

Trattamento manipolativo osteopatico nella sintomatologia della sclerosi multipla: studio pilota per verifiche di efficienza metodologica

¹Viviani Gianluca DO^{id}, ²Ribizzi Giuseppe MD, ³Borzzone Stefano MD, DO

¹I.E.M.O. Istituto Europeo per la Medicina Osteopatica, Genova. Italy

²Policlinico San Martino, Padiglione Specialità Neurologia, Genova. Italy

³I.E.M.O. Istituto Europeo per la Medicina Osteopatica, Genova. Italy

ABSTRACT

INTRODUCTION. Multiple sclerosis is a chronic degenerative autoimmune neurological disease. More and more individuals with multiple sclerosis rely on complementary medicines, in parallel with traditional treatments. Osteopathic Manipulative Treatment (OMTh) is a manipulative therapeutic treatment, which also acts on the autonomic nervous system, and in Psycho Neuro Endocrino Immunology (PNEI) perspective, it could also have repercussions on the immune level. **OBJECTIVE.** The aim is to evaluate the effect of OMTh compared to placebo, as regards the degree of disability and the spastic, motor, pain symptoms, levels of fatigue, anxiety and the impact of diseases on the quality of life, in patients with multiple sclerosis. In addition, the feasibility of the drawn up experimental protocol was assessed. **MATERIALS AND METHODS.** 8 patients were included within the inclusion criteria and divided into two groups of 4 subjects each by randomization. The experimental group underwent OMTh, while the sham group underwent simulated therapy, both for a period of five weeks. The parameters were measured through neurological clinical tests and questionnaires, before and after the treatment cycle. **RESULTS.** Comparative t-tests between paired and independent sample means were performed. The tests revealed the probability that the variations obtained in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) disability levels ($p = 0.39$), spasticity ($p = 0.62$), walking ($p = 0.55$), upper limb mobility ($p = 0.21$), tenderness ($p = 0.22$) and anxiety ($p = 0.73$) were due to chance. Significant levels of improvement were recorded in the OMTh group as regards fatigue ($p = 0.03$) and the incidence of the disease on the quality of life ($p = 0.002$). **DISCUSSION.** The OMTh and sham treatments did not bring changes regarding the parameters of disability, spasticity, mobility, pain and anxiety. Significant improvements were found in the levels of fatigue and quality of life in the OMTh group and not in the placebo ones. In no case there were adverse events due to osteopathic treatment reported. **LIMITS:** limitations were highlighted, in retrospect, in the choice of some measurement tools which could distort the results. **CONCLUSION.** In future studies it will be necessary to consider and modify the bias factors that have emerged. Further studies will be necessary to verify the clinical results obtained.

Key Words: Osteopathic Manipulative Treatment, Multiple Sclerosis, Fatigue, Quality of Life, PNEI system

Citazione: Viviani G, Ribizzi G, Borzzone S. Trattamento manipolativo osteopatico nella sintomatologia della sclerosi multipla: studio pilota per verifiche di efficienza metodologica. GIOSBE Journal. Maggio 2022. Vol 7 (4): 1-8

Disponibile a: <http://www.giosbejournal.com/index.php/trattamento-manipolativo-osteopatico-nella-sintomatologia-della-sclerosi-multipla-studio-pilota-per-verifiche-di-efficienza-metodologica/>

Pubblicato il: 12 Maggio 2022

Fonti di finanziamento: nessuna

Conflitti d'interesse: nessuno dichiarato

Provenienza: Non commissionato, sottoposto a revisione esterna

Ricevuto il: 30 Marzo 2022

Corrispondenza: viviani.osteopatia@gmail.com

INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla (SM), è una malattia neurologica autoimmune degenerativa cronica che colpisce il sistema nervoso centrale caratterizzata da una demielinizzazione

dell'assone¹. L'eziologia della SM risulta essere a tutt'oggi sconosciuta, benché numerose evidenze suggeriscano la possibilità che si tratti di una malattia autoimmunitaria, in cui fattori immunologici, ambientali e genetici svolgono un ruolo

