



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di *Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari*

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

INDIRIZZO: Neuroscienze

CICLO VENTOTTESIMO

TITOLO TESI

**FATTORI DETERMINANTI L'EFFICACIA DELLA TERAPIA ROBOTICA NEL
RECUPERO DELLA DEAMBULAZIONE NEI PAZIENTI CON ICTUS**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof.ssa Elena Pegoraro

Supervisore: Ch.mo Prof. Stefano Masiero

Dottorando: Giovanni Morone

...a Luca, Leonardo e Fulvia

...è più importante conoscere le persone che hanno quella malattia piuttosto che conoscere la malattia che le persone hanno. – *Hippocrate; Coo, 460 a.D.*–
Larissa, 377 a.D.

INDICE

RIASSUNTO

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Capitolo 1 **ICTUS CEREBRALE**

| | |
|----------------------------|----|
| 1.1 EPIDEMIOLOGIA | 14 |
| 1.2 TIPI E CAUSE DI ICTUS | 15 |
| 1.3 FATTORI DI RISCHIO | 18 |
| 1.4 GLI ESITI DELLO STROKE | 19 |

Capitolo 2 **LA DEAMBULAZIONE ED IL CONTROLLO MOTORIO**

| | |
|---|----|
| 2.1 IL CONTROLLO MOTORIO | 24 |
| 2.2 LA DEAMBULAZIONE NEL PAZIENTE CON ICTUS | 28 |

Capitolo 3 **LA RIABILITAZIONE POST ICTUS**

| | |
|--|----|
| 3.1 METODICHE RIABILITATIVE PER LA DEAMBULAZIONE | 34 |
| 3.3 NUOVE FRONTIERE NEL RECUPERO MOTORIO IN ESITI DI ICTUS | 37 |
| 3.4 RIABILITAZIONE CON PRESIDI ROBOTICI | |

Capitolo 4 **LA RIABILITAZIONE CON PRESIDI ROBOTICI: CONTROVERSIE E PROSPETTIVE FUTURE**

| | |
|---|----|
| 4.1 BASI TEORICHE DELLA RIABILITAZIONE ROBOTICA | 40 |
| 4.2 I PRESIDI ROBOTICI ED I DIVERSI APPROCCI | 41 |
| 4.3 CONTROVERSIE E PROSPETTIVE | 42 |
| 4.4 ETICA E NEUROROBOTICA | 43 |

Capitolo 5 **I FATTORI DETERMINANTI IL RECUPERO**

| | |
|----------------------------|----|
| 5.1 I FATTORI PROGNOSTICI | 46 |
| 5.2 GAIT TRAINER | 46 |
| 5.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO | 49 |
| 5.4 MATERIALI E METODI | 51 |

| | |
|--------------------------|----|
| 5.5 ANALISI STATISTICHE | 56 |
| 5.6 RISULTATI | 56 |
| 5.7 DISCUSSIONI | 62 |
| 5.8 CONCLUSIONI GENERALI | 63 |
| BIBLIOGRAFIA | 65 |

RIASSUNTO

L'ictus è la più importante causa di morbilità e disabilità a lungo termine e la terza causa di morte in Europa. I futuri cambiamenti demografici porteranno ad un aumento dell'incidenza e della prevalenza tanto da far pensare ad una vera e propria pandemia. I casi di ictus in Italia sono circa 200.000 ogni anno, di cui l'80% sono nuovi episodi e il 20% recidive. A seguito della fase acuta il paziente viene preso in carico da un team multidisciplinare con il fine di individuare le funzioni compromesse e le relative cure da adottare per ridurre la disabilità e migliorare la partecipazione del paziente alle attività di vita quotidiane. Tra i maggiori determinanti della disabilità post ictus vi è il recupero della deambulazione autonoma che rappresenta, infatti, lo scopo principale della riabilitazione neuromotoria. Ad oggi la fisioterapia convenzionale porta a risultati soddisfacenti ma è lunga e costosa. Circa la metà dei pazienti che ha avuto un primo ictus ha una mobilità possibile con la carrozzina dopo tre mesi di neuroriabilitazione. Vi è pertanto la necessità da un lato di migliorare l'efficacia della riabilitazione motoria e dall'altro di ridurre i costi. Nell'ultimo ventennio la neuroriabilitazione ha beneficiato di nuovi principi emersi da studi di neuroscienze, con tecniche di imaging funzionale, che hanno permesso di comprendere meglio la neuroplasticità dell'encefalo a seguito di una lesione cerebrale. È stato così sottolineato come l'intensità, la precocità e la compito-specificità dell'esercizio siano fondamentali per incrementare ed indirizzare positivamente il recupero dipendente dalla neuroplasticità. In questo senso i Robot per la riabilitazione nascono per aiutare i fisioterapisti a somministrare un training precoce ed intensivo in pazienti subacuti non deambulanti autonomamente. La rieducazione della deambulazione assistita da Robot in aggiunta alle tecniche convenzionali ha dimostrato di aumentare le possibilità di un ritorno alla deambulazione autonoma ma con risultati variabili da paziente a paziente. Dal momento che la tipologia di trattamento è impegnativa e costosa è indispensabile identificare la tipologia di paziente che ne possa beneficiare per ottimizzare le risorse economiche messe a disposizione dal welfare. Ad oggi non vi sono in letteratura studi sui fattori determinanti il recupero della deambulazione con terapia robotica per la deambulazione. Scopo della presente

tesi è quello di identificare i fattori determinanti il ritorno ad una deambulazione autonoma in pazienti con postumi di subacuto e trattati con terapia robotica. Nel primo capitolo vengono descritte le caratteristiche dell'ictus e le conseguenze. Il secondo capitolo analizza la deambulazione nel soggetto sano ed in quello affetto da ictus mentre nel terzo capitolo vengono revisionate le nuove metodiche riabilitative con un particolare focus su quelle tecnologiche e robotiche. Vengono messi in luce i principi di neuroscienze che ne sono alla base ed analizzati criticamente con indicazioni per il futuro. In particolare si evidenzia come sia necessario un coinvolgimento delle strutture superiori encefaliche seguendo un approccio di tipo top-down per meglio indirizzare e facilitare i processi di recupero neuroplasticità dipendenti. Si chiarisce inoltre il concetto di terapia robotica come strumento nelle mani del terapeuta e non come riabilitativa di per se. Nel quarto capitolo si descrive il protocollo di ricerca per l'identificazione dei fattori determinanti il recupero della deambulazione dopo terapia robotica con la discussione, la contestualizzazione dei risultati in base alle conoscenze scientifiche disponibili e le conclusioni. Nello studio di tipo randomizzato e controllato, in singolo cieco sono stati arruolati 100 pazienti con ictus subacuto non deambulanti. Lo studio è stato condotto seguendo le linee guida CONSORT sulla conduzione dei trial di efficacia non farmacologici. Il gruppo di trattamento ha eseguito 20 sedute di terapie 5 volte a settimane per 4 settimane di terapia robotica in aggiunta alla terapia standard mentre il gruppo di controllo ha effettuato 20 sedute di terapia della deambulazione con tecniche convenzionali in aggiunta alla terapia standard. La quantità di minuti di terapia era la stessa nei due gruppi. I risultati hanno evidenziato come i pazienti sottoposti alla terapia robotica avevano 6,5 volte in più la possibilità di ritornare ad una deambulazione autonoma. I fattori che influenzavano il recupero sono: il BI in ingresso (OR=8.428, p=0.001); il tipo di terapia, con il gruppo robotico che ha mostrato una probabilità di recupero sei volte maggiore rispetto all'altro gruppo (OR=6.541, p=0.001); il tempo intercorso tra l'evento acuto, l'inizio della riabilitazione (OR=3.768, p=0.018) e il controllo del tronco (OR=3.018, p=0.040). La stessa regressione è stata poi effettuata sul singolo gruppo di pazienti che hanno effettuato terapia robotica. L'unico fattore che rimane predittivo in questo caso è il controllo del tronco (TCT-score all'ingresso) con una probabilità di recupero quasi 7 volte maggiore in chi è in grado di controllare

il tronco (OR=6.9, CI95%=1.783-26.706, p=0.005). I fattori non significativi sull'intero campione restano non significativi nel solo gruppo di terapia robotica (età: p=0.676, lato affetto: p=0.426, tipo di ictus: p=0.620, sesso: p=0.466). Quindi fattori di vulnerabilità per la terapia convenzionale come età sesso, lato affetto e tipo di ictus non lo sono per la terapia robotica. In conclusione la terapia robotica è efficace nei pazienti con ictus in fase subacuta anche in pazienti più severi. Il controllo del tronco si è dimostrato predittivo di recupero della deambulazione autonoma. L'identificazione dei fattori di efficacia della terapia robotica è in linea con la medicina personalizzata, che da qualche anno affianca il principio della medicina basata sulle evidenze.

