



A.D.MDLXII

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

PRESIDENTE PROF. PIETRO LISAI

***La Paraparesi Spastica Familiare:
Descrizione di un caso clinico e metodiche
riabilitative a confronto***

RELATORE:

PROF. STEFANO SOTGIU

TESI DI LAUREA DI:

SILVIA TILOCCA

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

INDICE

1. Introduzione	p.2
1.1 La paraparesi spastica familiare (HSP)	p.2
1.2 Epidemiologia	p.2
1.3 Quadro clinico	p.2
1.4 Forme pure e forme complesse	p.3
1.5 Eziologia	p.4
1.6 Eterogeneità genotipica e fenotipica	p.4
1.7 Forme autosomiche dominanti	p.5
1.8 Forme autosomiche recessive	p.6
2. Cenni anatomici e fisiopatologici	p.8
2.1 Anatomia del tratto corticospinale	p.8
2.2 Fisiopatologia della HSP	p.9
2.3 Spasticità	p.9
2.4 Basi fisiopatologiche della spasticità	p.11
2.5 Sindrome del motoneurone superiore	p.13
2.6 Arco riflesso	p.14
3. Approcci Terapeutici	p.19
3.1 Trattamento farmacologico della spasticità	p.19
3.2 Ruolo della fisioterapia	p.22
4. Presa in carico fisioterapica	p.23
4.1 Esame soggettivo	p.24
4.2 Esame oggettivo	p.25
4.3 Classificazione Internazionale della Funzionalità, della Disabilità e della Salute (ICF)	p.26
4.4 Misure di <i>Outcome</i>	p.28
4.5 Programmazione degli obiettivi	p.30
5. Interventi riabilitativi	p.31
5.1 Allenamento compito specifico	p.31
5.2 Esercizio	p.32
5.3 Stimolazione elettrica funzionale (SEF)	p.33
5.4 Realtà virtuale	p.35
5.5 Robotica	p.36
5.6 Idroterapia	p.38
5.7 Vibrazione meccanica focale	p.39
5.8 Orttesi ed ausili	p.40
6. Caso clinico	p.42
6.1 Valutazione neurologica	p.42
6.2 Valutazione fisiatrica	p.43
6.3 Progetto riabilitativo	p.44
6.4 Programma riabilitativo	p.45

7. <i>Discussione</i>	p.47
8. <i>Conclusioni</i>	p.48
9. <i>Bibliografia</i>	p.49

1. INTRODUZIONE

1.1 La Paraparesi spastica ereditaria

La Paraparesi spastica ereditaria (*hereditary spastic paraparesis HSP*) rappresenta un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di rari disordini neurodegenerativi caratterizzati dall'insorgenza di una progressiva spasticità e debolezza a carico degli arti inferiori [1], associati a lenta e progressiva degenerazione del tratto corticospinale motorio [2-4].

Lo scopo del presente lavoro, è quello di effettuare una revisione della letteratura, studiando le tecniche riabilitative attualmente in uso per la gestione di tale patologia, e analizzare un caso clinico trattato presso le nostre strutture e con i mezzi a nostra disposizione.

1.2 Epidemiologia

Allo stato attuale delle conoscenze, la sua incidenza è stimata attorno a valori di 2-9 casi ogni 100.000 soggetti, ma è sicuramente destinata ad aumentare con la consapevolezza della malattia e con l'affinamento delle procedure diagnostiche.

1.3 Quadro clinico

L'esordio delle HSP è subdolo, con graduale sviluppo di rigidità agli arti inferiori ed impaccio nella deambulazione [5]. Rispetto ad altre cause di paraparesi spastica, come ad esempio patologie infettivo-infiammatorie o traumatiche del midollo, vi è una relativa preservazione della forza a dispetto di un forte aumento del tono a

carico degli arti inferiori, soprattutto nei pazienti ad esordio precoce [6]. L'età di insorgenza della malattia varia dalla prima infanzia ai 70 anni di età.

Clinicamente il sintomo iniziale della HSP è la spasticità che inizialmente è causa di deficit del passo e della deambulazione, e nella sua lenta progressione, impone l'uso di ortesi ed ausili fino a costringere il paziente all'utilizzo della sedia a rotelle.

Segni neurologici invariabilmente presenti sono:

- il patologico incremento dei riflessi propriocettivi;
- il riflesso plantarcutaneo in estensione;
- la compromissione, in genere lieve, della sensibilità profonda, con particolare interessamento della cinestesia e pallestesia
- debolezza muscolare piramidale.

La spasticità e la debolezza sono massime a livello dell'ileoipoas, tricipite surale, tibiale anteriore [7].

1.4 Forme pure e forme complesse

Quando il paziente presenta unicamente queste caratteristiche cliniche la malattia è detta in forma "pura". Le forme "complesse" sono invece associate ad una pleora di segni e sintomi addizionali, come: ritardo mentale, neuropatia sensitiva, atassia cerebellare, epilessia, atrofia ottica, retinite pigmentosa, sordità e cataratta. Il progressivo decorso varia quindi a seconda delle forme e dell'espressività della malattia. Proprio per questo motivo non esiste un trattamento riabilitativo specifico per la paraparesi spastica ereditaria, ma il programma viene

pianificato in base ai sintomi presenti al momento della presa in carico [8].

1.5 Eziologia

La HSP è una malattia ereditaria, la cui variabilità clinica è resa ancora più complessa dalla notevole eterogeneità delle alterazioni genetiche che la determinano.

1.6 Eterogeneità genotipica e fenotipica

Le modalità di trasmissione della malattia possono essere a carattere autosomico dominante, autosomico recessivo, *X linked* e recentemente è stata postulata come ulteriore meccanismo di trasmissione anche l'ereditarietà matrilineare [9].

Attualmente sono stati identificati almeno 70 loci differenti e mappati circa 50 geni SPG (*SPastic Gait*) [10,11].

Nell'ambito delle forme ad ereditarietà mendeliana, quelle autosomiche dominanti costituiscono nei paesi occidentali il 70-80% del totale e sono pressoché esclusivamente pure [12].

Le forme autosomiche recessive, globalmente meno frequenti, sono invece comuni nelle popolazioni ad alto tasso di consanguineità e per la maggior parte sono complesse ed associate ad un esordio più precoce [13].

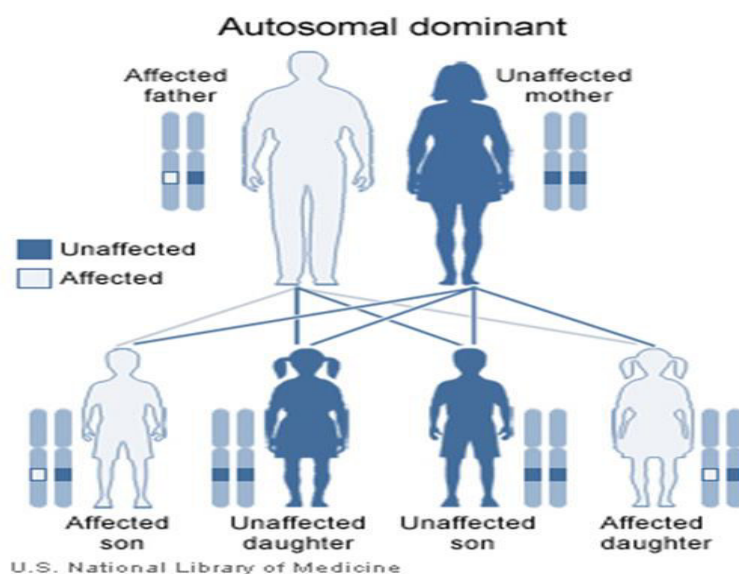
In Sardegna, la prevalenza della HSP è verosimilmente la più alta tra le popolazioni dell'Europa Occidentale. Al 31 dicembre 2010 la prevalenza grezza totale era di 19,9 casi su 100.000, mentre quella della forma autosomica dominante era di 17,5 su 100.000. Il fenotipo

prevalentemente riscontrato è in relazione con delezioni del gene SPG4 ed è caratterizzato da esordio tardivo, lenta progressione e disabilità moderata. [9].

1.7 Forme autosomiche dominanti

Attualmente sono noti meno di 20 loci AD e sono stati mappati 11 geni.

La più comune ADHSP è causata da mutazioni del gene SPG4 che codifica per la spastina, una proteina appartenente alla famiglia delle *AAA-proteins* (ATPase associated with diverse cellular activities). Tale mutazione è responsabile di una forma pura di paraparesi spastica di variabile severità con picchi d'esordio attorno ai 9 e 30-35 anni d'età. Nonostante il fenotipo sia essenzialmente puro, in circa la metà delle SPG4 HSP sono presenti alterazioni della propriocezione, disfunzioni sfinteriche, sintomi riconducibili ad una lieve compromissione del sistema nervoso periferico [9].



1.8 Forme autosomiche recessive

La varietà delle caratteristiche cliniche associate alle ARHSP correla bene con la crescente lista dei loci e geni implicati in queste due forme: sono stati clonati 33 geni e più della metà di questi negli ultimi due anni.

La forma di paraparesi spastica 7 (SPG7) di solito si manifesta come complessa e associata a segni cerebellari, atrofia cerebellare e neuropatia ottica [14], ma può manifestarsi anche come forma semplice. Non è del tutto chiaro quali fattori influenzino la variabilità nelle manifestazioni cliniche: in alcuni casi può dipendere dal tipo di mutazione, in altri da fattori non noti. Infatti è stato osservato che la stessa mutazione, anche all'interno della stessa famiglia, può determinare forme semplici e forme complesse.

Dal punto di vista genetico la paraparesi spastica di tipo 7 è una forma autosomica recessiva, ma è stata descritta anche una forma a trasmissione dominante.

La prevalenza di paraparesi spastica di tipo 7 rappresenta circa il 5-12% delle forme di paraparesi spastica autosomica recessiva.