importante². Si ipotizza che un non determinato trigger ambientale agisca su un substrato genetico predisposto; i trigger ipotizzati sono la carenza di vitamina D, in special modo nella vita uterina³, l'esposizione a determinati agenti infettivi o, al contrario, la mancata o ritardata esposizione a certi agenti patogeni nei primi anni di vita⁴. Le evidenze disponibili non avvalorano alcuna associazione tra traumi e insorgenza della malattia. Allo stesso modo non è stata stabilita alcuna relazione tra stress e insorgenza della SM, anche se questo aspetto risulta difficile da studiare date le difficoltà nella quantificazione dello stress⁵. Sembra piuttosto essere presente una correlazione tra stress sociale e depressione, che è un sintomo ricorrente nel quadro clinico della SM⁶. I sintomi possono essere gravi, lievi o assenti. La debolezza agli arti può manifestarsi come perdita di forza o come disturbo della marcia ed è frequentemente accompagnata dalla positività al segno di Babinski e spasticità⁵. La fatica è uno dei sintomi più comuni (80%) che compromette anche le più banali attività², avendo un impatto sulle attività abituali, sulla vita personale e di relazione⁷. Disturbi affettivi e cognitivi quali la depressione, deficit di capacità di calcolo e deficit di memoria possono essere presenti nel decorso della SM². L'affermazione che non esista terapia in grado di influenzare il decorso della malattia è stata smentita nell'ultima decade, soprattutto grazie alle nuove conoscenze sul ruolo autoimmunitario nella patogenesi. Le terapie disponibili possono rallentare il decorso della patologia; al contrario una volta che il deterioramento neurologico si è stabilizzato e la disabilità divenuta permanente non vi è alcuna terapia in grado di far regredire il danno. In questi casi si ricorre ad una terapia sintomatologica in grado di migliorare alcuni disturbi². Data la complessità della malattia numerose organizzazioni internazionali propongono un approccio multidisciplinare integrato alla pratica medica tradizionale. Alcune evidenze hanno dimostrato che le medicine alternative e complementari sono state utilizzate con efficacia nel trattamento di pazienti con SM⁸. Differenti autori hanno evidenziato come sia presente un'alterazione del sistema nervoso autonomo (SNA) che potrebbe contribuire ad alcuni disturbi, tra i quali la fatica^{9,10}. Inoltre, la componente infiammatoria, derivante dalla presenza di radicali liberi e citochine pro-infiammatorie, contribuisce alla formazione di stress ossidativo che è responsabile della comparsa di alcuni sintomi¹¹ come fatica e depressione¹². Il trattamento manipolativo osteopatico (OMTh) sembrerebbe influire su alcuni parametri che entrano in gioco nella SM^{13,14,15} e su alcuni aspetti della sintomatologia¹⁶ agendo sul SNA^{13,14,15} ed indirettamente sui valori infiammatori¹⁷, sulla componente ansiogena¹⁶ e sulla componente algica della malattia¹⁸.

Obiettivi

La ricerca mira a valutare la fattibilità del protocollo metodologico e dell'impatto del OMTh su parte della sintomatologia tipica della SM.

METODI

Partecipanti

Lo studio è stato eseguito in accordo con la dichiarazione di

Helsinki, previa visione e firma del consenso informato da parte dei partecipanti, e approvato nel metodo e nel merito dal Dipartimento Tesi dell'Istituto Europeo per la Medicina Osteopatica (IEMO) nell'ambito delle specifiche attività pedagogiche della verifica di efficacia. Lo stesso è stato conseguentemente convalidato dalla Direzione dell'Istituto formalmente autorizzato all'insegnamento sotto controllo internazionale della Medicina Osteopatica da parte delle Autorità nazionali competenti. I soggetti sono stati reclutati dalla divisione neurologica dell'Ospedale San Martino di Genova, Padiglione Specialità Neurologia. Il primo campione, ricavato dai criteri d'inclusione ed esclusione, è stato di 10 partecipanti, poi ridotto ad 8 dato l'abbandono di 2 partecipanti (**TABELLA 1. Appendice**). Sul campione sono stati effettuati i match tra i soggetti in base a: EDSS, forma SM ed età. Infine, tramite collocamento casuale sono stati assegnati ai gruppi (**FIGURA 1.**) Al momento dell'avvio della sperimentazione i partecipanti seguivano tutti una terapia farmacologica specifica per la propria condizione.

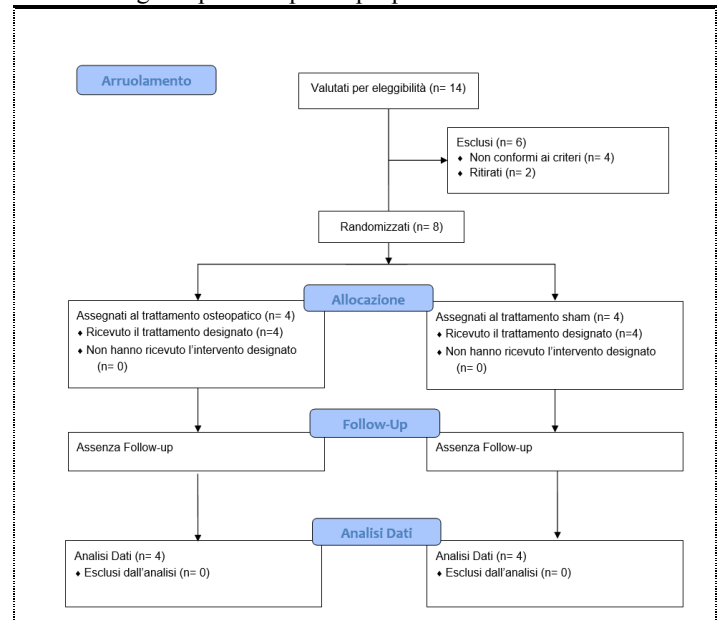


FIGURA 1. Diagramma di flusso

Misurazioni

Per la valutazione dei parametri sono state utilizzate le seguenti scale:

- Expanded Disability Status Scale (EDSS): valutazione delle 7 componenti funzionali del sistema nervoso centrale. L'EDSS è compilato da un medico ed è considerato la misura standard per le persone affette da SM.
- Ashworth Scale: utilizzata per valutare la spasticità classificando la resistenza incontrata durante l'allungamento muscolare passivo.
- Twenty five Foot-Walk Test (25FW): misurazioni della velocità di deambulazione, sia in andata che in ritorno. Nel seguente studio per indagare il livello di abilità motoria degli AAII si è deciso di accorpare le misurazioni.
- Nine Hole Peg Test (9HP): valuta il livello d'abilità

motoria degli AASS, tramite il cronometraggio dell'inserimento, e successivamente rimozione, dei pioli dagli appositi spazi. Nel seguente studio si è deciso di accorpare le misurazioni, nella loro somma totale.

- Neuropathic Pain Scale (NPS): il questionario valuta le diverse qualità del dolore neuropatico. La scala comprende 11 items. Nel presente lavoro, è stato utilizzato solamente il primo parametro riguardante l'intensità del dolore, per non far risultare troppo gravose, in termini di tempo, le sedute di misurazione.
- Modified Fatigue Impact Scale (MFIS): questionario auto compilativo volto a valutare l'impatto della fatica sulle performances fisiche, cognitive e psicosociali nei pazienti affetti da SM.
- Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29): il questionario fornisce informazioni sull'impatto della SM sulla vita quotidiana nelle ultime due settimane.
- Beck Anxiety Inventory (BAI): scala di valutazione psicometrica dello stato ansioso negli adulti.

Le scale di valutazione sono state applicate nella versione validata in italiano, fatta eccezione per la scala MFIS che è stata tradotta dagli autori dello studio. I test sono stati somministrati, dal neurologo curante, nel dipartimento di neuroscienze e organi di senso U.O. Neurologia di San Martino. Ad ogni partecipante è stato consegnato un referto specialistico che attestasse l'avvenuta visita, da consegnare all'osteopata.

Procedura

Il ciclo di trattamenti è stato svolto in uno studio privato esterno all'ospedale ed ha avuto durata 5 settimane, con suddivisione di un trattamento settimanale distanziato di sette giorni dal successivo. Ogni seduta ha avuto una durata di 40 minuti circa. I test medici e psicometrici sono stati somministrati prima dell'inizio del ciclo di terapia e a distanza di quattro giorni dalla conclusione. Nessun paziente è stato informato sul collocamento al gruppo. Al contempo l'osteopata non è stato a conoscenza dei punteggi ottenuti dai partecipanti ai tempi di misurazione, sino alla conclusione dello studio. Le raccolte dei dati anamnestici e di misurazione sono state conservate in cartelle protette. L'analisi dei risultati è stata svolta tramite il software di calcolo Microsoft Office Excel. Sono stati effettuati test *t* sulle medie per campioni indipendenti e test *t* sulle medie per campioni dipendenti.

Trattamento OMTh

Per la valutazione osteopatica, è stato formato un protocollo di test e adottato invariabilmente ad ogni seduta:

- Test Osservazionale: valutazione spaziale, biomeccanica e funzionale, sia in ortostasi che in clinostasi.
- TART: test di palpazione e movimento alla ricerca della disfunzione somatica (DS) primaria, valutata tramite i

parametri: Tissue Texture, Assymetry, Restriction, Tenderness¹⁹. Il test è stato svolto con il paziente in posizione prona e supina nella regione vertebrale, addominale e cranica. Dato l'impiego del test in diverse regioni, è stato necessario riformulare i punteggi assegnati in modo da non ricavarne risultati fuorvianti. È stato scelto di non includere il parametro asimmetria in quanto non valutabile a livello viscerale, e di assegnare al parametro "dolore" un range tra 0-0,5 data la minor probabilità di venir rilevato nelle diverse zone.

- Test d'intrarotazione: ha lo scopo di indagare le catene muscolari tramite il movimento d'intrarotazione d'anca, gestita principalmente dal piriforme.
- Test di mobilità loco-regionale: viene indagata la mobilità della struttura (articolare, viscerale, mio-fasciale) situata nella regione risultata positiva ai test.

Le modalità del trattamento non sono state standardizzate, ma l'operatore si è avvalso dell'utilizzo delle seguenti tecniche: Energia Muscolare, Counterstrain, Miofasciali, BLT.