ABSTRACT

Stroke is considered the most important cause of morbidity and long term disability in Europe, and is the third leading cause of death. Demographic changes will lead to an increase in both incidence and prevalence suggesting it could actually be considered as a “pandemia”. The incidence of stroke in Italy is about 200,000 every year, of which 80% are new episodes and 20% recidives. Following the acute phase of stroke, the patient is cured and cared by a multidisciplinary team with the aim of identifying impaired functions, reducing disability affecting activities of daily living and improving patient's participation to social life. Among the major determinants of disability after stroke there is the impairment in walking, the recovery of which can be considered as the main purpose of the neuromotor rehabilitation. To date, the conventional physiotherapy results not completely satisfactory and is long and expensive. About half of the patients who had a first stroke has a mobility deficits that probably will lead them to be confined on wheelchair after three months of neurorehabilitation. There is therefore the need of improving the effectiveness of rehabilitation and on the other hand to reduce its costs. In the last two decades the neurorehabilitation has benefited of new principles emerging from neuroscience and through functional imaging techniques, that have allowed us to better understand the neuroplasticity of the brain. It has been stressed that intensity and task-specific exercises are essential as well as the earliness of the training. In this sense the robot for rehabilitation are born to help physiotherapists to give an early and intensive training in non-ambulatory sub-acute patients. Robotic assisted gait rehabilitation in addition to the conventional techniques has been shown to increase the chances of a return to autonomous ambulation but with wide outcomes ranging from patient to patient. Since the type of treatment is demanding and expensive it is essential to identify the type of patient who can benefit more from robotic therapy in order to optimize the economic resources available by the welfare. To date, there are no studies in the literature about the determinants recovery of ambulation with robotic therapy for ambulation. The purpose of this thesis is to identify the determinants of return to an autonomous walking in patients with stroke sequelae treated with robotic therapy. The first chapter describes the characteristics and consequences of

stroke. The second chapter analyzes the gait in healthy individuals and in that suffering a stroke while in the third chapter reviews new rehabilitation methods with a particular focus on those technological and robotic. The third chapter highlights the principles of neuroscience that underlie the new technological and robot based machine for physiotherapy with indications for the future. In particular it should be noted that it is necessary the involvement of the upper brain structures, in accordance to a top-down approach, for better targeting and facilitating the recovery processes dependent on neuroplasticity. It also clarifies the concept of robotic therapy as a tool in the hands of the therapist and not as rehabilitative per se. The fourth chapter describes the research protocol for the identification of the determinants of recovery after gait robotic therapy with the discussion, contextualization of the results based on the available scientific evidence and conclusions. The study was conducted as a randomized controlled, single-blind trial evaluating 100 patients with subacute stroke and not ambulant. The study was carried out following the CONSORT guidelines on the conduct of trials of non-pharmacological effectiveness. The treatment group has carried out 20 sessions of therapies, 5 times a week for 4 weeks of therapy robotics in addition to standard therapy while the control group has carried out 20 therapy of walking training sessions with conventional techniques in addition to standard therapy. The amount of therapy was the same in the two groups. The results showed that patients undergoing therapy robotics had 6.5 times more chances to return to an unaided walking. The key factors that influenced the recovery are: Barthel Index score at admission (OR = 8,428, $p = 0.001$); the type of therapy as above stated (OR = 6.541, $p = 0.001$); the time between onset of therapy and acute event (OR = 3.768, $p = 0.018$), and trunk control at admission (OR = 3.018, $p = 0.040$). The same regression was then performed on the single group of patients who received robotic therapy. The only factor that remains predictor in this case is the control of the trunk (TCT-score at the entrance) with a probability of recovery almost 7 times higher in those who are able to control the trunk (OR = 6.9, CI 95% = 1.783 -26,706, $p = 0.005$). Factors not statistically significant on the entire sample remained not significant in the group of robotic therapy (age: $p = 0.676$, affected side: $p = 0.426$, type of stroke: $p = 0.620$, sex: $p = 0.466$). In conclusion, the robotic therapy is effective in patients with stroke in the subacute phase even in the most severe patients, provided a trunk control has

been preserved for robotic group. The identification of the factors of effectiveness of robotic therapy is in line with personalized medicine, which from some years stands alongside the principle of evidence-based medicine.

INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale rappresenta la terza causa di morte nei paesi industrializzati ed è la prima causa di disabilità nei paesi occidentali. Tra i disturbi motori l'abilità più frequentemente compromessa è la deambulazione, che è il principale elemento che determina l'indipendenza nelle attività di vita quotidiana di una persona e la relativa qualità della vita. Per questo il principale obiettivo riabilitativo è il recupero della stazione eretta e della deambulazione autonoma. I risultati delle ricerche in neurofisiologia indicano che il recupero della deambulazione nei pazienti con esiti di ictus è basato sulla precocità sulla compito-specificità e sull'aumento dell'intensità dell'intervento riabilitativo. La riabilitazione del cammino effettuata con approccio convenzionale è però vincolata ad alcuni requisiti che il paziente deve prima riconquistare: una buona deambulazione, infatti, presuppone un adeguato controllo posturale e la presenza dell'equilibrio e della forza necessaria per mantenere la postura antigravitaria. In questo modo risulta quindi impossibile un intervento precoce per quanto concerne la riabilitazione del cammino, e proprio per questo motivo, è necessario trovare un supporto alla neuroriabilitazione convenzionale. Sono numerosi gli studi effettuati con lo scopo di definire se i pazienti post-ictus che ricevono terapia della deambulazione con assistenza robotica in combinazione con la fisioterapia, raggiungano più facilmente una deambulazione autonoma rispetto ai pazienti che effettuano solo terapia convenzionale, ma il dibattito è ancora aperto in quanto i risultati sono molto variabili da paziente a paziente. Quindi volendo descrivere lo scenario attuale da un lato vi è l'esigenza di incrementare i risultati della riabilitazione e dall'altro quella di ridurre la variabilità di efficacia. Ad oggi nonostante l'efficacia della terapia robotica sia documentata da metanalisi non esistono indicazioni sui fattori prognostici che influenzano l'efficacia della terapia robotica per la deambulazione. L'interesse crescente che i recenti studi stanno rivolgendo ai soggetti con ictus cerebrale è legato all'impatto che tale patologia presenta nella società moderna in termini di mortalità e disabilità e, di conseguenza, di costi socio-assistenziali. E' sempre maggiore il numero di persone sopravvissute a ictus che segue costosi e intensivi programmi di riabilitazione con lo scopo di migliorare la propria indipendenza, e per questo c'è

necessità di definire delle linee guida per selezionare i pazienti che beneficerebbero maggiormente di questi programmi riabilitativi intensivi basati su tecnologie costose.

Con questo studio si intende dunque verificare se la terapia robotica affiancata alla terapia convenzionale dia dei risultati migliori di quelli relativi alla sola terapia convenzionale in termini di un recupero della deambulazione autonoma in pazienti post-ictus, in fase subacuta. Come dispositivo robotico è stato impiegato il Gait Trainer®, un dispositivo elettromeccanico con lo scarico del peso che permette ai pazienti che non sono in grado di deambulare, di effettuare un esercizio ripetitivo compito-specifico, con movimenti simili al cammino e con aiuto da parte di un fisioterapista. L'obiettivo secondario di questo studio, dato l'elevato impegno economico di questa terapia e la rilevante frequenza di questa patologia, è quello di definire i fattori determinanti per un maggiore beneficio della terapia robotica.

CAPITOLO 1

L'ictus cerebrale

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Le malattie cardiovascolari costituiscono uno dei problemi più importanti di salute pubblica e le forme più comuni e con un alto tasso di mortalità sono la cardiopatia ischemica e l'ictus. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'ictus cerebrale come una sindrome caratterizzata «da una improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, localizzati o globali di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non vasculopatia cerebrale».[1] L'ictus cerebrale è la malattia neurologica più frequente e causa di un quadro clinico che varia notevolmente, passando da forme con disturbi completamente reversibili a forme con alto tasso di mortalità o gravi esiti neurologici.[2-4] L'ictus è considerato la più importante causa di morbidità e disabilità a lungo termine in Europa, e i cambiamenti demografici porteranno ad un aumento sia dell'incidenza che della prevalenza. I casi di ictus in Italia sono circa 200.000 ogni anno, di cui l'80% sono nuovi episodi e il 20% recidive, riguardanti soggetti precedentemente colpiti. Di questi 200.000 una minoranza (circa il 20%) decede nel primo mese successivo all'evento e circa il 30% sopravvive ma presenta un grado di disabilità elevato, a circa un anno dall'evento. L'ictus risulta dunque essere la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, e la principale causa di invalidità. [5] Sia la prevalenza, che l'incidenza aumentano esponenzialmente con l'aumentare dell'età raggiungendo il massimo negli ultra ottantacinquenni. Nel caso dell'incidenza sono ancora più evidenti le differenze tra i sessi: i maschi presentano un'incidenza di ictus più elevata rispetto alle donne; che però si inverte dopo i 70 anni probabilmente a causa della maggior attesa di vita delle seconde. [6,7] Per quanto concerne i differenti tipi di ictus, generalmente gli ictus ischemici sono più frequenti in soggetti di età più elevata (età media ampiamente superiore ai 70 anni), mentre le emorragie subaracnoidee colpiscono in età più giovanile (età media tra 48 e 50 anni); le emorragie intraparenchimali si situano in una posizione intermedia. [8]

1.2 CAUSE DI ICTUS

L'ictus cerebrale, dal punto di vista anatomo-clinico può essere di due tipi: ischemico o emorragico. Nel gruppo degli ictus ischemici, rientrano tutti gli

eventi in cui vi è la transitoria o permanente riduzione del flusso sanguigno cerebrale in seguito all'occlusione di un'arteria cerebrale. A seconda della severità e della durata della riduzione del flusso ematico, lo sviluppo della lesione ischemica sarà differente. L'ictus ischemico è una malattia molto eterogenea, la cui classificazione può essere definita in base alla sede della lesione ischemica, all'eziologia o alla gravità globale dei sintomi neurologici. La classificazione che viene spesso impiegata nella pratica clinica e nella ricerca sull'ictus ischemico è la TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), una classificazione semplificata dei sottotipi di ictus ischemico in base al loro meccanismo eziopatogenetico. [9] Le cause più comuni di ictus ischemico sono:

- Vasculopatia aterosclerotica dei grandi vasi cervicali e cerebrali: è causata dalla formazione di placche aterosclerotiche che si localizzano principalmente a livello dell'origine dell'arteria carotide interna, all'origine dell'arteria vertebrale, nella parte terminale intracranica delle arterie carotidi e vertebrali, nell'arteria basilare e all'origine dell'arteria cerebrale media. Le placche aterosclerotiche possono rompersi e dare origine a un processo trombotico locale o a un embolo che occlude un'arteria cerebrale più a valle. La vasculopatia aterosclerotica dei grandi vasi cervicali e cerebrali rappresenta la causa di circa il 30-50% degli ictus ischemici.
- Malattia dei piccoli vasi cerebrali (ictus lacunare), è un'ischemia delle piccole arterie cerebrali, causata dalla lipoidalinosi (associata a diabete mellito e all'ipertensione arteriosa), ovvero dalla progressiva degenerazione e ispessimento della parete vasale, associata a una maggiore tortuosità del vaso, fino all'occlusione completa del lume o alla formazione di microaneurismi. Questo causa una piccola lesione generalmente nella sostanza bianca cerebrale, nel ponte o nei gangli della base, che può esprimersi con una 'sindrome lacunare' o rimanendo clinicamente asintomatico. L'ictus lacunare rappresenta il 25% delle ischemie totali.
- Cardioembolia, può causare l'occlusione di un'arteria cerebrale, in seguito alla formazione di un coagulo nell'atrio o non ventricolo sinistro

che viene trasportato dal flusso ematico fino all'arteria di interesse. La cardioembolia ha una frequenza che va dal 6 al 36% e viene diagnosticata con anamnesi o esame obiettivo, anche se a volte può essere asintomatica e diagnosticabile dunque solo tramite l'ecocardiografia. Le cause più frequenti di cardioembolia sono: la fibrillazione atriale, la cardiomiopatia dilatativa e le protesi valvolari cardiache.

Le cause meno comuni di ictus ischemico sono: dissezione arteriosa carotidea, vertebrale, basilare, ictus emicranico, patologie ematologiche, vasculopatie infiammatorie (Lupus eritematoso sistemico, arterite di Takayasu, arterite di Horton, artrite reumatoide), secondario ad abuso di sostanze, embolia grassa o gassosa [10]

Gli ictus di tipo emorragico sono causati da uno stravasamento ematico che può verificarsi nel parenchima cerebrale o negli spazi subaracnoidei, e si classificano rispettivamente in emorragia intraparenchimale e in emorragia subaracnoidea (ESA). L'emorragia intraparenchimale rappresenta l'80% delle emorragie cerebrali, e sono riconoscibili diverse cause sottostanti:

- Ipertensione arteriosa: determina una rottura del vaso arterioso, con frequente localizzazione a livello delle piccole arteriole perforanti, a livello delle pareti con formazioni di microaneurismi di Charcot-Bouchard (piccole dilatazioni vasali) o di aree di necrosi fibrinoide, con conseguente ispessimento della parete vasale con fenomeni degenerativi di ialinizzazione. Questo tipo di emorragia si verifica più frequentemente a livello dei gangli della base, della capsula interna e del talamo e vengono definite in "sede tipica";
- Angiopatia amiloide, è caratterizzata da emorragie cerebrali a carattere ricorrente e con localizzazione lobare, causate dalla formazione di depositi di amiloide nella parete di arterie e arteriole. Queste emorragie vengono definite in "sede atipica" in quanto colpiscono la sostanza bianca dei lobi cerebrali. L'angiopatia amiloide è responsabile di un terzo dei sanguinamenti cerebrali nelle persone anziane.
- Discrasie ematiche, come neoplasie ematologiche, piastrinopenia grave e generalmente deficit quantitativi e qualitativi dei fattori di coagulazione;

- Malformazioni vascolari cerebrali, che comprendono fistole durali e angiomi cavernosi e arterovenosi (MAV);
- Tumori cerebrali;
- Rottura di vasi, a causa di emboli settici o mix amiotosi che causano indebolimento della parete del vaso;
- Abuso di sostanze ad azione vasocostrittrice, come ad esempio la cocaina e l'anfetamina. [11]

Per emorragia subaracnoidea (ESA) si intende la presenza di sangue negli spazi subaracnoidei della base del cranio (cisterne) o nei solchi della convessità degli emisferi. Le cause di emorragia subaracnoidea più frequenti sono: aneurismi cerebrali, traumi cranici, malformazioni vascolari non aneurismatiche. [12]

1.3 FATTORI DI RISCHIO

Esistono numerosi fattori che possono aumentare il rischio di ictus. Essi possono essere modificabili ed imm modificabili. Il loro riconoscimento dei fattori di rischio in particolare quelli modificabili costituisce la base della prevenzione sia primaria sia secondaria dell'ictus.[13] Per l'ischemia cerebrale i fattori di rischio sono divisi in modificabili e non. Non modificabili: età , fattori genetici, fattori etnici, storia di gravidanza patologica per eventi ostetrici negativi placentammediati (preeclampsia e/o disordini ipertensivi in gravidanza, perdite fetali, ridotto peso alla nascita e parto pretermine, diabete gestazionale), menopausa precoce. Modificabili: ipertensione arteriosa; fibrillazione atriale; altre cardiopatie (infarto miocardico acuto;cardiomiopatie, valvulopatie, PFO e ASA, placche arco aortico), ipertrofia ventricolare sinistra; diabete mellito; dislipidemia; obesità, iperomocisteinemia; stenosi carotidea; fumo di sigaretta; eccessivo consumo di alcool; ridotta attività fisica; dieta; anemia a cellule falciformi. [13] La fibrillazione atriale e la cardiopatia ischemica sono prevalenti nei pazienti con ictus cardioembolico; l'ipertensione e il diabete nei pazienti con ictus lacunare; l'arteriopatía periferica, l'ipertensione, il diabete e un precedente attacco ischemico transitorio nei pazienti con ictus aterotrombotico. Gli attacchi ischemici transitori (TIA) costituiscono un fattore di rischio ben documentato per ictus cerebrale ischemico, soprattutto nelle prime ore successive all'evento. Sono stati descritti altri fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus, ma che

al momento non appaiono completamente documentati come fattori indipendenti di rischio. Fra questi: emicrania, sindrome metabolica, sindrome delle apnee ostruttive da sonno, insonnia, uso di contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva, anticorpi antifosfolipidi, aumento dell'apoB/apoA1 ratio, aumento della lipoproteina (a) e della Lp-PLA2, alterazioni dei fattori dell'emostasi, infiammazione e infezioni, malattie infiammatorie intestinali, uso di droghe, inquinamento atmosferico, lesioni vascolari neuroradiologicamente evidenti ma clinicamente silenti, acido urico, eccessivo stress, orari di lavoro eccessivi (>55 ore/settimana), basso livello di istruzione, condizioni socio-economiche povere, depressione. Per l'emorragia cerebrale i fattori di rischio sono: non modificabili: età, razza non caucasica; e modificabili: ipertensione arteriosa, eccessiva assunzione di alcool e fumo [13].

1.4 GLI ESITI DELLO STROKE

Uno stroke, sia emorragico che ischemico, può verificarsi in qualsiasi zona dell'encefalo, comportando così una vasta varietà di sintomi ed esiti. Tali sintomi possono interessare il sistema motorio e sensoriale, coinvolgendo allo stesso tempo il sistema emotivo, quello del linguaggio, della percezione e delle funzioni cognitive. Il deficit del sistema motorio implica la plegia o paresi dei muscoli del lato del corpo controlaterale alla lesione sovratentoriale. Il danno delle reti neuronali discendenti causa alterazioni dei movimenti volontari, dei riflessi di stiramento e dei riflessi posturali.

L'infarto del territorio dell'arteria cerebrale media rappresenta la più frequente forma di ictus ed è associato a deficit stenico e sensitivo controlaterale, disturbi del visus e, a seconda dell'emisfero interessato, disturbi della sfera del linguaggio o della percezione spaziale. Il deficit di forza e della sensibilità interessa più spesso l'arto superiore e il viso rispetto all'arto inferiore a causa della diversa rappresentazione corticale motoria e sensitiva. I distretti più prossimali degli arti ed il tronco possono essere meno affetti in quanto sotto il controllo di entrambi gli emisferi cerebrali. Le alterazioni del campo visivo sono il risultato del danno alla radiazione ottica, il tratto di fibre nervose che connette in profondità il nucleo genicolato laterale del talamo con la corteccia visiva. Lesioni corticali dell'opercolo frontale o dell'area di Wernicke provocano afasia nelle sue diverse forme a seconda del grado e della distribuzione del danno. Il coinvolgimento

della convessità emisferica sinistra può causare l'incapacità di compiere intenzionalmente gesti e sequenze motorie normalmente appresi, in assenza di deficit motori, configurando così l'aprassia motoria [14].

L'infarto della convessità emisferica destra è associato invece a disturbi della percezione spaziale [15].

| Menomazione | Freq. % |
|------------------------------|---------|
| Emiparesi | 70-85% |
| Deficit della deambulazione | 70-80% |
| Dipendenza completa ADL | 40-70% |
| Dipendenza parziale ADL | 30-50% |
| Deficit controllo del tronco | 60% |
| Disartria | 40% |
| Deficit sensoriali | 30% |
| Disfagia | 20-40% |
| Incontinenza | 25% |
| Deficit di memoria | 15-30% |
| Depressione | 20% |
| Emianopsia | 20% |
| Afasia | 20% |
| Neglect | 15-20% |
| Atassia | 20% |

Tabella 1.1: menomazione e disabilità all'ingresso nei reparti di riabilitazione.

Una stima in percentuale delle menomazioni e delle disabilità dei pazienti con esiti di ictus all'ingresso nei reparti di riabilitazione è mostrata nella Tabella 1.1.