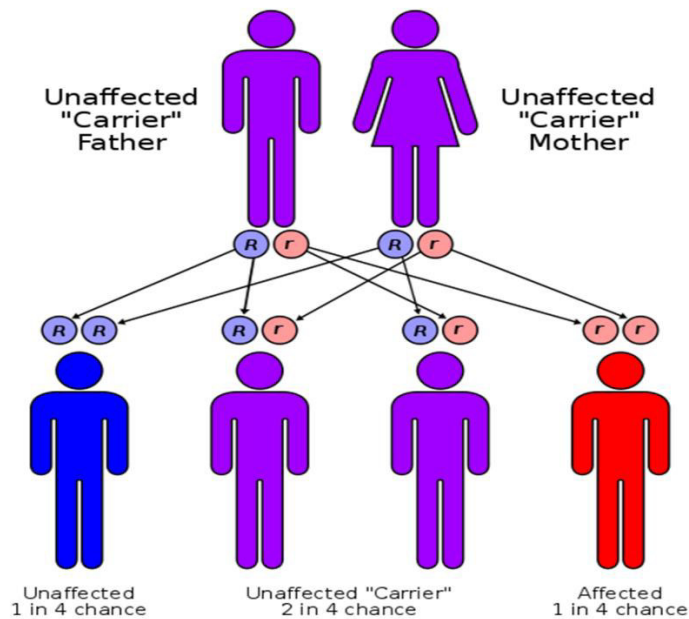
La sintomatologia e l'età di esordio sono molto variabili. La malattia è caratterizzata da un esordio lento con progressiva debolezza degli arti inferiori e spasticità che avviene per lo più in età adulta, anche se i primi sintomi si possono manifestare già nell'infanzia o anche in età geriatrica.

La maggior parte dei pazienti manifesta spasticità e debolezza lentamente progressive a carico degli arti inferiori, cui spesso si

associano disturbi urinari di tipo ipertrofico, disturbi della sensibilità profonda degli arti inferiori e, occasionalmente, della propriocezione articolare.

Possono inoltre manifestarsi atassia, iperreflessia degli arti superiori, disturbi sfinterici, disartria spastica, disfagia, pallore della papilla ottica, ptosi, nistagmo, strabismo, ipoacusia, scoliosi, piede cavo, neuropatia sensitiva e/o motoria, lieve deficit cognitivo, amiotrofia, lieve aumento delle CPK.

La progressione della malattia è variabile e può essere rapida con grave disabilità che si manifesta anche dopo un decennio circa [15].



2. CENNI ANATOMICI E FISIOPATOLOGICI

2.1 Anatomia del tratto cortico-spinale

La motilità, volontaria e non volontaria, si attua attraverso un'organizzazione nervosa piuttosto complessa.

Esistono due sistemi di controllo della funzione motoria:

-Controllo segmentale del movimento: che avviene attraverso l'unità motoria (tono/trofismo muscolare);

- Controllo encefalico: avviene attraverso il tratto cortico-spinale, un ampio fascio costituito da più di un milione di assoni per lo più mielinizzati, che a partire dalla corteccia motoria primaria (area 4 di Brodmann) e dall'area premotoria (area 6 di Brodmann) discendono attraverso il tronco encefalico fino al midollo spinale.

I tratti cortico-spinali contengono gli assoni dei motoneuroni superiori (*Upper Motor Neuron*, UMN) cioè dei neuroni dell'encefalo e del tronco encefalico che discendono e portano le afferenze alle cellule delle corna anteriori del midollo spinale. Le cellule delle corna anteriori che proiettano direttamente al muscolo e controllano la contrazione muscolare sono chiamate motoneuroni inferiori (*Lower Motor Neuron*, LMN). La maggior parte degli assoni della via cortico-spinale decussa a livello delle piramidi bulbari e discende all'interno del tratto cortico-spinale laterale, da cui derivano le vie discendenti che controllano i movimenti volontari altamente specializzati e fini. In aggiunta al tratto cortico-spinale laterale che decussa e rappresenta la via motoria

discendente più ampia, abbiamo anche un altro tratto, il fascio piramidale diretto, che decorre nel cordone anteriore del midollo spinale e innerva i motoneuroni dei muscoli assiali di ambo i lati.

2.2 Fisiopatologia della HSP

I meccanismi fisiopatologici responsabili della HSP sono diversi ed in gran parte non perfettamente conosciuti. Gli studi sui modelli cellulari ed animali della malattia, propongono come responsabili della degenerazione delle lunghe fibre del tratto corticospinale la compromissione dei meccanismi di scambio intracellulare, della produzione energetica mitocondriale, del metabolismo lipidico, e del trasporto assonale. In conseguenza di ciò si ottiene la disfunzione del tratto piramidale [17].

Nelle forme complesse come evidenziato dalla risonanza magnetica(RM), sono coinvolte oltre al tratto piramidale anche strutture come cervelletto, corteccia cerebrale e la sostanza bianca [16].

2.3 Spasticità

Lance nel 1980 [17] definì la spasticità “un disturbo motorio caratterizzato da un aumento, velocità dipendente, dei riflessi tonici da stiramento, vale a dire del tono muscolare, in presenza di riflessi osteo-tendinei vivaci”. Conseguentemente Wiesendanger nel 1991 [18] puntualizzò ulteriormente tale definizione descrivendo la spasticità come “un disturbo del movimento che si sviluppa gradualmente dopo una perdita parziale completa del controllo sovraspinale della

funzionalità midollare. Si verificano pertanto alterazioni dell'attività delle unità motorie in seguito a stimoli sensoriali e comandi centrali che portano a co-contrazioni, movimenti di massa ed anomalie del controllo posturale". In accordo con Lance i parametri che distinguono la sindrome del motoneurone superiore sono quattro, quelli positivi consistono nell'incremento dei riflessi da stiramento (spasticità) e nella *release* dei riflessi flessori degli arti superiori; quelli negativi sono la perdita di destrezza e la debolezza.

La spasticità è identificata pertanto come un disturbo complesso dell'attività motoria entro il quale è comunemente osservato un incremento della tensione muscolare a riposo, o ipertono muscolare, a livello dei muscoli antigravitari, distribuita soprattutto a livello dei muscoli flessori dell'arto superiore (grande pettorale, flessori dell'avambraccio, flessori della mano e delle dita, pronatori) ed a livello degli estensori dell'arto inferiore (quadricipite, tricipite surale, adduttori della coscia). Tali muscoli sviluppano un'abnorme resistenza allo stiramento passivo che aumenta proporzionalmente alla velocità ed all'ampiezza del movimento passivo stesso. Questa resistenza è da ascrivere ad una iperattività dei riflessi miotattici (da stiramento) ed è una varietà di ipertono che si manifesta a seguito di lesioni del sistema dei motoneuroni superiori.

2.4 Basi fisiopatologiche della spasticità

La spasticità è una delle componenti della Sindrome da Lesione del Motoneurone Superiore (*Upper Motorneuron Syndrome*, UMN), conosciuta come un fenomeno “positivo” caratterizzato da un’iperattività muscolare. Le altre componenti includono l’iperreflessia dei riflessi tendinei profondi, il clono, il fenomeno del coltello a serramanico, gli spasmi in flessione ed estensione, il segno di Babinski, la distonia spastica. La spasticità è una forma di ipertonìa dovuta all’iperexcitabilità del riflesso tonico da stiramento [19] e ad un abbassamento della sua soglia [20]. Si distingue dalla rigidità per la sua dipendenza dalla velocità di stiramento e per la presenza di altri segni positivi da lesione del 1° MN.

L’iperattività dei riflessi spinali media la maggior parte di questi fenomeni positivi, mentre altri sono dovuti ad un disturbo del controllo del movimento volontario o ad un comando efferente anormale. Una lesione del 1°MN rompe l’equilibrio tra gli input sovraspinali inibitori e quelli eccitatori, portando ad uno stato di disinibizione dei riflessi spinali. Questi includono i riflessi propriocettivi e quelli nocicettivi. La sindrome clinica che risulta da una lesione del 1°MN dipende dalla sua sede ed estensione, dal tempo trascorso dall’evento e dalla causa della lesione stessa. Il cambiamento nell’excitabilità dei riflessi spinali non può essere dovuto solo al disequilibrio creatosi tra gli input sovraspinali. Il progressivo assestamento dopo la lesione causa una frequente riduzione dell’excitabilità dei riflessi con il passare del tempo, che conferma la presenza di una certa plasticità o meglio neuroplasticità del SNC.

D'altronde esiste una considerevole evidenza scientifica che la rappresentazione corticale delle parti del corpo venga continuamente modulata in risposta all'attività, al comportamento ed all'acquisizione di abilità [21,22].