Trattamento controllo

Con trattamento sham si è voluto intendere lo svolgimento di tecniche osteopatiche con un contatto leggero, e senza intento terapeutico, in regioni differenti rispetto alla disfunzione somatica trovata. Data la mancanza di protocolli univoci e standardizzati per lo sham e la vasta eterogeneità delle metodiche²⁰, la corrente impostazione si rifà sulla strutturazione di precedenti studi²¹. Sono stati, quindi, imitati prevalentemente posizionamenti delle mani in tecniche BLT e BMT, in modo tale da evitare il più possibile movimenti del paziente, con possibili variazioni della tensione muscolare e fasciale.

RISULTATI

Dai risultati ricavati nel trattamento OMTh (T0=3,5; T2=3,75; IC:95%; p=0,62) né lo sham (T0=7,75; T2=7,5; IC:95%; p=0,23) sembrerebbero aver prodotto modifiche nei livelli di spasticità. Risultati analoghi si sono ottenuti nel GS per l'abilità motoria degli AAI (T0=19,25; T2=20,75; IC:95%; p=0,55) e AASS (T0=55,75; T2=53,5; IC:95%; p=0,21), e livello di disabilità (T0=3,25; T2=3,5; CI:95%; p=0,39).

Outcome secondari

I risultati ottenuti hanno mostrato un miglioramento della qualità di vita nel GS (T0=70; T2=59,9; IC:95%; p=0,002), ma non nel GC (T1=102,5; T2=82,5; IC:95%; p=0,16). Volendo verificare quindi se al tempo T2 vi fosse una differenza significativa tra il GC e GS si è effettuato un test tra campioni indipendenti (GC=82,5; GS=59,5; IC:95%; p=0,22) (TABELLA 2. Appendice). Miglioramenti nel gruppo

trattato sono stati evidenziati anche nei livelli di affaticamento (T0=35,25; T2=25,5; IC=95%; p=0,03), e non nel controllo (T0=57,25; T2=55,75; IC:95%; p=0,92). Analogamente per la qualità di vita, al T2 non si è riscontrata alcuna differenza tra i gruppi (GS=25,5; GS=55,75; IC:95%; p=0,16). Nessun cambiamento è stato rilevato nel GS circa i livelli di dolore (T0= 5,75; T2=3; IC:95%; p=0,22) e ansia (T0= 13,25; T2=14,25; IC:95%; p=0,73) (**TABELLA 3. Appendice**). Infine, si è preso nota delle regioni corporee della DS. Dalle 40 registrazioni complessive si sono elaborate le percentuali d'insorgenza e prevalenza (**TABELLA 4. Appendice**).

DISCUSSIONE

Sempre più soggetti affetti da SM si affidano a cure complementari in aggiunta ai trattamenti medici tradizionali²². Lo studio pilota non ha riportato significative variazioni nei livelli di spasticità, come riportato invece da altri autori riguardo la SM¹⁶ e in altre condizioni neurologiche²³. I risultati ottenuti riguardo mobilità degli arti superiori e deambulazione non sono in accordo con le conclusioni di Yates e collaboratori²⁴, che registrano un miglioramento in donne con SM a seguito di OMTh associato ad esercizio muscolare, ma in assenza di gruppo controllo e randomizzazione. A seguito delle analisi condotte, si può ipotizzare che il trattamento OMTh non abbia influito sulle variazioni degli outcome primari indagati: grado di disabilità, spasticità e mobilità. Per quanto concerne gli outcome secondari, si è notato un incremento della qualità di vita significativo nel gruppo OMTh a confronto con il placebo. I risultati dell'efficacia ottenuti potrebbero trovare riscontro in altri studi indipendenti^{16,24}. Nel miglioramento dell'impatto della SM nella quotidianità, un ruolo essenziale è stato sicuramente la diminuzione nei livelli di fatica, che è uno dei sintomi più comuni nella malattia²⁵. A tal proposito, si è registrata nel gruppo GS una variazione significativa dei punteggi MFIS, contrariamente a quanto accaduto nel GC. Nella patogenesi della sintomatologia sembrano concorrere svariati fattori, tra cui cause psicologiche, neuroendocrine e immunologiche²⁶. Per i fattori immunologici, nei soggetti con sindrome da affaticamento cronico, si sono riscontrate concentrazioni dei marker di attivazione (CD38, HLA-DR) sulle cellule CD8, suggerendo che alla fatica sia associato un aumento della risposta immunitaria²⁷. L'OMTh agendo a livello del SNA, sembrerebbe favorire un tono parasimpatico¹⁴ il quale induce un aumento di citochine antinfiammatorie nel breve periodo²⁸, riducendo un possibile fattore coinvolto nell'affaticabilità. Tuttavia, la fatica oltre che da processi periferici metabolici e neuromuscolari, può essere scatenata da processi centrali²⁹. Strutture sottocorticali come il talamo, il nucleo accumbens, l'amigdala e il corpo calloso sembrerebbero svolgere un ruolo determinante³⁰. L'asse cortico-striatale-talamo-corticale sembra essere la struttura maggiormente coinvolta nella