Ad un anno dall'evento acuto, circa un terzo dei soggetti sopravvissuti ad un ictus, indipendentemente dal fatto che sia ischemico o emorragico, presenta una grave invalidità ed una marcata limitazione nelle attività della vita quotidiana, che li rende totalmente dipendenti. Il deficit della deambulazione è spesso responsabile di una disabilità e di un handicap di lunga durata. Dopo tre mesi dallo stroke un terzo dei pazienti non è in grado di deambulare [16]. Altri autori hanno calcolato che una percentuale di pazienti con stroke, variabile tra il 64% e l'85%, è capace di deambulare autonomamente alla dimissione dopo la riabilitazione, pur presentando menomazioni residue [17]. Le problematiche più comuni sono

costituite da incertezza nella marcia con conseguente aumento del rischio di caduta e da difficoltà nel salire le scale [18]. Il grado ed il tipo di menomazione influenza fortemente il recupero funzionale. La severità del deficit motorio è probabilmente il fattore più importante che influenza l'outcome funzionale per le ADL (Activities of Daily Living), soprattutto quando si associano deficit sensoriali e disturbi del campo visivo [19]. Patel et al, classificano il proprio campione di pazienti in 4 sottogruppi secondo i loro deficit funzionali: solo motori (M), sensitivi e motori (MS), motori con emianopsia (MH) e sensitivo-motori con emianopsia (MSH). La probabilità di raggiungere un indice di Barthel (BI) maggiore di 90 dopo 6 mesi, varia dal 33% (gruppo MSH) al 73% (gruppo M) (Fig. 1.1). La capacità, invece, di recuperare un cammino indipendente, tenendo conto della disabilità iniziale, dopo sei mesi varia dal 40% all' 83% negli stessi sottogruppi sopramenzionati (Fig. 1.2) [20].

Fig 1.1: curva di Kaplan-Meier della probabilità di ottenere un BI ≥ 90 dopo uno stroke in base alla menomazione

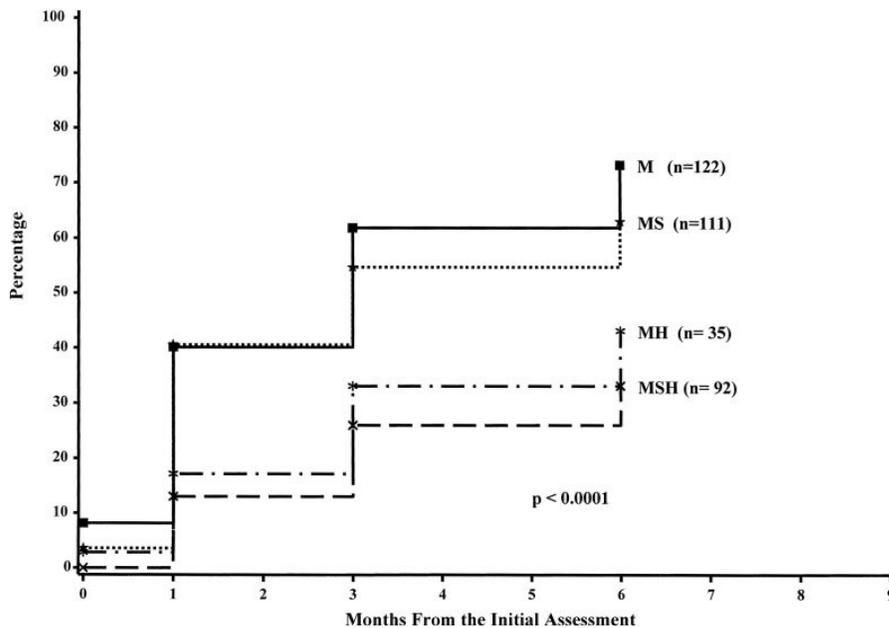
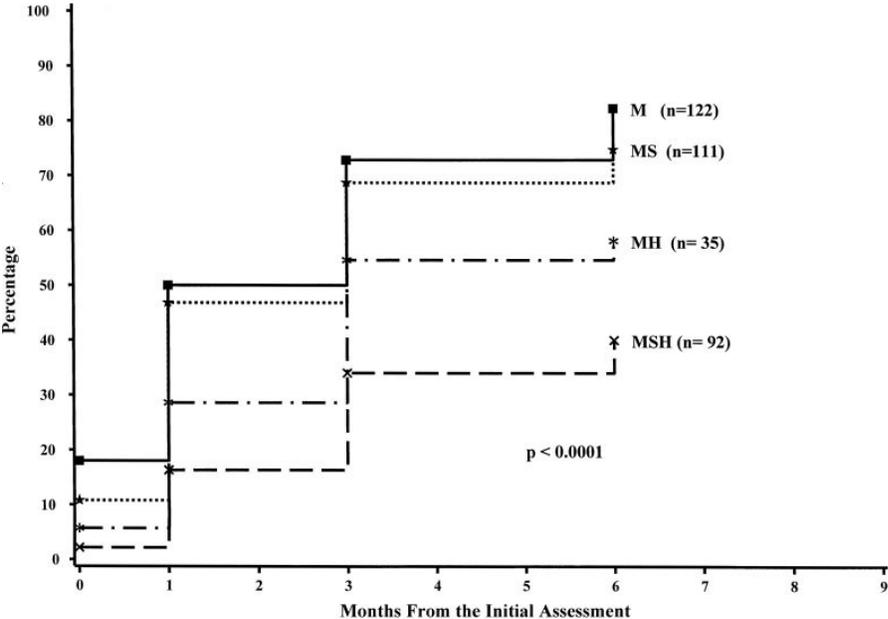


Fig 1.2: curva di Kaplan-Meier della probabilità di recuperare una deambulazione autonoma dopo uno stroke in base alla menomazione



CAPITOLO 2

Il controllo motorio e la deambulazione nel paziente con ictus

2.1 IL CONTROLLO MOTORIO

L'esecuzione dei movimenti ed il mantenimento della postura dipendono dalla contrazione equilibrata dei muscoli che agiscono sulle articolazioni. Il controllo motorio è solo in parte volontario, in quanto si esplica prevalentemente attraverso azioni riflesse e meccanismi inconsci. Il sistema motorio centrale può essere gerarchicamente suddiviso in tre livelli. Il livello più alto, rappresentato dalle aree associative della neocorteccia e dai gangli della base, è interessato all'elaborazione delle strategie motorie ovvero alla finalità del movimento e alla maniera migliore per eseguirlo. Il livello intermedio, rappresentato dalla corteccia motoria e dal cervelletto, è coinvolto nella elaborazione della sequenza temporale e spaziale delle contrazioni muscolari richieste per il raggiungimento del gesto motorio finalizzato, il più possibile armonico e preciso (tattiche motorie). Il livello più basso, rappresentato dal tronco encefalo e dal midollo spinale, è implicato nell'esecuzione motoria tramite l'attivazione dei motoneuroni e del pool di interneuroni coinvolti nella realizzazione dell'atto motorio finalizzato attuando le regolazioni posturali necessarie. L'efficacia del sistema gerarchico del controllo motorio è fortemente condizionata dalle informazioni sensoriali corporee ed extracorporee che afferiscono ai vari livelli. Al livello più alto tali informazioni generano un'immagine mentale del corpo e della sua relazione con l'ambiente. Al livello intermedio le scelte e le decisioni tattiche sono basate sulla memoria delle informazioni sensitive di movimenti compiuti nel passato. Al livello più basso, il feedback sensoriale è usato per mantenere posture, lunghezza muscolare e tensione prima, durante e dopo ogni movimento volontario [21]. Molto spesso nello stroke ischemico o emorragico vengono coinvolti i sistemi sensitivo-motori. Shepherd ha ben descritto la menomazione nell'attivazione muscolare e nel controllo motorio: la debolezza è dovuta alla perdita di unità motorie attivate ed alla alterazione dell'ordine di reclutamento delle stesse. La denervazione causa modificazioni morfologiche e meccaniche nei muscoli come conseguenza adattativa. La riduzione dell'attività fisica ed il non uso contribuiscono a peggiorare il quadro influenzando l'anatomia microscopica del muscolo. La debolezza muscolare ed il disturbo del controllo motorio combinati causano la disabilità funzionale del movimento [22].

La stabilità posturale, o bilanciamento, è l'abilità di mantenere il corpo in equilibrio. Essa dipende da tre aspetti: 1) l'equilibrio statico, cioè l'abilità di mantenere una postura scelta con minime oscillazioni; 2) la distribuzione simmetrica del peso alle strutture anatomiche che devono sopportarne il carico (come i glutei in posizione seduta e i piedi in stazione eretta); 3) l'equilibrio dinamico, ovvero l'abilità di muovere il baricentro in relazione alla base d'appoggio in maniera controllata [23]. Il controllo posturale per la stabilità e l'orientamento richiede sia la percezione (l'integrazione di informazioni sensoriali per valutare la posizione e il movimento del corpo nello spazio) sia l'azione (l'abilità di generare forze per controllare i sistemi di posizione del corpo) [24]. L'organizzazione sensitivo-motoria per il controllo posturale comprende diversi circuiti neurali per il controllo attivo del tono muscolare nonché per l'allineamento del tronco e del capo [25]. Il complesso nucleare vestibolare, che occupa una vasta porzione della regione dorsale del midollo allungato e del ponte, integra le informazioni vestibolari, somatosensoriali e visive che costituiscono una buona parte del controllo posturale e dell'equilibrio. Dal nucleo vestibolare laterale origina il tratto vestibolo-spinale che, insieme alla via reticolo-spinale a partenza dalla sostanza reticolare ad essa adiacente, proiettano ispilateralmente al corno anteriore del midollo spinale. In questa sede esercitano una potente azione eccitatoria sui motoneuroni alfa e gamma che innervano la muscolatura estensoria dell'arto inferiore e flessoria dell'arto superiore ed i muscoli del collo e del tronco. Tale facilitazione tonica della muscolatura antigravitazionale è fondamentale per il mantenimento della postura e della stazione eretta. I gangli della base hanno un ruolo importante nell'organizzazione del programma motorio per movimenti complessi e nell'allineamento posturale. Il cervelletto gioca diversi ruoli nel controllo posturale ed è coinvolto nell'integrazione sensitivo-motoria. La corteccia cerebrale è coinvolta in diversi aspetti, in particolare, negli adeguamenti posturali anticipatori che accompagnano i movimenti volontari. I modelli biomeccanici di postura ci suggeriscono che la coordinazione ed il controllo posturale dipendono dai vincoli biomeccanici del sistema muscolo scheletrico (i muscoli e le articolazioni) sotto il controllo del sistema nervoso [26] la cui funzione viene significativamente influenzata dalle precedenti esperienze, dalla pratica e dall'allenamento.

