'attivazione della microglia residente, i quali perpetrano il danno tissutale diretto tramite il rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS), ossido nitrico (NO) ed enzimi litici. Sebbene la SM sia stata storicamente considerata una malattia guidata esclusivamente dai linfociti T, le evidenze più recenti evidenziano un ruolo cruciale dei linfociti B. Questi ultimi non solo fungono da cellule presentanti l'antigene (APC), ma differenziano in plasmacellule capaci di secernere auto anticorpi mirati contro la mielina. Nelle forme progressive, inoltre, si assiste alla formazione di strutture simil-follicolari ectopiche a livello delle meningi, composte prevalentemente da linfociti B, che sostengono uno stato infiammatorio cronico "compartimentalizzato" all'interno del SNC, responsabile della progressiva demielinizzazione della corteccia cerebrale e della successiva atrofia grigia.

Parallelamente al danno infiammatorio focale (la sostanza bianca perivenulare è la sede d'elezione delle placche), si innesca precocemente la degenerazione assonale. La perdita del supporto trofico fornito dall'oligodendrocita e lo stress ossidativo cronico causano una disfunzione mitocondriale assonale. Il deficit energetico che ne deriva altera l'attività delle pompe ioniche ATP-dipendenti, provocando un massivo influsso intracellulare di calcio che attiva proteasi specifiche (calpaine), determinando la frammentazione del citoscheletro assonale e la morte neuronale per apoptosi.[3,4]

1.2 Determinanti genetici ed ambientali

L'eziologia della Sclerosi Multipla risiede in un modello multifattoriale a interazione gene-ambiente. La componente genetica è poligenica ed è ampiamente dominata dai

[3] *Lassmann, H. (2018). Pathogenic mechanisms associated with multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 14(3), 158-170. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.17*

[4] *Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. The Lancet, 372(9648), 1502-1517. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7*

geni del sistema dell'antigene leucocitario umano (HLA) situati sul braccio corto del cromosoma 6.

- **Fattori Genetici di Rischio:** L'aplotipo HLA class II **DRB1*15:01**[5] è il più potente fattore di suscettibilità genetica noto, associato a un incremento del rischio di sviluppare la malattia di circa tre volte nei portatori eterozigoti. Al contrario, alcuni alleli della classe I, come HLA-A*02, esercitano un ruolo protettivo. Studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) hanno inoltre identificato oltre 200 loci non-HLA associati al rischio di SM, la maggior parte dei quali mappa in prossimità di geni codificanti per recettori di citochine (es. IL2RA, IL7R) coinvolti nell'attivazione e nella regolazione dei linfociti T.

- **Fattori Ambientali ed Epigenetici:** La suscettibilità genetica necessita di trigger ambientali per determinare la fenotipizzazione clinica. Tra i più solidamente validati dalla letteratura scientifica internazionale troviamo:
  - *Infezione da Virus di Epstein-Barr (EBV)*[6]*:* Considerato un prerequisito quasi obbligatorio; studi longitudinali estesi dimostrano che il rischio di sviluppare la SM aumenta di oltre 30 volte a seguito della sieroconversione per EBV, agendo presumibilmente attraverso meccanismi di mimesi molecolare tra l'antigene nucleare EBNA-1 e la molecola di adesione GlialCAM del SNC.
  - *Ipovitaminosi D e Radiazione Ultravioletta (UVR):* La vitamina D esercita una potente azione immunomodulante (stimola la differenziazione dei linfociti T regolatori FoxP3+ e inibisce l'asse Th17). Una ridotta esposizione solare e bassi livelli sierici di 25-idrossivitamina D costituiscono un fattore di rischio biologico primario.
  - *Stile di vita:* Il fumo di sigaretta (che incrementa lo stress ossidativo polmonare e sistemico modificando l'espressione antigenica) e l'obesità in età adolescenziale (caratterizzata da uno stato infiammatorio sistemico

[5] *International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells of both innate and adaptive systems. Science, 365(6460), eaav7188. https://doi.org/10.1126/science.aav7188*

[6] *Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., ... & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science, 375(6578), 296-301. https://doi.org/10.1126/science.abj8222*

a basso grado sostenuto da alti livelli di adipochine) agiscono come forti acceleratori epidemiologici.

1.3 Criteri diagnostici e fenotipi clinici

La formalizzazione della diagnosi di Sclerosi Multipla si fonda sull'applicazione dei **Criteri di McDonald** (nella loro revisione più recente), i quali integrano i reperti clinici, neuroradiologici (Risonanza Magnetica Nucleare - RMN) e laboratoristici. Il principio cardine della diagnosi risiede nella dimostrazione dei criteri di **Disseminazione Spaziale (DIS) con** presenza di almeno una lesione iperintensa in T2 in almeno due delle quattro aree anatomiche tipiche del SNC: 1. Periventricolare, 2. Corticale / Juxtacorticale, 3. Infratentoriale (tronco encefalico o cervelletto), 4. Midollo spinale e **Disseminazione nel Tempo (DIT),** dimostrabile attraverso due modalità alternative: Una nuova lesione in T2 in una RM di follow-up indipendentemente dalla RM al basale o la presenza contemporanea di lesioni sintomatiche e asintomatiche assumenti e non assumenti contrasto. Esclusione contestuale di eziologie alternative.

L'introduzione della presenza di **bande oligoclonali IgG (OCB)** riscontrate tramite isoelettrofocalizzazione del liquido cefalorachidiano (CSF) rappresenta un marker fondamentale: in presenza di un quadro clinico tipico e di una DIS neuroradiologica, il riscontro di OCB permette di vicariare la necessità di dimostrare la DIT neuroradiologica, accelerando significativamente l'iter diagnostico e l'inizio della terapia modificante la malattia (DMT).[7]

L'eterogeneità della presentazione clinica si riflette nei tre principali fenotipi clinico-evolutivi:

1. **Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR):** Rappresenta la forma esordiente nell'85% dei casi. È contraddistinta da episodi acuti di deficit neurologico (ricadute o *poussées*) secondari a un focolaio infiammatorio attivo. La ricaduta deve avere una durata minima di 24 ore ed essere separata dalla precedente da almeno 30 giorni. Alla ricaduta segue una fase di remissione,

[7] *Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... & Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, 17(2), 162-173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2*

durante la quale il recupero funzionale può essere totale o parziale (lasciando in quest'ultimo caso un deficit stabile dovuto al fallimento della remielinizzazione).

2. **Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva (SMSP):** Costituisce la naturale evoluzione clinica della forma SMRR. Dopo un periodo variabile di anni (mediamente 15-20 anni nei pazienti non trattati), gli episodi infiammatori acuti tendono a diradarsi, lasciando spazio a una progressione insidiosa, continua e indipendente delle disabilità motorie e cognitive, espressione clinica della neurodegenerazione e dell'atrofia cerebrale.
3. **Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SMPP):** Interessa circa il 10-15% della popolazione affetta ed è caratterizzata da un accumulo lineare e ininterrotto di disabilità neurologica sin dall'esordio dei sintomi, in assenza di ricadute acute identificabili. Si associa frequentemente a un'elevata densità di lesioni a livello del midollo spinale, determinando quadri precoci di mielopatia progressiva (paraparesi spastica). [1,2]

1.4 Epidemiologia globale e specifica del territorio italiano

Sotto il profilo epidemiologico, la SM è considerata la principale causa di disabilità neurologica non traumatica nei giovani adulti. L'esordio clinico si colloca generalmente nella fascia d'età compresa tra i 20 e i 40 anni, con un impatto devastante sul piano socio-lavorativo e personale del paziente. La patologia mostra una spiccata asimmetria di genere, colpendo il sesso femminile con una frequenza da due a tre volte superiore rispetto a quello maschile

A livello mondiale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la *Multiple Sclerosis International Federation* (MSIF) stimano che il numero totale di persone diagnosticate superi i 3 milioni, con tassi di prevalenza che variano da meno di 5 casi ogni 100.000 abitanti nelle regioni equatoriali dell'Africa e dell'Asia, fino a picchi superiori a 200-250 casi ogni 100.000 abitanti nei paesi del Nord Europa (in particolare in Scozia e Scandinavia), nel Canada e negli Stati Uniti settentrionali.[8]

[8] *Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS: Number of people with MS. Disponibile su: https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/*

L'analisi epidemiologica mostra un costante e progressivo incremento globale sia dell'incidenza (numero di nuovi casi diagnosticati per anno) sia della prevalenza. Questo fenomeno è solo parzialmente ascrivibile al miglioramento delle tecniche diagnostiche per immagini (RMN ad alto campo) e alla maggiore precocità di applicazione dei criteri di McDonald; esso riflette un reale aumento del rischio legato a fattori ambientali e stili di vita moderni urbanizzati.

L'Italia si colloca interamente all'interno delle aree geografiche considerate ad "alto rischio" per la Sclerosi Multipla. Secondo i dati epidemiologici costantemente aggiornati dal Registro Italiano Sclerosi Multipla e dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), la prevalenza media nazionale si attesta attorno ai **180-200 casi ogni 100.000 abitanti**, traducendosi in oltre 130.000-140.000 persone affette sul territorio nazionale. L'incidenza stimata è di circa 4-6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti, con circa 3.600 nuove diagnosi all'anno (pari a una diagnosi ogni 3 ore).All'interno del panorama italiano, si registra un'eccezione epidemiologica di rilievo mondiale: la regione della **Sardegna**. L'isola presenta uno dei tassi di prevalenza più elevati in assoluto a livello globale, superando la soglia di **400 casi ogni 100.000 abitanti**, un dato analogo o superiore a quello delle aree scozzesi.[9]

Questo quadro epidemiologico così severo, unito all'età giovanile dei pazienti al momento della diagnosi, configura la Sclerosi Multipla come una patologia ad altissimo impatto economico e sociale per il sistema sanitario del nostro Paese. La gestione della cronicità e della progressiva disabilità richiede una rete di servizi riabilitativi altamente specializzati.

