

Riabilitazione ospedaliera della persona con sclerosi multipla: evidenze e vantaggi

Marco Rovaris

Unità Operativa Riabilitazione Neuromotoria

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

Per riabilitazione si intende “*un processo che ha lo scopo di aiutare la persona a raggiungere e mantenere il massimo potenziale di capacità fisiche, psicologiche e sociali e della qualità della vita in relazione alle menomazioni presenti, all'ambiente in cui vive e alle inclinazioni e obiettivi personali*”⁽¹⁾. In quest'ottica, la riabilitazione della persona con sclerosi multipla (SM) può mirare alla riduzione dell'impatto della patologia su almeno tre diversi ambiti:

- a) sul deficit di strutture o funzioni corporee (ad esempio, i deficit stenici o sensoriali);
- b) su abilità di primaria importanza quali il cammino, la manualità e le capacità cognitive;
- c) sull'indipendenza nelle attività della vita quotidiana anche attraverso l'adattamento dell'ambiente fisico e sociale.

Anche per la persona con SM le proposte terapeutiche devono soddisfare alcuni prerequisiti definiti come

capisaldi della riabilitazione neurológica⁽²⁾: la specificità, ovvero la definizione di un trattamento non generico ma mirato al deficit funzionale che si intende riabilitare; il carico di lavoro, ovvero la possibilità di fornire un numero di sedute adeguato per portare un miglioramento significativo; l'intensità e la difficoltà delle attività proposte, in grado di stimolare al meglio il processo di riapprendimento e recupero.

Esistono numerose evidenze sull'efficacia dell'intervento riabilitativo nella persona con SM^(3,4), che dimostrano un effetto positivo su disfunzioni e abilità tra cui la faticabilità, il disequilibrio ed il cammino; la riabilitazione può avere un impatto favorevole anche sulla capacità di svolgere attività della vita quotidiana ed è associata ad un significativo miglioramento di indicatori di qualità di vita. Non esiste, tuttavia, un consenso sulla *best practice* riabilitativa per la cura della persona con SM e l'entità dei suoi effetti positivi è talvolta trascurabile e non duratura.

Queste considerazioni sottolineano la necessità di un'accurata valutazione e di un'oculata scelta delle proposte terapeutiche per assicurare che il trattamento sia personalizzato per ogni paziente con SM e possa avere una “intensità” sia qualitativa (tipologia di interventi), sia quantitativa (frequenza e durata) sufficiente a determinare effetti clinicamente rilevanti⁽⁵⁾.

Tra le variabili determinanti dell'intervento riabilitativo, un ruolo di primo piano è ricoperto dal cosiddetto *setting*, ossia dal contesto (ambiente) dove la riabilitazione stessa viene effettuata. I *setting* principali sono quello domiciliare, ambulatoriale (territoriale o ospedaliero, semplice o complesso) e quello di ricovero. A *setting* diversi corrispondono innanzitutto diversi livelli di complessità. Tradizionalmente, il *setting* domiciliare è offerto a soggetti anziani, gravemente disabili o con difficoltà di raggiungimento delle strutture sul territorio, quando gli obiettivi si limitano

a un mantenimento di funzioni già compromesse o alla prevenzione di complicanze secondarie alla malattia. La gestione “tradizionale” della riabilitazione (legata alla presenza di un operatore) limita fortemente le scelte e la varietà di interventi erogabili a domicilio, ma garantisce una continuità e il presidio di cronicità sul territorio. La disponibilità di ambienti e attrezzature idonee rende il *setting* ambulatoriale più adatto alla gestione di programmi multidisciplinari, ma il paziente deve organizzare la propria mobilità da e verso la struttura con mezzi di trasporto adeguati alla sua condizione e alla distanza da coprire, il che può essere limitante e in qualche modo penalizzante per pazienti affetti da SM, nei quali l'affaticabilità è un problema frequente. Esiste inoltre una differenza “qualitativa” tra la riabilitazione ambulatoriale gestita in Centri puramente territoriali e quella gestita in Centri ospedalieri, dato che questi ultimi possono più facilmente proporre al paziente interventi coordinati in ambiti diversi (riabilitazione motoria, logopedia, terapia occupazionale, etc.), eventualmente in regime di degenza diurna (*Day Hospital*). La complessità più elevata è garantita dal *setting* ospedaliero in regime di ricovero ordinario, associato ad una residenzialità e ad un'assistenza medico-infermieristica strutturata per la gestione di pazienti complessi o in fase post-acuta di malattia, tipicamente quelli affetti da *stroke*. Il *setting* ospedaliero possiede tutti i requisiti per garantire una reale multidisciplinarietà ed una intensità di intervento riabilitativo erogate nel breve periodo, per cui il ricovero deve porsi un obiettivo, condiviso con paziente e *caregiver*, il cui