Il controllo dell'equilibrio dinamico consiste in quel continuo aggiustamento posturale anticipatorio, di natura riflessa, che si verifica mentre si eseguono movimenti focali volontari affinché il movimento d'insieme risulti il più armonioso possibile. Gli stimoli afferenti dai sistemi somatosensoriale, vestibolare, visivo e uditivo per l'orientamento posturale e l'equilibrio possono cambiare, in relazione al compito ed al particolare contesto ambientale [27]. La perturbazione dell'equilibrio, come cambiamento delle forze interne causata dall'attività muscolare, dà origine al cammino. Il cammino inizia dopo la ridistribuzione delle forze interne seguendo il centro di gravità per la ricerca di una nuova stabilità. La caduta è prevenuta portando un arto inferiore davanti al corpo che dà una nuova posizione di sostegno. Una volta che il peso viene scaricato sull'arto inferiore, l'altro arto spinge il corpo in su ed in avanti a causa del momento della forza, quindi il corpo si muove nella direzione di progressione ed alla fine arriva sull'arto di supporto. La perturbazione è transitoria e, momento e gravità, portano il corpo al modello motorio precedente. La ripetizione ciclica degli eventi sopradescritti è definita come cammino [27]. Nella riproduzione del pattern motorio basilare del passo non sono necessarie le strutture sovraspinali [28]. la ritmicità di base del passo è interamente prodotta da circuiti neuronali contenuti all'interno del midollo spinale ed avviene anche dopo completa rimozione delle afferenze sensitive provenienti dall'arto in movimento [29]. Le reti neuronali capaci di generare attività motoria ritmica in assenza di feedback sensoriale sono chiamati Central Pattern Generators (CPG) [25]. Segnali discendenti e segnali afferenti possono modificare il timing del pattern di attività motoria interagendo con gli interneuroni all'interno della rete neuronale. Tre importanti tipi di informazioni sensoriali sono implicate nella regolazione del passo: somatosensoriali, tattili e pressorie provenienti dalla cute, vestibolari (rispetto alle accelerazioni angolari e lineari della testa) e visive, sia statiche che dinamiche[25]. I fusi neuromuscolari ed i corpuscoli di Golgi trasmettono informazioni sullo stato di lunghezza e tensione dei muscoli e sono coinvolti nella regolazione automatica del passo, mentre gli esterocettori situati nella cute ci danno informazioni sull'ambiente esterno ed hanno una potente influenza sui CPG. Il movimento viene pianificato a livello della corteccia cerebrale, i movimenti diretti ad uno scopo dipendono dalla conoscenza del luogo in cui è collocato il corpo nello spazio, dalla direzione che si intende prendere e della

selezione di un piano per arrivare nel luogo prescelto. Una volta che il piano è stato selezionato, deve essere mantenuto in memoria fino al momento giusto [30]. I segnali che attivano la locomozione e ne controllano la velocità sono trasmessi dalla corteccia cerebrale (aree 4 e 6) al midollo spinale mediante i neuroni glutamatergici i cui assoni si trovano nel fascio cortico-spinale. Nonostante le basi del pattern motorio per il passo siano generate nel midollo spinale, il controllo fine del cammino coinvolge numerose aree dell'encefalo come la corteccia cerebrale, il cervelletto, le aree associative e altre aree del troncoencefalo [25]. La regolazione sovraspinale della marcia include le stimolazioni del sistema locomotore spinale, controllando la velocità globale della locomozione, rifinando il pattern motorio in risposta al feedback proveniente dagli arti inferiori e guidandone i movimenti, in riferimento alle informazioni visive. Il sistema locomotore spinale è attivato da segnali provenienti dalla regione locomotoria del mesencefalo che prende rapporto con la formazione reticolare mediale. Il cervelletto riceve segnali mediante la via spinocerebellare, sia dai recettori periferici che dai CPG e, mediante i nuclei della base, modifica il pattern locomotorio. I nuclei del troncoencefalo, influenzati dal cervelletto durante il cammino, comprendono il nucleo vestibolare, il nucleo rosso ed i nuclei della formazione reticolare nel midollo allungato. Le informazioni efferenti del cervelletto, dirette al nucleo vestibolare si integrano con le informazioni propriocettive degli arti inferiori e con i segnali vestibolari per il controllo dell'equilibrio. Le modificazioni dell'andatura in seguito a stimoli visivi sono mediate dalla corteccia motoria. La locomozione umana differisce da quella quadrupedica delle altre specie animali in quanto si realizza su due soli arti. Ciò comporta una maggiore richiesta di controllo dell'equilibrio durante il cammino da parte delle strutture nervose superiori. Inoltre, le reti spinali che contribuiscono alla locomozione umana sono maggiormente dipendenti dai centri sovraspinali rispetto ai quadrupedi. Due tipi di deficit del controllo motorio, che appaiono precocemente dopo un ictus, interessano particolarmente le prestazioni del cammino: la perdita parziale o totale della motilità volontaria degli arti del lato opposto alla lesione cerebrale, conosciute come paresi e plegia e l'alterata attivazione muscolare (da riduzione degli input discendenti e da una ridotta sincronizzazione dell'unità motoria) [22]. Altri tipi di disturbi che appaiono più

tardivamente sono l'iperattività del riflesso di stiramento e l'ipoestensibilità del complesso tendine-muscolo [31], dando così origine all'ipertono spastico.

2.2 DEAMBULAZIONE NEL PAZIENE CON ICTUS

Il deficit della deambulazione è spesso responsabile di una disabilità e di un handicap di lunga durata. Dopo tre mesi dallo stroke $\frac{1}{3}$ dei pazienti non è in grado di deambulare, o lo fa con caratteristiche che distinguono questo tipo di cammino da quello fisiologico. Per distinguere queste caratteristiche tipiche dei pazienti con stroke e per poter intraprendere un corretto programma riabilitativo, è dunque necessario conoscere il fisiologico ciclo del passo.

Il ciclo del passo fisiologico: la perturbazione dell'equilibrio, come cambiamento delle forze interne causata dall'attività muscolare, dà origine al cammino. Il cammino inizia dopo la redistribuzione delle forze interne seguendo il centro di gravità per la ricerca di una nuova stabilità. La caduta è prevenuta portando un arto inferiore davanti al corpo che dà una nuova posizione di sostegno. Una volta che il peso viene scaricato sull'arto inferiore, l'altro arto spinge il corpo in su ed in avanti a causa del momento della forza, quindi il corpo si muove nella direzione di progressione ed alla fine arriva sull'arto di supporto. La perturbazione è transitoria e, momento e gravità, portano il corpo al modello motorio precedente. Il cammino è composto dalla ripetizione ciclica di questi eventi, che ci permettono l'esecuzione del "ciclo del passo". Con il termine "ciclo del passo" includiamo il periodo che intercorre tra il primo appoggio di un piede e il successivo contatto a terra dello stesso piede, dopo aver eseguito un passo completo. Per passo (o stride) si intende il momento che va dall'appoggio del tallone, al successivo appoggio dello stesso tallone; e la lunghezza del passo (o stride length) si definisce la distanza tra il primo e il secondo punto di contatto a terra del tallone dello stesso piede. Per semipasso (o step) ci si riferisce al momento che intercorre tra l'appoggio di un tallone e il successivo singolo appoggio sul tallone opposto; la lunghezza del semipasso (o step length) rappresenta la distanza tra il punto di contatto del tallone di un piede e il punto di contatto del tallone del piede opposto. Dunque all'interno di un ciclo del passo, due steps compongono uno stride.

Il gait cycle si compone di due fasi principali:

- La fase portante o d'appoggio (stance), che occupa il 60% di tutto il ciclo;
- La fase oscillante (swing), che occupa il 40% del ciclo.