1.5 Approcci terapeutici generali: trattamento farmacologico e non farmacologico

La gestione della Sclerosi Multipla richiede un approccio integrato e personalizzato, volto a modificare il decorso della malattia, gestire le riacutizzazioni, trattare i sintomi

[9] *Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Il Barometro della Sclerosi Multipla e patologie correlate. Edizioni AISM, Genova. Disponibile su: https://www.aism.it*

secondari e preservare la massima autonomia funzionale del paziente. Questo percorso si articola su due pilastri principali:

- **Trattamento Farmacologico:** Si suddivide a sua volta in tre categorie strategiche:
    - *Terapia della ricaduta acuta:* Prevede la somministrazione di boli endovenosi di corticosteroidi ad alte dosi (tipicamente metilprednisolone, 1g/die per 3-5 giorni) per accelerare la risoluzione del processo infiammatorio acuto e abbreviare la durata del deficit neurologico.
    - *Terapie modificanti la malattia (DMTs - Disease-Modifying Therapies):* Costituiscono il cardine del trattamento a lungo termine nelle forme recidivanti e, recentemente, in alcune forme progressive. Includono farmaci immunomodulatori di prima linea (come gli interferoni beta e il glatiramer acetato) e terapie di seconda o terza linea ad alta efficacia, quali gli anticorpi monoclonali (natalizumab, ocrelizumab, rituximab) e gli immunosoppressori selettivi (fingolimod, cladribina). Questi presidi mirano a ridurre la frequenza delle ricadute, limitare la comparsa di nuove lesioni alla RMN e rallentare la progressione della disabilità biologica.
    - *Terapia sintomatica:* Utilizza farmaci mirati a controllare le singole complicanze della patologia, come miorilassanti (baclofen, tizanidina) per la spasticità, gabapentinoidi per il dolore neuropatico e molecole specifiche per le disfunzioni vescicali o i deficit cognitivi.
- **Trattamento Non Farmacologico e Multidisciplinare:** Rappresenta l'alleato indispensabile della terapia medica. Al centro di questo approccio si colloca la **riabilitazione multidisciplinare**, coordinata dal fisiatra e attuata da un'équipe che comprende il fisioterapista, il terapista occupazionale, il logopedista e lo psicologo clinico. L'intervento non farmacologico si concentra sulla gestione attiva dei deficit motori, sul mantenimento del trofismo muscolare, sulla prevenzione delle retrazioni tessutali, sul riallenamento all'equilibrio e sul supporto neuropsicologico.

In questo contesto, la presa in carico fisioterapica non interviene sui meccanismi immunologici di base, ma agisce direttamente sulle conseguenze funzionali della patologia. Attraverso l'esercizio terapeutico, la fisioterapia mira a massimizzare le strategie di compenso neuroplastico e a spezzare il circolo vizioso del decondizionamento fisico, configurandosi come il trattamento d'elezione per sintomi complessi e refrattari alla terapia farmacologica pura, come la fatica cronica.[10]

1.6 Sintomatologia

La sclerosi multipla è caratterizzata da un quadro sintomatologico estremamente eterogeneo, polimorfo e imprevedibile, che riflette la disseminazione spaziale e temporale delle lesioni infiammatorie a carico del sistema nervoso centrale. Nelle fasi esordiali e nel decorso della patologia, i deficit neurologici variano sensibilmente da individuo a individuo a seconda della localizzazione neuroanatomica delle placche di demielinizzazione e del conseguente danno assonale. Tra le manifestazioni cliniche più precoci e frequenti si annoverano i disturbi sensoriali, che si presentano sotto forma di parestesie, ipoestesie, intorpidimento o formicolio agli arti, spesso accompagnati dal segno di Lhermitte, una transitoria sensazione di scossa elettrica che irradia lungo la colonna vertebrale in seguito alla flessione del collo. La compromissione delle vie motorie piramidali si traduce comunemente in astenia marcata, spasticità, rigidità muscolare, riduzione della forza focale o generalizzata e riflessi osteotendinei iperattivi, sintomi che limitano progressivamente la deambulazione e l'autonomia motoria del paziente. Parallelamente, il coinvolgimento del tronco encefalico e del cervelletto determina una spiccata sintomatologia cerebellare, manifestandosi con atassia della marcia, incoordinazione motoria, tremore intenzionale e disartria. Di cruciale rilevanza clinica sono i disturbi visivi, spesso indicativi di una neurite ottica retrobulbare, caratterizzata da un calo acuto o subacuto del visus, scotomi centrali e dolore perioculare esacerbato dai movimenti del bulbo, oltre alla possibile comparsa di diplopia da oftalmoplegia internucleare. Non meno invalidanti sono i disturbi autonomici, che includono disfunzioni vescicali (urgenza minzionale, incontinenza o

[10] *Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., ... & Sormani, M. P. (2018). ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 24(2), 96-120. https://doi.org/10.1177/1352458517751049*

ritenzione urinaria), alterazioni dell'alvo e disfunzioni sessuali. Infine, il quadro è frequentemente gravato dalla *fatigue* (fatica cronica neurogena), un sintomo cardine non proporzionale allo sforzo fisico, e da disturbi cognitivo-emozionali che compromettono la memoria a breve termine, l'attenzione sostenuta e le funzioni esecutive, associandosi spesso a sindromi depressive o a labilità affettiva. [1,2]

1.7 La fatica come sintomo cardine

All'interno del quadro sintomatologico della Sclerosi Multipla, appena descritto, la fatica (o *fatigue*) emerge costantemente come uno dei sintomi più frequenti, invalidanti e paradossali. Definita dai principali consensi scientifici (tra cui il *Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines*[11]) come un senso soggettivo e opprimente di stanchezza, esaurimento fisico o mancanza di energia mentale che si manifesta indipendentemente dal livello di sforzo fisico o cognitivo precedentemente profuso, essa si differenzia in modo netto dalla spossatezza fisiologica riscontrabile nei soggetti sani. La fatica associata alla SM, infatti, insorge spesso improvvisamente anche dopo una notte di riposo qualitativamente ottimale, non è proporzionata all'entità delle attività svolte e non risponde in modo significativo al riposo statico.

Gli studi epidemiologici concordano nel ritenere la fatica un sintomo ubiquitario, presente in una percentuale compresa tra il 75% e il 90% della popolazione clinica. In oltre il 50-60% dei casi, i pazienti la indicano come il sintomo in assoluto peggiore della malattia, ponendola dinanzi ai deficit di forza o ai disturbi sfinterici. Un elemento di complessità clinica è rappresentato dalla mancanza di una correlazione lineare tra l'intensità della fatica percepita e la gravità della disabilità motoria obiettiva misurata tramite la scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*): la *fatigue* può manifestarsi in forma severa e invalidante anche in soggetti con EDSS molto basso (inferiore a 2.0), configurandosi come un sintomo "invisibile" ma fortemente distruttivo nelle prime fasi della malattia.

La ricerca clinica distingue due componenti principali di questo sintomo:

---

[11] Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Paralyzed Veterans of America, Washington, DC.

- **Fatica Motoria (o Faticabilità):** Definita come il declino oggettivo e misurabile della performance motoria durante un compito fisico prolungato o ripetitivo (ad esempio, la progressiva riduzione della velocità del cammino o della forza di presa durante un test di resistenza).
- **Fatica Percepita:** La sensazione puramente soggettiva, costante e generalizzata di esaurimento delle riserve energetiche vitali, che permea l'intera giornata del paziente.

1.8 Fatica primaria vs secondaria

Sotto il profilo prettamente riabilitativo, la corretta diagnosi differenziale e la comprensione dei meccanismi fisiopatologici richiedono la rigida separazione della fatica in due grandi categorie eziologiche: la fatica primaria e la fatica secondaria. Questa distinzione è essenziale per il fisioterapista al fine di identificare i target terapeutici modificabili attraverso l'esercizio.

Fatica Primaria

La fatica primaria è espressione diretta del danno anatomopatologico causato dal processo neurodegenerativo e demielinizzante all'interno del SNC. I modelli neurobiologici attuali individuano diversi meccanismi concorrenti:

1. **Ipotesi della Disconnessione Cortico-Subcorticale:** Studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno dimostrato che la fatica primaria è legata a un'interruzione dei circuiti fronto-striato-talamo-corticali. Le placche di demielinizzazione localizzate nella sostanza bianca profonda e nei gangli della base alterano la trasmissione tra le aree deputate alla pianificazione motoria (corteccia prefrontale e motoria supplementare) e le strutture sottocorticali di controllo. Questo fenomeno di "disconnessione" richiede al cervello un iper-reclutamento di aree corticali accessorie per eseguire movimenti anche elementari, generando una precoce saturazione energetica centrale.
2. **Sovraccarico Metabolico Assonale:** La perdita della guaina mielinica costringe l'assone a modificare la distribuzione dei canali del sodio dipendenti dal potenziale, che si ridistribuiscono lungo tutta la membrana assonale (conduzione

continua anziché saltatoria). Questo tentativo di compenso richiede un dispendio energetico enormemente superiore a carico della pompa Sodio-Potassio ATPasi per mantenere i potenziali di membrana. In condizioni di ridotta riserva mitocondriale e ipossia tissutale locale, l'assone va incontro a un rapido esaurimento metabolico.

3. **La Tempesta Citochinica Centrale:** L'infiammazione cronica a basso grado della SM comporta un aumento costante nel liquido cefalorachidiano di citochine pro-infiammatorie, tra cui l'Interleuchina-1 beta (IL-1beta), l'Interleuchina-6 (IL-6) e il Fattore di Necrosi Tumorale alfa (TNF-alpha). Queste molecole sono in grado di interagire con i recettori ipotalamici e alterare l'asse ipofisi-surrene, modulando negativamente la sintesi di neurotrasmettitori come la dopamina e la serotonina, direttamente implicati nei meccanismi centrali di motivazione ed energia.[12]

Fatica Secondaria

La fatica secondaria si sviluppa come conseguenza indiretta delle complicanze fisiche, psicologiche o farmacologiche della malattia. Essa rappresenta un target riabilitativo primario, in quanto risente direttamente del livello di attività del paziente. Le cause principali includono:

1. **Alterazioni dell'Architettura del Sonno:** La presenza di spasticità muscolare dolorosa notturna, la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e le disfunzioni vescicali neurogene (nicturia frequente) frammentano il riposo notturno, impedendo il raggiungimento delle fasi di sonno profondo e REM necessarie al recupero neurologico.
2. **Fattori Neuropsichiatrici:** La depressione reattiva ed endogena mostra una forte sovrapposizione clinica con la fatica. Deficit di neurotrasmissione monoaminergica comuni a entrambe le condizioni esacerbano la sensazione di astenia e abulia.