patogenesi della fatica nella SM³¹. Le strutture corticali implicate, come l'insula e il cingolo, sono inoltre interessate nei processi omeostatici e nell'interocezione, mentre l'amigdala è coinvolta nel meccanismo antinfiammatorio vagale³². I migliori punteggi ottenuti nello studio da parte del GS nel MFIS riguardanti la fatica cognitiva, potrebbero essere associati all'effetto che l'OMTh gioca a livello dell'irrorazione vascolare nella regione encefalica. Nello specifico, a distanza di tre giorni dal trattamento, alcuni studi, hanno registrato in soggetti sani un aumento del flusso alla corteccia cingolata posteriore destra³³. Il sistema limbico svolge inoltre una funzione essenziale anche nella regolazione emotiva, questa potrebbe essere la ragione alla base dell'associazione tra affaticamento e depressione nella SM³⁴. Le strutture neuroanatomiche sovra citate costituiscono anche parte della via per la conduzione del segnale dolorifico³⁵. Più nel dettaglio l'amigdala e la corteccia prefrontale mediana il rapporto tra attività cognitiva ed emozioni. Un'alterazione funzionale della stessa può alterare processi attentivi, memonici e percettivi, alterando la percezione del dolore stesso³⁶. L'OMTh agendo sia a livello dell'interocezione²¹ che sui processi di plasticità corticale³⁷ e sull'attivazione del sistema endocannabinoide¹⁸, sembra essere una terapia candidata per il trattamento del dolore, e della fatica psicofisica. Alla luce di queste conoscenze si può ipotizzare che questi fattori siano intervenuti nella riduzione del dolore. Anche se la diminuzione alla NPS non risulta essere significativa si può osservare l'andamento opposto del dolore tra i due gruppi. Per quanto concerne i livelli d'ansia non si sono notati miglioramenti significativi tra i due gruppi analizzati. L'andamento al BAI test sembra in contrasto coi risultati di Cordano³⁸, e di studi simili¹⁶, anche se il design dei quest'ultimi non prevedeva il gruppo placebo.

LIMITI

Nella somministrazione del NPS, si è utilizzato solo il primo item. Per tanto i risultati non possono essere rappresentativi del dolore neuropatico. Per quanto concerne la somministrazione del questionario MFIS occorre sottolineare che il test utilizzato è stato una traduzione in italiano non validata del testo originale. Pertanto, i risultati ottenuti non possono essere considerati attendibili rispetto al parametro di fatica indagato dalle forme validate. Il questionario BAI, a posteriori, non è risultato essere lo strumento corretto, in quanto alcuni items indagano situazioni che potrebbero essere sovrapponibili alla sintomatologia della SM (es. tremore, vertigini). Nei risultati ottenuti riguardo la qualità di vita e affaticabilità si ha una difficile interpretazione, in quanto un soggetto controllo riporta variazioni estreme rappresentando un fattore di distorsione importante considerata la numerosità campionaria. Il numero esiguo del campione rappresenta un limite sia per l'interpretazione dei risultati, sia per la

generalizzabilità degli stessi. Seppur non sia stato somministrato alcun questionario specifico per indagare i possibili effetti collaterali, non è stato riportato, dai partecipanti, nessun effetto avverso. Per quanto riguarda, invece, la formazione del gruppo placebo si ha la difficoltà nell'aver un modello di riferimento²⁰. Oltre all'eterogeneità dei trattamenti definiti come sham, vi è il rischio che l'operatore assuma atteggiamenti differenti a discapito dei gruppi. Questa problematicità aumenta se l'operatore è a conoscenza del fine della sperimentazione o è egli stesso il ricercatore che ha posto il quesito di ricerca³⁹. Altro aspetto critico è l'utilizzo di svariate tecniche non ancora indagate adeguatamente in ambito di ricerca. Il loro uso può portare a una sotto o sovrastima riguardo l'efficacia delle singole tecniche in rapporto all'esito del trattamento. Così facendo, il rischio è di includere tecniche di per sé non efficaci in un trattamento nel complesso risolutivo, e viceversa. Anche se nel progetto di ricerca si è cercato di attenersi a definizioni e concetti osteopatici ben definiti, la terminologia e la teoria osteopatica rimangono in largo modo imprecise e vaghe⁴⁰, compresa la definizione di disfunzione somatica⁴¹. Queste carenze comportano ulteriori complicanze in un approccio che mira ad essere basato su evidenze. In futuro, risulterà cruciale una definizione comune sul costruito, e la comprensione dei processi che relazionino la disfunzione somatica alla salute⁴².

