

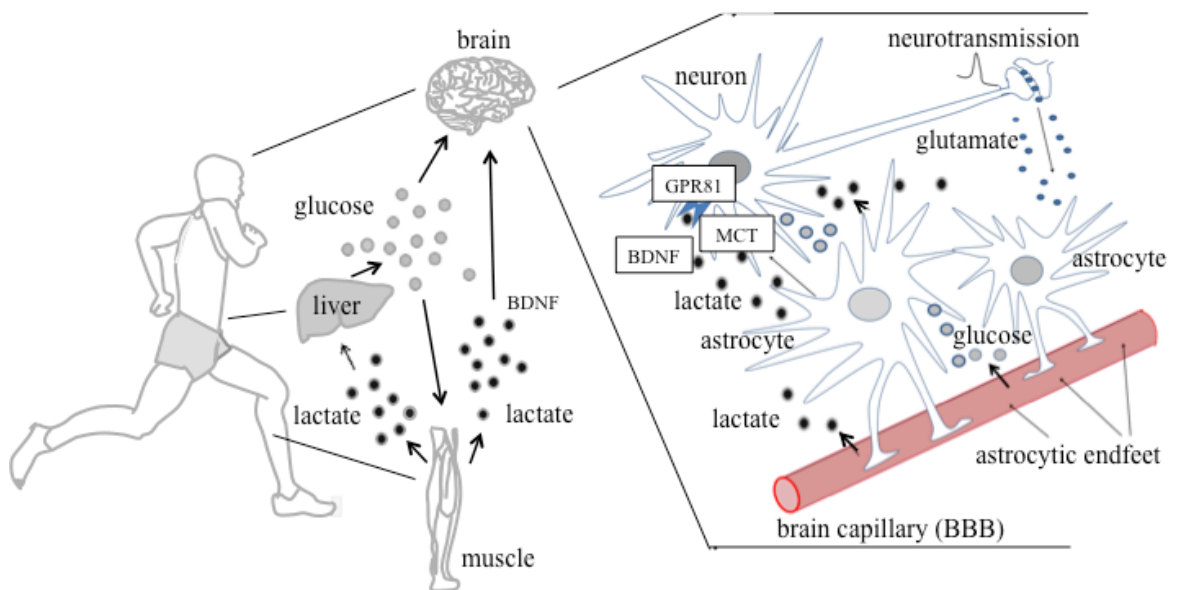
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato in Scienze Economiche, Statistiche, Psicologiche e Sociali,
XXX Ciclo

DIPARTIMENTO DI SCIENZE ECONOMICHE AZIENDALI E STATISTICHE

ATTIVITA' FISICA LATTACIDA IN SOGGETTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA: UN MODELLO DI ANALISI INTERDISCIPLINARE

SSD:MEDF/02



TESI DI DOTTORATO
Dott.ssa VALENTINA CONTRO'

TUTOR
Ch.ma
Prof.ssa ALIDA LO COCO

COORDINATORE DEL DOTTORATO
Ch.mo
Prof. VITO ROSARIO MUGGEO

CO-TUTOR
Prof.ssa PATRIZIA PROIA

INDICE

1. Introduzione	<i>pag. 3</i>
1.1 <i>Oggetto dello studio</i>	<i>pag. 4</i>
1.2 <i>Sclerosi multipla</i>	<i>pag. 5</i>
1.3 <i>Fattori neurotrofici</i>	<i>pag.13</i>
1.4 <i>Fattori neurotrofici e sclerosi multipla</i>	<i>pag.17</i>
1.5 <i>Attività fisica e sclerosi multipla</i>	<i>pag.19</i>
1.6 <i>Il ruolo del lattato</i>	<i>pag.23</i>
1.7 <i>Qualità della vita e sclerosi multipla</i>	<i>pag.25</i>
1.8 <i>Impatto psicologico dell'esercizio fisico nella SM</i>	<i>pag.27</i>
2. Scopo dello studio	<i>pag.29</i>
2.1 <i>Materiali e metodi</i>	<i>pag.30</i>
2.2 <i>Valutazioni e test effettuati</i>	<i>pag.31</i>
2.3 <i>Protocollo sperimentale</i>	<i>pag.37</i>
2.4 <i>Analisi statistica</i>	<i>pag.40</i>
3. Risultati	<i>pag. 41</i>
3.1 <i>Risultati delle valutazioni antropometriche</i>	<i>pag.41</i>
3.2 <i>Risultati delle valutazioni neuromotorie</i>	<i>pag.42</i>
3.3 <i>Risultati delle valutazioni biomediche</i>	<i>pag.43</i>
3.4 <i>Risultati delle valutazioni psicologiche</i>	<i>pag.47</i>
4. Discussione	<i>pag.53</i>
5. Conclusioni	<i>pag.57</i>
Bibliografia	<i>pag.59</i>
Pubblicazioni scientifiche prodotte durante il periodo di dottorato	<i>pag.75</i>

1. INTRODUZIONE

In linea con il modello bio-psico-sociale del funzionamento umano, principio alla base dell'ICF e dell'ICF-CY (WHO, 2001), la qualità della vita è considerata un prodotto derivante da benessere fisico, mentale e sociale e può ovviamente essere compromessa in soggetti affetti da sclerosi multipla (SM), malattia autoimmune cronica demielinizzante che può presentare disturbi abbastanza variegati.

I benefici dell'attività fisica sulla salute sono ormai da molti anni evidenti in campo medico: l'esercizio prolungato gioca un ruolo determinante nel modulare alcuni effetti anti-infiammatori e può preservare la funzione cognitiva durante l'invecchiamento e in condizioni neuropatologiche. La relazione tra attività fisica e capacità cognitiva è stata ipotizzata da secoli, ma solo recentemente i meccanismi che stanno alla base di questo rapporto hanno cominciato a mostrare evidenze significative. I risultati ottenuti in alcune ricerche mostrano effetti a vari livelli: in generale sul cervello e sul comportamento agendo, ad esempio, su alcuni neurotrasmettitori (Adrenalina, Noradrenalina, Serotonina, etc.) o nello specifico su fattori neurotrofici quali il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Ploughmann et al. 2005).

Da alcuni anni è stato ipotizzato che l'esercizio fisico offra un metodo conveniente ed efficace per migliorare la funzione cognitiva a tutte le età, attraverso la modulazione dell'espressione di alcuni fattori neurotrofici (come ad esempio il *Brain Derived Neurotrophic Factor* - BDNF) attraverso l'esercizio e l'attività fisica; questi stessi fattori sono coinvolti nell'amplificazione della risposta neuroendocrina, che agisce a sua volta sulla crescita, la sopravvivenza e il mantenimento dei neuroni sia durante lo sviluppo sia nel cervello adulto.

E' stato dimostrato che non solo i soggetti con SM tollerano l'attività fisica, ma anche che essa li aiuta a gestire sintomi, prevenendo complicazioni e persino giocando un ruolo neuroprotettivo (Motl et al., 2009; 2012).

Inoltre, i livelli basali di lattato in pazienti sclerotici sembrerebbero essere insolitamente alti rispetto a soggetti sani: com'è noto, il lattato funge da substrato energetico in svariati citotipi, in particolare neuroni e astrociti (Proia et al. 2016). È altresì noto che un determinato tipo di esercizio fisico, svolto con moderate concentrazioni di lattato, permette di "allenare" l'organismo, nella maniera più efficiente possibile, al riutilizzo del lattato prodotto (Gladden, 2004).

1.1 OGGETTO DELLO STUDIO

Oggetto della presente tesi di dottorato è quello di testare un modello di approccio interdisciplinare che possa migliorare la qualità della vita nei soggetti malati di SM, attraverso la promozione dell'attività fisica, considerando i benefici indotti dalla stessa sullo stato di salute sia fisico che mentale dei pazienti affetti da questa patologia. Inoltre, particolare attenzione è stata rivolta alla valutazione dei fattori che possono fungere da barriere per il coinvolgimento dei suddetti soggetti in un piano di attività fisica, al fine di individuare le migliori strategie per abbatterle.

Le ipotesi di partenza si basano su alcune considerazioni iniziali fisico-motorie, psicologiche ed ematochimiche. Nello specifico, dal punto di vista fisico-motorio, lo studio vuole indagare il miglioramento della qualità della vita attraverso l'incremento di alcuni parametri come forza, equilibrio e reattività oculo-manuale; le valutazioni psicologiche riguardano l'autoefficacia dei soggetti, la loro motivazione all'esercizio fisico, il supporto sociale, la loro percezione della qualità della vita e l'ansia; per quanto riguarda i parametri ematochimici, partendo dall'osservazione dei livelli di lattato baseline, che nei soggetti sclerotici sembrerebbero essere insolitamente più alti rispetto a soggetti sani, lo studio vuole indagare sulla possibilità di riutilizzo del lattato stesso come substrato energetico, al fine di migliorare la fatica cronica associata a tale patologia.

1.2 SCLEROSI MULTIPLA

La SM è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante con lesioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC), la cui eziologia è ancora sconosciuta sebbene sia stata accertata la sua natura autoimmune (Bianconi, 2006).

Si pensa, infatti, che alla base della SM vi sia una reazione del sistema immunitario che scatena un attacco contro la mielina scambiandola per un agente esterno. La mielina è una sostanza prodotta da cellule del SNC, gli oligodendrociti, che fornisce supporto e isolamento agli assoni e accelera la trasmissione degli impulsi nervosi, migliorandone la conduzione. Quando la mielina non viene più riconosciuta dal sistema immunitario come parte integrante dell'organismo, i linfociti T attraversano le pareti dei vasi sanguigni superando la barriera emato-encefalica, e penetrano nel sistema nervoso centrale, attaccando e distruggendo la mielina. Tale meccanismo determina un rallentamento o un blocco temporaneo degli impulsi nervosi che partono dal SNC e arrivano ai vari distretti periferici, dando luogo ad una serie di sintomi in corrispondenza delle aree nelle quali si è verificato il danno o la perdita mielinica (Fig. 1).

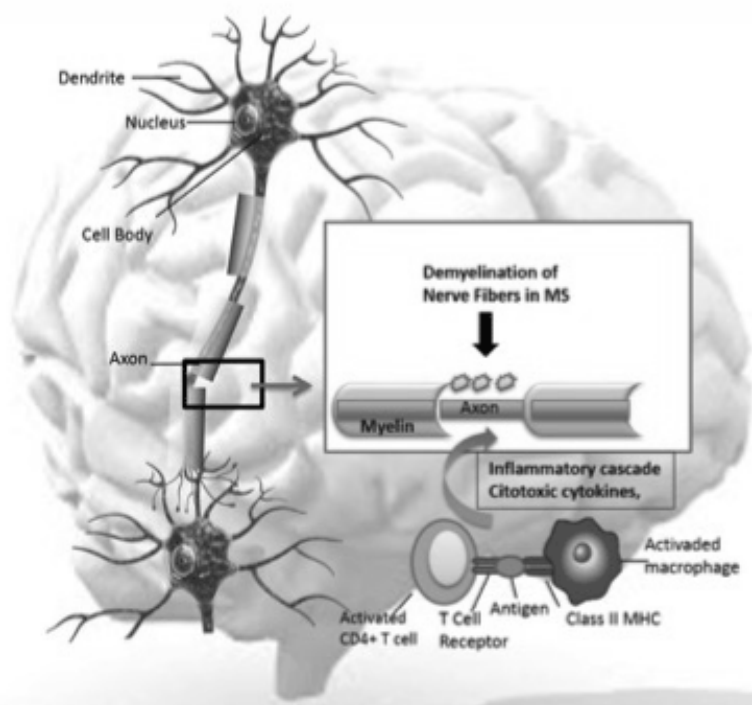


Figura 1

Demielinizzazione e lesioni assionali caratteristiche della sclerosi multipla (Ortiz et al., 2016).

Tali sintomi sono (Contrò et al., 2017):

- *Fatica*: è uno dei sintomi più comuni della SM, che si verificano in più dell'80% delle persone. La fatica può interferire in modo significativo con la capacità di una persona di svolgere le proprie attività a casa e al lavoro. È comunemente descritto come una sensazione di “esaurimento” delle energie, con un peggioramento durante il giorno che non è correlato al livello di sforzo.

Una revisione sugli effetti dell'attività fisica sulla fatica in persone con SM ha prodotto risultati alquanto eterogenei, con alcuni studi che dimostrano un beneficio nel migliorare la fatica e altri studi che non mostrano miglioramenti. I miglioramenti sono stati riportati in alcune trials in cui veniva eseguito esercizio aerobico (Petajan et al., 1996; Rampello et al., 2007; Sabapathy et al., 2011), anaerobico (Dalgas et al., 2010), combinato (Konecny et al., 2010) e con altre forme di attività sportiva come pallavolo (McCullagh et al., 2008), yoga (Oken et al., 2004) o esercizio acquatico (Sutherland et al., 2001), per citarne solo alcuni.

- *Intorpidimento*: è uno dei sintomi più comuni della SM. È inteso come intorpidimento del viso, del corpo o delle estremità (braccia e gambe) ed è spesso il primo sintomo sperimentato dai pazienti.
- *Problemi di deambulazione, equilibrio e coordinazione*: tra i più comuni motivi di limitazione della mobilità nella SM, sono legati a diversi fattori, come debolezza, perdita dell'equilibrio (andatura atassica) e spasticità (si riferisce a sensazioni di rigidità e ad un'ampia gamma di spasmi muscolari involontari). La spasticità può essere così severa da produrre dolore da tensione o spasmi incontrollabili delle estremità.
- *Problemi visivi*: solitamente è il primo sintomo di SM per molte persone (doppia visione, sfocatura, scarso contrasto o dolore agli occhi) e la consapevolezza di una visione compromessa può creare più ansia nei pazienti con SM.
- *Dolore*: le sindromi dolorose sono comuni nella SM. Il dolore può derivare da danni ai nervi del sistema nervoso centrale (dolore neurogenico) o derivare da modelli di deambulazione alterati o uso inappropriato di dispositivi di assistenza (dolore ortopedico).
- *Funzione cognitiva*: la cognizione si riferisce a una serie di funzioni cerebrali di alto livello, inclusa la capacità di apprendere e ricordare le informazioni, di

organizzare, pianificare e risolvere i problemi, focalizzare, mantenere e spostare l'attenzione se necessario, capire e usare il linguaggio.

- *Cambiamenti emotivi*: espressioni di depressione grave, sbalzi d'umore, irritabilità ed episodi di incontrollabili risate e pianti sono più comuni nella SM che in altre malattie croniche, a causa dei cambiamenti neurologici e immunitari causati dalla malattia e come reazione allo stress di convivere con una malattia cronica e imprevedibile.

Sebbene non si conosca, come accennato, l'eziologia della malattia è possibile nondimeno conoscere le cause dell'alterato funzionamento del sistema immunitario. Giocano infatti un ruolo fondamentale: l'esposizione ad agenti infettivi (virus, batteri) soprattutto nei primi anni di vita, fattori ambientali (come clima temperato, agenti tossici, livelli bassi di vitamina D) e predisposizione genetica. Pertanto è l'insieme di più fattori ad innescare il meccanismo autoimmunitario alla base della patologia.

La SM colpisce i giovani adulti, con un picco di incidenza tra i 20 e i 40 anni di età; inoltre le donne sono maggiormente colpite rispetto agli uomini con un rapporto M:F 2:3. La distribuzione della malattia, geograficamente parlando, non è uniforme: è più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore a clima temperato, in particolare Nord America e Nord Europa. In Italia si stima che siano circa 57.000 le persone affette; la regione italiana più colpita è la Sardegna (Bellafiore et al., 2012).

Esistono quattro diverse forme cliniche di SM che si distinguono per le modalità di insorgenza della malattia e per l'evoluzione della stessa:

- SM recidivante-remittente
- SM secondariamente progressiva
- SM primariamente progressiva
- SM progressiva con ricadute

La SM recidivante-remittente è la forma clinica più frequente (85%), caratterizzata da episodi acuti di malattia, che insorgono nel giro di poche ore/giorni e regrediscono totalmente o parzialmente in un tempo variabile (giorni/settimane), alternati a periodi di benessere. Questa forma clinica viene diagnosticata più frequentemente tra i 20 ed i 30 anni di età, ed è destinata ad evolvere, dopo circa 10 anni, in un'altra forma clinica, quella secondariamente progressiva. I sintomi si presentano ad ogni episodio acuto, e possono

essere estremamente variabili; tra i più frequenti vi sono disturbi alla vista, spasticità, problemi intestinali e vescicali (Fig. 2).

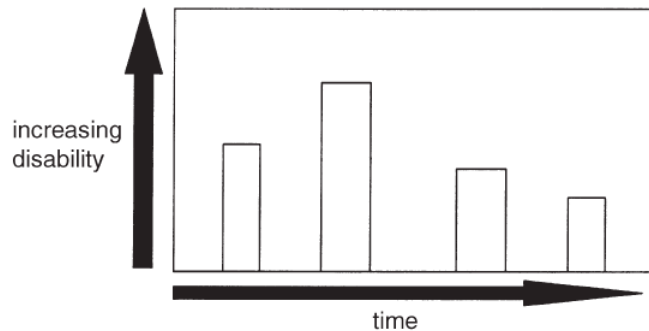


Figura 2
Decorso della forma recidivante remittente

La SM secondariamente progressiva generalmente si realizza come una seconda fase della malattia, in quanto risulta essere un'evoluzione della SM recidivante-remittente. Essa è caratterizzata da una disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. Le ricadute in questa forma clinica, possono continuare ad essere presenti (Fig. 3).

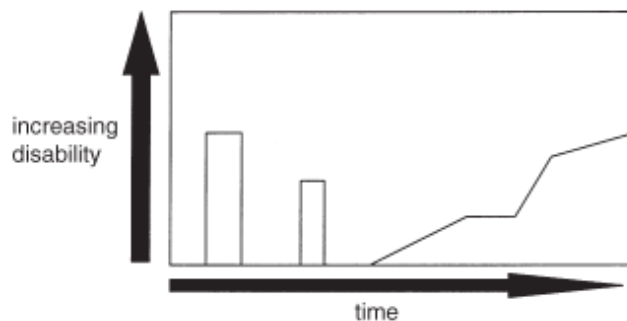


Figura 3
Decorso della forma secondariamente progressiva

La SM primariamente progressiva è meno frequente delle altre forme cliniche, ed è caratterizzata dalla totale assenza di ricadute e da una graduale progressione della disabilità fin dall'esordio; i sintomi infatti si presentano in modo graduale e tendono a progredire lentamente nel tempo. L'età di insorgenza della SM primariamente progressiva è più tardiva rispetto alle altre forme cliniche, si ha infatti un picco di incidenza tra i 35 e i 40 anni d'età (Fig. 4).

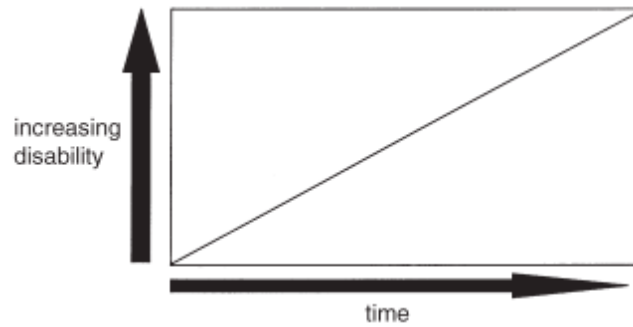


Figura 4
Decorso della forma primariamente progressiva

La SM progressiva con ricadute è la forma clinica meno comune (5%), caratterizzata non solo dalla progressione graduale della malattia fin dall'esordio, ma dalla presenza di episodi acuti (ricadute), con scarso recupero dopo l'episodio. Tale forma clinica è generalmente una forma di passaggio tra la SM recidivante-remittente e quella secondariamente progressiva (Fig. 5).