---

[12] *Manjaly, Z. M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., ... & Kasper, E. (2019). Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 90(6), 642-651. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050*

3. **Iatrogenesi Farmacologica:** Molti dei trattamenti sintomatici utilizzati per gestire la spasticità (come il baclofen o la tizanidina) o il dolore neuropatico (gabapentin, pregabalin) presentano come effetto collaterale comune una spiccata sonnolenza e ipotonia muscolare, incrementando la percezione di debolezza.
4. **La Sindrome da Decondizionamento Fisico (Ipocinesia Secondaria):** Il timore di sperimentare la fatica induce il paziente a ridurre drasticamente i propri livelli di attività fisica giornaliera (comportamento di evitamento). Questo disuso prolungato innesca una cascata di adattamenti periferici negativi: atrofia delle fibre muscolari scheletriche, alterazione del metabolismo glucidico muscolare, riduzione della densità capillare e della capacità mitocondriale, parallelamente a un calo della gittata cardiaca e del massimo consumo di ossigeno (VO_2max). Il risultato è che anche sforzi minimi richiedono una percentuale altissima della capacità funzionale residua del paziente, generando una fatica periferica massiva.[13]

1.9 L'impatto sulla Qualità della Vita

La fatica nella Sclerosi Multipla non deve essere interpretata come un mero sintomo isolato, bensì come una condizione multidimensionale e pervasiva che disintegra progressivamente la Qualità della Vita (QoL - *Quality of Life*) dell'individuo. Per comprendere appieno la portata di questo impatto, la moderna scienza della riabilitazione adotta il modello concettuale dell'ICF (*Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute* dell'OMS), all'interno del quale la fatica agisce come una menomazione delle strutture/funzioni corporee capace di determinare severe limitazioni dell'attività e restrizioni drammatiche della partecipazione sociale.

Nel **dominio fisico e delle attività della vita quotidiana (ADL)**, la faticabilità precoce limita in modo severo l'autonomia del paziente. Compiti routinari come la cura della propria persona, il vestirsi, il fare la spesa o la preparazione dei pasti diventano sfide complesse che richiedono una pianificazione meticolosa e frequenti pause. La tolleranza

---

[13] Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. Sleep. 2010 Aug;33(8):1061-7. doi: 10.1093/sleep/33.8.1061

al cammino subisce una drastica riduzione: molti pazienti sperimentano la comparsa di un deficit di forza indotto dall'affaticamento dopo poche decine di metri, aumentando esponenzialmente il rischio di cadute e confinando gradualmente l'individuo tra le mura domestiche, con conseguente perdita dell'indipendenza funzionale.

Nel **dominio cognitivo e psicologico**, la fatica si manifesta sotto forma di esaurimento mentale precoce durante compiti che richiedono attenzione sostenuta, concentrazione prolungata, memoria di lavoro o velocità di elaborazione delle informazioni (ad esempio la lettura, la guida o la gestione delle finanze domestiche). Questa fatica cognitiva genera nel paziente un costante senso di frustrazione, ansia da prestazione e perdita di autoefficacia percepita. La discrepanza tra il desiderio di compiere un'azione e l'effettiva disponibilità di energia biologica per realizzarla favorisce l'insorgenza di sindromi depressive e vissuti di isolamento.

Nel **dominio sociale, relazionale ed economico**, le ripercussioni sono altrettanto severe. La fatica è documentata in letteratura come la principale causa di disoccupazione precoce, assenteismo e abbandono involontario del posto di lavoro nella popolazione affetta da SM, precedendo spesso le limitazioni motorie visibili. La natura fluttuante e imprevedibile dei livelli di energia giornalieri rende estremamente complessa la pianificazione di una vita sociale stabile, compromettendo le relazioni interpersonali, le attività ricreative e i ruoli familiari. Per questa ragione, la valutazione della QoL mediante strumenti multidimensionali specifici per la patologia, come il questionario *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL-54) — che integra la valutazione della salute fisica e mentale con item specifici relativi alle funzioni cognitive, sessuali e al distress sociale — è considerata oggi l'outcome clinico più autentico e globale per validare l'efficacia di qualsiasi intervento riabilitativo.

2. IL CAMBIO DI PARADIGMA RIABILITATIVO E LA NEUROBIOLOGIA DELL'ESERCIZIO

2.1 Dalla restrizione all'azione

Fino agli ultimi decenni del XX secolo, l'approccio medico e riabilitativo nei confronti della Sclerosi Multipla è stato dominato da una radicata prudenza prescrittiva, che si traduceva spesso in una sistematica raccomandazione al riposo e nella drastica restrizione di qualsiasi attività fisica di intensità moderata o elevata. Questo paradigma conservativo affondava le sue radici teoriche nei primi studi clinici della metà del Novecento, i quali avevano evidenziato una transitoria esacerbazione dei sintomi neurologici — in particolare deficit visivi e motori — a seguito di sforzi fisici o dell'esposizione a calore ambientale.

Tale fenomeno, descritto originariamente da Wilhelm Uhthoff nel 1890[14] in relazione alla neurite ottica e successivamente esteso alla sintomatologia globale della SM (noto come fenomeno o sindrome di Uhthoff), venne erroneamente interpretato per lungo tempo come un segno di progressione della malattia o come un fattore scatenante di nuove ricadute infiammatorie (*poussées*). Di conseguenza, la comunità scientifica internazionale riteneva che l'esercizio fisico potesse accelerare il danno assonale e compromettere irreparabilmente la riserva neurologica del paziente.

Questa impostazione iper-protettiva ha generato per generazioni di pazienti un'eredità clinica basata sulla sedentarietà forzata. L'indicazione clinica a "risparmiare le energie" per evitare l'insorgenza della fatica ha finito per istituzionalizzare l'immobilità, privando le persone affette da SM dei fisiologici stimoli biologici legati al movimento e spianando la strada a severe complicanze sistemiche secondarie.

2.2 La smentita scientifica

Il punto di svolta metodologico e concettuale si colloca a metà degli anni '90, parallelamente al consolidamento della *Evidence-Based Medicine* (EBM). A scardinare

[14] *Uhthoff, W. (1890). Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.*

definitivamente il vecchio dogma scientifico fu lo studio pionieristico di Petajan e colleghi, pubblicato nel 1996 su *The Lancet*[15]. Questo trial clinico randomizzato controllato dimostrò per la prima volta che un programma strutturato di allenamento aerobico non solo era perfettamente tollerato dai pazienti con SM (con punteggi EDSS da lievi a moderati), ma determinava miglioramenti significativi nella capacità cardiorespiratoria, nella forza muscolare e, soprattutto, nella percezione soggettiva della fatica, senza registrare alcun incremento del tasso di ricadute o del livello di disabilità.

Successive revisioni sistematiche e studi longitudinali condotti negli anni 2000 hanno confermato ed esteso queste evidenze, dimostrando che il fenomeno di Uhthoff è un disturbo puramente funzionale e transitorio. Esso è legato a un blocco reversibile della conduzione nervosa indotto dall'innalzamento della temperatura corporea centrale (anche solo di 0.5°C), il quale rallenta l'apertura dei canali del sodio voltaggio-dipendenti lungo gli assoni demielinizzati. Una volta terminato l'esercizio e ripristinata la temperatura basale, la conduzione assonale ritorna ai livelli di partenza senza che si sia verificato alcun danno strutturale.

La smentita scientifica ha svelato il "paradosso della fatica": la restrizione del movimento, concepita per proteggere il paziente, innesca in realtà la Sindrome da Decondizionamento Fisico. L'ipocinesia cronica accelera l'atrofia muscolare, riduce la gittata cardiaca e deteriora l'efficienza metabolica, abbassando la soglia di tolleranza a qualsiasi sforzo. Oggi la letteratura scientifica internazionale (comprese le linee guida della *Multiple Sclerosis International Federation*) considera l'inattività fisica come un fattore di rischio modificabile primario, e l'esercizio terapeutico non più come un rischio, bensì come un farmaco biologico da prescrivere precocemente[16].

---

[15] *Petajan, J.H., Gappmaier, E., White, A.T., Spencer, M.K., Mino, L. and Hicks, R.W. (1996), Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. Ann Neurol., 39: 432-441. https://doi.org/10.1002/ana.410390405.*

[16] *Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, Feys P, Thompson AJ. Exercise in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2017 Oct;16(10):848-856. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30281-8.*

2.3 Meccanismi neurobiologici della riabilitazione: neuroplasticità e fattori neurotrofici

L'efficacia dell'esercizio terapeutico sulla fatica centrale e sulla progressione della SM trova una spiegazione dettagliata nei meccanismi di neuroplasticità cerebrale. Il SNC non è una struttura statica, ma possiede la capacità intrinseca di modificare la propria architettura funzionale e strutturale in risposta a stimoli ambientali e motori. Nei pazienti con SM, l'attività fisica agisce come un potente trigger per il reclutamento di vie motorie accessorie e per il potenziamento sinaptico, compensando la perdita di conduzione causata dalle placche demielinizzanti.

Studi condotti tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno evidenziato che i soggetti stabilmente inseriti in programmi di esercizio terapeutico mostrano, durante l'esecuzione di compiti motori, pattern di attivazione corticale più concentrati ed efficienti rispetto ai controlli sedentari, i quali presentano invece un'attivazione diffusa e dispendiosa (fenomeno della disconnessione cortico-subcorticale).

A livello molecolare, questo stimolo plastico è mediato dall'up-regulation dei fattori neurotrofici, molecole polipeptidiche responsabili della sopravvivenza, della crescita e del differenziamento neuronale. Tra queste, la più studiata in ambito riabilitativo è il **BDNF** (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*). L'esercizio fisico, in particolare quello aerobico e di resistenza, stimola la trascrizione del gene del BDNF nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale attraverso l'attivazione di vie di segnalazione intracellulare collegate al metabolismo energetico (come l'asse PGC-1alphaFNDC5/Irisina)[17].