CONCLUSIONI

Nei futuri studi sarà necessario considerare e modificare le procedure che possono comportare bias nell'interpretazione dei risultati. I dati ricavati dalle misurazioni mostrano che non vi è differenza significativa nelle variazioni dei parametri di spasticità muscolare, mobilità di arti e grado di disabilità. Miglioramenti significativi sono stati registrati riguardo i parametri di fatica e qualità di vita. La diminuzione dei livelli di dolore e l'aumento dei valori d'ansia non sono risultati significativi. In ogni condizione esaminata il trattamento OMTh non è risultato avere effetti avversi. Ulteriori studi sono necessari per la verifica dei risultati ottenuti.

LISTA ACRONIMI

25FW: Twenty five Foot-Walk Test
9HP: Nine Hole Peg Test
AAII: Arti Inferiori
AASS: Arti Superiori
BAI: Beck Anxiety Inventory
BLT: Balanced Ligamentous Tension
BMT: Balanced Membranous Tension
DS: Disfunzione Somatica
EDSS: Expanded Disability Status Scale
GC: Gruppo Controllo
GS: Gruppo Sperimentale
IEMO: Istituto Europeo per la Medicina Osteopatica
MFIS: Modified Fatigue Impact Scale
MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale-29
NPS: Neuropathic Pain Scale
OMTh: Osteopathic Manipulative Treatment
PNEI: Psycho Neuro Endocrino Immunology
SM: Sclerosi Multipla
SNA: Sinstema Nervoso Autonomo
TART: Texture-Assimetry-Restriction-Tenderness

Approvazione etica

L'approfondimento citato è stato approvato nel metodo e nel merito dal Dipartimento Tesi dell'Istituto Europeo per la Medicina Osteopatica (IEMO) in Aprile 2020, nell'ambito delle specifiche attività pedagogiche della verifica di efficacia. Lo stesso è stato conseguentemente convalidato dalla Direzione dell'Istituto formalmente autorizzato all'insegnamento sotto controllo internazionale della Medicina Osteopatica da parte delle Autorità nazionali competenti.

Authorship credit

Tutti gli autori hanno fornito contributi sostanziali all'ideazione e progettazione. GV e GR hanno curato l'acquisizione dei dati. GV ha effettuato le analisi e l'interpretazione dei dati, ha redatto l'articolo e lo ha revisionato criticamente per importanti contenuti intellettuali. Tutti gli autori hanno dato l'approvazione definitiva alla versione dell'articolo da pubblicare. Tutti gli autori accettano di essere responsabili sugli aspetti del lavoro nel garantire accuratezza e integrità di qualsiasi parte del lavoro.

Conflitti di interesse autore: Nessuno dichiarato

Fonti di finanziamento: Nessuna

APPENDICE TABELLE

TABELLA 1. Criteri di Inclusion e Esclusione

TABELLA 2. Outcome Primari: Spasticità, deambulazione, mobilità arti superiori

TABELLA 3. Outcome Secondari: Dolore, affaticabilità e impatto SM su quotidianità

TABELLA 4. Disfunzioni Somatiche

TABELLA 1. Criteri di Inclusione ed Esclusione

Criteri di Inclusione

-Diagnosi di sclerosi multipla recidivante/remittente (RR) o secondariamente progressiva (SP) secondo i criteri di Mc Donald

-Età compresa tra i 18 e i 70 anni

-Valore scala Expanded Disability Status Scale compreso tra 2.5 e 5.5.

-Interessamento dell'apparato motorio e/o sensitivo con presenza di spasticità e/o dolore rilevante all'esame neurologico

Criteri di Esclusione

-Ricadute o peggioramenti clinici neurologici nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio

-Variazioni nei parametri nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio

-Inizio o variazione nella terapia farmacologica (steroidica, immunomodulante, antidolorifica, antispastica) nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio

-Presenza di patologie cardiache aritmiche

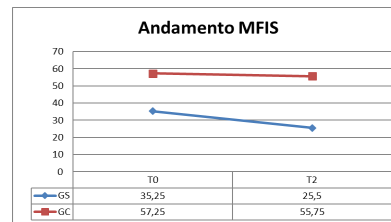
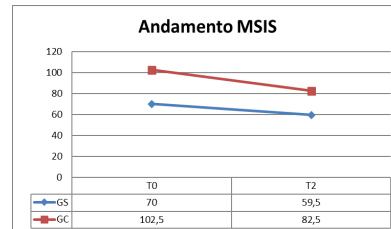
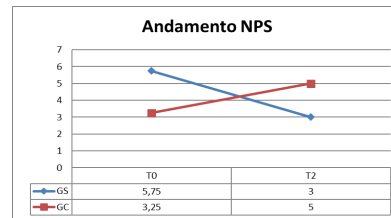
-Terapia farmacologica ipotensiva e antiaritmica (β-bloccanti)

-Patologie ortopediche e/o neurologiche insorte nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio

-Pazienti inabili a fornire un valido consenso informato alla partecipazione dello studio