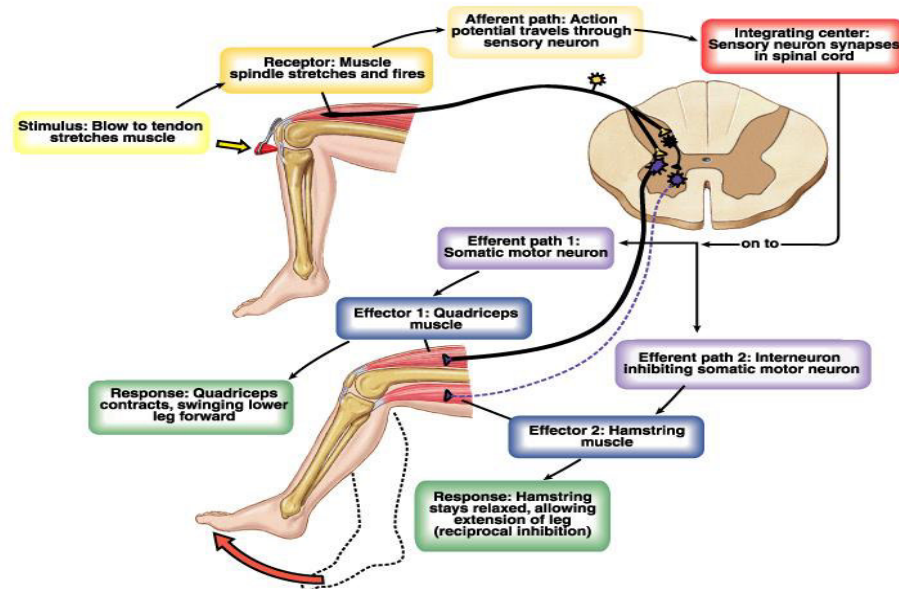
Quando parliamo di neuroplasticità facciamo riferimento al cambiamento che si verifica nel cervello come conseguenza di un'esperienza e che implica il trasferimento di determinate funzioni ad aree cerebrali diverse da quelle originariamente ad esse destinate. In passato gli scienziati ritenevano che le diverse aree del cervello umano fossero predefinite e immutabili e che la produzione di neuroni cessasse dopo l'età dello sviluppo, ad eccezione delle strutture dedicate alla memoria, le quali seguitano a produrre neuroni anche in età adulta. Ciò faceva del cervello un organismo che, una volta raggiunto il suo pieno sviluppo, diveniva statico e incapace di crescere ulteriormente ed era perciò condannato a un lento e inesorabile declino. Nella seconda metà del Novecento ha iniziato a diffondersi, suffragata da dati sperimentali, la concezione che il cervello sia sufficientemente plastico da potersi riorganizzare in caso di bisogno anche in età adulta. Il cervello umano non è "cablato" con circuiti neurali fissi e immutabili; la rete sinaptica cerebrale e le strutture correlate, compresa la corteccia cerebrale, si riorganizzano attivamente grazie all'esperienza e alla pratica [23].

2.5 Sindrome del motoneurone superiore

Si distinguono in genere due categorie di segni e sintomi:

- Segni negativi:
 - Ipostenia
 - Affaticabilità
 - Perdita di destrezza
 - Riduzione del reclutamento delle unità motorie
 - Perdita dei riflessi cutanei
- Segni positivi a riposo, in risposta a stimolazioni periferiche:
 - Propriocettivi:*
 - Clono
 - Spasticità
 - Riflessi tendinei aumentati
 - Nocicettivi:*
 - Babinsky positivo
 - Spasmi estensori
 - Spasmi flessori
 - Riflessi massivi
- Segni positivi durante il movimento (distonia spastica):
 - *Pattern* dissinergici di co-contrazione
 - Reazioni associate
 - Riflesso flessorio
 - Fenomeno del coltello a serramanico.

2.6 Arco riflesso



Un riflesso è una risposta motoria involontaria immediata ad uno stimolo specifico. I riflessi nervosi aiutano a mantenere l'omeostasi effettuando rapidi aggiustamenti della funzione di organi o apparati. L'attivazione di un particolare riflesso produce sempre la stessa risposta motoria, e per questo il "percorso" nervoso di un singolo riflesso prende il nome di arco riflesso.

Un arco riflesso inizia a livello di un recettore e termina in periferia su un organo effettore, con un muscolo o una cellula ghiandolare. Le tappe di un riflesso nervoso possono essere descritte in cinque stadi:

- **STADIO 1.** *Arrivo di uno stimolo e attivazione di un recettore.*
Esistono diversi tipi di recettori sensitivi ed ognuno di questi ha un caratteristico range di sensibilità
- **STADIO 2.** *Trasmissione dell'informazione al SNC.*
L'informazione viene trasmessa sotto forma di potenziale

d'azione lungo la fibra afferente che crea una sinapsi a livello midollare attraverso una delle radici dorsali.

- **STADIO 3. *Elaborazione dell'informazione.*** L'elaborazione dell'informazione inizia quando un neurotrasmettitore rilasciato da un terminale sinaptico di un neurone sensitivo raggiunge la membrana postsinaptica di un motoneurone o di un interneurone.
- **STADIO 4. *Attivazione di un motoneurone.*** Una volta raggiunto il livello di soglia, l'assone di un motoneurone conduce un potenziale d'azione verso la periferia tramite la radice ventrale di un nervo spinale.
- **STADIO 5. *Risposta di un effettore periferico.*** L'attivazione di un motoneurone porta alla risposta da parte di un effettore periferico come un muscolo scheletrico. In generale questa risposta è mirata a rimuovere o contrastare uno stimolo originario [24,25].

I riflessi rivestono un ruolo importante nell'opporsi a cambiamenti potenzialmente dannosi provenienti dall'ambiente esterno o interno. Un anormale funzionamento dei riflessi spinali contribuisce alla maggior parte dei segni positivi della sindrome del primo motoneurone (UMN). Sono tutti afferenza-dipendenti, cioè si basano su *feedback* sensoriali dalla periferia, come lo stiramento muscolare o lo stimolo doloroso.

Il riflesso miotatico, o riflesso da stiramento, porta ad una contrazione involontaria del muscolo (risposta), causata da un rapido allungamento dello stesso (causa/stimolo). Il riflesso è regolato a livello del midollo spinale, ma è modulabile (inibito o aumentato) dai centri sovraspinali a seconda del contesto e dell'utilità funzionale dello stesso. Questo

circuito viene anche detto arco riflesso. Il fenomeno fisiologico fu studiato per la prima volta verso la fine dell'Ottocento dal neurofisiologo inglese Charles Scott Sherrington. I recettori che trasformano lo stimolo (estensione del muscolo) in potenziale d'azione sono i cosiddetti fusi neuromuscolari: lo stiramento provoca una deformazione delle fibre intrafusali e delle terminazioni afferenti ad esse associate (appartenenti ai neuroni del gruppo Ia e II) dalle quali partono gli impulsi che tramite sinapsi attivano il motoneurone alfa che innerva il muscolo stesso e ciò ne provoca la contrazione. I fusi neuromuscolari sono dei particolari recettori meccanici che si trovano all'interno dei muscoli striati del corpo umano, disposti in parallelo e strettamente connessi con le fibre del muscolo in cui si trovano. Ve ne sono di due tipi: a catena nucleare e a borsa (o sacco) nucleare. Il fuso muscolare è costituito da una porzione centrale non contrattile, nella quale si avvolgono le terminazioni afferenti sensitive IA e due estremità contrattili, nelle quali mettono capo le fibre efferenti dei motoneuroni gamma (γ). Le fibre Ia provenienti dal fuso neuromuscolare vanno a sinaptare, a livello del midollo spinale, con un interneurone inibitorio chiamato "Ia" che ha lo scopo di inibire il muscolo antagonista a quello da cui proviene lo stimolo dello stiramento. Così sono contemporaneamente contratti gli agonisti sinergici e rilasciati gli antagonisti. Questo avviene secondo il principio dell'attivazione crociata dei muscoli di un'articolazione. Questo riflesso è facilitato se il muscolo è leggermente allungato: così il fuso muscolare è sollecitato maggiormente; è facilitato inoltre se lo stimolo è inatteso. Il riflesso è invece inibito se il soggetto è concentrato sul riflesso stesso.

Per questo il riflesso si può testare (con l'utilizzo di un martelletto ad esempio) sul tendine distale del muscolo quadricipite della coscia, inferiormente alla patella, facendo sì che il soggetto tenga l'arto da testare accavallato sull'altro e che sia distratto dal test. Quest'ultimo, detto anche riflesso patellare, è un esempio di riflesso miotatico fasico e consiste nella risposta di estensione della gamba dopo uno stimolo di percussione sotto il ginocchio. Il fatto che questo riflesso si evochi stimolando il tendine non deve però creare confusione con il riflesso tendineo (o miotatico inverso), che è un altro riflesso e che si basa invece su recettori tendinei che vanno ad inibire la contrazione muscolare eccessiva. I riflessi miotatici si possono testare anche sui tendini bicipitale brachiale, tricipitale, achilleo ecc. A livello del midollo spinale i neuroni sensitivi formano sinapsi con quelli motori, quindi, quando c'è un aumento degli impulsi provenienti dal muscolo, il neurone motorio (o motoneurone) è stimolato ed invia impulsi eccitatori aumentando il tono muscolare (riflesso da stiramento), quando c'è una diminuzione della frequenza degli impulsi il motoneurone viene inibito ed invia impulsi inibenti che diminuiscono il tono muscolare, favorendo il rilassamento.

Nel frattempo i neuroni sensitivi inviano anche informazioni al cervello per informarlo sul posizionamento del corpo nello spazio. Si può quindi affermare che il fuso neuromuscolare difenda l'integrità anatomica del muscolo, regolando la lunghezza muscolare come risposta riflessa agli stimoli esterni o indotta dal sistema nervoso centrale al fine di adattare la postura [26].

Una lesione del fascio piramidale crociato e delle vie reticolo spinali inibenti causa una iperattività del circuito riflessogeno causando così l'instaurarsi della spasticità.