raggiungimento sia ipotizzabile entro una “soglia” di degenza, che per la SM è pari a 60 giorni, salvo imprevisti. La soglia di degenza è un limite gestionale che regola la valorizzazione del ricovero stesso, calcolata in base alle giornate di degenza effettiva. Da queste premesse risulta già evidente come il *setting* ospedaliero abbia criteri di appropriatezza e priorità di accesso che dipendono dalla gravità clinica, dalla complessità dell'intervento atteso, ma anche dalla modificabilità a breve termine (in senso migliorativo) del potenziale funzionale del paziente, quest'ultima, come vedremo, non necessariamente e non esclusivamente sul piano motorio.

La scelta del *setting* riabilitativo adatto a un paziente con SM dipende innanzitutto dal progetto e dal programma (contenuti ed obiettivi), ma può essere limitata anche da condizioni di offerta sul territorio, da problemi di accessibilità e, nel caso dell'Italia, da diversa regolamentazione a livello regionale. Un recente studio promosso dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) ⁽⁶⁾

ha cercato di analizzare la situazione italiana per quanto riguarda l'utilizzo dei servizi di riabilitazione attraverso la raccolta di questionari distribuiti a circa 1.700 pazienti tra il 2011 e il 2013. Di questi, più del 50% non aveva avuto accesso a prestazioni riabilitative negli ultimi 3 mesi, specialmente tra coloro con bassa disabilità (punteggio EDSS tra 0 e 3). L'analisi di variabili socio-demografiche raccolte dai partecipanti rivela che l'accesso alla riabilitazione era significativamente più frequente in chi risiedeva nelle regioni del Nord ed aveva un decorso progressivo di malattia. Tra i possibili *setting* di erogazione, la maggior parte dei pazienti trattati (circa il 60%) aveva beneficiato di riabilitazione ambulatoriale, circa il 30% di riabilitazione domiciliare e meno del 15% di trattamenti in regime di ricovero. Quest'ultimo *setting*, tuttavia, era associato al maggior grado di complessità e alla maggior frequenza di erogazione di trattamenti che andassero oltre la fisioterapia, come la terapia occupazionale, la logopedia, la riabilitazione di disturbi sfinterici

e cognitivi o la rivalutazione di ausili, tutti presenti con frequenze almeno tre volte più elevate di quelle riportate per i percorsi ambulatoriali e domiciliari. Pur con i limiti di un'indagine retrospettiva ed osservazionale, questo studio conferma, a mio parere, che il *setting* ospedaliero è garanzia di multidisciplinarietà, pur non fornendo elementi per giudicare l'appropriatezza degli interventi e la loro adeguatezza agli standard di qualità raccomandati dalle linee guida.

Da queste premesse, è evidente che la scelta del *setting* ospedaliero nella riabilitazione della persona con SM può essere limitata non solo dall'appropriatezza, ma anche da problemi dovuti ai costi elevati e alle priorità di accesso che altre patologie acute e subacute hanno. Per tutelarne la specificità e i vantaggi occorre quindi, a mio parere, basarsi su presupposti sia normativi che di evidenza. Una valutazione di questo tipo aiuta ad identificare la tipologia di pazienti con SM che può e potrà beneficiarne al meglio, nell'ottica sia di ottimizzare l'utilizzo delle risorse a disposizione, sia di evitare sperequazioni e disparità di trattamento. Per quanto riguarda l'Italia, l'accesso ai diversi *setting* di cure riabilitative è regolato da linee guida formulate per la prima volta nel 1998, oggetto di revisione nel 2011 e recentemente dettagliate nel contesto di un documento rilasciato dal Ministero della Salute ("Linee di indirizzo per l'individuazione di percorsi appropriati nella rete di riabilitazione"), che è ancora all'esame delle singole regioni per definirne le modalità attuative. In estrema sintesi, il documento individua, nell'ambito degli interventi ospedalieri di riabilitazione, almeno tre livelli di in-