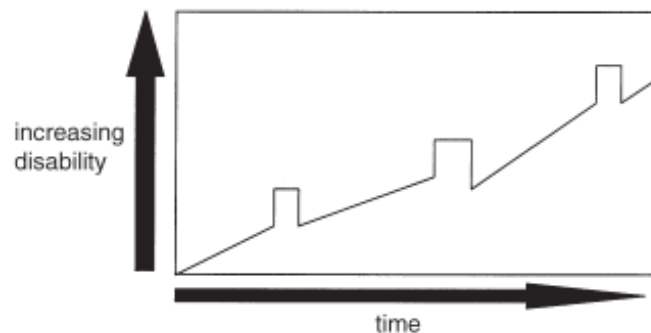


Figura 5
Decorso della forma progressiva con ricadute

Uno strumento per valutare e misurare le caratteristiche cliniche dei pazienti con SM è l'EDSS, acronimo inglese di Expanded Disability Status Scale, scala clinica proposta dal neurologo americano Kurtzke nel 1983, che ha lo scopo di valutare sia lo stato di invalidità dei soggetti con SM sia la progressione della disabilità. Il valore numerico totale dell'EDSS (da 0 a 10) attribuito ad ogni paziente affetto da sclerosi, viene essenzialmente determinato dalla combinazione di due fattori: la capacità di deambulazione e i punteggi relativi ad otto sistemi funzionali (Tab. 1). Esiste pertanto una sotto-scala che, tramite un punteggio parziale di crescente gravità (da 0 a 5), valuta lo stato di diversi sistemi

funzionali legati all'attività del sistema nervoso, maggiormente colpiti dalla malattia (Kurtzke JF. 1983): sistema piramidale, sistema cerebellare, sistema del tronco encefalico, sistema sensitivo, sistema visivo, sistema sfinterico, sistema cerebrale e altri ancora.

0 Paziente con obiettività neurologica normale demielinizzante

Da 1 a 3.5 Il paziente è pienamente deambulante, pur avendo deficit neurologici evidenti in diversi settori (motorio, sensitivo, cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve o moderato, che non interferiscono sulla sua autonomia.

4 Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza sosta, per circa 500 metri

4.5 Paziente autonomo, con minime limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 300 metri.

5 Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 200 metri

5.5 Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza sosta e senza aiuto, per circa 100 metri.

6 Il paziente necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, grucce) per percorrere 100 metri senza fermarsi.

6.5 Il paziente necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi.

7 Il paziente non è in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, ed è per lo più confinato sulla sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi dalla stessa da solo.

7.5	Paziente che può muovere solo qualche passo. E' obbligato all'uso della sedia a rotelle, e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa.
8	Il paziente è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. Di solito, ha un uso efficiente di uno o di entrambi gli arti superiori.
8.5	Il paziente è essenzialmente obbligato a letto. Mantiene alcune funzioni di auto assistenza, con l'uso discretamente efficace di uno o di entrambi gli arti superiori.
9	Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato.
9.5	Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente.
10	Morte dovuta alla patologia.

Tabella 1

Caratteristiche cliniche della Expanded Disability Status Scale

Gli esami strumentali e biologici, quali risonanza magnetica nucleare (RMN), potenziali evocati e puntura lombare, hanno un ruolo fondamentale per confermare la diagnosi, nonostante non abbiano ancora una valenza definitiva.

La RMN permette, ad esempio, di evidenziare le lesioni demielinizzanti a livello encefalico e spinale. I pazienti con SM vengono regolarmente sottoposti a questo tipo di esame per valutare l'andamento della patologia o l'efficacia delle cure.

La registrazione dei potenziali evocati è un esame neurofisiologico non invasivo che consente di valutare la risposta del sistema nervoso agli stimoli provenienti dagli organi sensitivi. Esistono potenziali evocati visivi, uditivi, somato-sensoriali e motori. L'esame consiste nel posizionamento di elettrodi di superficie sulla testa del paziente per registrare le onde cerebrali in risposta agli stimoli. Con una perdita di mielina a livello del SNC, la trasmissione degli impulsi risulta rallentata.

La puntura lombare, invece, permette di prelevare il liquor (liquido cerebrospinale che circonda il cervello, il midollo spinale e le radici dei nervi cranici) per verificare l'eventuale presenza in esso di biomarcatori a sostegno della diagnosi di SM.

Le terapie utilizzate, in seguito alla conferma di diagnosi di SM, non sono al momento in grado di eliminare del tutto la patologia, ma ne rallentano il decorso e limitano e prevengono gli episodi acuti (ricadute). I trattamenti farmacologici vengono pertanto utilizzati per prevenire danni irreversibili alla mielina e agli assoni e per ridurre l'impatto dei sintomi.

Oltre alle terapie farmacologiche esistono però altre "terapie" che, in combinazione con i farmaci, possono effettivamente contribuire a ridurre alcuni dei sintomi, quali fatica, debolezza muscolare, depressione e ansia. L'attività fisica è una di queste. Essa infatti aiuta i pazienti a gestire i sintomi ed a prevenire complicazioni ed ha inoltre un'azione neuro-protettiva (Giesser 2015).

Tutto ciò si spiega attraverso l'azione delle neurotrofine, le quali giocano un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento del sistema nervoso. Le neurotrofine sono fattori neurotrofici appartenenti ad una famiglia di molecole che promuovono la crescita e la sopravvivenza di gruppi diversi di neuroni. Studi recenti hanno dimostrato che, attraverso l'esercizio fisico, si verifica un incremento dell'espressione di un particolare tipo di neurotrofine, BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Le più importanti oltre alle BDNF sono le NGF (Nerve Grow Factor) e le GDNF (Glial Derived Neurotrophic Factor). Esse possono modulare l'attivazione e la proliferazione delle cellule B e T, così come la rigenerazione e la rimielinizzazione; per questo motivo i fattori neurotrofici dovrebbero essere utilizzati come agenti terapeutici per il mantenimento delle funzioni neuronali nelle patologie neurodegenerative (Razavi et al. 2015).

A tal proposito numerosi studi dimostrano che l'esercizio fisico, nei pazienti con SM, non solo induce questa azione neuro-protettiva, ma è anche in grado di produrre un miglioramento dello stato generale di forma fisica, e, in particolare, della forza, della mobilità e dell'equilibrio statico e dinamico.

1.3 FATTORI NEUROTROFICI

Le neurotrofine sono una famiglia di proteine che inducono la sopravvivenza, (Hempstead et al., 2006) lo sviluppo e il corretto funzionamento (Reichardt et al., 2006) dei neuroni. Esse appartengono ad una classe di fattori di crescita, proteine in grado di agire su particolari cellule per permetterne la sopravvivenza, il differenziamento o la crescita (Allen et al., 2006). I fattori neurotrofici vengono secreti dal tessuto bersaglio e agiscono impedendo al neurone associato di iniziare la morte cellulare programmata (apoptosi), consentendone così la sopravvivenza. Inoltre, le neurotrofine inducono il differenziamento delle cellule progenitrici, per formare neuroni. Sebbene la grande maggioranza dei neuroni nel cervello del mammifero si formi durante la crescita intrauterina, parti del cervello adulto (ad esempio l'ippocampo) conservano la capacità di generare nuovi neuroni dalle cellule staminali neurali, un processo noto come neurogenesi, in cui le neurotrofine sono implicate, sia per la stimolazione che per il controllo (Eriksson et al., 1998).

In accordo con la Biblioteca Nazionale della Medicina degli Stati Uniti, il termine *neurotrofina* può essere usato come sinonimo di *fattore neurotrofico*, ma il primo è generalmente riservato a quattro fattori strutturali: il fattore di crescita nervoso (NGF), il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) e la neurotrofina-4 (NT-4) (Malenka et al. 2009). Il termine *fattore neurotrofico* si riferisce generalmente a queste quattro neurotrofine, alla famiglia del GDNF e al fattore neurotrofico ciliare (CNTF), tra le altre biomolecole; la maggior parte di esse viene prodotta perifericamente da cellule endoteliali vascolari, cellule T, cellule B, monociti (Nakahashi et al., 2000) e muscoli scheletrici (Mousavi et al., 2006) e viene rilasciata nel circolo ematico, interiorizzata e immagazzinata nelle piastrine (Fauchais et al. 2013).

Durante lo sviluppo del sistema nervoso dei vertebrati, molti neuroni diventano ridondanti (perché sono morti, non sono riusciti a connettersi a cellule bersaglio, ecc.) e vengono eliminati. Allo stesso tempo, i neuroni che sopravvivono si connettono mediante gli assoni alle cellule bersaglio (Hofer et al., 1990). Queste ultime controllano il loro grado di innervazione (il numero di connessioni dell'assone) mediante la secrezione di diversi fattori neurotrofici specifici, essenziali per la sopravvivenza del neurone stesso. Uno di questi è il fattore di crescita nervosa (NGF o beta-NGF), una proteina che stimola la divisione e la differenziazione dei neuroni sensoriali simpatici e embrionali (Piatigorsky et al., 1987; McDonald et al., 1993). NGF si trova principalmente al di fuori del sistema

nervoso centrale (CNS), ma alcune tracce sono state rilevate nei tessuti adulti del CNS, anche se il ruolo fisiologico in questi ultimi è sconosciuto.

NGF è stato il primo dei fattori di crescita ad essere descritto, isolato dai premi Nobel Rita Levi-Montalcini e Stanley Cohen nel 1956; sono stati poi identificati numerosi processi biologici che coinvolgono NGF, due dei quali riguardano la sopravvivenza delle cellule beta pancreatiche e la regolazione del sistema immunitario. NGF si lega con almeno due classi di recettori: il recettore della tropomiosina chinasi A (TrkA) e il recettore NGF a bassa affinità (LNGFR / p75NTR); alterazioni dell'uno o dell'altro o di entrambi sono associate a disturbi neurodegenerativi. Quando NGF si lega al recettore TrkA, ne induce l'omodimerizzazione, e ciò a sua volta provoca l'auto-fosforilazione del dominio intracellulare enzimatico (è una tirosina chinasi). Ciò porta all'attivazione dei pathways della fosfatidilinositolo-3-chinasi o PI3K, Ras e fosfolipasi C (PLC). In alternativa, il recettore p75NTR può formare un eterodimero con TrkA, che ha maggiore affinità e specificità per NGF. Diversi studi suggeriscono che NGF circoli in tutto il corpo attraverso il plasma sanguigno e che sia importante per la manutenzione complessiva dell'omeostasi (Levi Montalcini, 2004).

Il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) è un fattore neurotrofico riscontrato originariamente nel cervello, ma che si trova anche in periferia. E' una proteina che ha attività su alcuni neuroni del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso periferico; aiuta a sostenere la sopravvivenza dei neuroni esistenti e stimola la crescita e la differenziazione di nuovi neuroni e sinapsi attraverso la nascita di nuovi assoni e dendriti (Penzo et al., 2015; Huang et al., 2001).

Nonostante il suo nome, BDNF si trova in una vasta gamma di tipi di tessuti e cellule, non solo nel cervello: in quest'ultimo è attivo nell'ippocampo, nella corteccia, nel cervelletto e nella base della corteccia frontale- aree vitali per l'apprendimento e la memoria (Yamada et al., 2003), ma è espresso anche nella retina, nei motoneuroni, nei reni, nella saliva e nella prostata (Mandel et al., 2009); inoltre, è noto che attraversa la barriera ematoencefalica in entrambe le direzioni, essendo sia di origine neuronale che gliale (Suliman et al. 2013).

BDNF è stato il secondo fattore neurotrofico descritto, dopo NGF e prima della neurotrofina-3, ed è una delle sostanze più attive nella stimolazione della neurogenesi e della plasticità neuronale, ossia della capacità di adattamento del sistema nervoso. Questa flessibilità si basa sulla modifica delle reti neurali esistenti e addirittura sulla creazione di

nuove: la plasticità sinaptica dunque, continua a garantire tutti quei processi di apprendimento e memoria che continuano per tutta la vita (Hübener et al., 2014).

Inoltre, essa riveste un ruolo cruciale nelle risposte di adattamento agli stimoli ambientali (Duman, 2004) e un contributo importante in tutto ciò è dato da una costante produzione di BDNF, che partecipa ai meccanismi di plasticità come il potenziamento a lungo termine, l'apprendimento e la memoria (Schinder et al., 2000).

Una riduzione della concentrazione di BDNF circolante può essere associata a una minore plasticità/neurogenesi ma anche a una riduzione del volume dell'ippocampo (Campbell et al. 2004).

Lo studio di Ernfors e coll. (1995) ha dimostrato come i topi privi della capacità di sintetizzare BDNF soffrano di difetti dello sviluppo cerebrale e del sistema nervoso sensoriale e di solito muoiono subito dopo la nascita, suggerendo che questa neurotrofina svolga un ruolo importante nel normale sviluppo neurale.

BDNF è sintetizzato nel reticolo endoplasmatico e secreto tramite vescicole; viene prodotto sotto forma di precursore, una proteina detta pro-BDNF (Lou et al. 2005). Una parte di questa all'interno della cellula, in seguito ad azione proteolitica, viene convertita in frammenti più piccoli, tra cui la forma matura detta *mature BDNF* (mBDNF); la restante parte pro-BDNF viene invece esocitata nello spazio sinaptico e subisce ulteriori modifiche ad opera di alcune proteasi, che ne determinano la conversione nella forma matura e in altri peptidi più piccoli (BDNF pro-peptide) (Fig. 6).

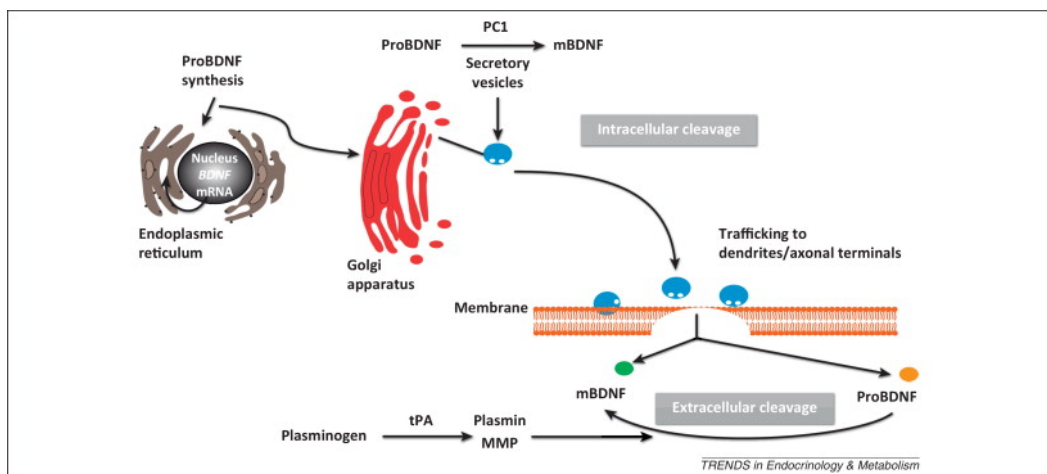


Figura 6

Pathway della sintesi di BDNF (Marosi et al. 2014)

Una volta rilasciato nello spazio sinaptico, in risposta all'attività neuronale, BDNF agisce come mediatore, retrogrado e paracrino, per modulare le connessioni sinaptiche.

Esplica la sua funzione legandosi a due tipi di recettori diversi:

- recettore trkB, legante preferenzialmente l'mBDNF, che innesca un pathway di trasduzione del segnale che determina crescita neuronale e potenziamento della memoria;
- recettore p75, che lega anche altre neurotrofine e preferibilmente il pro-BDNF, determinando l'attivazione di un terzo recettore (NFkB) con conseguente induzione del processo apoptotico (Hashimoto et al., 2010).

Alcuni tipi di esercizio fisico hanno dimostrato di aumentare sensibilmente (tre volte) la sintesi BDNF nel cervello umano, un fenomeno che è in parte responsabile della neurogenesi indotta dall'esercizio fisico e dei miglioramenti nella funzione cognitiva (Szuhany et al., 2015; Denham et al., 2014; Phillips et al., 2014; Heinonen et al., 2014).

Un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) comune nel gene BDNF è rs6265 (Baj et al., 2013). Questa mutazione nella sequenza codificante, una sostituzione di guanina con adenina nella posizione 196, ha come conseguenza una sostituzione amminoacidica: la valina al posto della metionina al codone 66, Val66Met (Bath et al., 2006). La mutazione interferisce con la normale traduzione e con il traffico intracellulare dell'mRNA di BDNF, che diviene instabile e più facilmente degradabile. La mutazione Val66Met produce una riduzione del tessuto ippocampale, cosa che si traduce, nella maggioranza dei pazienti che la presentano, in disturbi dell'apprendimento e della memoria, disturbi d'ansia (Dincheva et al., 2016) e malattie neurodegenerative.

Gradi elevati di stimolazione visiva, fisica e cognitiva stimolano maggiormente l'attività neuronale e la comunicazione sinaptica, producendo alterazioni strutturali o molecolari attività-dipendenti (van Praag et al., 2000). Gli input sensoriali provenienti dall'ambiente vengono inizialmente trattati dalla corteccia prima di essere trasmessi all'ippocampo lungo un percorso afferente, suggerendo che gli effetti dell'intervento mediato dalle diverse attività di arricchimento possono essere di vasta portata all'interno del cervello (Zhong et al., 2009). Gli stimoli ambientali potenziano la sinaptogenesi, la dendritogenesi e la neurogenesi, con il conseguente miglioramento delle prestazioni a livello di apprendimento e memoria.

1.4 FATTORI NEUROTROFICI E SCLEROSI MULTIPLA

La SM è stata descritta come una malattia autoimmune demielinizzante cronica del SNC. Le regioni multifocali di infiammazione nel sistema nervoso centrale sono la principale causa di danno nella SM (Shahnaz et al., 2015). Tuttavia, alcuni studi recenti hanno proposto che il BDNF sia il primo membro della famiglia NGF ad essere espresso in aree di infiammazione (Stadelmann et al., 2002; Kerschensteiner et al., 2003).

Molti dei fattori neurotrofici identificati come BDNF possono essere prodotti dai neuroni. Queste cellule sono considerate i principali bersagli per le interazioni neurotrofiche nel sistema nervoso centrale. BDNF, inoltre, potrebbe anche contribuire al supporto neurotrofico endogeno nelle lesioni legate alla SM (Loma et al., 2011).

Una recente ricerca condotta da Huang e coll. (2014) ha mostrato una regolazione dell'incremento dell'espressione di BDNF da parte dell'esercizio fisico; in aggiunta, un articolo pubblicato sul *Multiple Sclerosis Journal* nel 2012 ha mostrato gli effetti di due differenti protocolli di attività fisica sui livelli di neurotrofine in soggetti con SM (Bansi et al., 2012).

L'uso di fattori neurotrofici come agenti terapeutici, rappresenta una nuova strategia per il ripristino e il mantenimento delle funzioni neuronali nelle malattie neurodegenerative (Razavi et al. 2015).

Nelle fasi iniziali dello sviluppo delle lesioni, le cellule T e altre cellule immunitarie hanno la capacità di proteggere la popolazione neuronale (mediante secrezione di BDNF e NT3), migliorare la sopravvivenza neuronale (mediante secrezione di BDNF, NGF, NT3 e NT4), promuovere la rigenerazione dell'assone, e supportare la rimielinizzazione (mediante secrezione di NGF, GDNF, NT3 e BDNF) (Kramer et al., 1995; Stadelmann et al., 2002) (Fig. 7).