3. APPROCCI TERAPEUTICI

3.1 Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico può essere utilizzato per la gestione della spasticità generalizzata o mirata a problemi focali e può includere agenti come la tossina botulinica o il baclofen intratecale e il fenolo. Nella pratica clinica, la tossina botulinica di tipo A (BTX-A), è il farmaco più comunemente usato nel trattamento della spasticità localizzata. Il BTX-A agisce alterando selettivamente l'attivazione neurale di muscoli mirati, in particolare la loro attività involontaria conseguente alla spasticità [27]. È stato dimostrato con successo che BTX-A può ridurre la spasticità, con un grado di miglioramento che varia a seconda del dosaggio [28,29]. Tuttavia, gli effetti funzionali di questo trattamento sono ambigui [30]. Una risposta si può trovare nel fatto che i pazienti con UMNS non solo manifestano segni "positivi", come la spasticità, ma anche segni "negativi", quale l'affaticamento muscolare e la debolezza [31]. La presenza e la gravità di questi segni negativi possono influenzare in modo sostanziale l'individuale effetto funzionale del trattamento con BTX-A. Al fine di migliorare il processo decisionale clinico, è quindi importante capire gli effetti delle iniezioni di BTX-A sia sulla spasticità che sul controllo del movimento. Fino ad ora, solo pochi studi non controllati hanno indagato sugli effetti delle iniezioni di BTX-A sul comando motore e sulle prestazioni funzionali in pazienti con HSP [32,33]. Questi gli studi hanno mostrato che iniezioni di BTX-A nel tricipite surale e/o negli adduttori possono ridurre il livello di spasticità e in alcuni pazienti è stato riscontrato un

aumento della velocità del cammino. Tuttavia, validi miglioramenti funzionali sono stati trovati solo in un numero limitato di partecipanti, il che potrebbe essere dovuto all'eterogeneità fenotipica (forme pure e complicate), l'inclusione di diversi gradi di severità della funzione motoria e vari protocolli di trattamento con BTX-A (dosaggi e muscoli bersaglio). Inoltre, in questi studi non sono stati incorporati gli esercizi di *stretching*, che possono avere attenuato gli effetti potenziali del trattamento. Infatti è recentemente cresciuto il consenso nella pratica dello *stretching* muscolare in seguito all'applicazione della tossina botulinica [34,35]. Infine, gli studi precedenti non indagavano sugli effetti della BTX-A sull'equilibrio o sulle altre abilità correlate alla mobilità articolare in pazienti con HSP.

In uno studio esplorativo condotto da Mark De Niet nel 2015 sono stati studiati gli effetti funzionali delle iniezioni di BTX-A nel tricipite surale, seguiti da 18 settimane di *stretching*, in pazienti con HSP pura, spasticità del tricipite surale e forza muscolare conservata. Dallo studio si evince che questo trattamento combinato conferisce un miglioramento clinicamente significativo e a lungo termine nella velocità di andatura nella maggior parte dei pazienti, probabilmente mediata da una riduzione del tono muscolare del tricipite surale, senza il rischio di indurre debolezza muscolare o ridurre la velocità massima di andatura. In più, è diventato evidente che miglioramento delle capacità di equilibrio-correlate e fiducia non può essere previsto entro il lasso di tempo stesso [36].

L'iniezione locale di fenolo è un'opzione alternativa per la gestione della spasticità focale. Utilizzabile da solo o in combinazione con tossina

botulinica, in particolare nei bambini, dove la piccola dimensione corporea limita la dose di trattamento disponibile della tossina botulinica. La neurolisi chimica indotta dal fenolo è irreversibile e può essere utilizzata in vari siti [37].

Gli agenti orali più comunemente usati per trattare la spasticità sono il baclofen, la tizanidina, le benzodiazepine, il dantrolene e il gabapentin. La prova di efficacia risulta limitata dagli studi clinici [38].

Purtroppo tutti i trattamenti farmacologici per la spasticità possono avere effetti collaterali, i più comuni dei quali sono, sonnolenza e debolezza. Naturalmente è importante riconoscere che la percezione da parte del paziente di un'eccessiva debolezza può essere in realtà la conseguenza del voler ridurre l'ipertono, che risulta invece funzionalmente utile [39].

Se il trattamento farmacologico orale risulta insufficiente nella gestione della spasticità degli arti inferiori, o non è tollerato, può essere preso in considerazione l'utilizzo di una pompa intratecale di baclofen. La concentrazione di recettori GABA nel midollo spinale lombare consente l'introduzione solo di piccole dosi di baclofen, garantendone comunque l'efficacia, senza provocare effetti collaterali sistemici [39]

Si tratta di un approccio invasivo e relativamente costoso, in quanto la pompa viene impiantata nell'addome. Tale pratica richiede quindi un'attenta selezione dei pazienti e un significativo impegno da parte loro, non solo durante la fase di prova e di impianto, ma anche durante la manutenzione necessaria per effettuare le normali ricariche e le sostituzioni [39].

3.2 Il ruolo della fisioterapia

La presa in carico del paziente con HSP è multidisciplinare e coinvolge il medico di medicina generale (o il pediatra di libera scelta), il neurologo (o il neuropsichiatra infantile), il genetista medico, il medico fisiatra, il fisioterapista, l'assistente sociale, lo psicologo.

Dopo la prima diagnosi è consigliata la valutazione ortopedica, oculistica e otorinolaringoiatrica per escludere la presenza di sintomi associati.

Il follow-up va eseguito con una valutazione neurologica annuale per identificare potenziali complicazioni della spasticità che si sviluppano nel tempo (ad esempio contratture).

Allo stato attuale non esistono trattamenti o cure farmacologiche specifiche per HSP. Il trattamento è sintomatico, basato fondamentalmente sull'uso di antispastici, fisioterapia ed ausili per la deambulazione.

4. PRESA IN CARICO FISIOTERAPICA

La paraparesi spastica familiare, avendo uno spettro di sintomi eterogenei e variabili a seconda della mutazione genetica e delle strutture anatomiche funzionali colpite, necessita di un programma riabilitativo personalizzato per ogni singolo paziente. Inoltre, visto il carattere degenerativo della patologia, deve essere improntato su obiettivi a breve ed a lungo termine, che tengano conto delle fasi acute e remissive a cui il paziente andrà incontro.

Come in tutte le aree della fisioterapia, la valutazione rappresenta un processo continuo che integra il trattamento.

Tutti i membri del team multidisciplinare sono coinvolti nella valutazione; se possibile questa verrà condotta in modo congiunto con condivisione delle informazioni.

Spesso la valutazione iniziale viene strutturata in più sedute, poiché un esame completo potrebbe essere troppo stancante per il paziente. Raccogliere le informazioni per un periodo di tempo più lungo, inoltre, consente di dipingere un quadro più preciso dei punti di forza e delle difficoltà del paziente.

E' quindi importante valutare il paziente per:

- Identificarne i problemi
- Stabilirne il livello basale di *impairment* (caratteristiche cliniche), dei limiti di attività e di partecipazione, e gli obiettivi
- Informarlo sulle scelte di trattamento

Generalmente la valutazione comprende una parte soggettiva (intervista o raccolta dell'anamnesi) e una parte obiettiva (esame clinico). Inoltre è raccomandato l'impiego di misure di *outcome* standardizzate per promuovere la pratica basata su prove di efficacia e la buona pratica clinica [40].

4.1 Esame soggettivo

Ottenere una storia soggettiva completa è molto importante. l'anamnesi può derivare da molte fonti, come dalla consultazione delle note mediche ed infermieristiche, dal paziente, dai familiari, e da chi fornisce assistenza. L'intervista iniziale non serve solo a raccogliere la documentazione, ma anche a stabilire un rapporto con il paziente e chi gli sta vicino. I fisioterapisti devono fare affidamento su tutti gli aspetti della loro capacità comunicativo relazionali per consentire al paziente e alla sua famiglia di sentirsi a proprio agio. Mentre si intervista il paziente possono essere osservate alcune importanti indicazioni per quanto riguarda le abilità fisiche, la comunicazione, la cognizione, l'emozione, l'udito, la vista e la capacità di attenzione; va anche notato quanto il paziente cambia posizione, ottiene una postura e così via. La valutazione permette così di iniziare il delicato rapporto con lui e questa deve includere sia la raccolta dell'anamnesi complessiva sia l'identificazione delle informazioni specifiche per la fisioterapia. Nell'anamnesi complessiva sono inclusi i dettagli demografici, l'anamnesi patologica remota, la diagnosi, lo stato presente, l'anamnesi farmacologica, l'anamnesi sociale (l'alloggio, famiglia, stile di vita,

tipologia di assistenza) nonché dettagli sull'eventuale coinvolgimento di altri professionisti sanitari.

4.2 Esame oggettivo

Lo scopo principale dell'esame clinico è quello di raccogliere informazioni sui disturbi motori e sul livello di disabilità funzionale [41]. Inizialmente occorre osservare il paziente cercando di capire cosa sia in grado di fare da solo senza metterlo in pericolo. E' compito del fisioterapista capire il "livello di rischio" del paziente comprendendo cosa possa fare in maniera indipendente ed in che cosa, invece, abbia bisogno di assistenza. La valutazione obiettiva deve includere sia l'esame della forza e dell'ampiezza dei movimenti attivi e passivi che l'osservazione della postura e l'analisi dei movimenti (passaggi posturali). L'esatto livello di attività osservato dipende dal tipo di paziente.

Una volta data al paziente l'opportunità di dimostrare che cosa sia in grado di fare senza aiuto, bisognerebbe fornirgli assistenza, in modo da valutare come cambi il suo atteggiamento. Questa è la fase in cui la valutazione ed il trattamento iniziano a fondersi insieme. La valutazione inizia quando avviene il primo contatto con il malato; per esempio, osservare il cammino del paziente quando entra nella stanza fornisce un quadro più affidabile di quando si osserva lo schema del passo funzionale del paziente mentre lui sa di essere osservato.

4.3 Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF)

La WHO ha implementato uno schema di ragionamento utile, con una terminologia comune, per descrivere e misurare le conseguenze delle patologie e l'impatto riabilitativo [42]. E' la *Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute*, più comunemente nota come ICF, che fornisce uno schema e una terminologia standardizzati per descrivere la salute di un individuo e gli stati ad essa connessi. La ICF misura le variazioni della funzione e della struttura corporea (*impairment*), che cosa il paziente sia in grado di fare (livello di abilità) e che cosa lo stesso paziente riesca a portare a termine nel suo ambiente abituale (livello di partecipazione).

- “*Funzione corporea*” riguarda la perdita o l'anormalità delle strutture corporee o di una funzione fisiologica o psicologica.
- “*attività*” è riferita alla natura e al grado di funzionamento a livello individuale, che può subire limitazioni in termini di natura, durata o qualità. Considera se un paziente sia in grado di eseguire un compito e con che qualità.
- “*partecipazione*” si riferisce alla natura e alla portata del coinvolgimento nelle situazioni della vita in relazione all'*impairment*, alle attività, allo stato di salute ed altri fattori contestuali.