tensità assistenziale in relazione al momento di sviluppo della disabilità (evento indice), all'intensità e complessità delle attività sanitarie riabilitative e alla quantità e qualità delle risorse assorbite. Sembra quindi configurarsi, per il futuro, la necessità di giustificare l'appropriatezza di ricoveri riabilitativi in base ad indicatori di significativa restrizione dell'attività del paziente (per la scala di Barthel è proposta una soglia di 60 o meno, ma si fa riferimento alla possibilità di utilizzare altre scale validate e anche sistemi come l'ICF – *International Classification of Functioning*) e presenza di evento acuto determinante ricovero ospedaliero. Tuttavia, per quanto riguarda quest'ultimo requisito, il documento definisce possibili eccezioni nel caso di patologie croniche invalidanti (come appunto la SM), per le quali si ammette che la riabilitazione della disabilità possa anche essersi verificata a domicilio o che sussistano situazioni invalidanti di recente insorgenza che possano essere prese in carico direttamente da un reparto riabilitativo senza un ricovero in reparto per acuti.

La normativa vigente in Italia sembra, quindi, confermare che i capisaldi di un ricovero riabilitativo ospedaliero siano modificabilità (ossia presenza di un recente cambiamento del quadro funzionale in senso peggiorativo), gravità e complessità assistenziale, a garanzia di un utilizzo appropriato delle risorse di intervento multidisciplinari che il ricovero stesso può garantire. Nel caso della SM, esiste anche un'evidenza scientifica a supporto di questa scelta di *setting*, pur essendo limitata a pochi articoli pubblicati *in extenso* ⁽⁷⁻¹²⁾ (Tab. 1). Alcuni di questi studi ^(7,9,11) sono stati condot-

ti in altri Paesi europei, ma ben tre lavori ^(8, 10, 12) sono il frutto di ricerche portate a termine in Italia e sono quindi ancora più utili per un'analisi contestualizzata del problema. Tra i contributi europei, degno di nota è lo studio di Boesen *et al.* ⁽¹¹⁾, condotto su oltre 400 pazienti con SM in due ospedali danesi, con un disegno randomizzato controllato (ricovero riabilitativo *vs.* lista d'attesa) che prevedeva un *follow-up* a 6 mesi. Pur tenendo presenti le differenze di gestione rispetto al sistema italiano (ricoveri con una durata massima di 4 settimane, ma con una media di 3,5 ore al giorno di attività riabilitative multidisciplinari distribuite nei primi 5 giorni della settimana, possibilità per il paziente di trascorrere il weekend a casa), lo studio è importante nel dimostrare che la riabilitazione multidisciplinare in regime di ricovero è efficace nel migliorare la qualità di vita di pazienti con SM fino a 6 mesi dopo il ricovero stesso. L'effetto su altri indicatori funzionali, come le scale FAMS (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*) e MSIS-29 (*Multiple Sclerosis Impact Scale-29*), non raggiunge significatività statistica ma presenta un *trend* a favore del trattamento. I tre studi italiani ^(8, 10, 12) sono concordi nel dimostrare un effetto positivo della riabilitazione ospedaliera su *outcome* funzionali (scala di Barthel e scala FIM – *Functional Independence Measure*) e anche su indicatori di disabilità locomotoria (*Rivermead Mobility Index* – RMI - ma anche EDSS). Nessuno di essi ha un gruppo di controllo non trattato, né prevede una valutazione di *follow-up* dopo il ricovero, ma tutti si sono posti l'obiettivo di identificare possibili predittori di risposta analizzando il profilo clinico dei pazienti