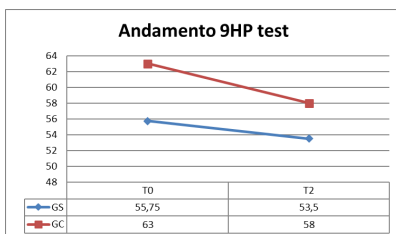
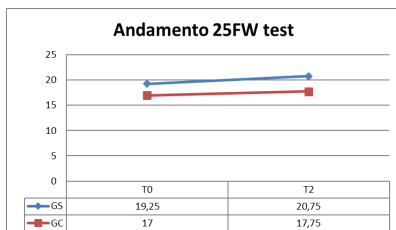
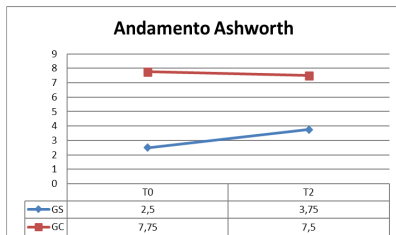
Recidivante Remittente (RR); Secondariamente Progressiva (SP)

TABELLA 3. Outcome Secondari



Dolore - Neuropathic Pain Scale (NPS); Impatto SM su quotidianità - Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS); Affaticabilità - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

TABELLA 2. Outcome Primari



Spasticità - (Ashworth Scale); Deambulazione - Twenty five Foot-Walk Test (25FW); Mobilità arti superiori - Nine Hole Peg Test (9HP)

TABELLA 4. Disfunzioni Somatiche

CAMPIONE (%)	GS (%)	GC (%)
Colonna (45) Cervicale (18) Dorsale (18) Lombare (6) Sacro-Iliaca (3)	Colonna (75) Cervicale (35) Dorsale (30) Lombare (5) Sacro-Iliaca (5)	Colonna (15) Cervicale (0) Dorsale (10) Lombare (5) Sacro-Iliaca (0)
Addome 35% Ipocondrio dx (15) Ipocondrio sx (3) Epigastrio (2) Mesogastrio (5) Ipogastrio (5) Fossa iliaca dx (5)	Addome 20% Ipocondrio dx (0) Ipocondrio sx (0) Epigastrio (0) Mesogastrio (5) Ipogastrio (10) Fossa iliaca dx (5)	Addome 50% Ipocondrio dx (30) Ipocondrio sx (5) Epigastrio (5) Mesogastrio (5) Ipogastrio (0) Fossa iliaca dx (5)
Cranio (20) Compressione (13) SBR (7)	Cranio (5) Compressione (5) SBR (0)	Cranio (35) Compressione (20) SBR (15)

GS= Gruppo Sperimentale; GC= Gruppo Controllo; SBR= Side-Bending-Rotation

BIBLIOGRAFIA

- [1] Murray T. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Bmj. 2014; 332(7540):525-27.
- [2] Loeb C, Favale E. Neurologia. Roma: Universo; 2003, pp. 1111-32.
- [3] Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et. al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2004; 13(62):60.
- [4] Sospendra M, Roland M. Immunology of multiple sclerosis. Annual Rev. Immunol. 2005; 23:683-747.
- [5] Kasper LD, Fauci SA, Braunwald E, Hauser SL, Jameson LJ, Longo LD. Harrison principi di medicina interna. Milano: Mc Graw Hill; 2005, pp. 2783-92.