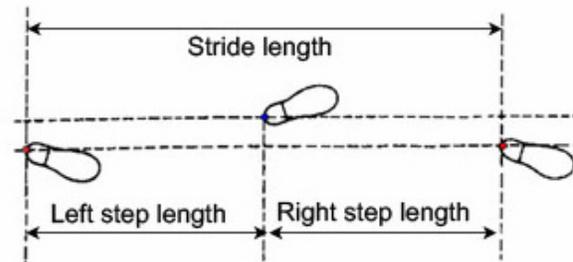


Figura 2. 1 *La lunghezza del passo.*

La combinazione di queste fasi assolve tre compiti basilari: il carico del peso, il sostegno su una sola gamba, la progressione dell'arto. Il gait cycle inizia nel momento in cui si poggia il tallone a terra, nella fase del contatto iniziale, ovvero nella fase 0, che corrisponde allo 0% del ciclo. In questa fase l'anca è flessa, il ginocchio è esteso, la caviglia va dalla dorsiflessione alla posizione neutra, mentre il contatto col suolo è con il tallone. L'altra gamba è al termine della fase d'appoggio. Nel primo 10% di questa fase avviene l'assorbimento dell'impatto e la risposta al carico e corrisponde alla "fase di accettazione del carico". È seguita dalla "fase di singolo appoggio" che va dal 10% al 50% del ciclo del passo in cui vi è il sollevamento del calcagno dell'altro piede per arrivare a superare il piede in appoggio. Durante la risposta al carico, anche il ginocchio si flette e il peso del corpo comincia a trasferirsi sulla gamba opposta. In questo momento il tallone si alza, e il peso si sposta sull'avampiede della gamba che sostiene il peso. Termina infine il trasferimento del carico, ha inizio il completo sollevamento del piede e inizia la fase oscillante, con la conclusione della fase portante al 60% dell'intero ciclo. L'oscillamento continua con l'avanzamento dell'arto in avanti fino a ricominciare col contatto iniziale a terra del tallone. Quindi si conclude lo stride, arrivando al 100% del ciclo. Queste percentuali variano secondo la persona e la velocità con cui cammina. È stato dimostrato che la durata di queste fasi è inversamente proporzionale alla velocità con cui si

cammina, perciò ad una velocità di 80m/min la fase d'appoggio dura il 62% e quella d'oscillazione il 38%. Il tempo complessivo delle due fasi diminuisce man mano che la velocità aumenta, viceversa aumenta man mano che la velocità diminuisce. Camminare velocemente, probabilmente, allunga la fase di supporto su una sola gamba, mentre abbrevia il doppio appoggio. La caratteristica fondamentale della deambulazione è la presenza di una fase di doppio appoggio; se questa fase viene omessa si sta correndo. Il cammino per essere funzionale deve essere fluido e sicuro, ritmico e quanto possibile armonioso e simmetrico, infine per raggiungere uno schema del passo più normale ed economico la deambulazione deve risultare relativamente priva di sforzo. [iosa marro]

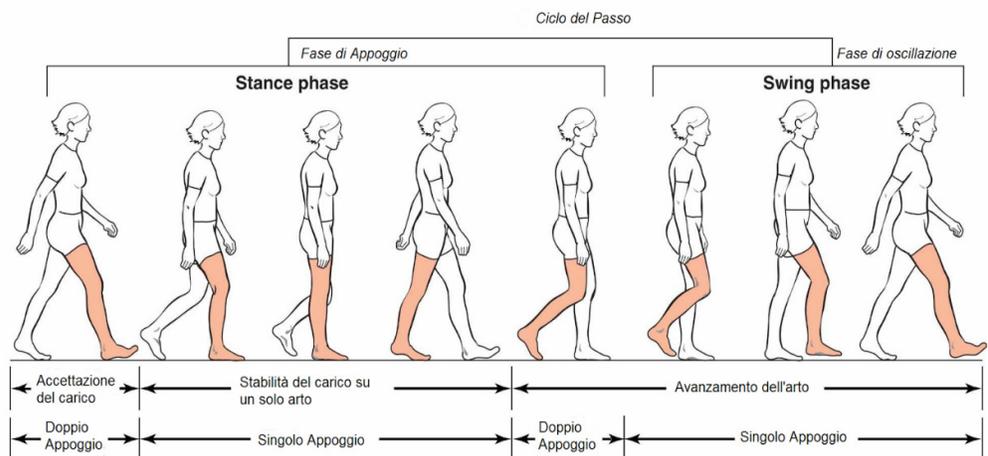


Figura 2. 2 Il ciclo del passo: fase di appoggio e fase di oscillazione.

La deambulazione nell'ictus: le caratteristiche del cammino all'interno di una popolazione di pazienti con stroke risulta molto eterogeneo. Severità del danno, area lesionale e tempo trascorso dal danno determinano un'ampia diversità di sintomi e, nella deambulazione, una molteplicità di problemi che influenzano il pattern del cammino. Tali deficit includono l'ipostenia muscolare, la lassità legamentosa, la rigidità articolare e dei tessuti molli, l'ipertono, l'alterazione dell'attivazione muscolare, la coattivazione di gruppi muscolari e quindi l'instaurarsi di schemi sinergici patologici che rendono difficoltoso il recupero delle normali sequenze di movimento, imbrigliate in schemi anormali stereotipati. Generalmente, i pazienti con ictus presentano deficit della capacità di deambulazione, di equilibrio, di velocità, di cadenza, della lunghezza del

passo, della durata delle fasi della deambulazione, e della corretta attivazione muscolare. Questi pazienti mostrano una ridotta velocità del passo, come risultato di una riduzione della fase di appoggio dell'arto paretico e un aumento della fase di oscillazione dell'arto paretico. Quindi vi è un'alterazione spaziotemporale dei pattern della deambulazione.[32] A causa del deficit stenico o a causa dell'insorgenza di spasticità, l'andatura del paziente paretico è caratterizzata da una riduzione della dorsiflessione della caviglia sia nella fase di contatto del tallone con il suolo che durante la fase di appoggio (stance). È osservabile anche una ridotta flessione di ginocchio durante la fase di oscillazione (swing) associata ad iperestensione o, al contrario, eccessiva flessione durante la fase di stance. [33] Le anomalie della cinematica articolare spesso portano a dei compensi secondari negli altri segmenti corporei. Il cammino paretico paragonato a quello di persone sane ad uguale velocità, analizzato sul tapis roulant, rivela molteplici diversità e relativi compensi: una riduzione della flessione del ginocchio in fase di oscillazione può essere accompagnata da una circonduzione o da un sollevamento dell'anca. Tale condizione è dovuta ad un incremento del momento estensorio del ginocchio per lo spostamento in avanti del centro di massa durante la precedente fase d'appoggio dell'arto paretico. Queste caratteristiche sono alla base della deambulazione tipica del paziente emiplegico, denominata "andatura falciante": la gamba plegica, nel momento dell'oscillazione in avanti, effettua una traiettoria che sembra richiamare il movimento della falce sul grano, proprio a causa della mancanza di dorsiflessione della caviglia e dell'ipertonica in estensione del ginocchio, che non permette l'avanzamento della gamba in linea retta, così come dovrebbe essere fisiologicamente. [34] È importante, inoltre, sottolineare che il sollevamento del tronco per aumentare l'escursione verticale del bacino, nella fase pre-oscillatoria ed oscillatoria, fa aumentare il costo energetico del cammino. Inoltre i pazienti emiplegici spesso presentano il piede equino, dovuto alla spasticità dei muscoli del tricipite surale, dunque non avviene la contrazione eccentrica dei muscoli che dorsiflettono la caviglia, necessari per un corretto appoggio del piede durante la deambulazione. [35] Recenti studi sulla valutazione funzionale del cammino del soggetto emiparetico hanno evidenziato le differenze nel cammino in pazienti stabilizzati destri e sinistri. Questo studio ha confermato le differenze nella dinamica motoria tra i due gruppi di pazienti.

In pazienti con emiparesi sinistra si rileva una maggior destrutturazione della motricità, manifestata con l'appoggio del piede in posizione supinata rispetto ai soggetti con emiparesi destra. In entrambi i gruppi viene confermata la difficoltà di trasferimento del carico sull'arto paretico ed una diminuzione del tempo di mantenimento dello stesso con un tempo minore di contatto del piede e la tendenza all'appoggio sul retropiede. Inoltre lo stroke può colpire e danneggiare i sistemi cerebrali usati proprio per gestire e controllare l'equilibrio del corpo, e molti pazienti lamentano capogiri e vertigini in aggiunta ai problemi di equilibrio. Infatti nei pazienti con esiti di ictus il rischio di caduta risulta superiore a causa della perdita di capacità di deambulazione e della capacità di mantenere l'equilibrio; circa il 75% dei pazienti cadono almeno una volta nei sei mesi successivi alla dimissione dall'ospedale. Dopo una caduta, l'88% dei pazienti sviluppa paura di cadere che li porta a diminuire l'attività fisica svolta e di conseguenza all'isolamento sociale ed alla eventuale perdita di indipendenza. [35] Anche le conseguenze di una caduta risultano essere più gravi; per i pazienti con stroke il rischio di frattura d'anca aumenta di 4 volte [35] e tra il 20-30% di quelli che cadono soffrono di lesioni che riducono la mobilità e l'indipendenza e aumentano il rischio di morte prematura. [36] Sicuramente un paziente rimasto seduto in sedia a rotelle o immobilizzato a letto per un periodo prolungato avrà sicuramente più difficoltà a portarsi nuovamente in stazione eretta, a mantenere l'equilibrio e ad avere la forza e le capacità di reclutamento muscolare necessarie a mantenersi in postura verticale contro gravità. Tre mesi dopo uno stroke, il 20% delle persone rimane costretto su una sedia a rotelle, e approssimativamente il 70% cammina con velocità e capacità ridotta. La riabilitazione della deambulazione è quindi molto rilevante per le persone che non sono in grado di camminare indipendentemente dopo lo stroke, come anche per i loro familiari e le persone che le assistono.