PAESE DI SVOLGIMENTO DELLO STUDIO (REFERENZA)	DISEGNO DELLO STUDIO	SOGGETTI PARTECIPANTI	TIPOLOGIA DELL'INTERVENTO	DURATA MEDIA DELL'INTERVENTO	MISURE DI EFFICACIA	TEMPISTICA DI VALUTAZIONE	RISULTATI	FATTORI PREDITTIVI DI EFFICACIA
Australia ⁽⁷⁾	Randomizzato controllato (vs. lista d'attesa)	49 trattati, 52 controlli	Multidisciplinare in regime di degenza (5 giorni la settimana; n=25) o ambulatoriale (n=24)	34 giorni	FIM, MSIS-29, GHQ	Basale, 12 mesi	Effetto significativo su FIM globale e motoria e su percentuale dei soggetti migliorati	Non valutati
Italia ⁽⁸⁾	Longitudinale	200	Multidisciplinare in regime di degenza ordinaria	63 giorni	BI, RMI	Basale, fine ricovero	Miglioramento significativo in entrambe le scale	EDSS basale <70
Austria ⁽⁹⁾	Randomizzato controllato (vs. lista d'attesa)	10 trattati, 9 controlli	Multidisciplinare in regime di degenza	Non specificata	TWT, 9HPT, FAMS, EDSS, RMI, BBS	Basale, 3 mesi	Effetto significativo su velocità di cammino, TWT 50 metri e 6 minuti	Non valutati
Italia ⁽¹⁰⁾	Longitudinale	212	Multidisciplinare in regime di degenza ordinaria	40 sessioni motorie, tempo di ricovero fra 3 e 7 settimane	FIM motoria, EDSS	Basale, fine ricovero	Miglioramento significativo in entrambe le scale; miglioramento FIM e/o EDSS nel 75% dei soggetti	SM-RR, minor durata di malattia, minor punteggio FIM e maggior EDSS basale, minor punteggio SF cerebellare
Danimarca ⁽¹¹⁾	Pragmatico randomizzato controllato (vs. lista d'attesa)	214 trattati, 213 controlli	Multidisciplinare in regime di degenza (5 giorni la settimana)	19 giorni	FAMS, MSIS-29, EQ-5D-5L, 15D	Basale, fine ricovero, follow-up a 2 mesi e 6 mesi	Effetto significativo su MSIS-29 (items psicologici) e 15D (qualità della vita) (valutazione a 6 mesi)	Non valutati
Italia ⁽¹²⁾	Longitudinale retrospettivo	655	Multidisciplinare in regime di degenza ordinaria	36 giorni	BI, EDSS, NRS dolore	Basale, fine ricovero	Miglioramento significativo di BI/EDSS/NRS nel 65/22/89% dei soggetti, rispettivamente; miglioramento di BI o di EDSS nel 68% dei soggetti	Minor durata di malattia, minor punteggio EDSS basale e sostegno psicologico (BI); SM-RR, minor durata di malattia, sesso femminile e ricovero più lungo (EDSS)

Abbreviazioni: **FIM** = Functional Independence Measure; **MSIS-29** = Multiple Sclerosis Impact Scale; **GHQ** = General Health Questionnaire; **BI** = Barthel Index; **RMI** = Rivermead Mobility Index; **EDSS** = Expanded Disability Status Scale; **TWT** = Time Walking Test; **9HPT** = 9-Hole Peg Test; **FAMS** = Functional Assessment In Multiple Sclerosis; **RR** = Recidivante-Remittente; **SF** = Sistema Funzionale; **EQ-5D-5L** = EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; **15-D** = Quindici dimensioni (scala di qualità di vita); **NRS** = Numerical Rating Scale.