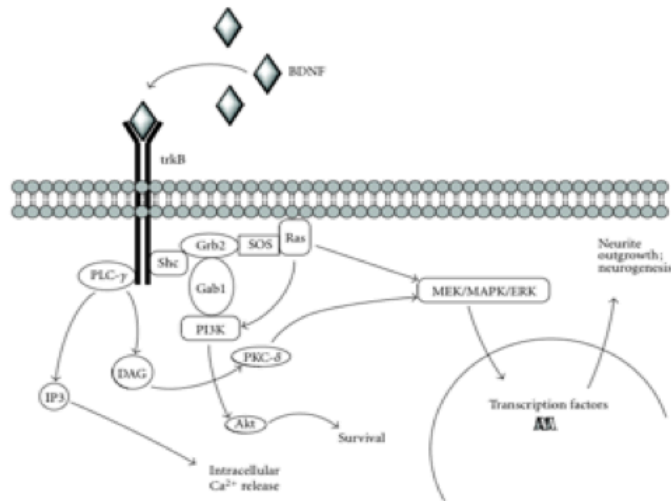


Figura 7

Pathway della rigenerazione neuronale BDNF-mediata (Murray et al. 2011).

I risultati di uno studio su 35 pazienti con SM hanno mostrato che la produzione di BDNF da parte di cellule mononucleate del sangue periferico è maggiore durante la ricaduta e nella fase di recupero rispetto ai valori rilevati nella fase stabile della malattia (Sarchielli et al., 2002). I fattori neurotrofici hanno un'emivita breve e, se distribuite per via periferica, la loro efficacia è ridotta a causa della barriera emato-encefalica.

E' stato dimostrato come le cellule immunitarie (linfociti T, macrofagi/microglia) possano produrre alti livelli di BDNF (Chen et al., 2003; Azoulay et al., 2005): tali cellule potrebbero quindi rappresentare un veicolo ideale per la somministrazione di fattori neurotrofici al sistema nervoso centrale. BDNF è stato trovato nelle aree di infiammazione nel sistema nervoso centrale dei pazienti con SM e ciò potrebbe candidarlo come mediatore dei fattori protettivi in questa patologia (Stadelmann et al., 2002).

Vari studi effettuati utilizzando il modello sperimentale di encefalomielite autoimmune, il principale modello animale impiegato nello studio dei meccanismi immunologici responsabili dello sviluppo della SM, hanno mostrato un aumento del livello di BDNF e del suo recettore a livello degli astrociti e delle cellule immunitarie presenti nelle aree di lesione (De Santi et al., 2009; Colombo et al., 2012).

Altri studi evidenziano una correlazione tra BDNF e il numero dei progenitori degli oligodendrociti e quindi della sintesi proteica della mielina (VonDran et al., 2011). Questi risultati supportano l'idea che questo fattore sia prodotto al livello endogeno al fine di svolgere un ruolo neuroprotettivo nella patogenesi delle lesioni nell SM.

1.5 ATTIVITA' FISICA E SCLEROSI MULTIPLA

Nelle persone sane è noto come l'inattività fisica rappresenti un grave rischio per la salute, aumentando il rischio di patologie croniche come malattie cardiovascolari, osteoporosi, diabete di tipo II, cancro, obesità (Pedersen et al., 2006). Proprio quest'ultima è stata implicata come fattore di rischio per lo sviluppo di SM nelle ragazze adolescenti (Langer-Gould et al. 2013); altri dati suggeriscono che i pazienti con comorbidità vascolari cioè in cui vi sia la coesistenza di più patologie come l'ipertensione e il diabete, presentano una prognosi peggiore e un maggior grado di disabilità (Marrie and Harwell, 2013).

Nei pazienti con SM vi è un'aumentata incidenza di osteoporosi (Cosman et al., 1998), depressione (Zorzon et al., 2001), affaticamento (Krupp et al., 1988) e morte per malattie cardiovascolari (Bronnum-Hansen et al., 2004). Questa maggiore incidenza potrebbe essere associata al basso livello di attività giornaliera osservata in questi pazienti: infatti vi sono crescenti evidenze in campo scientifico su come l'esercizio fisico regolare porti innumerevoli benefici in questi pazienti (Kersten et al., 2014). Inoltre, è noto che l'inattività è associata a ridotta capacità aerobica, atrofia e perdita di forza muscolare (Convertino, 1997). E' stato dimostrato che la capacità aerobica, in termini di consumo massimo di ossigeno (VO_2 -max), è ridotta nei pazienti con SM (Convertino et al., 1997).

Va anche notato che la riduzione della forza sembra essere particolarmente evidente negli arti inferiori rispetto alle estremità superiori (Schwid et al., 1999). I meccanismi alla base del deficit di forza osservato nei pazienti con SM sono probabilmente di origine sia morfologica (periferica) sia neurale (centrale). Alcuni studi (Garner et al., 2003) hanno indicato una perdita di massa muscolare nei pazienti. Risultati non confermati mostrano invece un aumento della massa muscolare (Ng et al., 2004). Alla fine degli anni '90, Formica e coll. (1997) descrissero un piccolo (5%), ma significativo abbassamento della massa magra di tutto il corpo, in un ampio studio che metteva a confronto i pazienti con SM con controlli sani.

Sebbene sia stato riportato un abbassamento della massa magra del 67,1% in donne con SM rispetto al 71,3% rilevato in donne sane, questa differenza non era significativa. A livello muscolare Kent-Braun e coll. (1997) hanno mostrato una riduzione del 30% della massa muscolare del compartimento anteriore della gamba, mentre Ng e coll. (2004) non sono riusciti a dimostrare una differenza significativa tra i muscoli dorsiflessori della caviglia in pazienti con SM rispetto a soggetti sani, ma hanno mostrato una riduzione del 26% dell'area media delle fibre muscolari dal m. tibiale anteriore.

Questa scoperta è stata supportata da Garner e coll. (2003) che, analizzando la singola fibra, hanno trovato aree di fibra muscolare di Tipo I (-8%) e Tipo IIa (-13%) più piccole nei pazienti con SM rispetto ai controlli sani. Tuttavia altri studi effettuati come quello di Carroll et al. 2005, comprendente lo stesso tipo di analisi su muscolo vasto laterale, non hanno potuto confermare il riscontro di atrofia nei pazienti con SM.

Anche i meccanismi neurali sono responsabili del deficit di forza osservato nei pazienti con SM. Infatti, alcuni hanno mostrato una ridotta capacità di attivazione completa delle unità motorie della muscolatura della coscia e della gamba durante le contrazioni volontarie massimali rispetto ai controlli sani (Ng et al., 2004; de Haan et al., 2000). Tuttavia uno studio di de Ruyter et coll. (2001) non ha rilevato differenze nell'attivazione della muscolatura della mano tra pazienti con SM e controlli sani: ciò aggiunge ulteriore supporto all'esperienza clinica che la forza muscolare degli arti inferiori sia più colpita rispetto alla forza muscolare degli arti superiori.

In aggiunta, è stata stabilita una relazione tra la velocità dell'andatura e la forza muscolare: Thoumie e coll. (2002), confermati poi da Morris e coll. (2002), hanno riportato che sia la moderata che la massima velocità di andatura erano ridotte nei pazienti con SM. In accordo con questi risultati è stato anche dimostrato che i pazienti con SM camminavano molto più lentamente dei soggetti sani durante il test di cammino di sei minuti (*six minutes walking test*) (Savci et al., 2005).

E' importante sottolineare che questi aspetti della capacità fisica di movimento hanno un grande effetto sulla qualità della vita, oltre ad essere chiaramente correlati allo stato di salute (Miller et al., 2006).

Il profilo fisiologico dei pazienti con SM è caratterizzato da riduzioni inappropriate sia nella capacità aerobica che nella forza muscolare, e ciò si traduce in ulteriore riduzione della capacità funzionale e ridotta qualità della vita. Il profilo fisiologico osservato nei pazienti con SM è probabilmente causato sia dagli effetti irreversibili della malattia in sé, sia dagli effetti reversibili di uno stile di vita inattivo.

Sebbene il trattamento farmacologico rappresenti ancora la strategia chiave nel trattamento della malattia, l'esercizio fisico è considerato sempre di più un importante supporto nel contesto terapeutico (Kersten et al., 2014).

Fino a qualche decennio fa, l'esercizio fisico veniva addirittura controindicato (Padgett et al., 2013). Successivamente, numerosi studi ne hanno invece dimostrato il valore come componente nel trattamento della patologia, per i benefici fisici-funzionali e per la gestione dei sintomi, così come per prevenire complicazioni e ottenere un'azione

neuroprotettiva, ma anche per il miglioramento apportato in termini di vita sociale (Giesser et al., 2015).

La revisione di 26 studi randomizzati e controllati sull'effetto dell'esercizio fisico in persone con SM, ha rilevato una riduzione del rischio di recidiva rispetto al controllo (6,3% rispetto al 4,6%) (Pilutti et al. 2014). Pertanto, l'esercizio fisico può influire sul decorso e sullo sviluppo della malattia, ovvero potrebbe essere considerato una terapia coadiuvante quella farmacologica con effetto diretto sulla malattia.

Sono diverse le forme di esercizio fisico che possono indurre miglioramenti nei soggetti con SM (Sandroff et al., 2015). Ad esempio, è stato dimostrato come un protocollo di allenamento aerobico, composto da 3 sedute settimanali al cicloergometro, inducesse un miglioramento del VO₂ max del 22%, nonché un miglioramento della forza muscolare isometrica con un notevole impatto sulla percezione della fatica e della qualità della vita dei soggetti (Gallien et al., 2007). Altri studi, basati sempre su protocolli di allenamento di tipo aerobico, hanno evidenziato una riduzione significativa del livello di lattato prodotto in un test di endurance, dopo 8 settimane di allenamento. Lo stesso studio, mostrava inoltre significativi miglioramenti nelle capacità coordinative degli stessi soggetti (Schulz et al., 2004).

In altri studi, in cui si proponevano protocolli d'allenamento di tipo aerobico, come quello di Monazamnezhad e coll. (2014), si mostrava come 8 settimane di "*Aerobic Dance*" inducessero un miglioramento del profilo lipidico in donne con SM recidivante remittente. In particolare, si osservava una riduzione del colesterolo LDL e un aumento di quello HDL, nonché una maggiore produzione di GH e catecolamine. In letteratura si riscontrano anche studi basati su protocolli di allenamento integrato aerobico-anaerobico, come nel caso dello studio di Wens e coll. (2015), che mostrava miglioramenti sulla base di diversi parametri: riduzione della frequenza cardiaca e del valore basale di lattato e minore fatica percepita durante lo sforzo valutata con la scala di percezione dello sforzo (RPE).

Per quanto riguarda protocolli di allenamento di tipo anaerobico, sulla base degli studi esistenti è difficile trarre conclusioni solide sugli effetti dell'allenamento di forza in soggetti affetti da SM. Tuttavia, alcuni risultati clinici rilevanti sembrano essere coerenti tra gli studi. Prima di tutto l'allenamento di forza sembra essere ben tollerato dai pazienti con SM: nessuno di questi studi riporta problemi o effetti avversi.

Un altro risultato consistente, è un miglioramento della forza muscolare in seguito all'allenamento di forza (Gutierrez et al., 2005; Aimedia et al., 2006; Taylor et al., 2006).

Solo uno studio non sembrava supportare i risultati riportati: Harvey e coll. (1999) hanno riportato miglioramenti nella contrazione volontaria massima del quadricipite (MVC) del 28-47%, ma questo risultato non era significativo, probabilmente a causa della ridotta numerosità campionaria (7 soggetti).

Kasser e coll. (1996) hanno valutato la massima forza dinamica dell'estensore del ginocchio a velocità sia basse ($60^\circ/s$) sia alte ($120^\circ/s$) e hanno riscontrato aumenti del 16,3% e 29,6%, rispettivamente, dopo 10 settimane di allenamento di resistenza bisettimanale. White et al. (2004) hanno riportato un aumento significativo del 7,4% della forza massima dell'estensore del ginocchio dopo 8 settimane di allenamento di resistenza bisettimanale degli arti inferiori.

Lo studio di Moradi e coll. (2014), ha evidenziato un miglioramento motorio dei soggetti che erano stati coinvolti nello studio, ulteriormente confermati da una diminuzione del valore sulla scala EDSS. Sempre riguardo all'allenamento della forza, lo studio di De Souza-Teixeira e coll. (2009), mostrava incrementi significativi della massima contrazione volontaria, della massima potenza e della resistenza muscolare. Nonostante la crescente evidenza scientifica della sua efficacia, l'esercizio fisico è ancora poco utilizzato per contrastare la fatica associata alla patologia e anche se non sono ancora chiari i meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza della fatica, si hanno prove che dimostrano come l'esercizio fisico abbia effetti sulla patologia al livello sistemico.

1.6 IL RUOLO DEL LATTATO

Prima del 1970 l'acido lattico era considerato un prodotto di scarto risultante da una mancanza di ossigeno nei muscoli durante l'esercizio. Per molto tempo, il lattato è stato considerato il principale responsabile della sensazione di bruciore durante l'esercizio fisico vigoroso, della insorgenza ritardata dell'indolenzimento muscolare (DOMS), e considerato centrale nel processo di fatica.

Nel 1984, George Brooks ha chiarito definitivamente il ruolo del lattato nel metabolismo energetico trasformandolo, da prodotto di scarto dannoso, a molecola di primaria importanza come combustibile energetico. Brooks, attraverso la marcatura con isotopi radioattivi, è riuscito a dimostrare come il 75% del lattato prodotto sia ossidato per produrre energia, mentre gran parte della restante quota viene riconvertita a glucosio e glicogeno (Brooks et al. 1998; Brooks et al. 1991; Brooks e Donovan 1983). In seguito alle sue ricerche Brooks avanzò la teoria dello "shuttle del lattato".

Il compito principale attribuito ai meccanismi di shuttle (navetta) del lattato è la partecipazione alla regolazione dell'equilibrio del lattato stesso (Brooks, 2008).

Per la corretta valutazione di questi meccanismi è stata determinante la scoperta dei trasportatori per i monocarbossilati (MCT) in particolare delle isoforme MCT1 e MCT4 (Bickham et al. 2006; Brooks, 2008). Gli MCT si rintracciano in quasi tutte le parti del corpo ed insieme alla via ematica e agli organi formano una sorta di network di trasporto del lattato (Gladden 2004; 2008), il quale viene veicolato dal sito di produzione verso altri tessuti per essere utilizzato come substrato energetico, o verso il fegato (ciclo di Cori) ove si riossida a piruvato, poi utilizzato per produrre, tramite il processo della gluconeogenesi, glucosio da rilasciare nel flusso sanguigno. Il glucosio può essere sia metabolizzato dai muscoli durante uno sforzo fisico, sia immagazzinato negli stessi come glicogeno per un uso successivo. Lo shuttle del lattato sarebbe il meccanismo utilizzato dall'organismo anche per spostare il glicogeno da dove è poco richiesto a dove c'è un'aumentata necessità: infatti deve essere prodotto in situ e non può essere mobilitato da una cellula all'altra.

Altri meccanismi di trasporto partecipano in modo importante alla regolazione del metabolismo del lattato: lo shuttle del lattato cellula-cellula, ad esempio, è responsabile dello scambio diretto del lattato tra fibre muscolari glicolitiche e ossidative della muscolatura attiva o tra i muscoli scheletrici sottoposti ad uno sforzo e il muscolo cardiaco.

Naturalmente esiste un rapporto tra lattato e sforzo muscolare (Beneke et al., 2011): va sottolineato che le fibre ossidative a concentrazioni ematiche di 1-2 mmol/l e quelle

glicolitiche a concentrazioni di 3-4 mmol/l passano da un rilascio netto a un assorbimento netto di lattato (Gladden 2008). Ciò spiega perché le curve del lattato degli atleti di resistenza differiscono da quelle degli atleti degli sport di potenza e perché una maggiore percentuale di fibre di tipo II provoca massime concentrazioni di lattato più elevate. Il maggiore flusso ematico e l'incremento del massimo consumo di ossigeno (VO_2max) associati all'aumento del carico, fanno sì che il cuore possa utilizzare come combustibile circa il 60% del lattato prodotto (Gladden 2008).

Dunque, il lattato è a tutti gli effetti un substrato energetico; è rilasciato dal muscolo anche quando l'approvvigionamento di ossigeno è sufficiente (Richardson et al., 1998; MacRae et al., 1992), la sua concentrazione aumenta in relazione diretta con l'intensità dello sforzo ed è strettamente correlata alla glicogenolisi e alla glicolisi (Billat et al. 2003) con uno scopo energetico generale e non solo in condizioni anaerobiche.

Lo shuttle intracellulare del lattato si basa invece sull'ipotesi che il lattato prodotto dalla glicolisi nel citosol venga demolito nei mitocondri delle cellule stesse (Hashimoto et al., 2008): tuttavia, non essendo ancora stato isolato un MCT specifico della membrana mitocondriale, né un'isoforma mitocondriale dell'LDH (mLDH), questa teoria necessita ancora ulteriori chiarimenti (Brooks 2009; Gladden, 2004).

Oltre ai suddetti meccanismi, esistono ulteriori shuffles del lattato, tra i quali vi sono lo Astrocyte Neuron Lactate Shuttle e i Spermagenetic Lactate Shuffles (Proia et al., 2016; Gladden 2004).

Schurr (2006) ipotizza, inoltre, che il lattato a riposo e in stato di attività, in condizioni aerobiche e in condizioni anaerobiche, sia il prodotto primario della glicolisi cerebrale. Nel cervello, durante un sforzo fisico, fino al 25% del metabolismo cerebrale sarebbe coperto dal lattato prodotto (Van Hall 2010).

La comprensione di questi meccanismi non soltanto rafforza l'idea di una fitta rete di trasporto del lattato, ma anche la valenza del lattato stesso come molecola segnale coinvolta in processi fisiologici elementari. Forse la nozione più importante che si ricava dai meccanismi di shuttle è che la trasformazione di energia per via glicolitica e ossidativa si compenetrano e non devono essere considerate soluzioni alternative. Se si riconosce il lattato come combustibile, quello formato in una via serve come substrato per le altre vie di trasformazione dell'energia (Brooks 2009).

Va sottolineato, tuttavia, che il lattato deve essere ossidato in piruvato prima di poter essere utilizzato come fonte energetica. L'enzima che catalizza la riduzione del piruvato in lattato si chiama lattato deidrogenasi (LDH), mentre quello che catalizza la

decarbossilazione ossidativa del piruvato in acetil-CoA da inviare al ciclo di Krebs si chiama piruvato deidrogenasi (PDH); per capire quanto il metabolismo del lattato sia importante si consideri che il flusso di piruvato attraverso la LDH è 2-3 volte superiore rispetto a quello della PDH, per intensità tra il 65 e il 90% del VO_2 max (Spriet 2000).

Un comune errore di interpretazione è che il lattato nel sangue abbia un effetto negativo diretto sulle prestazioni muscolari. Tuttavia, molti ricercatori concordano sul fatto che qualsiasi effetto negativo sulle prestazioni, associato all'accumulo di lattato nel sangue, sia dovuto ad un aumento degli idrogenioni: infatti, quando l'acido lattico si dissocia forma lattato e protoni, questo potrebbe determinare un incremento dell'acidità. L'aumento degli ioni idrogeno e la successiva acidificazione dell'ambiente interno è chiamata acidosi, per cui si pensa che sia questa ad avere un effetto sfavorevole sulla contrazione muscolare e non il lattato (Barany et al., 1990).

Un recente studio presente in letteratura dimostra che i soggetti con SM hanno una quantità di lattato ematico 3 volte maggiore rispetto ai soggetti sani (Amorini et al., 2014), tuttavia, senza gli adeguati adattamenti indotti dall'esercizio fisico, essi non sono in grado di utilizzarlo come fonte energetica.