CAPITOLO 3

**Le metodiche riabilitative per il
recupero della deambulazione nei pazienti con ictus**

3.1 METODICHE RIABILITATIVE PER LA DEAMBULAZIONE

L'indipendenza nella deambulazione dopo uno stroke è uno dei più importanti obiettivi riabilitativi per migliorare le attività funzionali, la partecipazione sociale, e la qualità di vita percepita. Infatti tra i pazienti con ictus ischemico che vengono ammessi in un centro riabilitativo, alla dimissione il 5% è indipendente nel salire le scale, il 9% è in grado di deambulare in ambienti esterni, il 14% in ambienti interni, e il 27% di deambulare con ausili, verso il 45% dei pazienti che rimane in sedia a rotelle. Dunque è di primaria importanza un intervento precoce e continuativo, mirato al raggiungimento e mantenimento del principale obiettivo a lungo termine: la capacità di deambulare autonomamente. La precocità della riabilitazione del cammino è però vincolata ad alcuni requisiti che il paziente deve prima riconquistare. Infatti l'allenamento al cammino con tecniche convenzionali può iniziare solo una volta che il paziente abbia raggiunto una resistenza adeguata allo sforzo, un buon controllo posturale ed una stabilità in posizione eretta alle parallele. Dopo aver ricercato il controllo dei vari distretti corporei in posizione eretta, può essere iniziata l'impostazione della deambulazione, tenendo conto dei deficit precedentemente elencati, e sovente presenti nel paziente post ictus.

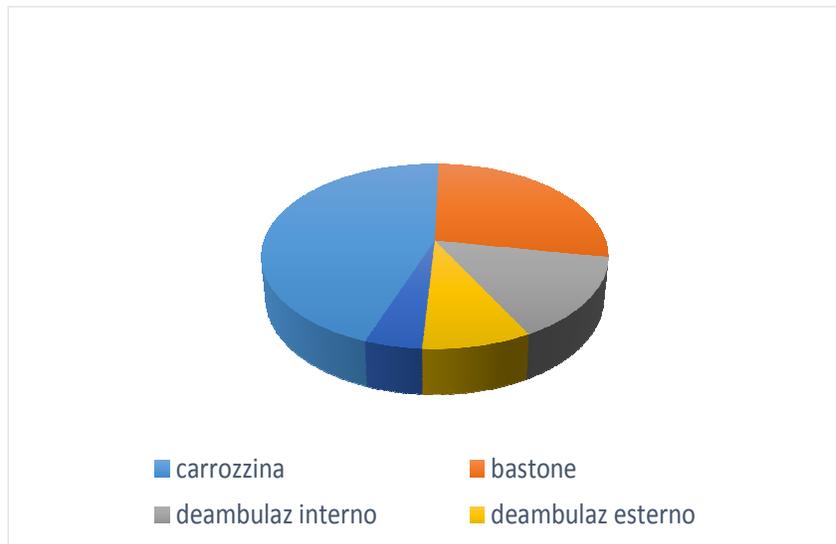


Figura 3. 1 *Outcome motori in 500 primi ictus ischemici dopo riabilitazione(tratto da Paolucci et al Cerebrvasc Dis, 2008) [37].*

Nell'impostare un cammino corretto e funzionale, si dovrà lavorare cercando di isolare il movimento del ginocchio, la flessione dell'anca e la flessione dorsale del piede; la presa di coscienza dello spostamento del carico, il contatto piede-suolo, lo svincolo del cingolo scapolo-omerale e l'oscillazione degli arti superiori sono elementi necessari per ottenere un buon cammino. La possibilità di effettuare questo tipo di lavoro è determinata da una serie di elementi (età, sede ed entità della lesione) oltre che dall'atteggiamento del soggetto e dal suo grado di partecipazione e motivazione. La fase iniziale del training del cammino include, solitamente, tecniche neurofisiologiche e neuroevolutive basate sui principi di metodiche convenzionali come quella di Bobath, per elicitarne movimenti volontari e sviluppare l'equilibrio da seduto e nella stazione eretta. Spesso il terapeuta deve bloccare il ginocchio e controllare l'arto paretico ed il tronco. Vengono così eseguiti singolarmente i movimenti che compongono il ciclo del passo e il terapeuta può agire sulla spasticità con esercizi inibitori mirati. Vengono generalmente forniti suggerimenti verbali e fisici per correggere il pattern di cammino, aiutando il paziente a trovare un compromesso funzionale tra velocità, sicurezza e richiesta energetica. E' molto importante impostare il lavoro in stazione eretta ed il cammino insistendo sulla presa di coscienza del passaggio del carico sia a livello delle anche sia del passaggio del peso tra retropiede e avampiede e sulla qualità del contatto piede-suolo. Diverse sono le scuole di pensiero riguardo la rieducazione alla deambulazione: alcune ritengono utile impostare il cammino inserendo ausili sin dal primo momento, allo scopo di aumentare la base d'appoggio e la stabilità; altre scuole ricercano la deambulazione senza inserire l'ausilio, allungando i tempi e lavorando su un controllo più fine dell'equilibrio. Questo è possibile in soggetti con lesioni medio-lievi e con un buon grado di attenzione e di motivazione. Spesso a determinare questa scelta terapeutica sono i tempi di ricovero ospedaliero (degenza post-acuta), l'entità e la sede del danno, l'età del soggetto, il grado di attenzione e collaborazione. Tra le metodiche più utilizzate in questo ambito rientrano quella Bobath e gli esercizi terapeutici conoscitivi di Perfetti (ETC). La tecnica neuroevolutiva Bobath si basa su un "approccio olistico alla valutazione e al trattamento di pazienti con danno del SNC che determina una alterazione del meccanismo posturale e della possibilità di eseguire movimenti selettivi". La valutazione e il trattamento si intrecciano durante la seduta e producono proposte

individualizzate e relative a quel paziente, in quel percorso riabilitativo e per quell'obiettivo. Il trattamento non può essere prevedibile o ripetitivo in quanto è elaborato rispetto ai bisogni e alle risposte individuali. Durante il trattamento, il fisioterapista ha come obiettivo il potenziamento e consolidamento del controllo posturale e le strategie di movimento funzionale per ottenere un comportamento motorio efficiente. Per comportamento motorio si intende il risultato della relazione tra le caratteristiche dell'individuo, del compito e del contesto nel quale il soggetto si trova ad agire, assumendo quindi un approccio bio-psico-sociale. Alla base della possibilità di compiere dei movimenti con adeguamento posturale e mantenimento dell'equilibrio, c'è il "normale meccanismo posturale", il pre-requisito di ogni attività umana. Il meccanismo posturale permette due tipi di risposte automatiche che sono le reazioni di raddrizzamento, per rispondere in maniera adeguata alla forza di gravità, e le reazioni di equilibrio, per mantenere e recuperare la posizione antigravitaria. Invece la metodica ETC si basa sul concetto dell'immaginazione motoria, che considera come il corrispettivo della preparazione al movimento, per arrivare a coscientizzare i procedimenti necessari a risolvere il compito proposto ed infine eseguirlo. L'obiettivo di questo approccio è quello di dare al movimento un'importanza globale in modo tale da sottolineare quanto l'aspetto motorio non possa essere separato dal cognitivo. Al paziente viene proposto un problema conoscitivo, scegliendo un contesto sensoriale e percettivo, che il paziente cerca di risolvere formulando un'ipotesi percettiva, utilizzando la globalità dei suoi processi cognitivi e muovendo passivamente o attivamente i segmenti corporei necessari ad apprendere le informazioni previste. Infine per verificare l'ipotesi percettiva il paziente deve raccogliere ulteriori informazioni controllando gli elementi motori della patologia. La soluzione del problema deve riguardare capacità organizzative ancora assenti, ma ritenute possibili con l'aiuto di facilitazioni. La fase iniziale del training del cammino include, solitamente, tecniche neurofisiologiche e neuroevolutive basate sui principi precedentemente esplicitati, concentrate molto sul controllo della spasticità e delle sinergie patologiche, per elicitarne movimenti volontari e sviluppare l'equilibrio da seduto e nella stazione eretta.

3.3 NUOVE FRONTIERE NEL RECUPERO MOTORIO IN ESITI DI ICTUS

Inizio precoce della terapia: Schallert et al hanno messo in luce la capacità di recupero del sistema nervoso centrale in una fase precoce dopo uno stroke [38]. L'importanza di un intervento riabilitativo precoce dopo uno stroke è stato evidenziato inducendo delle ischemie focali in topi di laboratorio ed esaminando i risultati ottenuti dopo la riabilitazione iniziata a 5, 14 e 30 giorni dall'evento. I risultati più importanti si notavano nel gruppo che iniziava la riabilitazione dopo 5 giorni mentre per quelli che la iniziavano dopo 30 giorni vi erano solo minime differenze rispetto al gruppo di cavie di controllo che non eseguiva terapia riabilitativa. Il training riabilitativo iniziato dopo il quinto giorno era associato ad un incremento dello "sprouting" dendritico nell'area non danneggiata a differenza di quanto osservato nei topi riabilitati 30 giorni dopo l'evento. Tale fenomeno era da attribuire all'aumento dell'efficacia delle sinapsi come conseguenza di un particolare tipo di stimolazione, fenomeno noto come potenziamento a lungo termine (PLT). Gli autori hanno così dimostrato l'importanza della riorganizzazione cerebrale, tempo-dipendente, indotta dal trattamento riabilitativo dopo un insulto ischemico [39].

Influenza dell'intensità e frequenza del trattamento: uno studio di metanalisi ha indagato gli effetti dell'aumentato esercizio terapeutico dopo lo stroke: è stato riscontrato un piccolo ma significativo vantaggio (4-5%) sullo svolgimento delle ADL nel gruppo di pazienti che aveva eseguito almeno 16 ore di terapia in più rispetto al gruppo controllo nei primi 6 mesi dall'evento.[40] Un altro studio ha dimostrato come un intenso e precoce inizio della terapia riabilitativa compito-specifica favorisca il miglioramento della velocità del cammino, delle ADL e delle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) [41]. Altri autori hanno valutato gli effetti di una intensa terapia riabilitativa secondo diversi gradi di severità dello stroke confermando come la qualità e la quantità dell'esercizio riabilitativo siano importanti fattori predittivi del recupero funzionale [42].