Il BDNF agisce legandosi al suo recettore ad alta affinità TrkB (*Tropomyosin receptor kinase B*), promuovendo:

- La sinaptogenesi e il rimodellamento dei dendriti nelle aree motorie e cognitive.
- La sopravvivenza degli oligodendrociti maturi e la proliferazione delle cellule precorritrici degli oligodendrociti (OPC), favorendo i processi di remielinizzazione spontanea.

---

[17] Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. Cell Metabobolims. 2013 Nov 5;18(5):649-59. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008

- La neuroprotezione diretta, attenuando i fenomeni di eccitotossicità indotta dal glutammato e riducendo l'apoptosi neuronale.

Parallelamente al BDNF, l'esercizio stimola l'incremento di altri fattori di crescita come l'**IGF-1** (*Insulin-like Growth Factor 1*) e il **VEGF** (*Vascular Endothelial Growth Factor*), i quali cooperano nel migliorare la vascolarizzazione cerebrale (angiogenesi), ottimizzando l'apporto di ossigeno e nutrienti al parenchima nervoso e contrastando l'ipossia locale che alimenta la fatica cronica.

2.4 Meccanismi neurobiologici della riabilitazione: immunomodulazione

Oltre a guidare i processi neuroplastici a livello cerebrale, l'esercizio terapeutico esercita una potente azione di riequilibrio sul sistema immunitario, che è il vero motore della Sclerosi Multipla. Oggi sappiamo che il muscolo scheletrico non è un semplice esecutore di comandi motori, ma si comporta come un organo endocrino: quando si contrae, produce e rilascia nel sangue particolari sostanze chiamate **miokine**, che fungono da veri e propri messaggeri chimici in grado di dialogare con il sistema immunitario[18].

Nei pazienti con SM, l'infiammazione cronica mantiene il sistema immunitario in uno stato di perenne allerta, producendo un eccesso di molecole infiammatorie che aggrediscono la mielina e alterano i centri cerebrali che regolano l'energia, alimentando la fatica centrale (primaria). L'esercizio terapeutico regolare riesce a spezzare questo meccanismo attraverso due azioni principali:

- **L'effetto scudo anti-infiammatorio:** La contrazione muscolare stimola la produzione di molecole anti-infiammatorie (come l'interleuchina-10) che agiscono come un freno d'emergenza sulla flogosi (infiammazione) sistemica.
- **La riduzione dei mediatori della fatica:** L'attività fisica costante riduce la presenza nel sangue di fattori pro-infiammatori (in particolare il *TNF-alfa*). Questo calo attenua l'infiammazione a livello ipotalamico, riducendo

[18] *Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nature Reviews Endocrinology, 8(8), 457-465. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49*

direttamente la percezione soggettiva di stanchezza cronica e proteggendo gli assoni da ulteriori danni.

In sintesi, l'esercizio non cura la patologia autoimmune, ma ne rimodula l'ambiente infiammatorio, creando un contesto biochimico più favorevole che riduce la fatica primaria a livello centrale.

2.5 Efficienza energetica muscolare e periferica

Se i meccanismi centrali e immunologici spiegano la riduzione della fatica primaria, gli adattamenti del tessuto muscolare chiariscono l'efficacia dell'esercizio sulla fatica secondaria, quella cioè causata dal decondizionamento fisico e dalla sedentarietà.

A causa della ridotta mobilità e dei difetti di conduzione nervosa, i muscoli dei pazienti con SM tendono ad andare incontro a una progressiva atrofia da non uso. Il muscolo perde le sue fibre più resistenti (quelle ossidative) a favore di fibre che si affaticano molto rapidamente; inoltre, diminuiscono i capillari che portano sangue e ossigeno al tessuto. L'allenamento terapeutico progressivo inverte questo processo degenerativo attraverso tre adattamenti periferici:

- **Potenziamento delle "centrali energetiche" (Biogenesi Mitocondriale):** Lo stimolo del movimento segnala alle cellule muscolari di aumentare il numero e l'efficienza dei mitocondri, gli organelli responsabili della produzione di energia (ATP) tramite l'uso dell'ossigeno. Un muscolo ricco di mitocondri produce meno acido lattico a parità di sforzo, posticipando la sensazione di bruciore e cedimento muscolare.
- **Miglioramento della circolazione locale (Angiogenesi):** L'attività fisica stimola la nascita di nuovi microcapillari attorno alle fibre muscolari. Una migliore irrorazione sanguigna significa un apporto costante di ossigeno e nutrienti durante lo sforzo e una rimozione più rapida delle scorie metaboliche.
- **Ottimizzazione della coordinazione neuromuscolare:** L'allenamento di forza (*Resistance Training*) insegna al sistema nervoso periferico a dialogare meglio

con il muscolo. Il cervello impara a reclutare le fibre muscolari in modo più sincronizzato ed efficiente.

Grazie a questi tre fattori, il paziente sperimenta un netto risparmio energetico: per compiere un gesto quotidiano (come alzarsi da una sedia o fare una rampa di scale) il muscolo utilizzerà una percentuale molto minore della sua forza massima. Lo sforzo percepito si riduce drasticamente, abbattendo la fatica periferica e restituendo autonomia al paziente[19].

[19] *Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. Neurology. 2009 Nov 3;73(18):1478-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4*

3. METODOLOGIA DELLA RICERCA E STRUMENTI DI VALUTAZIONE FISIOTERAPICA

3.1 Metodologia di selezione degli studi

La conduzione di una revisione della letteratura scientifica impone l'adozione di un metodo rigoroso e riproducibile per identificare, selezionare e includere gli studi clinici. Al fine di formulare un quesito clinico preciso e strutturare la strategia di ricerca, è stato utilizzato il modello **P.I.C.O.** (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*), così definito:

- **P (Popolazione):** Pazienti adulti con diagnosi formale di Sclerosi Multipla (qualsiasi fenotipo clinico, con livello di disabilità da lieve a moderato, tipicamente EDSS inferiore o uguale a 6.0) che manifestano fatica clinica soggettiva o oggettiva.
- **I (Intervento):** Programmi di esercizio terapeutico attivo supervisionati, comprendenti allenamenti di resistenza, aerobici, combinati e altre tipologie (protocolli di teleriabilitazione esclusivamente per il 3° studio).
- **C (Confronto):** Cure convenzionali passive, terapia riabilitativa standard non strutturata, educazione del paziente, riposo o nessun intervento attivo.
- **O (Outcome):** Riduzione della fatica (misurata tramite scale validate come la *Fatigue Severity Scale* o la *Modified Fatigue Impact Scale*) e incremento della qualità della vita legata alla salute (misurata tramite il questionario *MSQOL-54* o l'indice generico *SF-36*).

La ricerca bibliografica è stata condotta interrogando le banche dati elettroniche **PubMed** e **PEDro** (*Physiotherapy Evidence Database*). Al fine di garantire il massimo livello di evidenza scientifica e collocandosi all'apice della piramide metodologica dell'EBM. Il processo di selezione è iniziato tramite l'applicazione di stringhe di ricerca booleane che comprendevano i termini "Multiple Sclerosis", "exercise therapy" , "fatigue" usando i connettori AND e OR. Sono stati applicati filtri metodologici per limitare i risultati esclusivamente a **Revisioni Sistematiche con Meta-analisi** di Trial

Clinici Randomizzati Controllati (RCT) e a singoli **RCT ad alta qualità metodologica**. L'adozione di criteri così restrittivi è indispensabile per escludere studi osservazionali, case report / series o trial non controllati, che presentano un elevato rischio di bias sistematici e che non consentono di stabilire una relazione di causa-effetto tra l'intervento fisioterapico e l'outcome clinico.Sono poi stati applicati filtri temporali relativi alla pubblicazione. Quindi la selezione degli studi si è basata sui seguenti **criteri di inclusione ed esclusione**

3.2 Criteri di inclusione

Per essere considerati idonei all'inclusione all'interno della revisione, gli studi identificati dovevano soddisfare i seguenti requisiti:

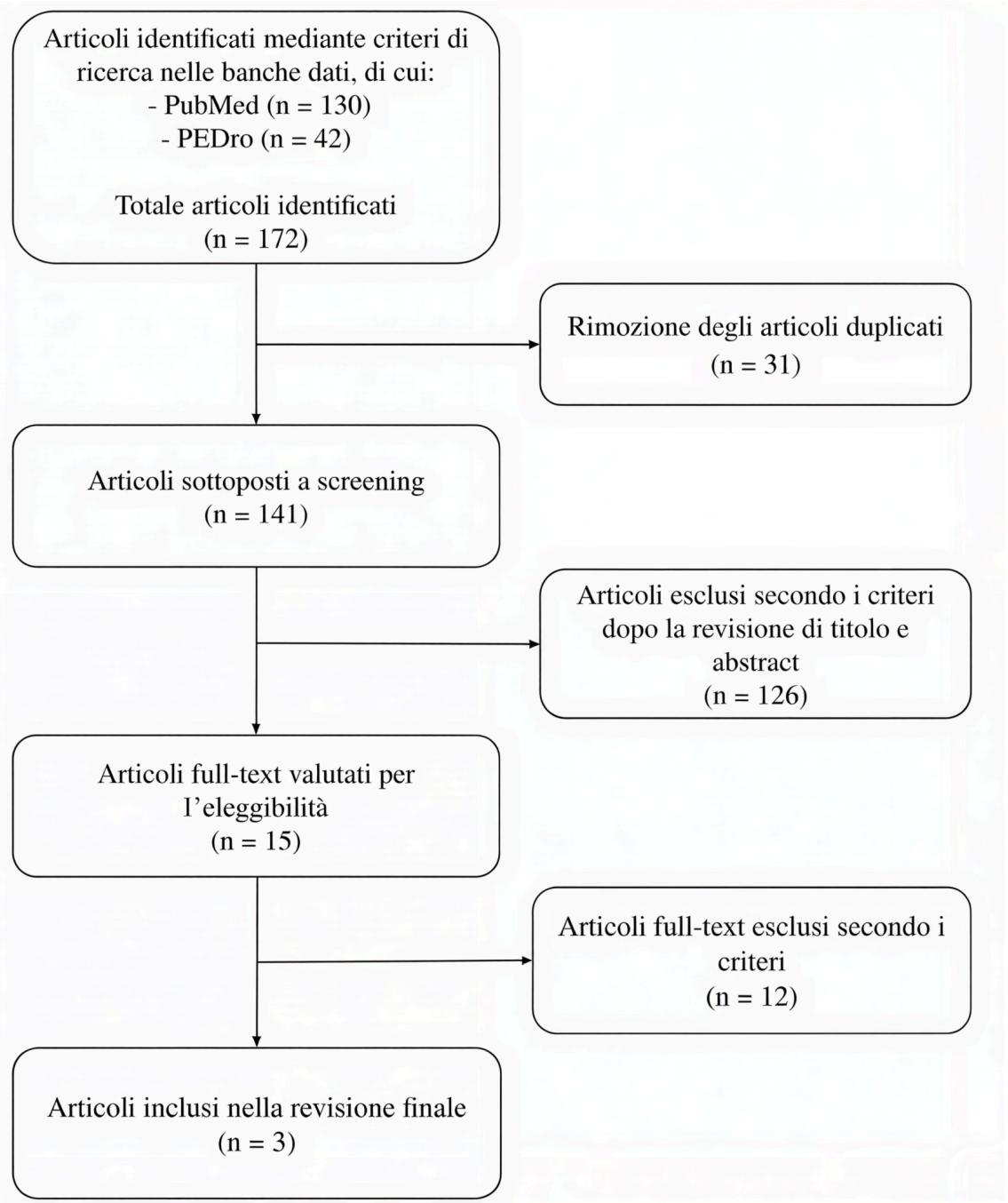
- **Tipologia di Popolazione**
- **Tipologia di Intervento**
- **Periodo di pubblicazione (successivo al 2020)**
- **Indicatori di Outcome (Misure di esito)**
- **Disegno dello Studio e Qualità Metodologica:** RCT (anche quelli inclusi nelle revisioni) dotati di un punteggio uguale o superiore a 5/10 sulla scala PEDro.