1.7 QUALITA' DELLA VITA E SCLEROSI MULTIPLA

Vi è un crescente interesse nello studio della qualità della vita (QoL) nelle persone con SM (Benito-León et al., 2003; Mitchell et al., 2005). QoL è un termine generico che descrive una serie di risultati considerati importanti nella vita di un individuo e può includere dimensioni fisiche, sociali, psicologiche e spirituali del proprio benessere. La QoL rappresenta il giudizio di una persona su come si sta vivendo in base a una vasta gamma di domini. In un recente studio *cross-sectional* è stato dimostrato che le persone con SM hanno un livello generale e di domini specifici della QoL, significativamente più basso rispetto ai controlli sani (Lobentanz et al., 2004).

Altri studi hanno riportato che la QoL nei pazienti con SM è ridotta anche se confrontata con pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali, ictus ischemico e artrite reumatoide (Lankhorst et al., 1996; Naess et al., 2008). Diverse caratteristiche della SM probabilmente contribuiscono a ridurre la QoL e in particolare: un esordio durante gli anni produttivi della vita, un decorso incerto e instabile, effetti diffusi in tutto il sistema nervoso centrale e assenza di cura.

Un importante obiettivo dei ricercatori e dei medici consiste, quindi, nel migliorare la qualità della vita delle persone con SM. Ciò potrebbe essere ottenuto mediante la comprensione di parametri predittivi comportamentali, psicologici e sociali della QoL in questi pazienti. L'attività fisica è un comportamento potenzialmente modificabile che è stato associato alla qualità della vita nelle persone con SM (Bouchard et al., 1994); recenti studi hanno dimostrato che sia l'esercizio aerobico (Romberg et al., 2004), che quello di forza o con protocolli combinati (Dalgas et al. 2010) aumentano la QoL in pazienti con SM.

Evidenze riportate da una recente meta-analisi di 13 studi comprendenti 484 pazienti, hanno indicato che l'attività fisica era associata ad un miglioramento di circa il 25% nella QoL (Motl et al., 2008). Una efficacia di questa entità è clinicamente significativa se confrontata, ad esempio, con l'efficacia complessiva dei farmaci che modificano la malattia per ridurre le esacerbazioni nei soggetti con SM (Filippini et al., 2003). Una raccomandazione fondamentale della suddetta meta-analisi ha comportato ulteriori studi sui fattori che spiegano il miglioramento della qualità della vita associata all'attività fisica. Questa raccomandazione si basa sull'argomento secondo cui l'effetto dell'attività fisica sulla QoL potrebbe non essere diretto, ma piuttosto indiretto e operare attraverso fattori intermedi.

Evidenze emergenti hanno supportato una relazione indiretta tra attività fisica e QoL negli anziani (Elavsky et al., 2005, McAuley et al., 2006) e due studi recenti hanno dimostrato la possibilità di una relazione indiretta in persone con SM (Motl et al., 2008; Motl et al., 2006). Il primo studio ha indicato come l'attività fisica fosse indirettamente associata alla qualità della vita attraverso un percorso che includeva l'autoefficacia dell'esercizio e le limitazioni funzionali; il secondo studio ha indicato che l'attività fisica era correlata alla qualità della vita attraverso un percorso che includeva l'autoefficacia per la gestione della SM.

Una gamma più ampia di fattori quali la disabilità, l'affaticamento, l'umore, il dolore, l'autoefficacia e il sostegno sociale potrebbero fungere da intermediari al fine di spiegare perché l'attività fisica sia associata a un miglioramento della qualità della vita nella SM.

La disabilità è stata inversamente correlata alla QoL complessiva e allo stato di salute fisica negli studi trasversali su pazienti con SM (Amato et al., 2001; Lobentanz, et al., 2004), mentre è stata riscontrata un'associazione inversamente proporzionale tra l'affaticamento e alcuni aspetti della QoL (Benedict et al., 2005). Gli stati d'ansia e depressione sono stati significativamente e inversamente correlati con aspetti fisici e mentali dello stato di salute (Janssens et al., 2003) mentre il dolore era invece inversamente correlato con aspetti della QoL (Kalia et al., 2005; Svendsen et al., 2005); l'autoefficacia è stata positivamente associata allo stato di salute fisica e psicologica (Riazi et al., 2004). Nel complesso, è stato dimostrato che l'attività fisica è collegata positivamente con la QoL nella SM e vi sono prove preliminari che l'effetto dell'attività fisica possa essere indiretto (Motl et al., 2006; 2008).

1.8 IMPATTO PSICOLOGICO DELL'ESERCIZIO FISICO NELLA SM

Diversi studi scientifici hanno dimostrato che l'esercizio fisico in soggetti con SM determina non solo un effetto positivo dal punto di vista fisico ma anche dal punto di vista psicologico (Brown et al., 2005). Una revisione letteraria di Cochrane del 2004, sebbene fosse principalmente incentrata sull'impatto dell'esercizio fisico a livello biomedico, ha evidenziato un miglioramento dal punto di vista dell'umore (in particolare in Rietberg et al., 2004). Tali risultati hanno suscitato particolare interesse nel campo della SM data la nota presenza di barriere psicologiche tra soggetti affetti da SM.

Con il concetto di “barriere” si intendono ostacoli di natura psicologica o culturale che impediscono un pieno utilizzo delle proprie capacità e un ragionevole soddisfacimento delle proprie esigenze. Fra le categorie di persone che si scontrano di più con le barriere psicologiche rientrano proprio i soggetti affetti da SM, ai quali molto spesso condizionamenti culturali e psicologici rendono difficile la vita di relazione e limitano alcune azioni della vita quotidiana.

In uno studio effettuato in Canada e basato sulla prevalenza di depressione maggiore in soggetti affetti da SM, i ricercatori hanno scoperto che il 25,7% del campione di adulti ha riportato di soffrire di questo disturbo; percentuale questa significativamente più elevata se paragonata con la popolazione generale (Patten et al., 2003). I ricercatori hanno riscontrato un'aumentata incidenza di pensieri suicidi in un campione di veterani di guerra con SM: il 29% del campione riportava di aver avuto pensieri di questo tipo e le risposte erano state raccolte tramite un sondaggio postale (Turner et al., 2006).

Allo stesso modo, la disfunzione cognitiva (ad esempio, difficoltà nella memoria, velocità di elaborazione delle informazioni, funzione esecutiva) è comune in circa il 40-70% delle persone con SM (Brown et al., 2005; Thompson et al., 2010).

Da una review sistematica del 2012 condotta da Anthony e coll. emerge come alcuni tipi di esercizio (aerobico, allenamento con i pesi e yoga) possano influenzare positivamente la qualità della vita e varie dimensioni dell'umore. I risultati chiave riguardanti gli studi sperimentali sono i seguenti:

- la partecipazione ad un protocollo di attività fisica può migliorare varie dimensioni psicosociali della qualità di vita e/o dell'umore in individui con SM lieve o moderata. Non esistono prove che dimostrino gli effetti psicologici dell'esercizio sulle persone con SM più grave.

- Al momento non esiste un corpus di evidenze che indichi come l'esercizio fisico possa influenzare il funzionamento cognitivo.
- Un tipo di allenamento aerobico si presta maggiormente a modificare positivamente la qualità della vita e la depressione in persone affette da SM.
- Gli studi sull'allenamento di forza non hanno generato effetti consistenti sull'umore e sulla qualità della vita.
- Gli studi sullo yoga sono pochi e contraddittori, dimostrando poco o nessun cambiamento su umore, qualità della vita e valutazioni psicosociali.
- La ragione per cui l'esercizio fisico influenza la qualità della vita e le dimensioni dell'umore sono sconosciute e possono essere parzialmente dovute all'attività che si verifica in un contesto di gruppo con supporto sociale.

Per ciò che concerne gli studi non sperimentali, coerentemente con i risultati sopracitati:

- vi sono evidenze che l'esercizio fisico sia associato a punteggi di depressione inferiore e punteggi di qualità della vita più positivi. L'ansia di tratto (intesa cioè come un elemento relativamente stabile della personalità) può essere un moderatore dei miglioramenti dell'umore associati all'esercizio fisico nella SM.
- L'aumento dell'attività fisica è associato a una migliore qualità della vita, minore depressione, affaticamento e dolore e migliore autostima tra le persone con SM.
- L'affaticamento e la depressione, così come i sintomi generali o il dolore possono influenzare i livelli di attività fisica nelle persone con SM. Le relazioni tra questi fattori sono complesse e richiedono più studi.
- Il peggioramento dei sintomi della SM è associato a livelli più bassi di attività fisica e la presenza di ansia può influenzare negativamente i miglioramenti dell'umore associati all'esercizio.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di verificare gli effetti di un protocollo di attività fisica lattacida sulla qualità della vita di soggetti affetti da SM, riducendo i sintomi della malattia attraverso un protocollo di allenamento anaerobico lattacido.

Il protocollo di allenamento è progettato per migliorare il riutilizzo del lattato, che può essere utilizzato come substrato energetico da molti organi, come fegato e cuore, o da cellule quali i neuroni. Inoltre, un ulteriore ruolo sta emergendo: sembra infatti che il lattato possa legarsi a un recettore della famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G, GPR81 (Bozzo et al., 2013). Questo recettore è collegato a una proteina G che inibisce l'adenilato ciclasi, causando così una diminuzione del secondo messaggero AMP-ciclico (cAMP); è possibile che il segnale mediato da GPR81 (che richiede alte concentrazioni di lattato) possa avere un ruolo speciale nelle condizioni patologiche delle malattie neurodegenerative come la SM (Proia et al., 2016). Pertanto è possibile ipotizzare che il lattato possa essere coinvolto nella modulazione di queste risposte ed avere quindi un beneficio nel ritardare/prevenire la neurodegenerazione. A tal proposito, sarà inoltre valutata l'azione del protocollo proposto sulla produzione di alcuni fattori neurotrofici che regolano positivamente la rimielinizzazione e il buono stato di salute neuronale come BDNF.

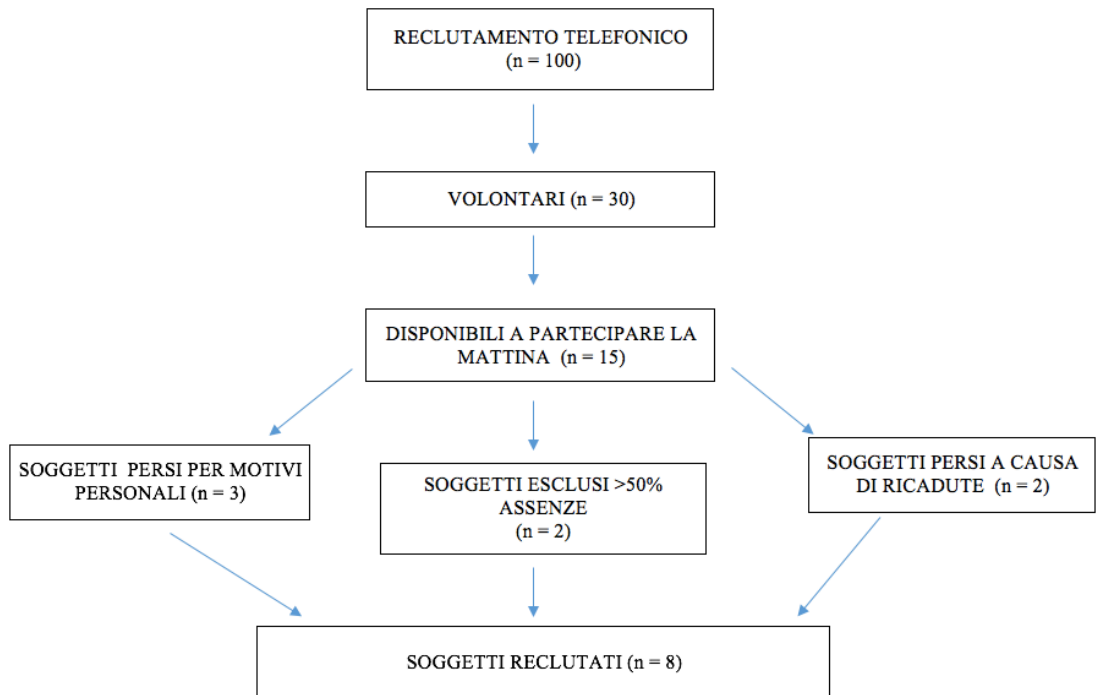
Secondariamente, il protocollo di attività fisica somministrato si propone di indurre un miglioramento della qualità della vita considerata come il prodotto derivante dal benessere fisico e sociale che può essere ovviamente compromessa nei pazienti con SM migliorando non solo la forma fisica, ma anche lo stato cronico di affaticamento, la percezione del sé e l'immagine corporea.

2.1 MATERIALI E METODI

Presso il centro di Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliera Universitaria del Policlinico "Paolo Giaccone" di Via Gaetano la Loggia 1 (Palermo) sono stati selezionati 100 soggetti con SM, confermata da diagnosi neurologica, che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- Età compresa tra 20 e 45 anni
- Punteggio della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) tra 0 e 3.5
- Assenza di ricadute nell'ultimo anno
- Nessuna storia clinica di patologie cardiovascolari, respiratorie, ortopediche, metaboliche o di altro tipo.
- Residenza nell'area urbana di Palermo

Solo 30 soggetti hanno manifestato la volontà di partecipare al progetto di ricerca. Tra questi, 15 erano disponibili ad effettuare l'attività la mattina e 15 il pomeriggio; ma poiché la struttura ospitante aveva a disposizione il locale adibito a palestra solo la mattina, sono stati arruolati nello studio solo 15 pazienti. Durante la fase in cui abbiamo effettuato le valutazioni iniziali, 3 soggetti hanno abbandonato lo studio per motivi personali. Appena prima di cominciare il protocollo di allenamento altri 2 soggetti hanno dovuto abbandonato il progetto a causa dell'insorgenza di ricadute, mentre altri 2 soggetti sono stati esclusi perché avevano superato il numero massimo di assenze concesse durante il periodo in osservazione (più del 50%) lasciando così un campione finale di 8 soggetti, di cui 3 maschi e 5 femmine (Flow chart e Tab. 2).



Flow chart

Reclutamento dei soggetti

Soggetti	
Età	34,88 ± 4,45
Altezza (cm)	168,25 ± 8,66
Peso (Kg)	72,31 ± 17,28

Tabella 2

Descrizione caratteristiche partecipanti; i dati sono espressi come medie ± DS

2.2 VALUTAZIONI E TEST EFFETTUATI

Sono state effettuate due tipologie di valutazioni: biomedico-neurologiche e psicologiche. Durante il mese precedente all'inizio del periodo di allenamento e alla fine delle 12 settimane previste, è stata effettuata un'attenta visita neurologica dei pazienti da parte dell'equipe di neurologia del Policlinico al fine dell'attribuzione del punteggio sulla scala EDSS e della valutazione delle condizioni generali di salute tali da permetterne il reclutamento nel progetto. E' stata inoltre effettuata una risonanza magnetica nucleare (RMN) al fine di valutare eventuali nuove lesioni da demielinizzazione che dessero indicazioni sull'andamento della malattia.

Le valutazioni biomediche sono state effettuate tramite prelievo ematico e sono state mirate alla determinazione quantitativa dei livelli di neurotrofine e in particolare di BDNF. Il saggio utilizzato è stato l'ELISA (saggio immuno-assorbente legato ad un enzima) che come tutti i test immunoenzimatici ha la peculiarità di sfruttare in modo accoppiato una reazione immunologica (legame antigene-anticorpo), per legare selettivamente la molecola ricercata, e una reazione enzimatica per produrre un segnale colorato facilmente misurabile tramite appositi fotometri. Nel nostro caso il kit utilizzato è stato quello della MyBioSource, Biocompare, San Francisco, USA mentre il lettore di micropiastre utilizzato è stato il GloMax Discover della Promega.

E' stata effettuata inoltre la determinazione dei livelli di lattato, mediante lattacidometro portatile Accutrend Plus System Roche prelevando una goccia di sangue tramite pungidito. Questa analisi è stata effettuata sia all'inizio che alla fine della prima e dell'ultima sessione di allenamento, subito prima dell'inizio del protocollo di allenamento e dopo 2 minuti dalla fine, per accertarci di avere prodotto sufficienti quantità di lattato.

La valutazione dei parametri antropometrici e della composizione corporea è stata effettuata mediante l'utilizzo del bioimpedenziometro SKYLARK BodyFat BT-905, mentre le valutazioni delle funzioni coordinative sono state effettuate tramite alcuni test quali:

- Timed up and go test;
- Eye-hand reaction test;
- Flamingo test;
- Wall squat test;
- Handgrip test.

Il test *Timed Up and Go* (TUG) è un semplice test che consente di misurare il livello di mobilità di una persona e richiede capacità di equilibrio statico e dinamico. Misura il tempo che una persona impiega per alzarsi da una sedia, camminare per 3 metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi di nuovo. Durante il test, la persona dovrebbe indossare delle scarpe usate regolarmente e usare ogni ausilio per la mobilità normalmente adoperato (Podsiadlo et al., 1991). Il TUG è usato di frequente nella popolazione anziana, perché facile da gestire e da completare anche da parte dagli anziani (Yim-Chiplis et al., 2000). Alcune fonti suggeriscono che un punteggio di 10 secondi o meno indichi una normale mobilità; tempi tra 11 e 20 secondi sono nei normali limiti per anziani con fragilità e pazienti disabili; tempi superiori ai 20 secondi indicano che la persona necessita di assistenza esterna e la necessità di ulteriori esami e interventi. Un punteggio superiore ai 30 secondi suggerisce che la persona potrebbe essere soggetta a cadute (Bohannon, 2006). In alternativa, un valore di riferimento raccomandato come limite tra una normale capacità e una al di sotto della normalità è di 12 secondi (Heike et al., 2003).

L'*Eye-hand reaction* test, che valuta tempi di reazione, si basa sulla misurazione dell'intervallo di tempo che intercorre tra la presentazione di uno stimolo visivo e l'esecuzione di una risposta (la pressione di un pulsante apposito).

Esistono diversi tipi di compiti che si possono eseguire per mezzo di test sui tempi di reazione; nella fattispecie si è scelto di utilizzare un cosiddetto “compito semplice”, i cui tempi di reazione associati si ottengono in una condizione in cui vi è un solo stimolo al quale deve essere data risposta (ad esempio, premere un pulsante con la mano destra ogni volta che compare un particolare stimolo target o bersaglio sullo schermo posto davanti al soggetto e non premere in risposta ad altri stimoli; condizione cosiddetta go-no-go).

Il test utilizzato in questo studio riguarda la coordinazione oculo-manuale ed è stato effettuato con un computer, utilizzando le seguenti istruzioni:

1. Fai clic sul pulsante grande sulla destra per iniziare.
2. Attendere che il semaforo diventi verde.
3. Quando il semaforo diventa verde, fare clic velocemente sul pulsante grande
4. Fai nuovamente clic sul pulsante grande per eseguire il prossimo test.

La prova comprende cinque valutazioni, di cui è stata calcolata la media in secondi dei risultati ottenuti.

Il *Flamingo balance* test (MacKenzie, 2000) è una prova di totale equilibrio del corpo, valutato senza scarpe, in appoggio monopodalico dell'arto inferiore preferito, con la gamba libera flessa fino al ginocchio ed entrambe le mani sulle creste iliache. Il test ha una durata di 60 secondi. Tutte le volte che il soggetto perde l'equilibrio, poggiando il piede per terra, l'operatore deve bloccare il tempo, preso tramite un cronometro, e riavviarlo nel momento in cui il soggetto si rimette in equilibrio monopodalico fino allo scadere dei 60 secondi. La valutazione consiste nel segnare il numero di volte in cui il soggetto perde l'equilibrio.