- [6] Gilchrist AC, Francis HC. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res.* 1994; 38(3):193-201.
- [7] Colombo B, Comi G. La gestione del paziente con sclerosi multipla: la fatica e il dolore. *Neurol Sci.* 2004; 25:443-9.
- [8] Yadav V, Bever C, Bowen J, et.al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014; 82(12):1083-92.
- [9] Sternberg Z. Autonomic dysfunction: a unifying multiple sclerosis theory, linking chronic cerebrospinal venous insufficiency, vitamin D3, and epstein-barr virus. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(2):250-9.
- [10] Adamec I, Ozretić D, Habek M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2013; 115:73-8.
- [11] Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol.* 2004; 251(3):261-8.
- [12] Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29(2):309-20.
- [13] Shi X, Rehrer S, Prajapati P, Stoll ST. Effect of cranial osteopathic manipulative medicine on cerebral tissue oxygenation. *J Am Osteopath Assoc.* 2011; 111(12):660.
- [14] Ruffini N, D'Alessandro G, Mariani N, Pollastrelli A, Cardinali L, Cerritelli F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front Neurosci.* 2015; 9:272.
- [15] Henely CE, Ivins D, Mills M, Wen FK, Benjamin BA. Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study. *Osteopath Med Prim Care.* 2006; 2(1):7.
- [16] Porcari B, Russo M, Naro A, La Via C, Pullia M, Accorinti M, et.al. Effects of osteopathic manipulative treatment on patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Complement Ther Med.* 2019; 43:154-6.
- [17] Licciardone JC, Kearns CM. Somatic dysfunction and its association with chronic low back pain, back-specific functioning, and general health: results from the osteopathic trial. *J Am Osteopath Assoc.* 2012; 112(7):42.
- [18] McPartland JM, Giuffrida A, King J, Skinner E. Cannabimimetic effects of osteopathic manipulative treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 2005; 105(6):283.
- [19] Chila AG, Contigliani R, Marasco ML, Esposito S, Roma P, Tomasi, G. *Fondamenti di medicina osteopatica.* Rozzano (MI): Casa Editrice Ambrosiana; 2015.
- [20] Cerritelli F, Verzella M, Cicchitti L, D'Alessandro G, Vanacore N. The paradox of sham therapy and placebo effect in osteopathy: a systematic review. *Medicine.* 2016; 95(35):35.
- [21] Cerritelli F, Chiacchiaretta P, Gambi F, et.al. Effect of manual approaches with osteopathic modality on brain correlates of interoception: an fMRI study. *Sci Rep.* 2020; 10(1):1-12.
- [22] Stoll S, Nieves C, Tabby DS, Schwartzman R. Use of therapies other than disease-modifying agents, including complementary and alternative medicine, by patients with multiple sclerosis: a survey study. *J Am Osteopath Assoc.* 2012; 112:22-8.
- [23] Duncan B, McDonough-Means S, Worden K, Schnyer R, Andrews JJ, Meaney J. Effectiveness of osteopathy in the cranial field and myofascial release versus acupuncture as complementary treatment for children with spastic cerebral palsy: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc.* 2008; 108(10):559-70.
- [24] Yates HA, Vardy TC, Kuchera ML, Ripley BD, Jane C, Johnson MA. Effects of osteopathic manipulative treatment and concentric and eccentric maximal-effort exercise on women with multiple sclerosis: A pilot study. *J Am Osteopath Assoc.* 2002; 102(5):267-75.
- [25] Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(2):217-16.
- [26] Shu Q, Wang H, Listscher D, et.al. Acupuncture and moxibustion have different effects on fatigue by regulating the autonomic nervous system: a pilot controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2016; 6:37846.
- [27] Landay AL, Lennette ET, Jessop C, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991; 338(8769):707-12.
- [28] Walkowski S, Singh M, Puertas J, Pate M, Goodrum K, Benencia F. Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS One.* 2014; 9(3):e90132.
- [29] Gandevia SC. Some central and peripheral factors affecting human motoneuronal output in neuromuscular fatigue. *Sports Med.* 1992; 13: 93-8.
- [30] Capone F, Collorone S, Cortese R, Di Lazzaro V, Moccia M. *Mult Scler. Multiple Sclerosis Journal,* 2020; 26(1):6-16.
- [31] Bertoli M, Tecchio F. Fatigue in multiple sclerosis: Does the functional or structural damage prevail? *Mult Scler.* 2020; 26(14):1809-1815.
- [32] Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain – a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014; 5:264.
- [33] Tamburella F, Piras F, Piras F, Spanò B, Tramontano M, Gili T. Cerebral perfusion changes after osteopathic manipulative treatment: a randomized manual placebo-controlled trial. *Front Physiol.* 2019; 10:403.
- [34] Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, et.al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to

clinical parameters. *Mult Scler.* 2002; 8(6):523–26.

- [35] Pelletier R, Bourbonnais D, Higgins J. Nociception, pain, neuroplasticity and the practice of osteopathic manipulative medicine. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 2017; 27:34-44.
- [36] Ji G, Sun H, Fu Y, et.al. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J Neurosci.* 2010; 30(15):5451-64.
- [37] Ponzo V, Cinnera AM, Mommo F, Caltagirone C, Koch G, Tramontano M. Osteopathic Manipulative Therapy Potentiates Motor Cortical Plasticity. *J Am Osteopath Assoc.* 2018; 118(6):396-402.
- [38] Cordano C, Armezzani A, Veroni J, et.al. Osteopathic manipulative therapy and multiple sclerosis: a proof-of-concept study. *J Am Osteopath Assoc.* 2018; 118(8):531-36.
- [39] Cook C, Sheets C. Clinical equipoise and personal equipoise: two necessary ingredients for reducing bias in manual therapy trials *J Man Manip Ther.* 2011; 19:55-7.
- [40] Esteves JE, Zagarra-Parodi R, Van Dun P, Cerritelli F, Vaucher P. Models and theoretical frameworks for osteopathic care – a critical view and call for updates and research. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 2020; 35:1-4.
- [41] Bergna A, Vismara L, Parravicini G, Dal Farra F. A new perspective for somatic dysfunction in osteopathy: the variability model. *J Bodyw Mov Ther.* 2020; 24(3):181-89.
- [42] Moran R. Somatic dysfunction-conceptually fascinating, but does it help us address health needs?. *Int Jour of Osteopathic Medicine*, 2016; 22:1-2.