3.3 Criteri di esclusione

Sono stati scartati dal processo di analisi tutti i risultati che presentavano anche solo una delle seguenti caratteristiche:

- **Co-morbilità e Limitazioni Cognitive:** Studi condotti su pazienti affetti da altre patologie neurologiche concomitanti o deficit cognitivi.
- **Attività non strutturate o non supervisionate**
- **Assenza di scale di misura validate**.
- **Basso rigore scientifico (Rischio di Bias)**

3.4 Diagramma di flusso della ricerca



3.5 Scale di valutazione della fatica

La fatica nella Sclerosi Multipla è un'esperienza intrinsecamente soggettiva e multidimensionale. Per l'esercizio della professione fisioterapica e per la ricerca clinica, è essenziale disporre di strumenti standardizzati capaci di tradurre questa sensazione qualitativa in dati quantitativi e misurabili. Questo processo di oggettivazione permette di stabilire un valore basale (*baseline*), monitorare l'andamento della patologia e quantificare l'efficacia biologica e clinica dell'esercizio terapeutico nel tempo. Le due scale più validate e utilizzate a livello internazionale sono la *Fatigue Severity Scale* (FSS) e la *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS).

Fatigue Severity Scale (FSS)

La FSS è un questionario autosomministrato composto da **9 item** focalizzati principalmente sulla valutazione dell'impatto comportamentale, sociale e fisico della fatica nella vita quotidiana del paziente.

- **Struttura e Punteggio:** Per ogni affermazione (es. "La mia fatica interferisce con il mio funzionamento sociale", "La fatica è uno dei miei tre sintomi più invalidanti"), il paziente esprime il proprio grado di accordo su una scala Likert a 7 punti, dove 1 corrisponde a "fortemente in disaccordo" e 7 a "fortemente in accordo".
- **Interpretazione:** Il punteggio finale si ottiene calcolando la media aritmetica delle risposte ai 9 item (punteggio compreso tra 1 e 7). La letteratura scientifica internazionale individua come cut-off clinico un **punteggio medio pari o superiore a 4** per definire la presenza di fatica patologica severa.
- **Limiti e Pregi:** La FSS si distingue per l'estrema rapidità di somministrazione e per l'elevata sensibilità al cambiamento clinico a seguito di protocolli di esercizio terapeutico. Tuttavia, esplora in modo limitato la componente cognitiva della fatica.

Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

La MFIS rappresenta lo strumento più completo e sensibile per un'analisi multidimensionale. Derivata dal più ampio *Fatigue Impact Profile*, questa scala è raccomandata dalle linee guida internazionali per la sua capacità di scindere l'impatto della fatica su tre specifici domini della vita del paziente.

Composta da **21 item**, la scala chiede al paziente di valutare la frequenza con cui la fatica ha influenzato determinati aspetti della sua vita nelle ultime 4 settimane. Ogni item prevede una risposta su scala a 5 punti (da 0 = "mai" a 4 = "quasi sempre"). Il punteggio totale varia da 0 a 84, con un cut-off clinico per la fatica patologica comunemente fissato a **punteggi superiori a 38 o 40**.

La caratteristica distintiva della MFIS risiede nella sua scomposizione in tre sottoscale:

Sottoscala MFIS	**Numero di Item**	**Punteggio**	**Focus della Valutazione Fisioterapica**
Sottoscala Fisica	9 item	Da 0 a 36	Valuta l'impatto della fatica sulla forza, sulla coordinazione, sulla resistenza muscolare e sulla motilità globale del paziente (es. limitazioni nel cammino o nel sollevare oggetti).
Sottoscala Cognitiva	10 item	Da 0 a 40	Esplora l'impatto sulle funzioni mentali superiori (es. deficit di attenzione, difficoltà di concentrazione, rallentamento del

			pensiero e della memoria di lavoro).
Sottoscala Psicosociale	2 item	Da 0 a 8	Misura l'influenza della fatica sulle relazioni interpersonali, sull'isolamento sociale e sullo stato emotivo generale del soggetto.

La scomposizione della MFIS è di fondamentale importanza per il fisioterapista. Permette infatti di comprendere se la fatica del paziente sia prevalentemente guidata da un limite neuromotorio o se vi sia una forte componente di fatica cognitiva e psicosociale che potrebbe richiedere un approccio combinato e adattato alle risorse mentali del soggetto.

3.6 Scale di valutazione della qualità della vita

Il fine ultimo dell'intervento riabilitativo nella Sclerosi Multipla non si esaurisce nella riduzione di un singolo sintomo, ma risiede nel miglioramento globale della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL - *Health-Related Quality of Life*). Lo strumento d'elezione per misurare questo outcome multidimensionale è il questionario **Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54)**[20].

Struttura e derivazione dallo SF-36

L'MSQOL-54 è un questionario multidimensionale autosomministrato specifico per la SM. Gli autori lo hanno sviluppato partendo dalla struttura dello **SF-36** (*Short Form 36 Health Survey*), uno degli strumenti generici di valutazione della QoL più utilizzati e

[20] *Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis: the MSQOL-54. Quality of Life Research, 4(3), 187-206. https://doi.org/10.1007/BF02260859*

validati al mondo in ambito medico. Lo SF-36 copre 8 domini generici della salute attraverso 36 domande:

1. Funzionamento fisico
2. Limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici
3. Limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi
4. Dolore fisico
5. Percezione della salute generale
6. Vitalità (energia/fatica generica)
7. Funzionamento sociale
8. Salute mentale ed emotiva

Consapevoli del fatto che uno strumento generico potesse non cogliere le alterazioni uniche e specifiche causate dalla progressione della Sclerosi Multipla, i ricercatori hanno integrato la struttura dello SF-36 con **18 item aggiuntivi specifici per la SM**, portando il questionario a un totale di 54 domande.

I 18 item specifici per la Sclerosi Multipla

Queste domande aggiuntive esplorano aree di vitale importanza per il paziente neurologico, che uno strumento generico finirebbe per ignorare o sottostimare:

- **Distress dovuto alla salute (*Health Distress* - 4 item):** Valuta l'impatto psicologico, l'ansia e lo scoraggiamento generati dalla natura cronica e imprevedibile della malattia.
- **Funzioni Cognitive (4 item):** Indaga la percezione soggettiva di deficit di memoria, concentrazione e attenzione causati dal danno neurologico centralizzato.
- **Funzioni Sessuali (4 item) e Soddisfazione Sessuale (1 item):** Aree frequentemente compromesse nella SM a causa di lesioni midollari (disfunzioni autonomiche) o per effetto indiretto di fatica severa e spasticità.

- **Percezione del Cambiamento di Salute (1 item):** Valuta se il paziente percepisce un miglioramento o un peggioramento del proprio stato di salute generale rispetto all'anno precedente.
- **Funzione Sociale specifica (2 item) e Benessere Sociale (2 item).**

Calcolo e interpretazione clinica dei punteggi

I 54 item del questionario vengono raggruppati e pesati matematicamente per generare **12 scale di punteggio distinte**. Al fine di rendere i risultati facilmente interpretabili, tutti i punteggi delle singole scale vengono convertiti e normalizzati su una scala che varia da **0 a 100**, dove 0 corrisponde alla peggiore qualità della vita possibile e 100 alla migliore condizione di benessere percepito.

Infine, le 12 scale vengono sintetizzate in due indici globali principali (*Composite Scores*):

1. **Physical Health Composite Score (Punteggio di Salute Fisica):** Ottenuto combinando le scale relative a funzionamento fisico, ruolo fisico, dolore, salute generale, energia e funzioni sessuali.
2. **Mental Health Composite Score (Punteggio di Salute Mentale):** Ottenuto combinando le scale relative a salute mentale, ruolo emotivo, distress dovuto alla salute, funzioni cognitive e funzionamento sociale.

4. ANALISI DEGLI STUDI

4.1 Studio 1

"Effetti dell'esercizio fisico sulla fatica e sulla qualità della vita nella sclerosi multipla: una network meta-analisi e revisione sistematica"

Jiangxi Yang - Huangyan Li - Yeting Zhang - Shiliang Hu - Zuoyin Yu (2025)

Obiettivi della Ricerca

L'obiettivo primario del lavoro condotto da **Yang et al. (2025)** è stato quello di valutare e stabilire una gerarchia di efficacia clinica tra le diverse modalità di esercizio fisico attivamente impiegate in ambito riabilitativo per ridurre la fatica nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla. Data l'eterogeneità degli interventi presenti in letteratura (dalla forza all'aerobico, fino all'idroterapia e all'ippoterapia), gli autori si sono proposti di identificare quale tipologia di stimolo motorio offrisse la maggiore riduzione della stanchezza patologica e di delineare quali caratteristiche del campione e del protocollo (attraverso analisi dei sottogruppi come fenotipo di malattia, genere, durata del trattamento) potessero massimizzare la risposta terapeutica.