Il *Wall squat* test (Han et al., 2017) valuta la forza isometrica degli arti inferiori ed è un esercizio comunemente usato per incrementare la muscolatura delle anche e delle cosce. Il soggetto assume una posizione seduta con la schiena contro la parete, piedi paralleli aderenti al suolo e un angolo di 90° tra gambe e cosce. Al via dell'operatore, il soggetto solleva un arto, mantenendolo parallelo al terreno, il più a lungo possibile. Il test va eseguito alternativamente con entrambi gli arti.

L'*Handgrip* test (Karatrantou, 2018) misura la forza massima dei muscoli della mano e dell'avambraccio tramite l'utilizzo di un dinamometro digitale. L'utilità della misura dell'handgrip dipende in primo luogo dalla sua attendibilità, a sua volta influenzata dalle condizioni e dalle modalità con cui è effettuato il test. Il soggetto impugna l'handgrip mantenendo il braccio esteso lungo i fianchi; al segnale dell'operatore deve stringere lo strumento più forte possibile, per 3 secondi. Bisogna ripetere il test 3 volte per ogni arto. Il dinamometro utilizzato presenta tre tarature espressi in kg: 20 (per i bambini), 40 (per le donne), 80 (per gli uomini).

Le valutazioni psicologiche sono state effettuate utilizzando dei test accuratamente selezionati da psicologi afferenti al Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche e della Formazione dell'Università degli Studi di Palermo che mirano ad evidenziare l'effetto dell'attività fisica sulla QoL in persone con SM. In particolare sono stati utilizzati:

- la *Visual Analog Fatigue-Scale (VAFS)* (Tseng et al., 2010) che valuta la sensazione di fatica: consiste in una linea verticale di 10 cm con descrizioni scritte a ciascuna estremità (*Nessuna fatica; Fatica molto intensa*). Ai soggetti viene chiesto di segnare sulla linea il punto che ritengono rappresenti la loro percezione dello stato di fatica attuale. Il punteggio possibile varia da 0 a 100, misurato in millimetri. Il punteggio è ottenuto misurando la linea da "Nessuna Fatica" al punto

indicato dal soggetto, che rappresenta il loro livello di affaticamento; maggiore è il punteggio VAFS, maggiore è la fatica (Fig. 8).

NESSUNA FATICA



FATICA MOLTO INTENSA

Figura 8

Visual Analog Fatigue Scale (VAFS) (Tseng et al., 2010).

- la *Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale* (MSSE; Rigby et al., 2003) e la *Liverpool Self-Efficacy Scale* (LSES; Airlie et al., 2001) che valutano il senso di autoefficacia nei pazienti con SM. L'auto-efficacia è parte della teoria socio-cognitiva che comprende quelle convinzioni secondo le quali si possono affrontare con successo situazioni difficili e avere la capacità di superarle (Bandura, 1997). Il livello di autoefficacia di un individuo è spesso influenzato dai risultati o dalla capacità di rendimento, dalla persuasione verbale e dall'interpretazione degli stati psicologici affettivi. Gli individui con forti convinzioni di auto-efficacia probabilmente stabiliranno obiettivi personali più alti credendo di riuscire a raggiungerli con successo. Al contrario, persone con basse convinzioni di auto-efficacia saranno più propense a fissare obiettivi personali inferiori, in quanto non credono che saranno

in grado di raggiungerne altri più elevati. Nel contesto di una malattia cronica, le convinzioni dei malati possono influenzare la loro percezione della condizione, l'impatto che la malattia avrà sulla loro vita e con quale capacità sono in grado di gestirla (Fjeldstad et al., 2014). Precedenti studi hanno dimostrato che un elevato livello di auto-efficacia è un predittore di comportamenti correlati alla salute come l'aderenza al farmaco ossia la tendenza di un paziente ad assumere i farmaci, secondo la prescrizione del medico curante (Zwibel et al., 2011), una diminuzione della depressione (Ehrenberg et al., 1991; Honarmand et al., 2009) e una maggiore partecipazione all'attività fisica (Motl et al. 2006). L'autoefficacia ha dimostrato di essere un predittore del miglioramento psicologico in individui con SM (Barnwell et al., 1997)

- la scala impiegata da Geertz et al. (2015) che valuta il senso di auto-efficacia per l'attività fisica inerente la capacità di progredire e impegnarsi nell'attività fisica. Se da un lato, un forte senso di auto-efficacia facilita la motivazione a impegnarsi e mantenere uno stile di vita fisicamente attivo, d'altra parte, l'auto-efficacia è anche promossa da un regolare esercizio fisico (Pfeffer et al., 2006). Trost e coll. nel 2002 avevano già messo in correlazione l'aumento del senso di autoefficacia in seguito allo svolgimento di un'attività fisica costante, risultato che veniva però ribaltato dopo un periodo di inattività (McAuley et al., 2000).
- il *Behavioural Regulation in Exercise Questionnaire* (BREQ-3) di Wilson et al. (2006) che valuta la motivazione allo svolgimento dell'esercizio fisico. Si tratta di una scala a 24 item che valuta 6 dimensioni di "regolazione", termine che descrive il meccanismo che guida le azioni di una persona: *Amotivation* (sindrome amotivazionale); *External regulation* (impegnarsi in un comportamento solo per soddisfare le pressioni esterne o per ottenere ricompense imposte dall'esterno); *Introjected regulation* (comporta l'internalizzazione dei controlli esterni, che vengono poi applicati attraverso pressioni autoimposte al fine di evitare la colpa o mantenere l'autostima); *Identified regulation* (implica un'accettazione consapevole del comportamento come importante per raggiungere risultati di valore personale); *Integrated regulation* (riguarda l'assimilazione dell'azione in modo che l'impegno nel comportamento sia congruente con il senso di sé); *Intrinsic regulation* (prendere parte a un'attività per il godimento e la soddisfazione inerenti al comportamento stesso). Esse sono specifiche per contesti di esercizio fisico e in linea con la teoria dell'autodeterminazione: quest'ultima è una macro teoria della

motivazione e della personalità umana che riguarda le tendenze di crescita intrinseche delle persone e i bisogni psicologici innati. Riguarda la motivazione dietro le scelte fatte dalle persone senza influenze esterne e interferenze.

- la *Social Provisions Scale* (SPS-24; Cutrona & Russell, 1987; adattamento italiano a cura di Iapichino et al., 2016) che valuta il supporto sociale, misurato attraverso la versione ridotta a 10 item (SPS-10). Il sostegno sociale può essere definito come la percezione di avere supporto da parte degli altri, l'effettivo supporto ricevuto o il grado in cui una persona è integrata in legami sociali. Può venire da diverse fonti, come famiglia, amici, animali domestici, vicini di casa, colleghi, organizzazioni, ecc. L'SPS-24 di Cutrona e Russell consisteva originariamente di sei sottoscale che misuravano la disponibilità del supporto sociale: *guidance* (chi dà consigli o informazioni); *reliable alliance* (la certezza che si possa contare sugli altri nei momenti di stress); *reassurance of worth* (riconoscimento della propria competenza); *attachment* (vicinanza emotiva); *social integration* (senso di appartenenza a un gruppo di amici) e *opportunity for nurturance* (fornire assistenza agli altri). Ogni sottoscala comprende quattro voci, due formulate positivamente e due negativamente, per un totale di 24 elementi. L'SPS-10 conserva le sottoscale originali, tranne che per la voce *opportunity for nurturance* e include solo voci con termini negativi.
- la *Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life Scale* (LMSQOL) che valuta la qualità della vita, attraverso una scala unidimensionale di 8 item (Ford et al., 2001).
- la *GAD-7* di Spitzer et al. (2006) che valuta l'ansia, attraverso un questionario di 13 item in cui viene chiesto ai pazienti con quale frequenza, durante le ultime 2 settimane, sono stati infastiditi da diversi sintomi correlati all'ansia generalizzata.

2.3 PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Il periodo di intervento ha avuto una durata di 12 settimane, all'interno del quale la percentuale di carico è rimasta invariata. Ai soggetti è stato somministrato un protocollo di allenamento anaerobico lattacido con una frequenza di due volte a settimana e della durata di circa un'ora e mezza per ogni sessione di allenamento.

Il protocollo di allenamento è stato suddiviso in tre fasi:

1. Warm up (15-20 minuti)
2. Workout
3. Cool down (15-20 minuti)

Il protocollo somministrato consiste in un tipo di allenamento multifrequenza, uno stile di allenamento che consiste nel ripetere un esercizio più volte nel corso di un lasso di tempo determinato. L'allenamento in multifrequenza si adatta bene a chi non ha esperienza con i pesi, a chi non sa gestire al meglio il proprio corpo e a chi cerca di aumentare la forza muscolare. Nell'allenamento in multifrequenza gli stimoli allenanti sono ravvicinati, e il lavoro sui muscoli target è superiore nel tempo grazie a un maggior reclutamento motorio.

Le fasi di warm up e cool down comprendevano molti esercizi propriocettivi, di equilibrio e di stretching, con un lavoro basato quanto più possibile su esercizi sinergici, in modo tale da stimolare maggiormente il SNC. Queste fasi avevano una durata di circa 15-20 minuti, venivano effettuate a corpo libero, con l'ausilio di tappetini, e a piedi scalzi.

Il workout era invece caratterizzato dalla somministrazione di esercizi svolti in sala pesi, con l'utilizzo di attrezzi specifici, messi a disposizione dalla Palestra Ospedaliera sita in Via Gaetano la Loggia. Inoltre, è bene precisare che, nel protocollo di allenamento somministrato, i soggetti, essendo quasi tutti neofiti, non hanno utilizzato grosse percentuali di carico; inoltre sono stati ridotti i tempi di recupero al fine del raggiungimento di una modesta quantità di lattato.

Il protocollo somministrato durante la prima sessione di allenamento settimanale comprendeva due serie dei sottoelencati esercizi, eseguiti alla velocità più consona per singoli soggetti, per 90 secondi, con circa 2-3 minuti di recupero tra le serie, eccetto un esercizio per l'addome (crunch), eseguito classicamente (3 serie da 15 ripetizioni con 30 secondi di recupero tra le serie:

- Chest press, per il grande pettorale;
- Squat con manubri, per gambe, glutei e muscoli stabilizzatori;

- Lat machine, per il dorso;
- Crunches, per l'addome.

Gli esercizi eseguiti durante la seconda sessione di allenamento settimanale, somministrati con la medesima metodica (eccetto l'esercizio plank, 3 serie da 30 secondi) comprendevano, invece:

- Shoulder press, per le spalle;
- Leg extension, per i quadricipiti;
- Leg curl, per gli ischiocrurali;
- Plank, per il core.

La percentuale di carico è stata mantenuta al 50% dell'1-RM teorico calcolato con la formula di Brzycki ($1.172 \times (\text{Kg}/7-10 \text{ rep}) + 7.704$) (Nascimento et al., 2007), in modo tale da utilizzare adeguati programmi di esercizi che forniscano esperienze di allenamento anaerobico sicure, progressive ed efficaci per l'allenamento della forza nelle persone con SM.

2.4 ANALISI STATISTICA

Le analisi statistiche sono state condotte mediante i software *R version 3.4.3* e *IBM SPSS Statistics 22*.

I risultati sono espressi come media \pm deviazione standard. Il P value è stato considerato significativo per valori ≤ 0.05 .

Per analizzare i cambiamenti delle misure antropometriche, neuromotorie, psicologiche ed ematochimiche tra T_0 e T_1 sono state utilizzate due tipologie di analisi: il test *t* di Student per dati appaiati ed un'analisi Bayesiana (Kruschke, 2013) che confronta la distribuzione delle mediane. In tutti i casi i risultati ottenuti sono stati equivalenti.

Per indagare le correlazioni tra le varie dimensioni psicologiche è stato utilizzato il coefficiente di correlazione lineare di Pearson.

3. RISULTATI

3.2 RISULTATI DELLE VALUTAZIONI ANTROPOMETRICHE

I nomi dei soggetti, per la tutela della riservatezza dei dati personali, sono stati sostituiti da un numero identificativo. Le valutazioni antropometriche hanno mostrato una eterogeneità del campione di pazienti reclutato; infatti osservando l'indice di massa corporea (BMI), 4 soggetti su 8 risultano normopeso ($M \pm DS = 22.65 \pm 1.26$), uno lievemente sottopeso (BMI 18.36), uno sovrappeso tendente all'obesità (29.38), e gli altri 2 obesi di primo grado ($M \pm DS = 32.60 \pm 0.28$).

Per quanto riguarda i risultati emersi dalla valutazione della composizione corporea tramite bioimpedenziometria (BIA), i dati ottenuti sulla percentuale di massa grassa, di massa magra e dell'acqua corporea, sono stati confrontati con i valori di riferimento stabiliti tenendo conto delle differenze di genere. Infatti, per gli uomini l'intervallo per un buono stato di fitness, attesta la massa grassa tra il 14% e il 17%, mentre per le donne tra il 21% e il 24%.

Bisogna comunque sottolineare che quando questi parametri sono analizzati in soggetti sportivi, i valori di riferimento si abbassano: 6-13% nell'uomo, e 14-20% nella donna. Valori al di sotto di questi, rappresentano un fattore di rischio per la salute (uomini tra 2-4%; donne tra 10-12%), mentre valori superiori determinano obesità (uomini > 26%; donne > 32%).

Sono stati evidenziati risultati statisticamente significativi dal confronto dei valori ottenuti prima e dopo il periodo di allenamento, sia in termini di aumento del volume di acqua corporea totale ($p = 0.03$) che di aumento del metabolismo basale ($p = 0.03$). Inoltre una apprezzabile tendenza al miglioramento è stata rilevata sulle percentuali di massa grassa e massa magra ($p = 0.05$), che sono rispettivamente diminuita e aumentata, mostrando tra loro una relazione inversamente proporzionale. Tuttavia, complessivamente, il valore del BMI non risulta migliorare in maniera statisticamente significativa all'interno dei due gruppi paragonando i valori prima e dopo le 12 settimane d'intervento ($p = 0.79$).

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca rilevata a riposo, tutti i soggetti mostrano valori nella norma, e non sono state evidenziate differenze significativamente apprezzabili tra pre e post intervento ($p = 0.92$). Troviamo omogeneo il parametro relativo alla frequenza cardiaca massima teorica, calcolata indirettamente con la formula di Tanaka

($FC_{max} = 208 - (0,7 \times \text{età})$) (Tanaka et al., 2001), in quanto il campione si inserisce in una stretta forbice riguardo l'età ($32,7 \pm 3$ anni) (Tab. 3).

	<u>Weight</u> (Kg)	<u>% Fat</u>	<u>% Lean</u>	<u>FC at rest</u> (bpm)	<u>BMI</u> (Kg/cm2)	<u>H2O (L)</u>	<u>Metabolic rate (Cal)</u>
T0	72.31 ± 17.28	29.31 ± 12.33	70.69 ± 12.33	79.38 ±7.07	25.44 ± 5.40	36.38 ± 7.37	1578.63 ± 210.61
T1	72.18 ± 17.11	21.33 ± 10.50	78.68 ± 10.50	79.00 ± 4.99	25.39 ± 5.37	40.88 ± 6.10	1705.25 ± 183.85
P	0.79	0.05	0.05	0.92	0.79	0.03	0.03

Tabella 3

Risultati antropometrici; i dati sono espressi come medie ± DS

3.3 RISULTATI DELLE VALUTAZIONI NEUROMOTORIE

I risultati della risonanza magnetica effettuata prima e dopo l'intervento, non hanno mostrato l'insorgenza di nuove lesioni che lasciassero presagire una eventuale progressione della malattia. Dato confermato dai risultati della visita neurologica che ha evidenziato il mantenimento dello stato di salute generale, attribuendo ai soggetti lo stesso valore della scala EDSS ottenuto durante i test di valutazione iniziali.

Analizzando la batteria dei test sulle funzioni coordinative, possiamo affermare che per quanto riguarda il "Timed Up And Go Test", tutti i soggetti hanno raggiunto risultati che rientrano nella norma, e che anzi risultano decisamente superiori alla norma per 7/9 del campione (valori di riferimento tra 11" e 20"); tuttavia, tra il pre e post intervento emerge un significativo decremento ($p = -0.0031$).

Nel "Flamingo Test" è stato chiesto ai soggetti di svolgere il test solo con uno dei due arti a loro scelta. I 2/3 dei soggetti hanno ottenuto notevoli miglioramenti, mentre la restante parte non ha riportato nessun cambiamento nella valutazione; purtroppo, probabilmente a causa dell'esiguo numero di partecipanti, non è apprezzabile una significatività statistica nella variazione evidenziata sulla totalità dei soggetti ($p = 0.13$); tuttavia è degno di nota come due soggetti in particolare abbiano notevolmente migliorato

l'esecuzione del test passando rispettivamente da 23 e 12 appoggi a terra nel pre intervento, a 6 e 8 appoggi nel post intervento.

Nel "Wall Squat Test" i soggetti hanno mostrato genericamente un basso livello di forza negli arti inferiori e hanno evidenziato una notevole differenza tra l'arto destro e quello sinistro, con dominanza del primo rispetto al secondo, anche in termini di significatività statistica (arto dx $p = 0.05$ vs arto sx $p = 0.67$).

Anche nell'Handgrip Test i risultati raggiunti sono bassi, ma in compenso non si registrano differenze di forza tra l'arto superiore destro e quello sinistro; non sono comunque apprezzabili differenze significative (arto dx $p = 0.89$; arto sx $p = 0.37$). Stessa cosa è stata evidenziata per quel che riguarda l'Eye-hand reaction test ($p = 0.89$) (Tab. 4).

	TUG TEST (s)	EYE-HAND REACTION TEST (s)	FLAMINGO TEST	WALL SQUAT TEST DX (s)	WALL SQUAT TEST SX (s)	HANDGRIP TEST DX (Kg)	HANDGRIP TEST SX (Kg)
T0	9.08 ± 1.56	0.5 ± 0.15	5.75 ± 8.26	18.47 ± 11.67	13.58 ± 8.46	29.9 ± 16.45	26.6 ± 9.05
T1	10.97 ± 2.43	0.49 ± 0.13	2.13 ± 4.16	35.39 ± 22.76	40.86 ± 26.53	26.24 ± 10.50	26.19 ± 8.94
P		0.89	0.13	0.05	0.67	0.89	0.37

Tabella 4

Risultati neuromotori; i dati sono espressi come medie ± DS

3.4 RISULTATI DELLE VALUTAZIONI BIOMEDICHE

Dati molto significativi emergono dalla valutazione dei livelli basali di lattato, valutati tra T₀ e T₁ (T₀ = 2.29 ± 0.43 vs T₁ = 1.2 ± 0.4 mmol/ul; $p = 0.002$) in cui si nota un notevole decremento (grafici 1 e 2).

Inoltre la valutazione della concentrazione di lattato a 2 minuti dalla fine della prima e dell'ultima sessione d'allenamento, così come previsto, ha mostrato che l'allenamento effettuato determinava un aumento delle mmol di lattato permettendoci di affermare di avere svolto l'allenamento producendo considerevoli mmol di acido lattico (pre = 2.29 ± 0.43 mmol/ul; post = 6.3 ± 2.63 mmol/ul) (grafici 3 e 4).