Da una ricerca condotta dal team del *Greater Manchester Outcome Measures Project* che ha identificato i domini che i fisioterapisti hanno bisogno di misurare durante la valutazione clinica sulla base

dello schema ICF [43], è emerso che la valutazione neurologica dovrebbe focalizzarsi su:

- *Impairment* (disturbi nelle funzioni o nelle strutture corporee):
 - Atassia/ coordinazione
 - Problemi di equilibrio-oscillazione
 - Tono muscolare/spasticità
 - Dolore
 - Fatica
 - *Impairment* posturale: allineamento, distribuzione del peso
 - Ampiezza del movimento/contratture
 - Sensibilità e propiocezione
 - *Impairment* del cammino: velocità, resistenza, lunghezza dell'emipasso, cadenza etc.
 - Debolezza
- Attività (abilità dell'esecuzione dei compiti)
 - attività di equilibrio: da seduti, in piedi, dinamiche, supportate assistite
 - attività motorie: mobilità a letto, da seduti in piedi, trasferimenti, camminare, salire/scendere scale o gradini eccetera.
 - Attività dell'arto superiore: atto prensile, destrezza, attività della vita quotidiana
 - Attività del cammino-dentro e fuori casa, assistenza, uso di ausili, indipendenza.

In definitiva gli scopi della fisioterapia sono il miglioramento dell'attività individuale, della funzionalità, della partecipazione e della qualità della vita.

4.4 Misure di outcome

La misurazione obiettiva standardizzata della funzione, costituisce il nucleo del processo riabilitativo come afferma esplicitamente la *Chartered society of physiotherapy* (CSP) [44]. Pertanto parte della valutazione obiettiva deve includere il ricorso a misure di *outcome* standardizzate, utili a raccogliere informazioni di base sulle abilità individuali, da ripetere nel tempo per valutare l'efficacia del trattamento. Nell'attuale clima caratterizzato da tagli finanziari e risorse limitate, è vitale che i fisioterapisti ricorrano a misure solide e standardizzate che consentano di valutare l'efficacia del trattamento sia a livello individuale che organizzativo. Non è più accettabile dichiarare semplicemente che il trattamento fisioterapico è efficace, ma è necessario fornire prove che lo giustifichino. Le misure implicano la quantificazione dei dati in termini assoluti o relativi. Determinare l'efficacia di un trattamento misurandone gli effetti fornisce la base per l'erogazione di un servizio assistenziale basato su prove di efficacia [42].

Poiché è disponibile un'ampia gamma di misure di *outcome*, è necessario fare attenzione alla loro scelta e al loro utilizzo. Tenendo conto dei problemi del paziente occorre impiegare misure di *outcome* pubblicate, standardizzate, valide, affidabili e sensibili, per valutare lo stato di salute del malato. Le misure di *outcome* devono essere:

- Applicabili al contesto clinico;
- Rilevanti per i problemi del paziente;
- Connesse agli obiettivi del trattamento;
- Standardizzate, valide, affidabili e sensibili
- Atte a valutare i cambiamenti rispetto agli obiettivi del trattamento.

I fisioterapisti devono possedere abilità ed esperienza idonee ad applicarle ed interpretarle e devono assicurarsi di seguire il manuale di istruzioni per la loro applicazione assegnando il punteggio corretto [44].

4.5 Programmazione degli obiettivi

Una volta completata la valutazione, è necessario identificare i punti chiave critici utilizzando un processo di ragionamento clinico. Con “programmazione degli obiettivi” si intende il processo mediante il quale vengono identificati e concordati gli obiettivi che il paziente, il fisioterapista e il team multidisciplinare ambiscono a raggiungere in uno specifico periodo di tempo [45,46]. Gli obiettivi del trattamento, con tempistiche adeguate, devono essere programmati con la collaborazione del paziente e della sua famiglia. Non riuscire a portare a termine questo processo, può causare frustrazione e incomprensione, specialmente a carico del paziente e di chi lo circonda.

La pianificazione degli obiettivi è necessaria per assicurare che lo sforzo riabilitativo sia il più efficace ed efficiente possibile [47]; l'*outcome* è migliore se gli obiettivi coinvolgono il paziente, se sono impegnativi e se vengono impostati su diversi livelli.

Le prove di efficacia relative alla programmazione degli obiettivi sono limitate, ma la tendenza generale è quella di includere la loro definizione nel processo riabilitativo [48]. Con un' enfasi sulla pratica incentrata sul paziente e l' inclusione dello stesso nel processo di decisione clinica, una definizione formale di pianificazione degli obiettivi può aiutare a migliorare il coordinamento e la cooperazione di tutte le persone coinvolte.

Una buona riabilitazione dovrebbe fare ricorso agli obiettivi SMART (specifici, misurabili, realizzabili, realistici e temporizzati).

5. INTERVENTI RIABILITATIVI

5.1 Allenamento compito specifico

L'allenamento compito specifico, ossia la pratica ripetuta di compiti simili a quelli comunemente svolti durante la vita quotidiana, sono componenti del corrente approccio alla riabilitazione neurologica. In passato il focus terapeutico prevedeva di ridurre l'*Impairment* con la prospettiva che l'esecuzione delle attività sarebbe migliorata naturalmente. Revisioni sistematiche in questo campo evidenziano che i pazienti riescono a trarre particolare beneficio da programmi in cui si allenano direttamente le attività funzionali; si è dunque scoperto che l'intervento focalizzato sugli *impairment* risultava meno efficace [49]. Per allenare le attività in modo specifico è possibile chiedere al paziente di esercitarsi a passare dalla posizione seduta a quella in piedi, di camminare, di afferrare qualcosa, spesso aggiungendo altre componenti, tra cui esercizi di rafforzamento e allenamento sul tapis roulant.

Molti aspetti della riabilitazione richiedono la ripetizione dei movimenti; si è ipotizzato che la pratica motoria ripetuta riduca la debolezza muscolare e la spasticità [50] influenzando positivamente le basi fisiologiche dell'apprendimento motorio [51], in quanto l'accoppiamento sensomotorio contribuisce all'adattamento delle vie neuronali [52]. Si ipotizza inoltre, che il coinvolgimento cognitivo attivo, la rilevanza funzionale e la conoscenza del livello delle prestazioni incrementino l'apprendimento [53].

5.2 Esercizio

L'esercizio include lo *stretching*, esercizi di recupero dell'equilibrio, il rinforzo muscolare e l'allenamento aerobico. Se effettuate regolarmente (con ripetizioni sufficienti e durata appropriata) queste attività si inseriscono in un programma di esercizi in grado di migliorare l'ampiezza del movimento, la forza e mantenere il condizionamento aerobico del sistema cardiovascolare.

Tuttavia la fisioterapia non riduce il processo degenerativo dei cordoni spinali, per cui è importante che i pazienti dimostrino l'aderenza terapeutica migliore possibile, eseguendo sedute riabilitative intensive almeno due volte a settimana.

L'esercizio può aiutare il paziente a mantenere o aumentare la forza muscolare, minimizzare l'atrofia da disuso, aumentare l'endurance, ridurre la fatica, prevenire spasmi e crampi. Può avere anche effetti psicologici positivi, aiutando a ridurre lo stress e dando un senso di benessere.

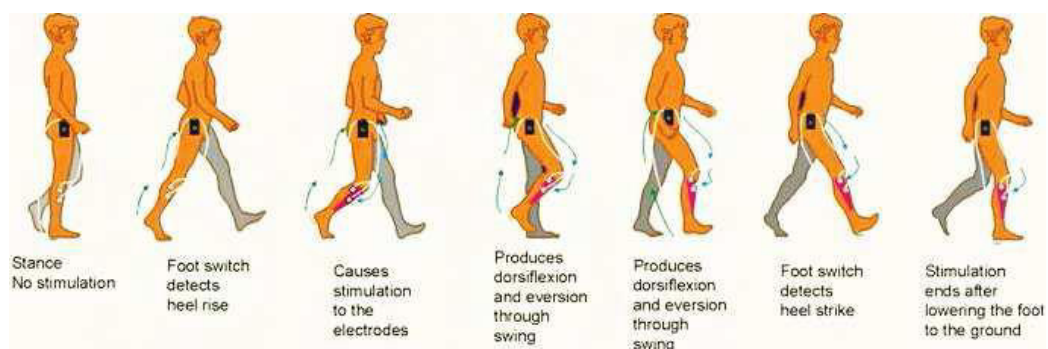
Visto l'incremento del tono muscolare caratteristico della patologia, spesso l'esecuzione degli esercizi può essere compromessa, e, a volte, l'allenamento di alcuni gruppi muscolari può risultare difficoltoso. Ogni programma riabilitativo per i pazienti con HSP include come obiettivi il rinforzo muscolare, lo stretching, ed esercizi aerobici.

Gli esercizi di rinforzo saranno volti a prevenire la debolezza e la faticabilità di quei gruppi muscolari (che ancora non la presentano) che saranno in seguito implicati nell'utilizzo di schemi motori compensatori. La letteratura scientifica attuale che si occupa di

revisionare l'efficacia di questo tipo di esercizi, mostra che il *training* muscolare è utile per patologie neurologiche di diversa natura [54,55].

Tutte le attività che cercano di migliorare o mantenere la funzione o il movimento possono essere classificate come esercizio. L'allenamento compito specifico ne rappresenta una modalità che ha dimostrato di migliorare la funzione nei pazienti neurologici. In sintesi l'esercizio deve essere considerato una parte fondamentale del programma riabilitativo, ma il numero esatto di ripetizioni, l'intensità, la frequenza e il contenuto con cui prescriverlo sono ancora oggetto di dibattito.