Metodologia, Dati Demografici e Caratterizzazione del Campione

Per rispondere a questo quesito, gli autori hanno strutturato una **Network Meta-Analysis (NMA)**, un disegno di studio epidemiologico avanzato che consente di effettuare simultaneamente confronti diretti (studi che mettono a confronto due interventi specifici) e indiretti (sintetizzati tramite un comparatore comune).

- **Dimensione del Campione:** Lo studio ha incluso **31 Trial Clinici Randomizzati Controllati (RCT)**, raggruppando un totale di **1.232 pazienti** con diagnosi formale di Sclerosi Multipla.
- **Profilo Demografico e Clinico:**
    - *Età media*: 41.8 ± 6.3 anni.

- *Distribuzione di genere*: Netta prevalenza femminile, pari a circa il 72.4% del campione totale, coerentemente con i dati epidemiologici della patologia.
- *Livello di disabilità*: Punteggio medio alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) compreso tra 1.5 e 5.5 (pazienti in grado di deambulare autonomamente o con ausilio unilaterale).
- Distribuzione dei fenotipi: Circa l'81% del campione era affetto da Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR), mentre il restante 19% presentava forme progressive (SMSP e SMPP).

Risultati Clinici

I risultati emersi dal modello statistico assegnano all'**allenamento di resistenza (*Resistance Training*)** il primo posto nella graduatoria di efficacia per la riduzione della fatica clinica, registrando un impatto terapeutico molto significativo. Rispetto a qualsiasi altra modalità di esercizio o al mantenimento delle cure usuali, il lavoro di forza si è dimostrato il presidio più potente per abbattere la stanchezza patologica.

Indicatore Statistico	**Valore Quantitativo**	**Interpretazione Clinica**
Differenza Media Standardizzata (SMD)	**SMD = -0.91**	Dimensione dell'effetto (*effect size*) estremamente elevata ($\|SMD\| > 0.80$).
Intervallo di Confidenza (95% CI)	95% CI: [-1.24, -0.58]	L'intervallo non incrocia lo zero, confermando l'elevata

		significatività statistica ($p < 0.001$).
Graduatoria SUCRA / P-Score	Rank 1 per la riduzione della fatica	L'allenamento di forza possiede la più alta probabilità cumulata di essere il miglior trattamento.

Caratteristiche del Resistance Training (RT): Nei trial inclusi, l'allenamento di forza contro resistenze prevedeva una frequenza di 2-3 sessioni settimanali, con un'intensità compresa tra il 60% e l'80% della singola Ripetizione Massima (1RM), eseguito mediante macchine isotoniche, pesi liberi o resistenze elastiche progressive per i principali distretti muscolari degli arti inferiori e superiori.

Analisi dei Sottogruppi

Stratificazione per Fenotipo Clinico: Nel sottogruppo di pazienti con forma **SMRR**, la dimensione dell'effetto ha raggiunto un valore di **SMD = -1.02** (95% CI: [-1.38, -0.66]), mentre nelle forme progressive la riduzione della fatica è risultata moderata. Ciò è giustificato dalla maggiore riserva neuro-funzionale e dalla minore estensione del danno assonale irreversibile nelle forme recidivanti-remittenti.

Stratificazione per Genere: Negli studi a prevalenza femminile (>70% del campione), l'effetto sulla fatica è risultato pari a **SMD = -0.95**, evidenziando una risposta neuromuscolare fisiologicamente favorevole nei soggetti di sesso femminile.

Stratificazione per Durata dell'Intervento:

- Protocolli ≤ 8 settimane: SMD = -0.42 (effetto moderato, principalmente legato ad adattamenti neurali precoci).

- Protocolli ≥ 8 settimane (10–12 settimane): **SMD = -0.98** ($95% CI: [-1.31, -0.65]). La durata prolungata è un requisito indispensabile per innescare rimodellamenti strutturali della fibra muscolare.

Meccanismo Fisiologico

Gli autori spiegano la riduzione della fatica attraverso un aumento della frequenza di scarica dei motoneuroni alpha spinali e un miglioramento della sincronizzazione del reclutamento delle unità motorie, il contrasto all'atrofia selettiva delle fibre muscolari di tipo II e l'aumento della forza volontaria massima (MVC). Incrementando la riserva di forza muscolare, i compiti motori quotidiani richiedono una percentuale inferiore di sforzo neurale centrale, riducendo la percezione soggettiva della fatica.

Qualità di vita

Sulla qualità della vita (QoL) l'effetto del solo allenamento di resistenza è **modesto e statisticamente non significativo** (con dimensioni dell'effetto ridotte e intervalli di confidenza che sfiorano o incrociano lo zero). Questo perché la QoL è un costrutto multidimensionale (comprende vari ambiti psico-fisici) e l'allenamento di forza da solo non riesce a spostare in modo significativo l'indice globale della QoL.

4.2 Studio 2

"L'allenamento combinato migliora la capacità funzionale, la fatica e la qualità della vita nelle persone con sclerosi multipla: una revisione sistematica e meta-analisi"

Fereshteh Kazemi Pakdel - Ahmad Kazemi Pakdel - Hamed Zarei - Ali Brian (2025)

Obiettivi della Ricerca

La revisione sistematica con meta-analisi di **Pakdel et al. (2025)** si è posta l'obiettivo di quantificare l'impatto clinico dell'allenamento combinato (*Combined Training* o

multicomponente) sulla riduzione della fatica e sul contestuale miglioramento della Qualità della Vita correlata alla salute (HRQoL) nei soggetti con SM. Gli autori hanno inteso verificare se la combinazione nello stesso programma riabilitativo di stimoli aerobici, di forza e di controllo posturale potesse agire in modo efficace sui molteplici domini di disabilità della patologia.

Metodologia, Dati e Valutazione della Qualità (Scala PEDro)

Gli autori hanno condotto una ricerca sistematica sulle principali banche dati (inclusi PubMed e PEDro), applicando criteri di inclusione metodologici particolarmente severi.

- Entità del Campione: La meta-analisi ha incluso 20 Trial Clinici Randomizzati Controllati (RCT) per un totale di 577 pazienti affetti da Sclerosi Multipla.
- Valutazione della Qualità Metodologica: Un punto cardine dello studio di Pakdel et al. è stata l'applicazione rigorosa della scala PEDro. Gli autori hanno valutato ciascun RCT sui 11 item della scala, escludendo dall'analisi finale tutti gli studi che presentavano un punteggio inferiore a 5/10 (punteggio medio 6,8/10) .Ciò ha garantito che i dati sintetizzati derivassero da trial dotati di corretta randomizzazione, allocazione nascosta e cieco dei valutatori.

Risultati Clinici

I risultati estratti dalle meta-analisi condotte da Pakdel et al. (2025) evidenziano un impatto positivo e simultaneo su più parametri:

- **Riduzione della Fatica**: L'allenamento combinato ha mostrato un'efficacia elevata nella riduzione dei punteggi delle scale di fatica (FSS e MFIS), con una SMD pari a 0.82.
- **Miglioramento della Qualità della Vita (QoL)**: L'intervento ha dimostrato un effetto di entità medio-alta sul miglioramento della QoL globale (misurata tramite MSQOL-54 o SF-36), registrando una SMD pari a 0.69.
- **Outcome Secondari (Funzione Motoria)**: I dati hanno confermato contestualmente un incremento significativo della tolleranza allo sforzo e delle

prestazioni di cammino, evidenziati dall'aumento della distanza percorsa al *6-Minute Walk Test* (6MWT) e dal miglioramento dei tempi al *10-Meter Walk Test* (10MWT).

Outcome Clinico	**Misura di Effetto**	**Significatività e Eterogeneità**	**Impatto Clinico**
Riduzione della Fatica	SMD = 0.82	95% CI: [0.54, 1.10], $p < 0.001$	Effetto clinico di grandi dimensioni sia su scala FSS che MFIS.
Qualità della Vita (HRQoL)	SMD = 0.69	95% CI: [0.41, 0.97], $p < 0.001$	Incremento statisticamente significativo nei punteggi MSQOL-54.
Distanza al Cammino (6MWT)	Incremento medio: +41.2 metri	95% CI: [28.4, 54.0], $p < 0.001$	Superamento della Differenza Minima Clinicamente Importante (MCID).

Velocità di Deambulazione (10MWT)	Riduzione tempo: -1.15 secondi	95% CI: [-1.62, -0.68], $p < 0.01$	Miglioramento della prestazione sui tratti brevi.

Struttura del Combined Training (CT): Gli interventi analizzati combinavano all'interno della medesima sessione (durata 50-75 minuti, 2-3 volte/settimana per 6-12 settimane):

1. *Modulo Aerobico:* 20-30 minuti su cicloergometro o tapis roulant ad un'intensità pari al 50-70\% della Frequenza Cardiaca Massima (HRmax) o tra 11 e 13 della scala di Borg.
2. *Modulo di Forza:* 20-25 minuti di esercizi contro resistenza (50-70% 1RM, 2-3 serie da 8-12 ripetizioni) per i principali gruppi muscolari.
3. *Modulo di Equilibrio e Propriocezione:* 10-15 minuti di esercizi di controllo posturale in mono e bipodalica, su superfici stabili e instabili.

Meccanismo Fisiologico

Secondo gli autori, il successo dell'allenamento combinato risiede nell'innesco di adattamenti fisiologici incrociati. La componente aerobica migliora la capacità cardiorespiratoria, la densità mitocondriale e la capillarizzazione muscolare, aumentando la tolleranza allo sforzo prolungato; la componente di forza ottimizza il reclutamento neuromuscolare; infine, la parte propriocettiva affina il controllo dell'equilibrio, riducendo i co-reclutamenti muscolari inutili e la paura di cadere.