Per quanto riguarda la valutazione dei livelli di BDNF, è stata evidenziata una risposta eccellente al protocollo di allenamento; infatti i livelli circolanti sono in media raddoppiati con una differenza statistica molto significativa (Tab. 5)

	PRE	POST	<i>p value</i>
BDNF (pg/ml)	351.9 ± 318	612.1 ± 409	0.004

Tabella 5

Valore di p relativo alle variazioni di BDNF tra pre e post intervento; i dati sono espressi come medie ± DS

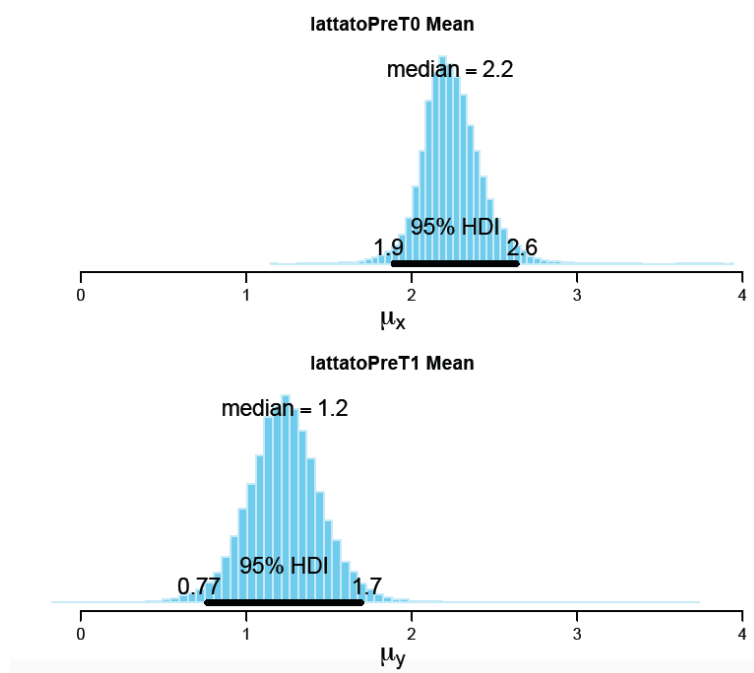


Grafico 1

Distribuzione delle mediane pre intervento tra T_0 e T_1

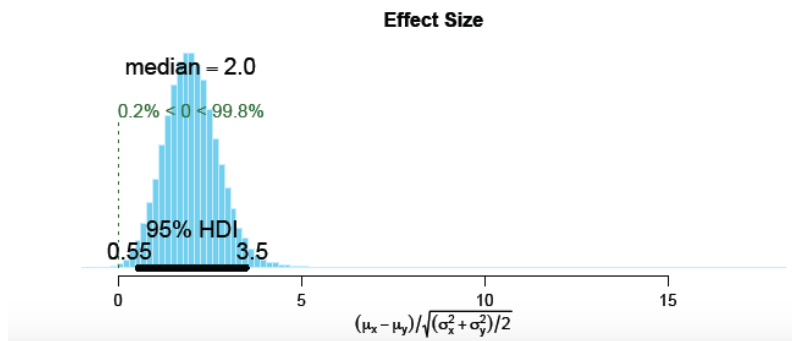
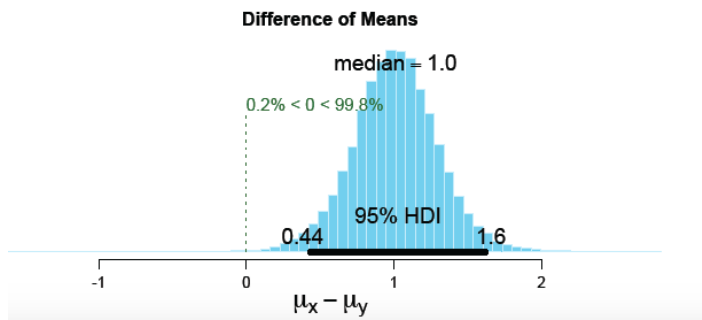


Grafico 2

Differenza in rapporto alle varianze pre intervento tra T_0 e T_1

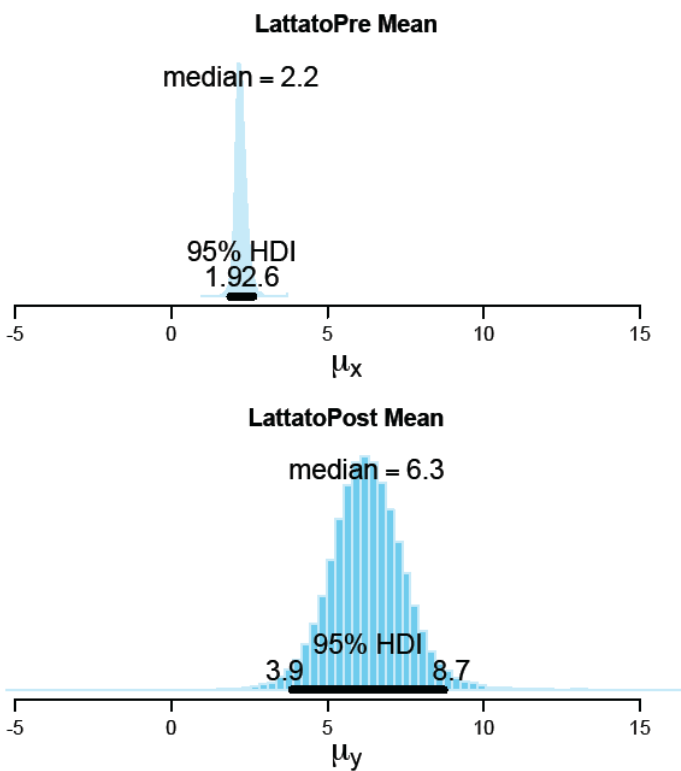


Grafico 3

Distribuzione delle mediane pre e post intervento

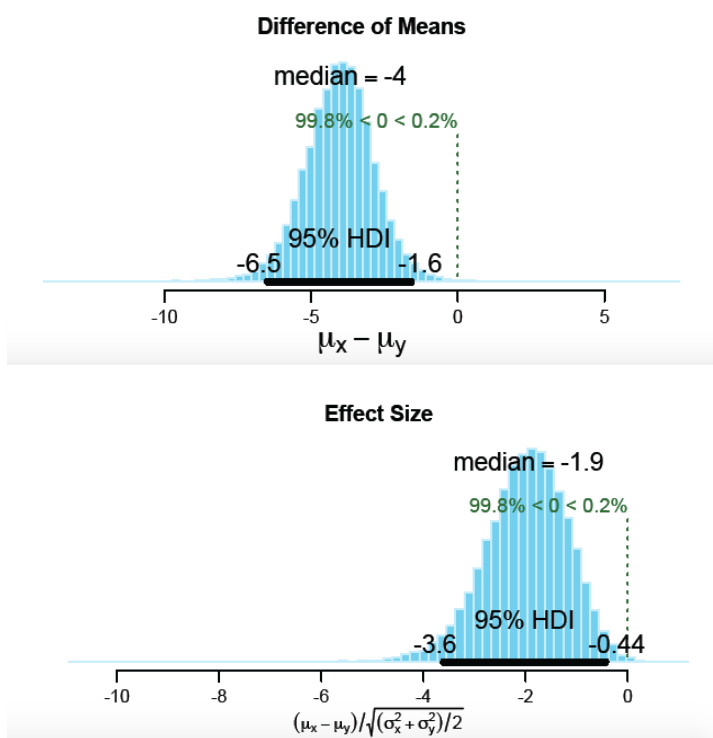


Grafico 4

Differenza in rapporto alle varianze pre e post intervento

Un dato che va sottolineato è la sensazione di fatica percepita, valutata mediante la scala VAFS, che ha mostrato una diminuzione statisticamente significativa analizzando i risultati tra il pre e il post intervento ($p = 0.0001$) (Tab. 6).

VAFS PRE	VAFS POST	<i>p value</i>
77.3 ± 13.2	58.6 ± 17.3	0.0001

Tabella 6

Valore di p relativo alla differenza tra percezione della sensazione di fatica prima e dopo l'intervento; i dati sono espressi come medie ± DS

3.5 RISULTATI DELLE VALUTAZIONI PSICOLOGICHE

I parametri psicologici valutati mediante il T test per dati appaiati confrontando i risultati ottenuti nel pre e nel post intervento, non mostrano variazioni statisticamente significative, probabilmente in seguito all'esiguo numero dei soggetti che hanno preso parte allo studio o alla lunghezza del periodo d'intervento.

Tra le varie dimensioni indagate, emerge una variazione statisticamente significativa in una sottoclasse del *Behavioural Regulation in Exercise Questionnaire* (*Introjected regulation*, $p = 0.03$), che valuta la motivazione all'esercizio fisico svolto per evitare di sentirsi in colpa o per ottenere autostima, e in due sottoclassi della dimensione dell'auto-efficacia (*LSES agency*, $p = 0.01$; *MSES worries*, $p = 0.01$), che valutano rispettivamente la capacità di esercitare controllo sulla qualità della propria vita e le preoccupazioni relative alla patologia (Tab. 7).

Le Tabelle 7-12 riportano i risultati statisticamente significativi ottenuti analizzando le correlazioni tra il risultato ottenuto nel periodo pre intervento (T_0) e quello ottenuto nel post intervento (T_1) tra le dimensioni di senso di auto-efficacia, motivazione all'esercizio fisico, supporto sociale, qualità della vita e ansia effettuate mediante il calcolo del coefficiente di correlazione lineare r di Pearson sui punteggi ottenuti dai partecipanti nei questionari somministrati.

	PRE	POST	<i>p value</i>
GAD-7 anxiety	1.93 ± 0.79	2 ± 0.69	0.68
LMSQL quality of life SM	2.65 ± 0.69	3 ± 0.38	0.27
SSMPA friend support PA	2.39 ± 0.69	2.25 ± 0.87	0.70
SSMPA family support in PA	2.46 ± 0.99	2.21 ± 1.06	0.21
SPS guidance	3.71 ± 0.56	3.57 ± 0.44	0.60
SPS reassurance of worth	3.78 ± 0.39	3.71 ± 0.48	0.76
SPS social integration	3.50 ± 0.76	3.35 ± 0.74	0.60
SPS attachment	3.50 ± 0.76	3.64 ± 0.47	0.56
SPS reliable alliance	3.78 ± 0.56	3.64 ± 0.62	0.35
BREQ-3 amotivation	1.14 ± 0.19	1.21 ± 0.26	0.56

BREQ-3 external regulation	1.25 ± 0.38	1.35 ± 0.45	0.20
BREQ-3 introjected regulation	2.04 ± 0.67	2.57 ± 0.37	0.03*
BREQ-3 identified regulation	3.10 ± 0.73	3.14 ± 0.49	0.85
BREQ-3 intrinsic regulation	3.85 ± 0.24	3.82 ± 0.27	0.81
<hr/>			
SEPA self-efficacy PA	3.61 ± 0.48	3.47 ± 0.50	0.28
<hr/>			
LSES control	3.73 ± 0.64	3.71 ± 0.69	0.83
LSES agency	3.82 ± 0.66	3.65 ± 0.67	0.01*
<hr/>			
MSEES independency	4.11 ± 0.59	4 ± 0.63	0.38
MSEES worries	2.17 ± 0.75	1.75 ± 0.62	0.01*
MSEES self-control	3.61 ± 0.75	3.33 ± 0.72	0.35
MSEES social reliance	2.64 ± 0.67	2.85 ± 0.55	0.40

*Significatività statistica per valori al di sotto di 0.05

Tabella 7

Valori di *p* delle variabili psicologiche valutato mediante test *T* di Student; i dati sono espressi come medie ± DS

<i>T</i> ₀	MSEES independency	LSES control	LSES agency	SEPA self-efficacy PA	BREQ-3 a-motivation	GAD-7 anxiety	SPS reassurance of worth
MSEES worries	-,840*	-,924**	-,850*	-,872*	,707	,776*	
MSEES independency			,908**	,897**			
MSEES social reliance							,859*

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 8

Correlazioni (*T*₀) inerenti la dimensione di Auto-efficacia valutata mediante MSEES

T₁	MSEES worries	MSEES social reliance	LSES control	LSES agency	BREQ-3 introjected regulation	SSMPA friend support PA	SSMPA family support PA	GAD-7 anxiety
MSEES worries		-,833*	-,845*	-,849*	,714	,679		,790*
MSEES independency	-,896**		,807*					-,704
MSEES social reliance			,778*	,696		-,810*	-,678	

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 8.1

Correlazioni (T₁) riguardanti la dimensione di Auto-efficacia valutata mediante MSEES

T₀	SPS guidance	SPS attachment	LMSQL quality of life	GAD-7 anxiety
LSES control	,787*	,818*	,793*	-,838*
LSES agency				-,773*

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 9

Correlazioni (T₀) riguardanti la dimensione di Auto-efficacia valutata mediante LSES

T₁	BREQ-3 introjected regulation	GAD-7 anxiety
LSES control		-,759*
LSES agency	-,823*	

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 9.1

Correlazioni (T₁) riguardanti la dimensione di Auto-efficacia valutata mediante LSES

T₀	BREQ-3 amotivation	GAD-7 anxiety	SSMPA friend support PA
BREQ-3 intrinsic regulation	-,806*		
BREQ-3 introjected regulation		,899**	
BREQ-3 identified regulation			,767*

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 10

Correlazioni (T₀) riguardanti la dimensione di Motivazione all'esercizio fisico valutata mediante BREQ-3

T₁	SEPA self- efficacy PA	BREQ-3 amotivation	BREQ-3 Identified regulation	GAD-7 anxiety
BREQ-3 amotivation	-0,677			
BREQ-3 external regulation	-0,686	,983**		
BREQ-3 introjected regulation			,840*	,770*
BREQ-3 identified regulation				,775*

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 10.1

Correlazioni (T₁) riguardanti la dimensione di Motivazione all'esercizio fisico valutata mediante BREQ-3

T₀	SPS reassurance of worth	SPS social integration	SPS attachment	LMSQL quality of life
SPS guidance	,801*	,866*	,962**	,788*
SPS reassurance of worth		,971**		,833*
SPS social integration			,786*	,799*
SPS attachment				,780*

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 11

Correlazioni (T₀) riguardanti la dimensione di Supporto sociale valutata mediante SPS-10

T1	SPS reassurance of worth	SPS social integration	SSMPA family support PA	SPS reliabls alliance	LMSQL quality of life	GAD-7 anxiety
SPS guidance	,868*	,902**			,910**	
SPS reassurance of worth		,783*			,783*	
SPS Social integration					,912**	-0,709
SPS attachment				,899**		
SSMPA friend support PA			,858*			

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 11.1

Correlazioni (T_1) riguardanti la dimensione di Supporto sociale valutata mediante SPS-10 e SSMPA

T₀	LMSQL quality of life
GAD-7 anxiety	-,878**

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 12

Correlazione (T_0) tra Ansia e Qualità della vita

T₀	LMSQL quality of life
GAD-7 anxiety	-,908**

*Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.05

**Correlazione statisticamente significativa per valori al di sotto di 0.01

Tabella 12.1

Correlazione (T_1) tra Ansia e Qualità della vita

4. DISCUSSIONE

L'obiettivo generale dello studio è stato quello di testare un modello di approccio interdisciplinare mirato al miglioramento della qualità della vita nei soggetti affetti da SM, attraverso un protocollo di attività fisica, considerando i benefici indotti dalla stessa sullo stato di salute sia fisico che psicologico. Inoltre, particolare attenzione è stata rivolta alla valutazione dei fattori che potrebbero fungere da barriere psicologiche per il coinvolgimento dei pazienti in un programma di attività fisica, al fine di individuare le migliori strategie per abbatterle.

Le ipotesi di partenza si sono basate su alcune considerazioni iniziali fisico-motorie, psicologiche ed ematochimiche. Nello specifico, dal punto di vista fisico-motorio, lo studio ha voluto indagare il miglioramento della qualità della vita attraverso l'incremento di alcuni parametri come forza, equilibrio e reattività oculo-manuale; le valutazioni psicologiche hanno riguardato il senso di auto-efficacia dei soggetti, la loro motivazione all'esercizio fisico, il supporto sociale, la loro percezione della qualità della vita e l'ansia. Per quanto riguarda le valutazioni biomediche, queste hanno riguardato, oltre che l'ambito neurologico, quello biochimico analizzando le variazioni dei livelli ematici di lattato e di BDNF circolanti.

Da notare che in letteratura non sono molti gli studi che indagano sugli effetti di un programma di allenamento lattacido nei soggetti affetti da SM e quelli presenti riguardano per di più un campione ridotto; inoltre, in nessuno di questi studi è stato utilizzato un approccio multidisciplinare che valuti non solo l'aspetto fisico e biomedico, ma anche quello psicologico (Kierkegaard et al., 2016; Fimland et al., 2010; Dalgas et al., 2010).

Per quel che riguarda i livelli basali di lattato in soggetti con SM, si è visto che questi risultano più elevati rispetto ai soggetti sani; questo suggerisce una possibile correlazione con la sensazione di fatica cronica che gli stessi avvertono. Gli studi sull'acido lattico (Hall et al. 2016; Cairns, 2006) hanno ormai fatto chiarezza riguardo la vecchia concezione che considerava lo stesso come prodotto di scarto della glicolisi e che erroneamente portava a pensare che il lattato fosse causa unica della fatica percepita in seguito a sforzi di notevole intensità. Probabilmente è possibile asserire che un effetto seppur marginale c'è e questo dato verrebbe confermato dalla riduzione della sensazione di fatica riportato dai soggetti in seguito alle 12 settimane di intervento rilevato tramite scala

VAFS; infatti la riduzione del valore è stato statisticamente significativo e correlato alla riduzione dei livelli basali di lattato.

Oggi risulta chiaro che la fatica percepita in seguito ad un'intensa attività fisica è indotta dall'incremento della concentrazione del fosfato inorganico che va ad alterare la funzionalità contrattile (Proia et al., 2016). Ad ogni modo, il valore basale di lattato, che risulta elevato nei soggetti con SM, potrebbe anche essere considerato come indicatore dell'inefficienza del sistema aerobico. È ormai risaputo come il lattato svolga la funzione di substrato energetico, infatti, una volta prodotto, tra le molteplici vie che può intraprendere in seguito al trasporto al di fuori della cellula, vi è anche quella della riconversione in glucosio a livello epatico. Un programma di training lattacido potrebbe quindi indurre miglioramenti dei processi che trasportano l'acido lattico (MCT, shuttle, etc.), nonché aumentare la velocità di riutilizzo dello stesso nei soggetti con SM.

Dati molto rilevanti sono emersi dall'analisi del lattato ematico effettuata in questo studio, sia tra le misurazioni pre che post sessione di allenamento, sia tra i livelli basali di lattato misurati tra l'inizio e la fine dell'intero periodo di intervento. Nel primo caso, l'aumento del lattato ha consentito di monitorare il training, confermando che il lavoro è stato svolto producendone considerevoli millimoli; nel secondo caso invece, analizzando il lattato a riposo prima e dopo le 12 settimane di intervento, è emerso come vi sia stata una significativa diminuzione dei livelli basali. Questo potrebbe dare sostegno all'ipotesi iniziale per cui il training specifico possa indurre una riduzione della concentrazione di lattato in tutti i soggetti, in seguito al miglioramento della capacità del suo utilizzo come substrato energetico, da parte di diversi organi. In più l'ipotesi da noi proposta si basa sulla possibilità che il lattato possa anche raggiungere il cervello e avere una funzione non solo energetica ma anche neuroprotettiva, attraverso l'attivazione di pathway biomolecolari e neurologici ancora non noti. Visti i miglioramenti neuromotori manifestati dai pazienti coinvolti in questo studio, i dati supportano la nostra teoria anche se sarebbe interessante valutare tutti i parametri a distanza di almeno 6 mesi dalla fine del periodo di intervento.

L'analisi statistica ha evidenziato come nel peso corporeo totale, paragonando il valore pre- e post- intervento si noti una riduzione, anche se non statisticamente significativa: questo probabilmente è da attribuire sia all'esiguità del numero dei soggetti, sia alla durata relativamente breve dell'intervento stesso. Va inoltre sottolineato che per tutta la durata dell'intervento i soggetti non sono stati sottoposti ad un regime alimentare controllato.