Tabella 1. Principali studi sull'efficacia della riabilitazione ospedaliera nella sclerosi multipla.

trattati. Grasso *et al.* ⁽⁸⁾, studiando un campione di 200 pazienti ricoverati per riabilitazione, concludono che l'efficacia dell'intervento riabilitativo sia sulla Barthel, sia sulla RMI è significativamente maggiore in quelli con disabilità lieve o moderata (EDSS tra 2 e 6.5) che in quelli con disabilità severa (EDSS tra 7.0 e 8.5) all'inizio del ricovero; come atteso, anche la durata del ricovero è significativamente più breve nei primi due gruppi rispetto al terzo (con valori medi di 52, 59 e 67 giorni, rispettivamente). Nello studio di Liberatore *et al.* ⁽¹⁰⁾, circa il 75% dei pazienti ricoverati per un periodo variabile tra 3 e 7 settimane mostra alla dimissione un miglioramento significativo negli *outcome* motori della scala FIM o nel punteggio EDSS; l'analisi dei predittori di risposta identifica un decorso recidivante-remittente della SM, una maggiore compromissione funzionale all'ingresso, una più breve durata di malattia e una minore disfunzione dell'equilibrio come caratteristiche significativamente associate ad una più elevata probabilità di successo dell'intervento riabilitativo.

Il nostro gruppo di ricerca ⁽¹²⁾ ha recentemente pubblicato i risultati dell'analisi retrospettiva di una popolazione di ben 655 pazienti con SM ricoverati in regime di riabilitazione intensiva con un programma individualizzato di intervento multidisciplinare che poteva includere fisioterapia, riabilitazione cognitiva, logopedia, terapia occupazionale, terapia fisica e *counseling* psicologico, oltre a valutazioni specialistiche come quella urologica e respiratoria. Dopo un ricovero della durata media di 36 giorni, abbiamo riscontrato un miglioramento significativo della scala di Barthel nel 65% dei

pazienti e del punteggio EDSS nel 22% dei casi. Nell'ambito della rilevazione *standard* del dolore, effettuata con scala numerica soggettiva (NRS) all'ingresso e alla dimissione, a fronte di un'elevata percentuale (80%) di soggetti che lamentavano sintomatologia dolorosa, una riduzione della stessa era osservata nell'89% dei casi alla dimissione.

La quasi totalità (98%) dei nostri pazienti proveniva da domicilio, così come quella dello studio di Grasso *et al.* ⁽⁸⁾, e la loro disabilità media all'ingresso era di entità grave-moderata, soprattutto da un punto di vista locomotorio (EDSS pari a 6.5, Barthel pari a 55). L'analisi dei predittori di risposta ha dato i seguenti risultati: per il miglioramento della Barthel, i fattori associati ad un'aumentata probabilità erano minore durata di malattia, minore punteggio EDSS all'ingresso e percorso di sostegno psicologico durante il ricovero; per una diminuzione del punteggio EDSS, la probabilità era maggiore per pazienti con minore durata di malattia, decorso recidivante-remittente della SM, sesso femminile e maggior durata del ricovero.

Gli studi pubblicati sembrano concordi nel mostrare che la riabilitazione in regime di ricovero è in grado di modificare favorevolmente (aumentare) il livello di autonomia di pazienti con SM e che l'effetto è evidente in una significativa proporzione di soggetti alla dimissione dal ricovero. Con l'eccezione dello studio di Boesen *et al.* ⁽¹¹⁾, manca però una rilevazione di *follow-up* che sia informativa sulla durata di questo effetto, auspicabile per un'adeguata valutazione del rapporto costo/benefici dell'intervento. Sembra, inoltre, che caratteristiche come

una minor durata di malattia ed un decorso recidivante-remittente della stessa, insieme ad un minor grado di disabilità neurologica (alla scala EDSS), siano associate ad una maggior probabilità di successo della riabilitazione.

Una prima spiegazione è che, in soggetti con queste caratteristiche, sia maggiore il potenziale di recupero legato ad una parziale preservazione del sistema nervoso e alla conseguente migliore neuroplasticità compensatoria, che sappiamo essere stimolata dalla riabilitazione ⁽¹³⁾. Non dobbiamo però dimenticare che una valutazione di risultato basata su *outcome* principalmente motori può essere insufficiente a dimostrare l'impatto positivo della riabilitazione sulle molteplici disfunzioni dei pazienti più compromessi ⁽¹⁴⁾, per i quali il miglioramento può riguardare ambiti quali ad esempio la manualità, i disturbi cognitivi e la gestione degli ausili, oltre che la percezione di qualità di vita. In quest'ottica, nuovi studi prospettici e controllati, in cui gli indicatori di risultato siano sia clinici (di tipo multidimensionale) ⁽¹⁴⁾, sia paraclinici (come la risonanza magnetica, soprattutto funzionale) ⁽¹³⁾, sono auspicabili per fornire ulteriori evidenze a supporto dell'intervento e della sua appropriatezza.