4.3 Studio 3

“Tele-esercizio nella sclerosi multipla: revisione sistematica e meta-analisi degli effetti su affaticamento, depressione e salute generale”

Parisa Najafi - Robert W Motl - Mehrzad Moghadasi

(2025)

Obiettivi della Ricerca

Lo studio di **Najafi et al. (2025)** nasce dall'esigenza di valutare l'efficacia clinica e la sostenibilità di modelli di erogazione dell'esercizio terapeutico basati sulle nuove tecnologie digitali. L'obiettivo primario della meta-analisi è stato quello di verificare se la **teleriabilitazione** (***Tele-exercise***), ovvero l'esercizio svolto dal paziente presso la propria abitazione ma pianificato, guidato e monitorato da remoto dal fisioterapista, sia in grado di ridurre la fatica e migliorare la qualità della vita rispetto alle cure convenzionali o all'assenza di intervento attivo.

Metodologia e Modelli di Erogazione del Trattamento

La ricerca ha selezionato ed esaminato trial clinici che confrontavano protocolli di teleriabilitazione con gruppi di controllo sottoposti a cure usuali, programmi educativi o liste d'attesa

Tipologia degli Interventi: I protocolli prevedevano programmi di esercizio a domicilio (frequenza di 2-3 sessioni/settimana per una durata compresa tra 8 e 16 settimane) articolati in due modalità erogative:

- Modalità Sincrona: Sessioni individuali o in piccoli gruppi condotte in diretta video da un fisioterapista, che eseguiva la correzione in tempo reale degli esercizi.
- Modalità Asincrona Supervisionata: Utilizzo di applicativi dedicati con videoguide standardizzate, diari di allenamento digitali e monitoraggio settimanale dei parametri da parte del fisioterapista tramite tele-consulto.

Risultati Quantitativi e Aderenza Terapeutica

I dati sintetizzati dalla meta-analisi hanno dimostrato l'efficacia e la validità clinica del modello a distanza:

- **Impatto sulla Fatica:** La teleriabilitazione ha determinato una riduzione statisticamente significativa della fatica clinica, con una **SMD pari a 0.58** (95% CI: [-0.81, -0.35], $p < 0.001$). (dimensione dell'effetto moderata-elevata).
- **Impatto sulla Qualità della Vita:** Lo studio ha rilevato un miglioramento misurabile dei punteggi relativi alla salute fisica e mentale (QoL), con una **SMD pari a 0.38** (95% CI: [0.18, 0.58], $p < 0.01$).
- **Aderenza Terapeutica e Fattori Logistici:** L'analisi degli autori sottolinea che il principale elemento di successo della teleriabilitazione risiede nell'annullamento dei costi energetici ("fatica da spostamento") e logistici legati al trasporto del paziente verso la struttura riabilitativa. La possibilità di allenarsi in un ambiente familiare e controllato (microclima) ha comportato tassi di aderenza al trattamento (*compliance*) superiori all'80%, mantenendo la continuità terapeutica necessaria per stabilizzare i benefici sulla fatica oltre che sviluppare una gestione attiva della patologia .

5. DISCUSSIONE

5.1 Interpretazione critica dei risultati: il paradosso tra fatica e qualità della vita

L'elemento di maggiore rilievo metodologico e clinico emerso dal confronto dei dati sta nella netta dissociazione tra l'efficacia sulla **riduzione della fatica** e l'impatto sulla **qualità della vita globale (HRQoL)**.

La Network Meta-Analysis di **Yang et al. (2025)** ha stabilito il primato dell'allenamento di resistenza (*Resistance Training*), identificandolo come l'intervento più potente in assoluto per il trattamento della fatica clinica, con una dimensione dell'effetto molto marcata (SMD = 0.91). Tuttavia, un'analisi approfondita dei dati secondari dello stesso studio evidenzia come questo eccezionale guadagno sul sintomo isolato non si traduca automaticamente in un miglioramento statisticamente significativo della Qualità della Vita complessiva.

La spiegazione fisiopatologica di questa divergenza risiede nella natura selettiva dello stimolo di forza:

- Il *Resistance Training* agisce in maniera specifica sul versante neuromuscolare e metabolico periferico: incrementa la forza volontaria massima (MVC), recluta le unità motorie ad alta soglia e contrasta l'atrofia selettiva delle fibre di Tipo II. Questo adattamento riduce la percentuale di sforzo neurale richiesta per compiere un singolo gesto motorio, abbattendo la faticabilità muscolare e la sensazione di sforzo.
- La Qualità della Vita, al contrario, costituisce un costrutto intrinsecamente multidimensionale. Questionari validati come l'MSQOL-54 esplorano non solo il funzionamento fisico, ma anche la salute mentale, il tono dell'umore, la stabilità posturale, la riserva cardiorespiratoria e le relazioni sociali. L'allenamento di forza pura, pur risolvendo la debolezza focale, non stimola in misura sufficiente la componente aerobica né il controllo dell'equilibrio, lasciando parzialmente scoperte le altre dimensioni che concorrono al benessere globale della persona.

In questo contesto si inserisce la complementarietà dei dati presentati da **Pakdel et al. (2025)**. La meta-analisi sull'allenamento combinato (*Combined Training*) registra un'efficacia molto elevata sulla fatica (SMD = 0.82), di poco inferiore a quella della forza pura, ma raggiunge contestualmente un incremento statisticamente e clinicamente significativo della Qualità della Vita globale (SMD = 0.69).

La superiorità del *Combined Training* sulla QoL dimostra che la sinergia tra più stimoli, la biogenesi mitocondriale indotta dal lavoro aerobico, la tensione meccanica fornita dal lavoro di forza e la modulazione propriocettiva dell'equilibrio, risponde in modo più armonico alla complessità multisistemica della Sclerosi Multipla. L'aumento contestuale della distanza al test del cammino (6MWT, +41.2 metri) e la velocizzazione del passo (10MWT) liberano il paziente dal timore di cadere e incrementano la tolleranza al cammino prolungato, con ripercussioni dirette sulla partecipazione sociale e sull'autonomia nelle attività della vita quotidiana (ADL).

5.2 Il ruolo della teleriabilitazione: la scelta dello studio e riscontri dal tirocinio clinico

L'inclusione della meta-analisi di **Najafi et al. (2025)** all'interno della presente tesi nasce da una duplice esigenza: documentare le evidenze statistiche sull'efficacia dell'esercizio somministrato da remoto (SMD = 0.58 per la fatica; SMD = 0.38 per la QoL) e rispondere a precise criticità cliniche osservate in prima persona durante le esperienze di tirocinio professionalizzante svolte presso i servizi di riabilitazione neurologica.

Nel corso del tirocinio universitario, a contatto con pazienti affetti da Sclerosi Multipla caratterizzati da differenti stadi di disabilità (con punteggi EDSS compresi tra forme lievi ed esordi di progressione motoria), è emerso con chiarezza un limite nel modello assistenziale tradizionale ambulatoriale: **il paradosso della fatica logistica**.

Per un soggetto con SM affetto da fatica cronica, l'iter necessario a raggiungere la struttura sanitaria quindi prepararsi, uscire dal domicilio, affrontare il traffico urbano, gestire i mezzi di trasporto e superare le barriere architettoniche, comporta un consumo

precoce ed esorbitante della limitata riserva energetica giornaliera. Spesso il paziente giungeva in palestra riabilitativa in una condizione di esaurimento psicofisico pre-seduta; in tali circostanze, l'esercizio terapeutico programmato dal fisioterapista non poteva essere svolto al dosaggio o all'intensità target, finendo per costituire un fattore di sovraccarico che induceva frustrazione e, in alcuni casi, l'interruzione o l'abbandono del ciclo di cura.

Una seconda criticità osservata direttamente durante i mesi estivi riguarda la gestione della **temperatura ambientale**. Nei periodi caldi, il trasferimento verso il centro riabilitativo e la permanenza in ambienti non adeguatamente climatizzati scatenavano regolarmente il **fenomeno di Uhthoff**. L'innalzamento anche minimo della temperatura corporea centrale provocava un blocco funzionale transitorio della conduzione negli assoni demielinizzati, manifestandosi con improvvisi cali di forza, annebbiamenti visivi e un crollo della tolleranza allo sforzo. Di conseguenza, la seduta di fisioterapia doveva essere interrotta o ridotta, compromettendo la continuità dello stimolo biologico.

Lo studio di Najafi et al. (2025) fornisce la convalida scientifica a queste osservazioni:

1. **Preservazione dell'energia per l'atto terapeutico:** Eliminando la trasferta, il paziente investe l'interezza del proprio patrimonio energetico esclusivamente nell'esecuzione corretta degli esercizi.
2. **Controllo microclimatico:** L'ambiente domestico permette al paziente di gestire direttamente la ventilazione e il condizionamento termico (mantenendo una temperatura ideale di 20-22° C), prevenendo il surriscaldamento corporeo e neutralizzando il rischio di scatenare il fenomeno di Uhthoff.
3. **Aderenza terapeutica (*Compliance*) e autogestione:** Questo assetto logistico favorevole spiega l'elevato tasso di aderenza documentato dallo studio (85%). La supervisione da remoto da parte del fisioterapista garantisce inoltre il monitoraggio della correttezza biomeccanica e l'adeguamento dei carichi, superando i limiti dell'esercizio non controllato. Oltre a questo permette lo sviluppo di una maggiore consapevolezza e autogestione della patologia, dei

limiti e difficoltà che ne derivano per affrontarli e mantenere nel tempo i risultati ottenuti.

5.3 Implicazioni per la Pratica Clinica Fisioterapica: La "Cassetta degli Attrezzi" e la Prescrizione FITT

La sintesi delle evidenze dimostra l'inapplicabilità di un protocollo riabilitativo standardizzato e universale per tutti i pazienti affetti da Sclerosi Multipla. Il fisioterapista non deve ricercare l'esercizio "perfetto", bensì operare secondo il concetto clinico della **"cassetta degli attrezzi"**, selezionando e dosando la modalità terapeutica in relazione al profilo funzionale prevalente, agli obiettivi prioritari del paziente e al contesto ambientale.