L'esiguità dei soggetti e la brevità dell'intervento spiegherebbe anche la mancata significatività dei cambiamenti della frequenza cardiaca a riposo pre- e post- training: gli adattamenti cardiocircolatori infatti, richiedono una tempistica più ampia (>6 mesi) e un training aerobico specifico, che non è stato oggetto dello studio.

Per quanto riguarda i livelli di neurotrofine circolanti ed in particolare di BDNF, gli studi riportati nella review di Huang e coll. del 2014 evidenziavano come non fossero presenti studi che mostrassero significativi cambiamenti dei livelli circolanti in seguito ad un'attività di tipo anaerobico. Contro ogni previsione, i risultati ottenuti mostrano invece un incremento significativo; dato che assume ancora più importanza se consideriamo che il gruppo oggetto dello studio era formato da pazienti con una patologia in cui in genere i livelli di queste neurotrofine sono compromessi. Inoltre è necessario sottolineare che questa risposta è stata indotta da sole 12 settimane di allenamento, e che potrebbe risultare ancora più evidente se solo venisse protratta per un tempo maggiore.

Dai risultati delle valutazioni psicologiche si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra pre e post intervento per ciò che riguarda un aspetto della motivazione, cioè quello che vede interiorizzare uno stimolo proveniente da fonti esterne al fine di non sentirsi in colpa (BREQ-3, *Introjected regulation*). La *introjected regulation* è spesso considerata una valida forma di motivazione nei casi in cui segni il primo passo nel processo di interiorizzazione della *external regulation* (impegnarsi in un comportamento solo per soddisfare le pressioni esterne) in obiettivi personalmente significativi e importanti.

Nello studio condotto da Gillison e coll. (2009), la *introjected regulation* sembra contribuire alle attività associate al raggiungimento del valore sociale, in un clima sociale in cui partecipare allo sport può essere un prerequisito all'accettazione dei pari.

Tuttavia, secondo Ryan e coll. (2000), la *introjected regulation* come risultato del miglioramento dell'Io o dell'autostima non dovrebbe avere esiti così positivi. Poiché tale motivazione rimane dipendente dal sostegno esterno, è improbabile che progredisca verso un'ulteriore internalizzazione: se la *introjected regulation* non è interiorizzata, gli individui continueranno a percepire l'ambiente esterno come principale fattore di controllo piuttosto che l'autonomia personale, cosa che ha dimostrato compromettere le forme di motivazione auto-determinate verso l'attività fisica nella maggior parte dei casi, in quanto la partecipazione cesserà non appena verranno rimossi i fattori contingenti esterni.

Lo sviluppo di protocolli di attività fisica efficaci e sostenibili implica innanzitutto la comprensione della motivazione all'attività fisica: l'auto-efficacia e la motivazione

interiorizzata derivante dagli esiti dell'attività fisica possono infatti fungere da motivatori stessi per l'attività fisica (Fasczewski et al., 2017).

I protocolli futuri dovrebbero incorporare metodi per incrementare l'auto-efficacia e concentrarsi sull'aumento della consapevolezza dei benefici fisici a lungo termine derivati dall'attività fisica.

Variazioni statisticamente significative, relativamente a ciò che riguarda il senso di autoefficacia, sono risultate la *Human agency* (LSES), il senso di controllo sulla propria vita (LSES *control*) e la gestione delle preoccupazioni (MSES *worries*). Il concetto di “agenticità umana”, punto cardine dell'intera teoria social-cognitiva, può essere definito come la capacità di agire attivamente nel contesto in cui si è inseriti. Tale funzione umana, che riguarda sia i singoli individui sia i gruppi, operativamente si traduce nella facoltà di generare azioni mirate a determinati scopi.

È clinicamente interessante notare i risultati ottenuti dall'analisi delle correlazioni tra le varie dimensioni: il senso di autoefficacia nella SM, e nella fattispecie l'indipendenza percepita nelle attività quotidiane (MSES *independency*), sembra correlarsi in maniera inversamente proporzionale alle preoccupazioni derivanti dalla malattia (MSES *worries*) e all'ansia (GAD-7). La qualità della vita sembra risentire di molteplici fattori, come supporto e integrazione sociale (SPS *social integration, friend/family support*) mentre appare evidente una relazione inversamente proporzionale con l'ansia (GAD-7). Questi fattori sono stati identificati come importanti influenti sulla QoL (Benito- León et al., 2003; Mitchell et al., 2005) a loro volta influenzati positivamente dall'attività fisica (Petajan et al., 1999; White et al., 2004); questo fornirebbe un'ulteriore spiegazione all'effetto benefico di quest'ultima sulla QoL in soggetti con SM.

5. CONCLUSIONI

L'ipotesi scientifica su cui il mio lavoro di tesi si è basato, auspicava sia risultati primari che secondari. Per quel che riguarda i primi, ci si aspettava un effetto primario a livello neurobiologico tramite il miglioramento della qualità della vita, il rallentamento della progressione della malattia e il miglioramento dello stato di fatica cronica attraverso un incremento dei livelli di neurotrofine circolanti e della loro azione neuroprotettiva. Inoltre, uno degli obiettivi riguardava il miglioramento della tolleranza del lattato prodotto e una variazione della cinetica di riutilizzo, attraverso un aumento della soglia del lattato stesso.

I risultati secondari invece dovevano agire al livello psicologico migliorando il senso di auto-efficacia in relazione alla malattia e all'attività fisica, la motivazione per l'inserimento in attività fisiche e sociali regolari, nonché una diminuzione dei livelli di ansia.

I risultati ottenuti hanno confermato la maggior parte delle ipotesi formulate all'inizio del periodo di trattamento, mostrando come l'esercizio fisico lattacido possa influenzare non solo i livelli di alcuni fattori neurotrofici che potrebbero giocare un ruolo chiave nel decorso della patologia, ma anche i livelli basali dello stesso lattato, che potrebbe essere sfruttato al meglio come substrato energetico da molti citotipi.

E' da rimarcare come l'esercizio fisico abbia influenzato notevolmente anche la sfera psicologica ed emotiva dei soggetti affetti da SM, aumentandone l'autostima. Ciò è stato dimostrato attraverso un confronto diretto tra i soggetti stessi. L'aumento della sicurezza soggettiva ha rivestito un ruolo fondamentale sui benefici riportati. Il fatto di sentirsi più sicuri, oltre ad essere indice di un miglioramento generale del sistema di controllo posturale, esprime quel miglioramento psicologico, cognitivo ed emozionale che ha un peso rilevante sulla qualità di vita delle persone affette da tale patologia.

Da una parte, i risultati ottenuti possono suggerire che la pratica dell'attività motoria, in particolare del protocollo da noi proposto, possa aver favorito processi di plasticità neurale nei circuiti motori correlati al sistema cortico-striato. Dall'altra parte sul piano applicativo, è importante che i pazienti, al di là dei test somministrati, abbiano dichiarato all'unanimità di aver tratto benefici dall'attività svolta, con ripercussioni sulla qualità di vita in genere.

L'attività fisica rappresenta, quindi, un segmento non trascurabile dei bisogni del paziente con SM in termini di conservazione e recupero della salute, perché la mancanza di energia fisica e/o mentale percepita dall'individuo, rende ardue anche le attività più piacevoli col conseguente rischio di isolamento e solitudine. Quindi, in generale, l'esercizio fisico può portare ad una maggiore resistenza allo sforzo, ridurre l'esauribilità muscolare e la spossatezza, ma soprattutto limitare il rischio che i soggetti, a causa della fatica, rinuncino progressivamente ad effettuare l'attività stessa, annullando il resto dei benefici riconducibili ad essa.

BIBLIOGRAFIA

- Aimeta M, Lampichlera J, Musila U, Spiesbergera R, Pelikana J, Schmida J. *High and moderate intensities in strength training in multiple sclerosis*. *Isokin Exerc Sci* 2006; 14: 153.
- Airlie J, Baker GA, Smith SJ, Young CA. *Measuring the impact of multiple sclerosis on psychosocial functioning: the development of a new self-efficacy scale*. *Clin Rehabil* 2001; Jun;15(3):259-65.
- Allen SJ, Dawbarn D. *Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors*. *Clin Sci* 2006; 110 (2): 175–91.
- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. *Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability*. *Multiple Sclerosis* 2001;7(5):340–344.
- Amorini AM, Nociti V, Petzold A, Gasperini C, Quartuccio E, Lazzarino G, Di Pietro V, Belli A, Signoretti S, Vagnozzi R, Lazzarino G, Tavazzi B. *Serum lactate as a novel potential biomarker in multiple sclerosis*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014; Jul;1842(7):1137-43.
- Anthony W, Gidugu, V. *Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on Psychological and Quality of Life Outcomes for Individuals with Multiple Sclerosis, 1996-2011*. 2012; Boston: Boston University, Sargent College, Center for Psychiatric Rehabilitation.
- Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A. *Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: Reversal by glatiramer acetate*. *J Neuroimmunol* 2005; 167:215–8.
- Baj G, Carlino D, Gardossi L, Tongiorgi E. *Toward a unified biological hypothesis for the BDNF Val66Met-associated memory deficits in humans: a model of impaired dendritic mRNA trafficking*. *Frontiers in Neuroscience* 2013; 7: 188.
- Bandura A. *Self-efficacy: the exercise of Control* (1997). New York, Freeman, NY, USA.
- Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. *Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial*. *Mult Scler* 2013; Apr;19(5):613-21

- Barany M and Arus C, *Lactic acid production in intact muscle, as followed by ¹³C and ¹H nuclear magnetic resonance*. Human Kinetics, 1990.
- Barnwell AM, Kavanagh DJ. *Prediction of psychological adjustment to multiple sclerosis*. Soc Sci Med, 1997; Aug;45(3):411-8.
- Bath KG, Lee FS. *Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function*. Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 2006; 6 (1): 79–85.
- Bellafiore M, Battaglia G, *Role of exercise in the quality of life in subjects with multiple sclerosis*. Journal of Sport Science and Law, 2012.
- Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. *Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change*. Journal of the Neurological Sciences, 2005;231(1-2):29–34.
- Beneke R, Leithäuser RM, Ochentel O. *Blood Lactate Diagnostics in Exercise Testing and Training*. International journal of sports physiology and performance 2011; March 6(1):8-24.
- Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. *A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life*. Disability and Rehabilitation 2003; 25:1291–1303.
- Berlin AA, Kop WJ, Deuster PA. *Depressive mood symptoms and fatigue after exercise withdrawal: the potential role of decreased fitness*. Psychosom Med 2006; 68: 224–30.
- Bianconi G, Poggioli E, Merelli E, Razzaboni E, Comelli D. *Aspetti psicologici della sclerosi multipla*, G Ital Med Lav Erg, 2006.
- Bickham DC, Bentley DJ, Le Rossignol PF, Cameron-Smith D. *The effects of short-term sprint training on MCT expression in moderately endurance-trained runners*. Eur J Appl Physiol. 2006 Apr;96(6):636-43.
- Billat VL Sirvent P, Py G, Koralsztejn JP, Mercier J. *The Concept of Maximal Lactate Steady State. A Bridge Between Biochemistry, Physiology and Sport Science*, Sports Medicine, 2003.
- Boschmann M, Steiniger J, Hille U, Tank J, Adams F, Sharma AM, Klaus S, Luft FC, Jordan J. *Water-induced thermogenesis*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; Dec;88(12):6015-9.

- Bouchard C, Shephard RJ. *Physical activity, fitness and health: the model and key concepts*. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T. editors. *Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement*. Human Kinetics; Champaign, IL: 1994. p. 77-88.
- Bozzo L, Puyal J, Chatton JY. *Lactate modulates the activity of primary cortical neurons through a receptor-mediated pathway*. PLoS ONE, 2013; 8, e71721.
- Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. *Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis*. Brain, 2004; Apr;127(Pt 4):844-50
- Brooks GA, Butterfield GE, Wolfe RR, Groves BM, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfel EE, Reeves JT. *Decrease reliance on lactate during exercise after acclimatization to 4,300*. J Appl Physiol 1991;71: 333–341.
- Brooks GA, Donovan CM. *Effect of training on glucose kinetics during exercise*. American Journal of Physiology, 1983.
- Brooks GA, Wolfel EE, Butterfield GE, Cymerman A, Roberts AC, Mazzeo RS, Reeves JT. *Poor relationship between arterial [lactate] and leg net release during exercise at 4,300 m altitude*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 1998; 275: R1192–R1201.
- Brooks GA. *Intra- and extra-cellular lactate shuttles*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2000.
- Brooks GA. *Cell–cell and intracellular lactate shuttles*. J Physiol. 2009 Dec 1;587(Pt 23):5591-600.
- Brown TR, Kraft GH. *Exercise and Rehabilitation for Individuals with Multiple Sclerosis*. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2005; 16, 213–255.
- Cairns SP. *Lactic acid and exercise performance : culprit or friend?* Sports Med 2006; 36(4):279-91.
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. *Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis*. The American Journal of Psychiatry, 2004. Volume 161, Issue 4, pp. 598-607.
- Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. *Exercise for the treatment of depression and anxiety*. Int J Psych Med 2011; vol 41; 15-28.

- Carroll CC, Gallagher PM, Seidle ME, Trappe SW. *Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 224–29.
- Chen M, Valenzuela RM, Dhib-Jalbut S. *Glatiramer acetate reactive T-cells produce brain derived neurotrophic factor (BDNF)*. J Neurol Sci. 2003;140:37–44.
- Colombo E, Cordiglieri C, Melli G, Newcombe J, Krumbholz M, Parada LF, Medico E, Hohlfeld R, Meinl E, Farina C. *Stimulation of the neurotrophin receptor TrkB on astrocytes drives nitric oxide production and neurodegeneration*. J Exp Med. 2012; 209:521–35.
- Contrò V, Shiera G, Macchiarella A, Sacco A, Lombardo G, Proia P. *Multiple sclerosis: physical activity and well being*. Trends in Sport Sciences. 2017, Vol. 24 Issue 2, p53-58. 6p
- Convertino VA, Bloomfield SA, Greenleaf JE. *An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity*. Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 187–90.
- Convertino VA. *Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake*. Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 191–96.
- Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C, Shen V, Lindsay R. *Fracture history and bone loss in patients with MS*. Neurology 1998; 51: 1161–65.
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. *Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training*. Mult Scler, 2010; 16:480–490.
- 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; 73 1478–1484.
- de Haan A, de Ruiter CJ, Der Woude LH, Jongen PJ. *Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis*. Muscle Nerve 2000; 23: 1534–41.
- de Ruiter CJ, Jongen PJ, van der Woude LH, de Haan A. *Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis*. Muscle Nerve 2001; 24: 1173–180.
- De Santi L, Annunziata P, Sessa E, Bramanti P. *Brain derived neurotrophic factor and TrkB receptor in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis*. J Neurol Sci. 2009; 287:17–26.

- De Souza-Teixeira, Costilla S, Ayán C, García-López D, González-Gallego J, de Paz AJ. *Effects of Resistance Training in Multiple Sclerosis*. Int J Sports Med 2009; 30: 245 – 250
- Denham J, Marques FZ, O'Brien BJ, Charchar FJ. *Exercise: putting action into our epigenome*. Sports Medicine, 2014. 44 (2): 189–209.
- Dincheva I, Lynch NB, Lee F. *The Role of BDNF in the Development of Fear Learning*. Depression and Anxiety, 2016. 33 (10): 907–916
- Duman RS. *Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment*. Dialogues Clin Neurosci 2004; 6:157-169.
- Ehrenberg MF, Cox DN, Koopman RF. *The relationship between self-efficacy and depression in adolescents*. Adolescence 1991; Summer;26(102):361-74.
- Elavsky S, McAuley E, Motl RW, Konopack JF, Marquez DX, Hu L, Jerome GJ, Diener E. *Physical activity enhances long-term quality of life in older adults: efficacy, esteem, and affective influences*. Annals of Behavioral Medicine 2005;30(2):138–145.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn A, Nordborg C, Peterson DA & Gage FH. *Neurogenesis in the adult human hippocampus*. Nature Medicine, 1998. 4 (11): 1313–1317.
- Ernfors P, Kucera J, Lee KF, Loring J, Jaenisch R. *Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice*. The International Journal of Developmental Biology, 1995. 39 (5): 799–807.
- Fasczewski KS, Rothberger SM, Gill DL. *Why do they do it? Assessing self-report physical activity behavior and quality of life in individuals with multiple sclerosis*. J Health Psychol. 2017 Nov 1:1359105317739965.
- Fauchais AL, Lise MC, Marget P, Lapeybie FX, Bezanahary H, Martel C, Dumonteil S, Sparsa A, Lalloué F, Ly K, Essig M, Vidal E, Jauberteau MO. *Serum and lymphocytic neurotrophins profiles in systemic lupus erythematosus: a case-control study*. PLoS One. 2013 Nov 1;8(11):e79414.
- Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP. *Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review*. Lancet 2003;361:545–552.

- Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. *Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients*. Eur J Appl Physiol. 2010 Sep;110(2):435-43.
- Fjeldstad C, Pardo G. *Self-efficacy, Physical Activity and QOL in People with MS*. J Neurol Neurophysiol 2014, 5:2
- Ford HL, Gerry E, Tennant A, Whalley D, Haigh R, Johnson MH. *Developing a disease-specific quality of life measure for people with multiple sclerosis*. Clin Rehabil. 2001 Jun;15(3):247-58.
- Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. *Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid Use*. Calcif Tissue Int 1997; 61: 129–33.
- Garner DJ, Widrick JJ. *Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis*. Muscle Nerve 2003; 27: 456–64.
- Geertz W, Dechow A-S, Patra S, Heesen C, Gold SM, Schulz K-H. *Changes of Motivational Variables in Patients with Multiple Sclerosis in an Exercise Intervention: Associations between Physical Performance and Motivational Determinants*. Behavioural Neurology. 2015; 2015:248193.
- Gillison F, Osborn M, Standage M, Skevington S. *Exploring the experience of introjected regulation for exercise across gender in adolescence*. Psychology of Sport and Exercise, 2009; 10 309–319
- Gladden LB. *Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium*. The Journal of Physiology. 2004;558(Pt 1):5-30.
- Gladden LB. *A lactatic perspective on metabolism*. Med Sci Sports Exerc. 2008 Mar;40(3):477-85.
- Graham TE, Saltin B. *Estimation of the mitochondrial redox state in human skeletal muscle during exercise* Journal of Applied Physiology, 1989.
- Gutierrez GM, Chow JW, Tillman MD, McCoy SC, Castellano V, White LJ *Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 1824–29.
- Hall MM, Rajasekaran S, Thomsen TW, Peterson AR. *Lactate: Friend or Foe*. PM R. 2016 Mar;8(3 Suppl):S8-S15.

- Han HR, Yi CH, You SH, Cynn HS, Lim OB, Son JI. *Comparative Effects of Four Single Leg Squat Exercises in Subjects with Gluteus Medius Weakness*. J Sport Rehabil. 2017 Jul 17:1-27.
- Harvey L, Smith A, Jones R. *The effect of weighted leg raises on quadriceps strength, EMG parameters and functional activities in people with multiple sclerosis*. Phys Ther 1999; 85: 154–61.
- Harvey L, Smith A, Jones R. *The effect of weighted leg raises on quadriceps strength, EMG parameters and functional activities in people with multiple sclerosis*. Phys Ther 1999; 85: 154–61.
- Hashimoto K. *BDNF variant linked to anxiety-related behaviors*. BioEssays, 2007; 29:116–119.
- Heike A, Bischoff Hannes B, Stähelin Andreas U, Monsch Maura D, Iversen Antje Weyh, Margot von Dechend. *Identifying a cut-off point for normal mobility: A comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women*, Age and Ageing, 2003.
- Heinonen I, Kalliokoski KK, Hannukainen JC, Duncker DJ, Nuutila P, Knuuti J. *Organ-specific physiological responses to acute physical exercise and long-term training in humans*. Physiology 2014. 29 (6): 421–36.
- Hempstead BL. *Dissecting the diverse actions of pro- and mature neurotrophins*. Curr Alzheimer Res 2006. 3 (1): 19–24.
- Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. *Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain*. EMBO J 1990. 9 (8): 2459–2464.
- Honarmand K, Feinstein A. *Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients*. Mult Scler 2009. 15 1518–1524.
- Huang EJ, Reichardt LF. *Neurotrophins: roles in neuronal development and function*. Annual Review of Neuroscience. 2001; 24: 677–736.
- Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. *The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review*. Scand J Med Sci Sports. 2014; Feb;24(1):1-10.
- Hubener M and Bonhoeffer T. *Neuronal Plasticity: Beyond the Critical Period*. Cell 2014. 159(4):727-37.