5.3 Stimolazione Elettrica Funzionale (SEF)



Un intervento molto promettente per il ripristino delle funzioni nei pazienti neurologici è rappresentato dalla stimolazione elettrica funzionale (FES), cioè l'utilizzo della stimolazione elettrica neuromuscolare per attivare i muscoli paretici secondo una sequenza ed un grado di forza specifici in modo da permettere l'esecuzione diretta dei compiti funzionali [56]. La condizione più affermata per l'applicazione della FES è il piede cadente. Nel 2009, il *National*

Institute for Health and Clinical Excellence (istituto nazionale per la salute e l'eccellenza clinica, NICE) [57] ha sancito che le prove di efficacia disponibili giustificano l'impiego della FES per il trattamento del piede cadente. Un team di esperti del NICE ha evidenziato che gli *outcome* principali raggiungibili grazie alla FES riguardano il miglioramento del passo, la riduzione dello sforzo durante il cammino e del dolore/fastidio ad esso associato, la riduzione del numero di cadute ed altri risultati connessi alla qualità della vita.

La FES stimola il nervo peroneo comune per mezzo di stimolatori di superficie o di elettrodi impiantabili; Questo attiva i muscoli peronei ed il tibiale anteriore determinando la dorsiflessione del piede, sollevando la punta e aiutano a raggiungere un migliore posizionamento del piede rispetto al terreno. Un piccolo, ma crescente, numero di pazienti è stato sottoposto all'impianto degli elettrodi direttamente sull'epinevrio del nervo peroneale come alternativa alla stimolazione superficiale. In entrambi i metodi gli elettrodi sono connessi ad un'unità stimolatrice tramite fili o tecnologia wireless. Un sensore di pressione posto sotto il piede, segnala il momento in cui deve avvenire la stimolazione.

Secondo uno studio condotto su pazienti con paraparesi spastica spontanea e familiare la FES incrementa il momento angolare dei muscoli dorsiflessori del piede, migliora la clearance del piede e la sua dorsiflessione nella fase di swing, e incrementa significativamente la velocità del cammino [58].

5.4 Realtà virtuale

La realtà virtuale (VR) è una simulazione computerizzata, interattiva e multidimensionale dell'ambiente. I principali tipi di VR sono



immersiva e non immersiva. I sistemi VR immersivi consentono al paziente di sentirsi come se fosse effettivamente presente all'interno del mondo generato dal computer. I sistemi non immersivi consentono comunque all'utente di interagire con l'ambiente, ma la sensazione all'interno del mondo virtuale è ridotta. I sostenitori della VR affermano che essa produca un ambiente sicuro per l'utilizzatore in cui apprendere o riapprendere abilità in modo divertente e motivante allo stesso tempo [59]. I sistemi VR soddisfano la maggior parte dei requisiti del riapprendimento (*relearning*) sensomotorio in quanto sono abbastanza flessibili da consentire una personalizzazione delle attività, andare



incontro alle necessità del paziente e permettergli di raggiungere diversi obiettivi riabilitativi [60]. Le strumentazioni VR forniscono anche un'alta componente vitale del

riapprendimento sensomotorio, cioè un *feedback* delle prestazioni, nell'eseguire un compito, utile sia per il paziente che per il fisioterapista [61].

5.5 Robotica

L'utilizzo della robotica nel training del passo è stato studiato per migliorare la funzionalità del cammino in persone con vari disordini neurologici [62]. Si è riscontrato che riprodurre un pattern del passo fisiologico attraverso l'assistenza robotizzata, restituisce il cammino sfruttando il principio di plasticità neuronale attività-dipendente dei meccanismi di controllo spinale e sovraspinale del cammino [63].

La sempre maggiore tendenza all'utilizzo di strumenti robotici è stata determinata dalla necessità di effettuare un gran numero di movimenti ripetitivi. Esistono alcune prove di efficacia che suggeriscono come la terapia robotica possa essere più efficace rispetto alla terapia convenzionale. [64].

Uno studio diretto da Bertolucci e Di Martino nel 2015 [65], pubblicato su *Neurorehabilitation*, ha sottoposto tredici pazienti affetti da paraparesi spastica familiare pura, ad un protocollo riabilitativo di training del passo della durata di sei settimane. I partecipanti sono stati inoltre sottoposti ad una serie di test tra cui 3 *Walking test*, 1 test di equilibrio, e 2 questionari sulla qualità della vita. Alla fine del trattamento è stato osservato un significativo miglioramento dell'equilibrio, della capacità di deambulazione e la qualità della vita. I miglioramenti sono stati mantenuti per un periodo di follow-up di due mesi. Questo studio indica che un addestramento nella deambulazione robotizzata è efficace nel migliorare l'equilibrio e la deambulazione, con un impatto positivo sulla qualità della vita nei pazienti affetti da HSP.

Nel 2015 è stato condotto uno studio da Han Gil Seo et al [66], nel quale è stato approfondito l'aspetto della deambulazione assistita da robot. Tale tecnica riabilitativa è stata studiata per il ripristino del cammino attraverso il principio della neuroplasticità neuronale attività-dipendente, in pazienti con vari disturbi neurologici. Questo case report presenta i risultati della deambulazione assistita da robot combinata con la fisioterapia in un uomo di 28 anni con paraplegia spastica ereditaria pura. Il paziente ha partecipato a 25 sedute di riabilitazione per oltre 6 settimane. I miglioramenti ottenuti si sono rivelati notevoli, specialmente per quanto riguarda l'incremento della velocità del passo e dell'equilibrio nella deambulazione, mentre le proprietà biomeccaniche del passo non sono migliorate. Dallo studio si evince che, visti i miglioramenti ottenuti sul caso clinico, la deambulazione assistita da robot può essere utile per fornire una formazione intensiva sul corretto ciclo del passo in pazienti con paraplegia spastica ereditaria, ed aumentare il loro equilibrio e la velocità del cammino. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti, il suo impiego resta ancora limitato a causa dei costi elevati e dell'impossibilità di utilizzo nell'ambiente domestico.



5.6 Idroterapia

La riabilitazione in acqua è una tecnica raffinata che nasce dalle esperienze rieducative a secco, integrandole, completandole, e spesso perfezionandole. E' una delle tecniche più antiche di riabilitazione per gestire le disfunzioni motorie. E' usata per i suoi effetti benefici sui tessuti includendo il loro riscaldamento o refrigeramento, per la riduzione del dolore, il rilassamento muscolare, la rigidità articolare e da non dimenticare sono i benefici ottenibili a livello psicologico. L'acqua inoltre permette l'annullamento della forza di gravità, sostenendo il corpo e contrastando eventuali movimenti non fisiologici, riduce il rischio di traumi. Grazie alle sue peculiari proprietà, permette di effettuare esercizi di stretching, rinforzo e resistenza.

Diversi studi hanno dimostrato che l'idroterapia induce cambiamenti positivi nella forza muscolare, nella fatica, nel lavoro e nell'energia.

In uno studio effettuato da Zhang et al. nel 2014 [67], chiamato "The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraparesis patients", è stata effettuata un'analisi del passo prima e dopo l'idroterapia, usando come dati oggettivi la "*ground reaction force*" e la traiettoria motoria, per calcolare i parametri spazio-temporali del passo, gli angoli ed i momenti articolari. E' risultato che l'idroterapia incrementa la capacità di trovare strategie compensatorie di movimento, che permettono di aumentare la velocità e la lunghezza del passo.

5.7 *Vibrazione meccanica focale*

Con il termine “vibrazione meccanica” si indica un’oscillazione meccanica attorno ad un punto di equilibrio. Si dimostrò che la FV a bassa ampiezza è in grado di stimolare selettivamente alcuni tipi di recettori nervosi implicati nel controllo motorio.



Nel 1963 il Prof. R. Bianconi, primo docente di Fisiologia Umana dell’Università Cattolica di Roma, dimostrò [68] come la vibrazione meccanica, applicata ad un singolo muscolo, ad opportune ampiezze e frequenze, fosse in grado di attivare selettivamente e in modo differenziato afferenze fusali primarie (Ia), secondarie (IIb) o GTO (organi tendinei di Golgi), a seconda delle caratteristiche dello stimolo. Inoltre, non solo venne dimostrata la possibilità di attivare in modo del tutto non invasivo classi selezionate di recettori, ma si evidenziò un altro aspetto di straordinaria importanza per la ricerca: per determinate frequenze ed ampiezze della vibrazione applicata, questi *recettori generano frequenze di potenziali d’azione fedeli alla frequenza di vibrazione applicata*, guidando (fenomeno del “*driving*”) le afferenze attivate ad una frequenza di scarica identica a quella di stimolazione [68,69]. Il “*driving*” consente di guidare un’afferenza fusale primaria a frequenze di 20 o 30 o 100 Hz applicando vibrazioni a frequenza di 20 o 30 o 100 Hz, senza dover usare stimoli elettrici o dover isolare chirurgicamente fibre nervose, ma semplicemente applicando una FV su un singolo muscolo. Dunque, con opportune frequenze ed ampiezza di vibrazione è possibile sia selezionare le afferenze attivate, sia

determinare la frequenza di potenziali d'azione inviati al Sistema Nervoso Centrale.

Da uno studio diretto da Murillo N. nel 2014 [70], in cui è stata applicata la vibrazione meccanica focale su pazienti con patologie neurologiche di diversa natura, come ictus, lesioni dei cordoni spinali, sclerosi multipla e Parkinson, si evince che la vibrazione focale sia ben tollerata, efficace e facile da usare, e potrebbe essere usata per ridurre la spasticità, per promuovere l'attività motoria e l'apprendimento motorio all'interno di un'attività funzionale, nonché durante la rieducazione al ciclo del passo, indipendentemente dall'eziologia della patologia neurologica. Saranno comunque necessari ulteriori studi programmati e con un campione più numeroso, per determinare l'ampiezza e la durata dell'efficacia dell'applicazione delle vibrazioni focali nella neuroriabilitazione.