Questa strategia di personalizzazione trova la sua applicazione pratica nella definizione dei parametri FITT (Frequenza, Intensità, Tempo, Tipo):

- Frequenza (Frequency): La letteratura indica come ottimale una cadenza di 2-3 sessioni settimanali. Sessioni più ravvicinate rischiano di indurre un accumulo di fatica residua a causa dei tempi di recupero prolungati richiesti dal tessuto muscolare denervato o decondizionato; frequenze monosettimanali non garantiscono una stimolazione sufficiente per i processi di neuroplasticità.
- Intensità (Intensity): L'intensità deve essere rigorosamente dosata e progressiva. Per il Resistance Training è raccomandato un carico compreso tra il 60% e il 75% di 1RM (Ripetizione Massima), monitorando costantemente la percezione dello sforzo tramite la scala RPE di Borg (target tra 11 e 13, "leggermente faticoso"). Per la componente aerobica, l'intensità ottimale si colloca tra il 50% e il 70% della Frequenza Cardiaca Massima (HR max), evitando di spingere il paziente verso soglie anaerobiche che comporterebbero un rapido esaurimento glicolitico e ipertermia.
- Tempo / Durata (Time): Le singole sessioni devono avere una durata compresa tra 45 e 60 minuti, comprensive di riscaldamento, intervalli di recupero passivo protratti (2-3 minuti tra le serie per favorire la dissipazione del calore e la ricarica dei fosfageni) e defaticamento. Per quanto riguarda la durata

complessiva del programma, le evidenze di Yang et al. e Pakdel et al. concordano sulla necessità di protocolli della durata superiore alle 8 settimane (idealmente 10-12 settimane) per consolidare le modificazioni strutturali muscolari e l'efficienza della conduzione nervosa.

- Tipo (Type): Scelta flessibile orientata dal bisogno clinico: allenamento contro resistenze con macchine isotoniche o resistenze elastiche per colpire la fatica focale; circuiti combinati per la deambulazione e la QoL; modalità mista (in presenza per l'impostazione biomeccanica e da remoto tramite teleriabilitazione per il mantenimento a lungo termine).

5.4 Limiti della letteratura attuale e bias metodologici

Nonostante il progressivo consolidamento dell'EBM in neuroriabilitazione, la letteratura analizzata presenta alcuni limiti intrinseci e specifici rischi di bias che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati:

- Eterogeneità dei campioni e severità di malattia: I trial clinici reclutano prevalentemente coorti con forma Recidivante-Remittente (SMRR) e disabilità lieve-moderata (EDSS $\leq 5.5 - 6.0$). I fenotipi progressivi (SMSP/SMPP) e i pazienti non deambulanti (EDSS ≥ 6.5) risultano sottorappresentati, riducendo la trasferibilità clinica dei dati a tutta la popolazione con SM.
- Assenza di follow-up a lungo termine: Le misure di esito (FSS, MFIS, MSQOL-54) vengono quasi sempre registrate solo al termine immediato dell'intervento (8–12 settimane). Mancano evidenze solide a 6–12 mesi sulla durata dei benefici e sul carico minimo di mantenimento necessario a evitare la regressione verso il decondizionamento.
- Limiti intrinseci della ricerca riabilitativa (Scala PEDro): In fisioterapia è strutturalmente impossibile realizzare studi in cieco e doppio cieco (item 5 e 6 della scala PEDro). Sebbene il cieco del valutatore esterno (item 7) protegga parzialmente dai bias, l'assenza del doppio cieco espone i trial a bias di performance e ad aspettative aspecifiche legate all'alleanza terapeutica.

- Disomogeneità degli strumenti di misura: L'impiego combinato di scale differenti, in particolare la FSS, incentrata sull'impatto comportamentale, e la MFIS, sensibile ai domini cognitivi e psicosociali, crea variabilità metodologica e rende disomogeneo il confronto statistico preciso tra i diversi studi.

6. CONCLUSIONE

Questo lavoro di tesi ha analizzato, attraverso una revisione della letteratura scientifica recente, il ruolo dell'esercizio terapeutico nella gestione della fatica e nel miglioramento della qualità di vita nei pazienti con Sclerosi Multipla. I dati raccolti dimostrano in modo chiaro come la vecchia indicazione al riposo forzato sia ormai del tutto superata. L'attività fisica mirata non rappresenta un pericolo per il paziente, ma bensì una vera e propria cura non farmacologica, sicura ed efficace, capace di agire sia a livello cerebrale (stimolando la plasticità delle vie nervose e riducendo l'infiammazione), sia a livello muscolare periferico.

Mettendo a confronto i tre studi analizzati, emergono diversi punti in comune fondamentali. Il primo è che qualsiasi forma di esercizio guidato e supervisionato porta a una riduzione reale e misurabile della fatica, un sintomo che spesso risponde poco ai soli farmaci. Il secondo punto riguarda i tempi: tutti gli autori concordano sul fatto che per ottenere cambiamenti stabili e duraturi servono programmi continuativi di almeno otto settimane o superiori. Infine, emerge l'importanza di dosare l'allenamento con precisione: i benefici non arrivano dal muoversi in modo casuale, ma da un carico di lavoro prescritto su misura in base alle capacità residue della singola persona.

Accanto a questi aspetti condivisi, la letteratura evidenzia differenze importanti che portano all'idea della cassetta degli attrezzi per il fisioterapista. Se l'obiettivo principale è combattere una fatica muscolare marcata e la debolezza, l'allenamento di forza si dimostra la scelta più efficace, poiché rinforza i muscoli e contrasta l'atrofia da disuso. Tuttavia, una maggiore forza muscolare non porta automaticamente a un netto miglioramento della qualità di vita complessiva. Quest'ultima comprende aspetti fisici, emotivi e relazionali, e risponde molto meglio all'allenamento combinato. Unire esercizi aerobici, di rinforzo e di equilibrio permette infatti di migliorare la resistenza allo

sforzo, rendere più sicuro il cammino e prevenire le cadute, con un impatto positivo e concreto sulla vita di tutti i giorni.

In questo quadro, la teleriabilitazione supervisionata si rivela una risorsa fondamentale, confermando dal punto di vista scientifico ciò che ho potuto osservare direttamente durante le esperienze di tirocinio. Eliminando lo stress degli spostamenti, la riabilitazione a distanza evita che la persona arrivi alla seduta già esausta e previene il fenomeno di Uhthoff nei mesi più caldi. Questo approccio garantisce una migliore continuità delle cure e un'ottima aderenza al trattamento nel tempo, aspetti essenziali per una patologia cronica e imprevedibile come la SM. Ovviamente è da considerare la mancanza di una figura fisica, che soprattutto all'inizio di un percorso è importante per una maggiore consapevolezza dell'esecuzione e della gestione del carico di lavoro, oltre che per la motivazione in alcuni casi. Quindi un'applicazione ottimale sarebbe quella di utilizzare la teleriabilitazione come strumento per il mantenimento a lungo termine dei risultati ottenuti nella pratica in presenza, promovendo una modalità mista.

In conclusione, la ricerca dimostra che non esiste un programma di esercizi unico e valido per tutti, ma che l'efficacia della terapia dipende dalla capacità del fisioterapista di adattare i parametri FITT (frequenza, intensità, tempo e tipo) ai bisogni, agli obiettivi e alle condizioni ambientali del paziente. Nonostante alcuni limiti negli studi attuali, come la scarsa presenza di persone con disabilità severa o la mancanza di controlli a lungo termine, l'esercizio terapeutico si conferma uno strumento indispensabile. La sfida per la fisioterapia è utilizzare queste evidenze per creare percorsi riabilitativi sempre più personalizzati e accessibili, aiutando le persone con Sclerosi Multipla a conservare la propria autonomia motoria e a mantenere una vita attiva.

Bibliografia e sitografia

1. AISM (Associazione Italiana Sclerosi Multipla).Su aism.it
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Multiple Sclerosis. National Institutes of Health. https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/multiple-sclerosis
3. Lassmann, H. (2018). Pathogenic mechanisms associated with multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 14(3), 158-170. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.17
4. Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. The Lancet, 372(9648), 1502-1517. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7
5. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells of both innate and adaptive systems. Science, 365(6460), eaav7188. https://doi.org/10.1126/science.aav7188
6. Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., ... & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science, 375(6578), 296-301. https://doi.org/10.1126/science.abj8222
7. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... & Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, 17(2), 162-173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2
8. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS: Number of people with MS. Disponibile su: https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/
9. Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Il Barometro della Sclerosi Multipla e patologie correlate. Edizioni AISM, Genova. Disponibile su: https://www.aism.it
10. Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., ... & Sormani, M. P. (2018). ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 24(2), 96-120. https://doi.org/10.1177/1352458517751049

11. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1998). Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis. Paralyzed Veterans of America, Washington, DC.
12. Manjaly, Z. M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., ... & Kasper, E. (2019). Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 90(6), 642-651. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050
13. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. Sleep. 2010 Aug;33(8):1061-7. doi: 10.1093/sleep/33.8.1061
14. Uhthoff, W. (1890). Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.
15. Petajan, J.H., Gappmaier, E., White, A.T., Spencer, M.K., Mino, L. and Hicks, R.W. (1996), Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. Ann Neurol., 39: 432-441. https://doi.org/10.1002/ana.410390405.
16. Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, Feys P, Thompson AJ. Exercise in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2017 Oct;16(10):848-856. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30281-8.
17. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. Cell Metabobolims. 2013 Nov 5;18(5):649-59. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008
18. Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nature Reviews Endocrinology, 8(8), 457-465. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49
19. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. Neurology. 2009 Nov 3;73(18):1478-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4
20. Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis: the MSQOL-54. Quality of Life Research, 4(3), 187-206. https://doi.org/10.1007/BF02260859

21. Yang J, Li H, Zhang Y, Hu S, Yu Z. Effects of exercise on fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a network meta-analysis and systematic review. J Neurol. 2025 Sep 8;272(9):621. doi: 10.1007/s00415-025-13368-7. Erratum in: J Neurol. 2025 Dec 26;273(1):51. doi: 10.1007/s00415-025-13484-4.
22. Kazemi Pakdel F, Kazemi Pakdel A, Zarei H, Brian A. Combined training improves functional capacity, fatigue, and quality of life in individuals with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2025 Dec 3;26(1):17. doi: 10.1186/s12883-025-04548-z.
23. Najafi P, Motl RW, Moghadasi M. Tele-exercise in multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis of effects on fatigue, depression, and overall health. Mult Scler Relat Disord. 2025 Jan;93:106225. doi: 10.1016/j.msard.2024.106225.