- Iapichino E, P. Rucci, I.E. Corbani, G. Apter, M. Quartieri Bollani G. Cauli C. Gala M. Bassi. *Development and validation of an abridged version of the Social Provisions Scale (SPS-10) in Italian*. Journal of Psychopathology 2016; 22:157-163
- Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, Kalkers NF, van der Meche FG, Passchier J, Hintzen RQ. *Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2003; 9(4):397–403.
- Kalia LV, O'Connor PW. *Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2005;11(3):322–327.
- Karatrantou K. *Dynamic Handgrip Strength Endurance: A Reliable Measurement in Older Women*. J Geriatr Phys Ther. 2018 Jan 31 [Epub ahead of print]
- Kasser S, McCubbin JA. *Effects of progressive resistance exercise on muscular strength in adults with multiple sclerosis*. Med Sci Sports Exerc 1996; 28: S143.
- Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, Miller RG. *Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis*. J Appl Physiol 1997; 83: 1998–2004.
- Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R. *Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: Implications for neurological diseases*. Ann Neurol. 2003;53:292–304.
- Kersten S, Mahli M, Drosselmeyer J, Lutz C, Liebherr M, Schubert P and Haas CT. *A Pilot Study of an Exercise-Based Patient Education Program in People with Multiple Sclerosis*. Mult Scler Int. 2014;2014:306878.
- Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, Johansson S, Ygberg S, Opava C, Widén Holmqvist L, Piehl F. *High-intensity resistance training in multiple sclerosis - An exploratory study of effects on immunemarkers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition*. Journal of the Neurological Sciences, 2016; 362 251–257
- Kramer R, Zhang Y, Gehrman J, Gold R, Thoenen H, Wekerle H. *Gene transfer through the blood nerve barrier: Nerve growth factor engineered neuritogenic T lymphocytes attenuate experimental autoimmune neuritis*. Nat Med. 1995;1:1162–6.

- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. *Fatigue in multiple sclerosis*. Arch Neurol 1988; 45: 435–37.
- Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983.
- Kruschke JK. *Bayesian estimation supersedes the t test*. Journal of Experimental Psychology: General, 2013; 142(2), 573.
- Lambert CP, Lee AR, Evans WJ. *Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83: 1559–61.
- Langer-Gould A, Brara S, Beaber B and Koebnick C. *Childhood obesity and risk of pediatric MS and CIS*. Neurology 2013; 80: 548–552.
- Lankhorst GJ, Jelles F, Smits RC, Polman CH, Kuik DJ, Pfenning LE, Cohen L, van der Ploeg HM, Ketelaer P, Vleugels L. *Quality of life in multiple sclerosis: the disability and impact profile (DIP)*. Journal of Neurology 1996; 243(6):469–474.
- Levi-Montalcini R. *The nerve growth factor and the neuroscience chess board*. Progress in Brain Research 2004. 146: 525–7.
- Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klosch G, Kristoferitsch W, Klösch G, Kollegger H, Kristoferitsch W, Zeitlhofer J. *Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality*. Acta Neurologica Scandinavica 2004; 110(1):6–13.
- Loma I, Heyman R. *Multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment*. Curr Neuropharmacol. 2011; 3:409–16.
- Lou H, Soo-Kyung K, Zaitsev E, Snell CR, Lu B, and Loh YP. *Sorting and Activity-Dependent Secretion of BDNF Require Interaction of a Specific Motif with the Sorting Receptor Carboxypeptidase E*. Neuron, 2005; Vol. 45, 245–255.
- Mackenzie B. (2000) Standing Stork Test
- MacRae HS, Dennis SC, Bosch AN, Noakes TD. *Effects of training on lactate production and removal during progressive exercise in human*. Journal of Applied Physiology, 1992.
- Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE. *Chapter 8: Atypical Neurotransmitters*. In Sydor A, Brown RY. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical 2009. pp. 199, 215.

- Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V. *Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva*. Archives of Oral Biology 2009. 54 (7): 689–95.
- Marosi K, Mattoni MP. *BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges*. Trends Endocrinol Metab. 2014; Feb;25(2):89-98.
- Marrie R and Harwell H. *General health issues in multiple sclerosis: comorbidities, secondary conditions, and health behaviors*. Continuum, 2013; 19:1046–1057.
- McAuley E, Konopack JF, Motl RW, Morris KS, Doerksen SE, Rosengren KR. *Physical activity and quality of life in older adults: influence of health status and self-efficacy*. Annals of Behavioral Medicine 2006;31(1):99–103.
- McAuley E., Blissmer B. *Self-efficacy determinants and consequences of physical activity*. Exercise and Sport Sciences Reviews. 2000;28(2):85–88.
- McCullagh R, Fitzgerald A, Murphy R and Cooke G. *Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in MS patients with mild disability: a pilot study*. Clin Rehabil, 2008; 22: 206–214.
- McDonald NQ, Blundell TL, Lapatto R, Murray-Rust J, Bradshaw RA. *Nerve growth factor revisited*. Trends Biochem 1993. Sci. 18 (2): 48–52.
- Miller A, Dishon S. *Health-related quality of life in multiple sclerosis: the impact of disability, gender and employment status*. Qual Life Res 2006; 15: 259–71.
- Mitchell AJ, Benito-León J, González JM, Rivera-Navarro J. *Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of well-being*. Lancet Neurology 2005; 4:556–566.
- Motl RW, Gosney JL. *Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis*. Multiple Sclerosis 2008; 14:129–135.
- Motl RW, Gosney JL. *Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis*. Multiple Sclerosis 2008; 14:129–135.
- Motl RW, McAuley E, Snook EM, Gliottoni RC. *Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support*. Psychol Health Med. 2009 Jan;14(1):111-24.
- Motl RW, Pilutti RA. *The benefits of exercise training in multiple sclerosis*. Nature, 2012; Reviews Neurology 8, 487-497

- Motl RW, Snook EM, McAuley E, Scott JA, Douglas ML. *Correlates of physical activity among individuals with MS*. *Annals of Behavioral Medicine* 2006;32:152–161.
- Mousavi K, and Jasmin BJ. *BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation*. *J. Neurosci.* 2006; 26, 5739–5749.
- Naess H, Beiske AG, Myhr KM. *Quality of life among young patients with ischaemic stroke compared with patients with multiple sclerosis*. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008; 117:181–185.
- Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, Sun B. *Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor*. *FEBS 2000 Lett.* 470, 113–117.
- Nascimento do MA, Cyrino Edilson S, Nakamura FY, Romanzini M, Pianca HJC, Queiróga MR. *Validation of the Brzycki equation for the estimation of 1-RM in the bench press*. *Rev Bras Med Esporte.* 2007 Feb; 13(1): 47-50.
- Ng AV, Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA. *Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis*. *Muscle Nerve* 2004; 29: 843–52.
- Oken B, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer DF, Lawrence J, Mass M. *Randomized controlled trial of yoga and exercise in MS*. *Neurology* 2004; 62: 2058–2064.
- Ortiz GG, Flores-Alvarado LJ, Pacheco-Moisés FP, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, Sánchez-López AL, Sánchez-Romero L, Santoscoy JF, Velázquez Brizuela IE and Sánchez-González VJ. *Cross-talk between glial cells and neurons: Relationship in Multiple Sclerosis*. *Clinical Case Reports and Reviews* 2016. 2. 10.15761/CCRR.1000276.
- Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, & Metz LM. *Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective*. *Neurology*, 2003; 61, 1524–1527.
- Pedersen BK, Saltin B. *Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease*. *Scand J Med Sci Sports* 2006; 16(Suppl 1): 3–63.
- Penzo MA, Robert V, Tucciarone J, De Bundel D, Wang M, Van Aelst L, Darvas M, Parada LF, Palmiter RD, He M, Huang ZJ, Li B. *The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit*. *Nature* 2015. 26; 519(7544): 455–459.

- Petajan JH, White AT. *Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis*. Sports Medicine 1999;27(3):179–191.
- Petajan JH, Gappmeier E, White A, Spencer M, Mino L and Hicks R. *Impact of aerobic training on fitness and QOL in MS*. Ann Neurol, 1996; 39:432–441.
- Pfeffer I, Alfermann D. *Diagnostik im Gesundheits-und Freizeitsport*. Zeitschrift für Sportpsychologie. 2006;13(2):60–67.
- Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M and Salehi A. *Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling*. Frontiers in cellular neuroscience 2014. June | Volume 8 | Article 170.
- Piatigorsky J, Wistow G. *Recruitment of enzymes as lens structural proteins*. Science, 1987. 236 (4808): 1554–1556.
- Pilutti L, Platta M, Motl R and Latimer-Cheung A. *The safety of exercise training in MS: a systematic review*. J Neurol Sci 2014; 343: 3–7.
- Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Tucker BA, Mearow KM, Corbett D. *Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulinlike growth factor I after focal ischemia*. Neuroscience, 2005; 136:991–1001.
- Podsiadlo D, Richardson S. *The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons*. Journal of the American Geriatrics Society, 1991.
- Proia P, Di Liegro CM, Schiera G, Fricano A, Di Liegro I. *Lactate as a Metbolite and a Regulator in the Central Nervous System*, International Journal of Molecular Sciences, 2016. Sep 1;17(9)
- Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, Chetta A. *Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with MS: a randomized crossover controlled study*. Phys Ther 2007; 87:545–559.
- Razavi S, Khosravizadeh Z, Bahramian H, Kazemi M. *Changes of neural markers expression during late neurogenic differentiation of human adipose-derived stem cells*, Adv Biomed Res, 2015.
- Razavi S, Nazem G, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H and Zarkesh Esfahani SH. *Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis*. Adv Biomed Res. 2015; 4: 53.

- Reichardt LF. *Neurotrophin-regulated signalling pathways*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2006. 361 (1473): 1545–64.
- Riazi A, Thompson AJ, Hobart JC. *Self-efficacy predicts self-reported health status in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2004;10(1):61–66.
- Richardson RS, Noyszewski EA, Leigh JS, Wagner PD. *Lactate efflux from exercising human skeletal muscle: Role of intracellular PO₂*. Journal of Applied Physiology, 1998.
- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ & Kwakkel G. *Exercise therapy for multiple sclerosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004; Issue 3. Art. No.: CD003980.
- Rigby SA, Domenech C, Thornton EW, Tedman S, Young CA. *Development and validation of a self-efficacy measure for people with multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Self-efficacy Scale*. Mult Scler. 2003 Feb;9(1):73-81.
- Romberg A, Virtanen A, Ruutainen J, Aunola S, Karppi S, Voora M. *Effects of a six month exercise program on patients with MS: a randomized study*. Neurology, 2004; 63: 2034–2038.
- Ryan RM & Deci EL. *Intrinsic and extrinsic motivations: classic definitions and new directions*. Contemporary Educational Psychology, 2000; 25, 54–56.
- Sabapathy N, Minahan C, Turner G and Broadley S. *Comparing endurance and resistance exercise training in people with MS: a randomized pilot study*. Clin Rehabil 2011; 25:14–24.
- Sandroff BM, Hillman CH, Benedict RH, Motl RW. *Acute effects of varying intensities of treadmill walking exercise on inhibitory control in persons with multiple sclerosis: A pilot investigation*. Physiology & Behavior 2016; 154 20–27
- Sarchielli P, Greco L, Stipa A, Floridi A, Gallai V. *Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis*. J Neuroimmunol. 2002; 132:180–8.
- Savci S, Inal-Inc, Arikan H, Guclu-Gunduz A, Cetisli- Korkmaz N, Armutlu K et al. *Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis*. Disabil Rehabil 2005; 27: 1365–71.
- Schinder AF, Berninger B, Poo M. *Postsynaptic target specificity of neurotrophin-induced presynaptic potentiation*. Neuron 2000; 25(1):151-63.
- Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, Reer R, Braumann

- KM, Heesen C. *Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis*. J Neurol Sci. 2004 Oct 15;225(1-2):11-8.
- Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, McDermott MP, Goodman AD. *Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS*. Neurology 1999; 53: 743–50.
 - Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG. *Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis*. Muscle Nerve 1995; 18: 1403–11.
 - Schurr A. *Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate?* J Cereb Blood Flow Metab. 2006 Jan;26(1):142-52.
 - Suliman S, Hemmings Sian MJ and Seedat S. *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis*. Front Integr Neurosci 2013; Jul 7:55.
 - Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB & Lowe B. *A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7*. Archives of Internal Medicine 2006; 166, 1092-1097.
 - Spriet LL, Howlett RA, Heigenhauser GJF. *An enzymatic approach to lactate production in human skeletal muscle during exercise*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2000.
 - Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Bruck W, Hohlfeld R, Lassmann H. *BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: Neuroprotective interactions between immune and neuronal cells*. Brain. 2002; 125:75–85.
 - Sutherland G, Andersen M and Stoope M. *Can aerobic exercise training affect health related quality of life for people with MS?* J Sports Exerc Physiol 2001; 23: 122–135.
 - Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. *Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain*. Pain 2005;114(3):473–481.
 - Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. *A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor*. Journal of Psychiatric Research 2006; 60: 56–64.
 - Tanaka H, Monahan KD, Douglas R. Seals. *Age-predicted maximal heart rate revisited*. J AM Cardiol 2001;37:1:153-156)

- Taylor NF, Dodd KJ, Prasad D, Denisenko S. *Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis*. Disabil Rehabil 2006; 28: 1119–26.
- Thompson AJ, Toosy AT & Ciccarelli O. *Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions*. Lancet Neurology, 2010; 9, 1182–1199.
- Thoumie P, Mevellec E. *Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 313–315.
- Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. *Correlates of adults' participation in physical activity: review and update*. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2002; 34(12):1996–2001.
- Tseng BY, Gajewski BJ, Kluding PM. *Reliability, Responsiveness, and Validity of the Visual Analog Fatigue Scale to Measure Exertion Fatigue in People with Chronic Stroke: A Preliminary Study*. Stroke Research and Treatment. 2010; 412964
- Turner AP, Williams RM, Bowen JD, Kivlahan DR & Haselkorn JK. *Suicidal ideation in multiple sclerosis*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2006; 87, 1073–1078.
- van Hall G. *Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise*. Acta Physiol (Oxf). 2010 Aug;199(4):499-508.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH. *Neural consequences of environmental enrichment*. Nature Reviews Neuroscience 2010. 1 (3): 191–8.
- VonDran MW, Singh H, Honeywell JZ, Dreyfus CF. *Levels of BDNF impact oligodendrocyte lineage cells following a cuprizone lesion*. J Neurosci. 2011; 31:14182–90.
- Wang H, Fu J, Lu Q, Tao F, Hao J. *Physical activity, body mass index and mental health in chinese adolescents: a population based study*. J Sports Med Phys Fitness 2014 Aug; 54(4): 518-25
- Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, Eijnde BO. *High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial*. PLoS One. 2015 Sep 29;10(9):e0133697.

- White LJ, Dressendorfer RH. *Exercise and multiple sclerosis*. Sports Medicine 2004; 34(15):1077–1100.
- Wilson PM, Rodgers WM, Loitz CC & Scime G. *It's Who I Am...Really! The Importance of Integrated Regulation in Exercise Contexts*. Journal of Applied Biobehavioral Research 2006, 11(2), 79-104.
- World Health Organization International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001. Available from: <http://www.who.int/classification/icf/>.
- Yamada K, Nabeshima T. *Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes*. Journal of Pharmacological Sciences 2003. Apr 91 (4): 267–70.
- Yim-Chiplis PK, Talbot LA. *Defining and Measuring Balance in Adults*. Biological Research for Nursing, Sage Journal, 2000.
- Zhong L, Yan CH, Lu CQ, Xu J, Huang H, Shen XM. *Calmodulin activation is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment*. Neurological Research 2009. 31 (7): 707–13.
- Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato , Bratina A, Zivadinov R. *Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects*. J Neurol 2001; 248: 416–21.
- Zwibel H, Pardo G, Smith S, Denney D, Oleen-Burkey M. *A multicenter study of the predictors of adherence to self-injected glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. J Neurol. 2011 Mar;258 (3):402-11

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PRODOTTE DURANTE IL PERIODO DI DOTTORATO

1. Contró V, Basile RJ, Proia P. *Sex steroid hormone receptors, their ligands, and nuclear and non-nuclear pathways*. AIMS Molecular Science 2015; 2(3):294-310
2. Di Majo D, Contró V, Bianco A, Armeli EJ, Cannizzaro C, Giammanco M, La Guardia M, Proia P. *Plasma membrane redox system in the erythrocytes of rowers: pilot study*. Iran J Public Health, Vol. 46, No.1, Jan 2017, pp.128-129
3. Contró V, Bianco A, Cannizzaro C, Traina M, Palma A, Proia P. *Effects of different circuit training protocols on body mass, fat mass and blood parameters among overweight adults*. Journal of Biological Research 2017; January 90(1):6279
4. Cannizzaro C, Proia P, Contró V. *Detection of exercise adaptations by different specimens analysis*. European Journal of Sport Studies. 2015.
5. Contró V, Mancuso EP, Proia P. *Delayed onset muscle soreness (DOMS) management: present state of the art*. Trends in Sport Sciences 2016; 3(23): 121-127
6. Ciężczyk P, Jastrzębski Z, Zarębska A, Sawczyn M, Drobnik-Kozakiewicz I, Leońska-Duniec A, Żmijewski P, Petr M, Contró V, Proia P, Zaremba A. *Association between the ACE I/D polymorphism and physical activity in polish women*. Trends in Sport Sciences 2016; 4(23): 203-210
7. Contró V, Shiera G, Macchiarella A, Sacco A, Lombardo G, Proia P. *Multiple sclerosis: physical activity and well being*. Trends in Sport Sciences. 2017, Vol. 24 Issue 2, p53-58. 6p
8. Amato A, Sacco A, Macchiarella A, Contró V, Sabatino E, Galassi C, Proia P. *Influence of nutrition and genetics on performance: a pilot study in a group of gymnasts*. Human movement 2017; 18(3): 12-16
9. Macchiarella A, Amato A, Sacco A, Rabboni M, Contró V, Proia P. *Nutritional supplement habits: the survey on a sicilian group*. Trends in Sport Sciences 2017; 3(24): 123-127
10. Sacco A, Macchiarella A, Amato A, La Commare D, Contró V, Proia P. *Trend of drug abuse in 2011-2014 in Italy*. Central European Journal of Sport Sciences and Medicine 2017; 19(3):77-84

11. Schiera G, Contrò V, Sacco A, Macchiarella A, Ciężczyk P, Proia P. *From epigenetics to antidoping application: a new tool of detection*. Human Movement 2017; 18(1): 3-10
12. Contrò V, Schiera G, Abbruzzo A, Bianco A, Amato A, Sacco A, Macchiarella A, Palma A, Proia P. *An innovative way to highlight the power of each polymorphism on elite athletes phenotype expression*. Eur J Transl Myol 2017; 28 (1) Ahead of print.
13. Ciężczyk P, Leońska-Duniec A, Maciejewska-Skrendo A, Sawczuk M, Leźnickanicka K, Contrò V, Trybek G, Lulińska-Kuklik E. *Variation in the ACE gene in elite polish football players*. Human movement 2016; 17(4): 217-221