5.8 Ortesi e ausili

Le ortesi e gli ausili rappresentano gli strumenti utilizzati per la riabilitazione delle funzioni posturali e locomotorie nella HSP. Svolgono diverse funzioni come opporsi allo squilibrio delle forze muscolari e all'insorgenza delle deformità che ne conseguono; limitare la motilità anomala sfavorevole alla funzione; sostituire o supportare una funzione deficitaria; mantenere una correzione. Tecnicamente possiamo definire le ortesi "lo strumento periferico di facilitazione centrale in grado di indirizzare le scelte del S.N.C., di condizionare o modificare le condotte motorie e di facilitare l'apprendimento".

Vengono applicate al paziente al fine di vicariare o correggere una struttura o un sistema deficitario. In ambito internazionale le ortesi vengono classificate in base al segmento corporeo su cui sono applicate, alla loro forma e alle caratteristiche strutturali. Attualmente il materiale utilizzato nella costruzione delle ortesi è la fibra di carbonio o metalli ultraleggeri, come il titanio.

Gli ausili sono strumenti della statica “esterni”, utilizzati nel contesto riabilitativo, indispensabili per motivare il paziente verso una definita attività e per armonizzare il rapporto tra la disabilità e l’ambiente. Detti anche tecnologie assistite, gli ausili permettono di superare le barriere e rendere accessibili determinate attività della vita quotidiana, compensando le limitazioni funzionali. Tra gli ausili più indicati per la stazione eretta e il cammino elenchiamo stabilizzatori, stabilizzatori – deambulatori, deambulatori propriamente detti, e bastoni (quadripodi, tripodi, stampelle).

6. CASO CLINICO

Il paziente A.A. è un bambino di 9 anni affetto da paraparesi spastica ereditaria recessiva di tipo 7 (SPG7).

Giunge presso l'AOU di Sassari per una visita neuropsichiatrica nel gennaio 2015 all'età di 8 anni per approfondimenti in merito a difficoltà e anomalie nella deambulazione. A. lamenta facile faticabilità dopo l'attività fisica (calcio) e fugaci turbe sensitive agli AAIL.

6.1 Valutazione neurologica

All'esame obiettivo neurologico il paziente risulta vigile, collaborante e dimostra una buona interazione con l'esaminatore. Si osserva ipertono degli arti inferiori bilateralmente, ridotta escursione dell'articolazione tibiotarsica bilateralmente e astenia ai quattro arti, (prevalentemente all'emilato destro ed agli arti inferiori). Presenta un'iperreflessia osteotendinea generalizzata, prevalentemente agli arti inferiori, con tendenza alla diffusione ed estensione all'area riflessogena (soprattutto a destra). Saltuariamente è riscontrabile un colono del piede destro. Il riflesso di Babinski e di Duprè sono bilateralmente positivi. Non sono presenti deficit grossolani nella coordinazione e diadococinesia. E' invece deficitaria la motilità fine della mano (maggiormente a destra). Deambulazione paraparetica. Difficoltose la deambulazione in equinismo e la marcia sui talloni bilateralmente.

Dall'esame obiettivo generale emergono un'asimmetria scapolare (spalla destra più bassa) con aumento del triangolo della taglia omolateralmente, ed un incremento della lordosi lombare.

La condizione patologica del paziente limita fortemente le autonomie personali e sociali proprie della sua età e determina difficoltà persistenti nel compiere in maniera autonoma gli atti della vita quotidiana.

La valutazione neurologica iniziale evidenziava un quadro di Paraparesi Spastica, alla quale seguiranno delle indagini neuroradiologiche (risultate negative) e successivamente genetiche, che la attribuiranno ad una patologia ereditaria.

6.2 Valutazione fisiatrica

La visita fisiatrica evidenzia che A. è un bambino estremamente collaborante. Presenta un lieve impaccio motorio alla mano destra nelle prese a pinza, ma durante la scrittura il tratto è preciso e veloce. Agli AAII si riscontra un ipertono di livello 2 della scala Ashworth alla flessione dorsale del piede a ginocchio esteso e di livello 1 a ginocchio flesso. Presenta cavismo bilaterale del piede ed atteggiamento in inversione spontaneo ma riducibile, è possibile l'evocazione selettiva dei muscoli eversori del piede, maggiormente a sinistra. Durante il cammino si nota una tendenza alla caduta del piede al contatto iniziale ed alla risposta al carico (*foot slap*) da ambo i lati e intrarotazione del piede, con una fase di *push off* lievemente ridotta. Alla luce del quadro funzionale si richiede un esame baropodometrico e Fisiochinesi terapia.

6.3 Progetto riabilitativo

Il paziente ha effettuato l'intervento riabilitativo presso un centro di Riabilitazione Neuro Motoria di Sassari.

Il progetto riabilitativo è stato indirizzato ai seguenti obiettivi principali:

- Training del passo con particolare riguardo al controllo della caduta del piede al contatto iniziale;
- Rieducazione motoria volta all'inibizione dell'ipertono ed all'implementazione della funzione dei muscoli eversori del piede;
- Stretching dei gemelli bilateralmente;
- Implementazione dell'equilibrio;
- Rieducazione propriocettiva;
- Implementazione della manualità fine.

6.4 Programma riabilitativo

In accordo con il progetto stilato dalla fisiatra, è stato sviluppato un programma fisioterapico, basato sui punti precedentemente citati.

Tale programma, si è tradotto nella pratica quotidiana in una serie di esercizi fisici, senza l'ausilio di terapie fisiche strumentali.

Gli esercizi erano volti al miglioramento delle abilità motorie globali, della deambulazione e della motilità fine della mano.

Ogni seduta veniva pianificata quotidianamente in base alle condizioni del bambino: infatti trattandosi di una patologia degenerativa con un'importante sintomatologia spastica, il paziente poteva presentarsi alla seduta già affaticato.

Il programma di lavoro si articolava in due sedute riabilitative settimanali, durante le quali spesso l'esercizio fisico era preceduto da una fase di rilassamento della muscolatura del tricipite surale, di frequente intorpidito dall'utilizzo del tutore AFO. Per ottenere tale rilassamento il bambino veniva sottoposto ad un massaggio, che oltre ad un beneficio prettamente periferico, si dimostrava anche utile per l'apporto di input sensitivi e propriocettivi. In seguito era prevista una mobilizzazione passiva degli arti inferiori in toto, con particolare attenzione all'articolazione tibio-tarsica, notevolmente limitata dal punto di vista funzionale e del ROM articolare.

Terminata la rieducazione passiva, iniziava la fase attiva, durante la quale ci si concentrava sul rinforzo muscolare. Si richiedevano esercizi di dorsiflessione del piede, sia a ginocchio flesso che esteso, in cui il

bambino riscontrava notevoli difficoltà. Questa era causata dall'ipotrofia del muscolo tibiale anteriore, e dall'ipertono spastico del tricipite surale. Per agevolarlo veniva spesso posizionato un cuscino sotto la pianta dei piedi.

La rieducazione alla deambulazione e all'equilibrio veniva effettuata chiedendo al paziente di camminare su una linea retta disegnata sul pavimento. Egli doveva cercare di controllare il più possibile la precisione del movimento e di attenersi, al massimo delle sue abilità, a quelli che sono i movimenti fisiologici dei vari distretti anatomici durante il ciclo del passo, correggendo la tendenza alla caduta del piede nella fase di appoggio iniziale e risposta al carico.

La stimolazione propriocettiva, fondamentale per ottenere un recupero globale, veniva effettuata attraverso l'utilizzo di "tavolette propriocettive", caratterizzate da superfici differenti tra loro su cui al bambino veniva chiesto di camminare.

Ovviamente, trattandosi di un bambino, era fondamentale inserire all'interno di ogni seduta delle fasi improntate sul gioco, ma comunque finalizzate alla riabilitazione. Essendo A. appassionato del gioco del calcio, si proponevano esercizi inerenti a questo sport. Per affinare la motilità fine della mano, venivano invece proposti altri tipi di gioco che stimolassero questo aspetto.

La seduta si concludeva il più delle volte con esercizi di stretching attivo del tricipite surale, aiutandosi con la spalliera.

7. DISCUSSIONE

In questa tesi abbiamo voluto fare uno studio di tutte le opzioni terapeutiche descritte in letteratura che trovano indicazione nella Paraparesi spastica Ereditaria. La mancanza di linee guida si traduce, nella quotidianità, nell'assenza di un trattamento preferenziale rispetto agli altri. Inoltre la possibilità di abbinare varie tecniche tra loro è ostacolata dalla scarsità di articoli scientifici a riguardo.

E' comunque importante segnalare come nella comunità scientifica si stia cercando di ovviare al problema, promuovendo studi su tecniche all'avanguardia, basate sull'evidenza scientifica e in grado di produrre *outcome* misurabili e quindi oggettivabili.

Prove emergenti nel campo della riabilitazione neurologica mostrano che il ruolo del fisioterapista nel trattare e gestire sintomi neurologici come la spasticità si sta sviluppando. La ricerca attuale evidenzia l'importanza dell'allenamento compito-specifico, della forza e del suo mantenimento nel tempo, cui si aggiunge il ricorso a nuovi trattamenti, tra cui la stimolazione elettrica funzionale.

Non è trascurabile l'aspetto economico legato alle attrezzature necessarie per l'applicazione di alcune delle tecniche da noi esposte. Infatti tra i criteri utilizzati nella scelta e nella prescrizione di una terapia, non si può non tener conto della sostenibilità economica, soprattutto se i benefici non sono sostenuti dall'evidenza scientifica.

8. CONCLUSIONI

La Paraparesi spastica è una patologia altamente invalidante in grado di compromettere la qualità di vita del paziente e dei familiari. E' infatti una patologia neurologica che comporta l'insorgenza di problemi a livello fisico, psicologico, sociale e in alcuni casi anche cognitivo, il che rinforza la necessità di ricorrere ad un approccio coordinato e collaborativo da parte di un ampio numero di professionisti della riabilitazione. Le opzioni riabilitative e terapeutiche attualmente disponibili, offrono un miglioramento ed un parziale controllo dei sintomi, in conformità con l'aspetto degenerativo della patologia, ma soprattutto, sono in grado di sortire effetti benefici sotto il punto di vista psicofisico, garantendo una buona qualità della vita. Il fine che ci si prefigge di raggiungere è, anche tramite strategie compensatorie, di poter svolgere autonomamente tutte le attività della vita quotidiana.