La riabilitazione multidisciplinare in regime di ricovero si propone, quindi, come un intervento di provata efficacia su parametri come la disabilità e il livello di qualità di vita nella cura del paziente affetto da SM. Pur presentando limiti di accessibilità ed appropriatezza prescrittiva (ancorché tuttora declinata con differenti accezioni a livello regionale) e costi più elevati di altri *setting*, la riabilitazione in regime di ricovero

deve rimanere parte delle opzioni per il paziente con SM, soprattutto quando sussistono condizioni di alta complessità dell'intervento e di maggiore fragilità del paziente.

Tra gli sviluppi futuri a supporto della complessità, andranno sempre più considerate modalità di intervento ad alta specializzazione tecnologica ⁽¹⁵⁾, come la riabilitazione robotica, l'utilizzo di realtà virtuale, in ambito sia motorio che cognitivo, e l'identificazione e prescrizione di ausili avanzati.

Nei pazienti più fragili, il *setting* di ricovero garantisce continuità e multidisciplinarietà "reale", oltre che la necessaria intensità di assistenza, senza dimenticare che, in caso di ricadute invalidanti o di gravi peggioramenti neurologici legati ad altri eventi indice, esso può favorire il recupero funzionale garantendo al tempo stesso il monitoraggio di situazioni di instabilità clinica.

Per una ottimale gestione delle risorse è auspicabile che la riabilitazione in regime di ricovero dei

pazienti con SM sia gestita in Centri ad alta specializzazione di riferimento all'interno della rete di cura della malattia. È infatti importante garantire alle persone con SM l'accesso a tutti i livelli di assistenza riabilitativa, qualora ne sussista l'indicazione, così come garantirne la continuità per lo stesso individuo, per non vanificare i risultati ottenuti con interventi di più elevata intensità, costi e complessità, come i ricoveri in regime di riabilitazione specialistica ■

Bibliografia

1. Kraft GH, Johnson KL, Yorkston K, et al. Setting the agenda for multiple sclerosis rehabilitation research. *Mult Scler.* 2008;14(9):1292-7.
2. Hornby TG, Straube DS, Kinnaird CR, et al. Importance of specificity, amount, and intensity of locomotor training to improve ambulatory function in patients poststroke. *Top Stroke Rehabil.* 2011;18(4):293-307.
3. Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2015;85(21):1896-903.
4. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(2):353-67.
5. Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2004;3(9):528-36.
6. Tacchino A, Brichetto G, Zaratin P, et al. Multiple sclerosis and rehabilitation: an overview of the different rehabilitation settings. *Neurol Sci.* 2017;38(12):2131-2138.
7. Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1230-5.
8. Grasso MG, Pace L, Troisi E, et al. Prognostic factors in multiple sclerosis rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45(1):47-51.
9. Salhofer-Polanyi S, Windt J, Sumper H, et al. Benefits of inpatient multidisciplinary rehabilitation in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2013;33(2):285-92.
10. Liberatore G, Clarelli F, Nuara A, et al. Predictors of effectiveness of multidisciplinary rehabilitation treatment on motor dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(7):862-70.
11. Boesen F, Nørgaard M, Trénel P, et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler.* 2018;24(3):340-9.
12. Groppo E, Signori A, Sormani MP, et al. Predictors of hospital-based multidisciplinary rehabilitation effects in persons with multiple sclerosis: a large-scale, single-centre study. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(2):2055217319843673.
13. Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler.* 2019;25(10):1348-62.
14. Barin L, Vaney C, Puhan MA, von Wyl V. Recommended outcome measures for inpatient rehabilitation of multiple sclerosis are not appropriate for the patients with substantially impaired mobility. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;22:108-14.
15. Feys P, Straudi S. Beyond therapists: Technology-aided physical MS rehabilitation delivery. *Mult Scler.* 2019;25(10):1387-93.