La ricerca ha mostrato che nessun approccio terapeutico è superiore ad altri, ma gli operatori hanno bisogno di selezionare l'intervento più appropriato in base alle necessità del paziente e in riferimento alle prove di efficacia scientifica disponibili. E' peraltro evidente che in letteratura scientifica non sono ancora disponibili evidenze di alto livello per quanto riguarda la riabilitazione della HSP, vista la rarità della malattia, e la difficoltà riscontrabile nel reclutamento dei casi clinici.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias, *Lancet* 1983; 1: 1151-1155.
2. Schule R, Schols L. Genetics of hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol*. 2011;31(5):484-493.
3. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(6):674-680.
4. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1127-1138.
5. Harding, A. E. "Hereditary spastic paraplegias." *Seminars in neurology*. Vol. 13. No. 04. © 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc., 1993.
6. Harding, A. E. "Hereditary" pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 44.10 (1981): 871-883.
7. Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. 2000 Aug 15 [updated 2009 feb 03]. in: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors, *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
8. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6:65-76.
9. Racis L, Tessa A, Di Fabio R, Storti E, Agnetti V, Casali C, Santorelli FM, Pugliatti M. High prevalence of hereditary spastic paraplegia among Sardinians, insular Italy. *J Neurol* 2014; 261(1): 52-59.
10. Finsterer J, Loscher W, Quasthoff S, et al. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal tait of inheritance. *J Neurol Sci* 2012; 318: 1-18.
11. Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014; 343:506-511.
12. Polo JM, Calleja J, Combarros O, et al. Hereditary ataxias and paraplegias in cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991; 114:855-866
13. Boukhris A, Stevanin G, feki I, et al. Hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum in Tunisia: SPG11, SPD15 abd further genetic heterogeneity. *Arch Neurol* 2008; 65: 393-402.
14. Klebe S, Depienne C, Gerber S, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012; 135:2980-2993.
15. Schule et al Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms 2006

16. Bruyn C. Cellular pathways of hereditary spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 35:25-47
17. Lance J.W." What is spasticity", *Lancet* 1990,335:606.
18. Wiesendanger, M. "Neurophysiological bases of spasticity" *Neurosurgery for spasticity*. Springer Vienna, 1991. 15-19.
19. Thilmann AF, Fellows SJ, Garms E. The mechanism of spastic muscle hypertonus: variation in reflex gain over the time course of spasticity. *Brain* 1991; 114: 233–244.
20. Dietz et al., Dietz V, Trippel M, Berger W. Reflex activity and muscle tone during elbow movements in patients with spastic paresis. *Ann Neurol* 1991; 30: 767–779, 1991
21. Kaas JH Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14:137–167.
22. Donoghue JP, Plasticity of adult sensorimotor representations *Current Opinion in Neurobiology* 1995, 5 (6) pp. 749–754
23. Doidge N. *The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain science*. 2007
24. Cattaneo L, *Anatomia del sistema nervoso centrale e periferico*; Monduzzi, 1989.
25. Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB; *Anatomia umana*, Edises, 2012.
26. Rindi G, Manni E, *Fisiologia umana*. UTET 1998, Vol. I.
27. Abbruzzese G, Berardelli A. Neurophysiological effects of botulinum toxin type A. *Neurotox Res* 2006; 9: 109–114.
28. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13–25.
29. Yelnik AP, Simon O, Parratte B, Gracies JM. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. *J Rehabil Med* 2010; 42: 801–807.
30. Cioni M, Esquenazi A, Hirai B. Effects of botulinum toxin-A on gait velocity, step length, and base of support of patients with dynamic equinovarus foot. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 600–606.
31. Ivanhoe CB, Reistetter TA. Spasticity: the misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83 Suppl 10: S3–S9.
32. Hecht MJ, Stolze H, Auf dem Brinke M, Giess R, Treig T, Winterholler M, et al. Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia – report of 19 cases. *Mov Disord* 2008; 23: 228–233.

33. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 232–235.
34. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13–25.
35. Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007; 21: 331–337.
36. De Niet M, de Bot ST, van de Warrenburg BP, Weerdesteyn V, Geurts AC. *J Rehabil Med*. 2015
37. Barnes MP. Local treatment of Spasticity. *Baillieres Clin Neurol* 1993; 2:55–71.
38. Beard S, Hunn A, Wright J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7:1–111.
39. A J Thompson, L Jarrett, L Lockley, J Marsden, V L Stevenson. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:459-463
40. Tidy's, *Manuale di Fisioterapia*; Stuart B. Porter, Edi-Ermes 2014; 611-622.
41. Freeman JA. Assessment, outcome measurement and goal setting in Physiotherapy practice. 2002 In: Edwards S. (Ed.), *Neurological Physiotherapy*, second ed. Churchill Livingstone, London, pp. 21-34
42. Edwards S. (Ed.). *Neurological Physiotherapy: a problem-solving approach*, second ed. Churchill Livingstone, London. 2002
43. Tyson S, Watson A, Moss S, et al. Development of a framework for the evidence based choice of outcome measures in neurological physiotherapy. *Disabil Rehabil* 2008; 30 (2), 142-149.
44. Chartered society of Physiotherapy, *Norme fondamentali CSP per la pratica fisioterapica* 2005; standard n.6.
45. Wade DT. Goal planning in stroke rehabilitation: how? *Top Stroke Rehabil* 1999; 6 (2), 16-36.
46. Wade DT. Goal planning in stroke rehabilitation: what? *Top Stroke Rehabil* 1999; 6 (2), 8-15.
47. Elsworth JD, Marks JA, McGrath JR, et al. An audit of goal planning in rehabilitation. *Top Stroke Rehabil* 1999; 6 (2), 51-56.
48. Wade DT. Goal planning in stroke rehabilitation: Evidence. *Top Stroke Rehabil* 1999; 6 (2), 37-42.

49. Van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, et al. The impact of physical Therapy of functional outcomes after stroke: Whats the evidence? *Clin Rehabil* 2004; 18 (8), 833-862.
50. Feys HM, DeWeerdt WJ, Selz BE et al. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase of stroke: A single-blind, randomized, controlled multicenter trial. *Stroke* 1998; 29 (4),785-792.
51. Butefisch C, Hummelsheim H, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995 130, 59-68.
52. Bruce H, Dobkin MD. Activity dependent learning contributes to motor recovery. *Annals of Neurology* 2004; 44 (2), 158-160.
53. Carr J, Shepherd R. *A Motor Relearning Programme for Stroke*, second ed. William Heinemann, London. 1987
54. Weiss A, Suzuki T, Bean J, et al. High intensity strength and functional performance after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79 (4), 369-376.
55. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis. A randomized study. *Neurology* 2004; 63, 2034-2038; <http://www.direct-ms.org/pdf/generalInfoMs/ExcerciseMSSStudy.pdf>.
56. Sheffler LR, Chae J, Neuromuscular electrical stimulation in neurorehabilitation. *Muscle Nerve* 2007; 35 (5), 562-590.
57. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2001. *Thecnology Appraisal: Guidance of the Use of Riluzole for the threatment of Motor Neuron Disease*. Appraisal no. 20. NICE, London.
58. Marsden J. et al, *The effects of functional electrical stimulation on walking in hereditary and spontaneous spastic paraparesis*. *Neuromodulation*. 2013.
59. Rizzo A, Kim GJ, *A SWOT analysis of the field of virtual reality rehabilitation and therapy*. *Presence*2005. 14 (2), 119-146; Http://www.usc.edu/projects/rehab/private/docs/advisors/rizzo/8_rizzo_a_swot_analysis.pdf.
60. Page SJ. Intensity versus task-specificity after stroke: how important is intensity? *Sm J Phys Med Rehabil* 2003; 82 (9), 730-732.
61. Adamovich, SV, Fluet GG, Tunik E, et al. Sensorymotor training in virtual reality: a review. *NeuroRehabilitation* 2009. 25 (1), 29.
62. Mehrholz J, Elsner B, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006185.

63. Behrman AL, Bowden MG, Nair PM. Neuroplasticity after spinal cord injury and training: An emerging paradigm shift in rehabilitation and walking recovery. *Phys Ther* 2006; 86:1406-1425.
64. Picelli A, Melotti C, Origano F, et al. Robot-assisted gait training in patients with Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26:353-361.
65. Bertolucci F, Di Martino S, Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, Rossi B, Mancuso M, Chisari C. Robotic gait training improves motor skills and quality of life in hereditary spastic paraplegia. *NeuroRehabilitation*. 2015;36(1):93-9. doi: 10.3233/NRE-141196.
66. Han Gil Seo, Byung-Mo Oh, Keewon Kim, Robot-Assisted Gait Training in a Patient with Hereditary Spastic Paraplegia, Case Presentation. *PM R* 2015. 7, 210-213.
67. Yanxin Zhang, Richard Roxburgh, Liang Huang, John Parsons, T. Claire Davies, 2014. The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraparesis patients. *Gait & Posture* 39,1074–1079.
68. Bianconi, R., and Jo P. Van der Meulen. "The response to vibration of the end organs of mammalian muscle spindles." *Journal of Neurophysiology* 26.1 (1963): 177-190.
69. Brown, M. C., I. Engberg, and P. B. C. Matthews. "The relative sensitivity to vibration of muscle receptors of the cat." *The Journal of Physiology* 192.3 (1967): 773-800.
70. Murillo N, Valls-Sole J, Vidal J, Opisso E, Medina J, Kumru H. Focal vibration in neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014.