Recenti scoperte sull'apprendimento motorio: il moderno concetto di riabilitazione motoria ha recentemente modificato drasticamente l'approccio riabilitativo da una terapia neuroevolutiva convenzionale verso un tipo di terapia più dinamica con approccio compito-specifico e con il coinvolgimento delle strutture cognitive. [43,44] Diversi sono i possibili meccanismi coinvolti nel

recupero della locomozione. Il midollo spinale, disconnesso dalle reti sovraspinali discendenti, possiede la capacità di ripristinare funzioni motorie complesse come la locomozione.. Il paradigma del training deve essere specifico per il cammino [45,46]. La modulazione dei differenti riflessi è anch'essa compito e fase specifica. Per esempio, l'estensione dell'anca e di alcuni muscoli estensori distali (gastrocnemio laterale e soleo) producono importanti afferenze sensitive che permettono ai gatti decerebrati o con lesione spinale di muoversi durante la deambulazione passando dalla fase di appoggio a quella di oscillazione [43]. I riflessi spinali come quelli da stiramento possono anche modificarsi in seguito ad un training specifico [48]. Recenti studi hanno dimostrato un considerevole grado di rimaneggiamento del midollo spinale anche in assenza di input sopraspinali [49]. Quindi, il midollo spinale è capace di attuare un compenso funzionale dopo parziale lesione del nervo periferico. Uno studio di Plautz et al ha dimostrato come la sola attività motoria ripetitiva non determini la riorganizzazione funzionale delle differenti aree corticali: l'acquisizione di nuove abilità motorie è, invece, un fattore fondamentale per favorire la plasticità neuronale nella corteccia motoria primaria e per ottimizzare le prestazioni funzionali [50]. Attualmente gli orientamenti della neuroriabilitazione vengono sempre più influenzati dai risultati delle nuove ricerche scientifiche.

CAPITOLO 4

La Riabilitazione con presidi robotici: controversie e prospettive future

Poli P, Morone G, Rosati G, Masiero S. Robotic technologies and rehabilitation: new tools for stroke patients' therapy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:153872.

Masiero S, Poli P, Rosati G, Zanotto D, Iosa M, Paolucci S, Morone G. The value of robotic systems in stroke rehabilitation. *Expert Rev Med Devices*. 2014 Mar;11(2):187-98

Iosa M, Paolucci S, Morone G. The three laws of Neurorobotics: a review on what neurorehabilitation robots should do for patients and clinicians. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2016. Accepted

4.1 BASI TEORICHE DELLA RIABILITAZIONE ROBOTICA

La riabilitazione in pazienti con postumi di ictus Le evidenze scientifiche indicano chiaramente la necessità di una terapia neuromotoria per il paziente affetto da ictus che sia precoce, intensive e task-specific e con stimolazioni multisensoriali. La ben conosciuta capacità del sistema nervoso centrale di adattare la sua organizzazione strutturale dopo lesione è in gran parte influenzata da input sensoriali, dall'esperienza e dall'apprendimento. [51-52]

Il termine plasticità cerebrale indica il meccanismo di recupero ed il risultato di adattamento funzionale che ne deriva dai cambiamenti globali alla organizzazione neuronale. Tale organizzazione neuronale porta ad un più robusto reclutamento di motoneuroni attraverso diversi meccanismi: trasferimento di funzioni a neuroni adiacenti, sprouting, sinaptogenesi e modificazione delle rappresentazioni corticali e non corticali. Recentemente è stato dimostrato come il cervelletto rivesta un ruolo importante nel modulare la plasticità cerebrale. [53] L'acquisizione di nuove abilità motorie è un fattore fondamentale per favorire la plasticità neuronale nella corteccia motoria primaria e per ottimizzare le prestazioni funzionali, viene quindi enfatizzato il ruolo dell'esercizio attivo e dell'allenamento compito-specifico, associato all'esercizio attivo e passivo. Questi meccanismi descritti possono essere potenziati da una riabilitazione intensiva multisensoriale e con tale fine sono stati introdotti dispositivi tecnologici ed in particolare a partire dagli anni 90 si sono sviluppati una famiglia di Robot per guidare la mobilizzazione passiva ed attiva assistita precoce degli arti superiori ed inferiori come complemento del programma di riabilitazione multidisciplinare post ictale. L'allenamento al cammino con tecniche convenzionali, invece, può concretizzarsi solo una volta che il paziente abbia raggiunto una resistenza adeguata allo sforzo, un adeguato controllo posturale e stabilità in posizione eretta. Il raggiungimento di questi requisiti, ritarda naturalmente l'allenamento della deambulazione, che andrebbe invece iniziata il prima possibile. Bisogna tenere conto però che, nonostante le straordinarie possibilità di questi nuovi approcci, c'è molto lavoro da fare per integrarli con i programmi riabilitativi tradizionali. Infatti questi strumenti andrebbero considerati come mezzi nelle mani del team neuroriabilitativo

utilizzabili come componente aggiuntiva del programma riabilitativo tradizionale e non come mezzo riabilitativo di per se. [54]

4.2 I PRESIDI ROBOTICI ED I DIVERSI APPROCCI

I dispositivi robotici attualmente disponibili sono divisi in due categorie: per l'arto superiore e quelli per l'arto inferiore. La Fig. 4.1 mostra i diversi tipi di approcci utilizzati nella rieducazione robotica.

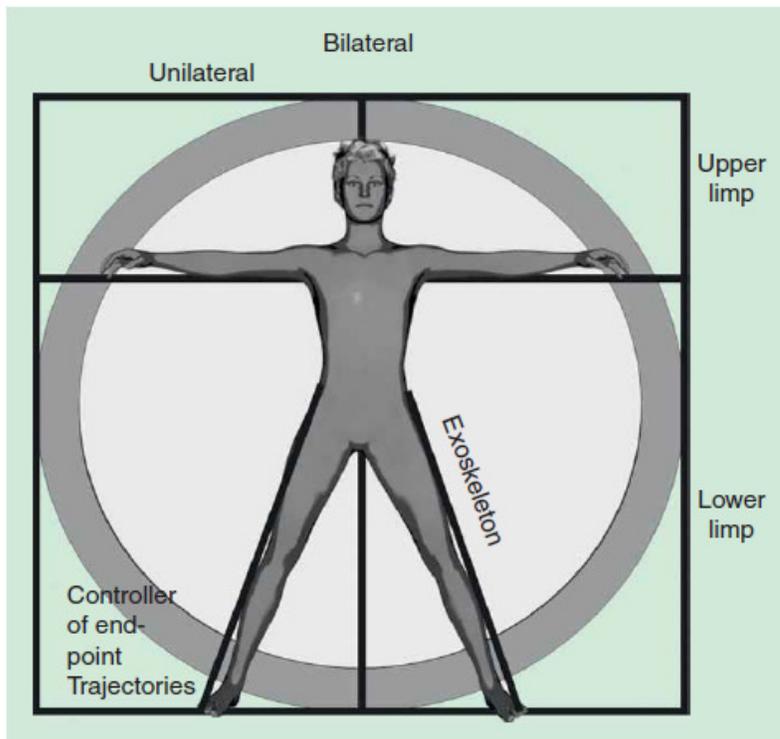


Fig. 4.1: diversi approcci della terapia robotica da Masiero et al 201 [55].

Una recente revisione Cochrane [56] concludeva che il training dell'arto superiore assistito da dispositivi elettromeccanici e da Robot migliorava le performance nelle ADL e la funzione degli arti superiori ma non la forza. Tuttavia il miglioramento delle ADL variava a seconda della tipologia di paziente (subacuto o cronico) suggerendo che una precoce terapia robotica era più efficace in fase subacuta. Tuttavia le metanalisi devono essere interpretate con cautela poiché nonostante il numero non elevato di pazienti arruolati vi sono studi con tipi di robot differenti ,con frequenza e quantità di terapia differente e

soprattutto vi sono pazienti arruolati con tempi differenti dall'ictus. Analizzando invece la riabilitazione robotica dell'arto inferiore una recente revisione Cochrane [57] ha concluso che i pazienti che ricevono terapia robotica in combinazione alla terapia convenzionale hanno maggiori probabilità di tornare ad una deambulazione autonoma rispetto a chi riceve la sola terapia convenzionale. Tuttavia vi sono dei trial clinici che indicano un maggiore efficacia della terapia convenzionale. Le implicazioni dei risultati indicano che il controllo posturale volontario è ridotto nei sistemi robotici che forniscono assistenza motoria e restringono i gradi di libertà del tronco e della pelvi. [58,59]

Approccio bilaterale/unilaterale: il training neuromotorio bilaterale, validato in una metanalisi di Cauraugh et al. [60], non è chiaramente superiore al training unilaterale. Le differenze di efficacia possono essere attribuite a diversità nella tipologia della lesione, nel tempo dall'ictus e dall'entità della lesione. Sebbene piccoli trial hanno dimostrato ora la superiorità della modalità bimanuale ed ora quella della modalità unilaterale, una maggiore conoscenza dei fenomeni di neuroplasticità chiarirà molti aspetti. [61]

End-effector/esoscheletri: l'approccio di tipo End-Effector prevede che le estremità del paziente (mani o piedi) siano posizionate sui supporti che impongono delle traiettorie specifiche. Nei robot per la deambulazione come il Gait Trainer® ed il GE-O® questi supporti muovono i piedi, simulando le fasi di appoggio e di oscillazione durante il training. Gli esoscheletri muovono le articolazioni dell'arto superiore o inferiore durante il training in maniera passiva o attiva assistita. Per entrambe le tipologie di approcci il supporto del peso è una "conditio sine qua non" soprattutto per il training della deambulazione in pazienti non deambulanti per la somministrazione di un training intensivo, compito-specifico e sicuro. Il supporto del peso permette un maggior numero di ripetizioni di movimenti standardizzati che vengono effettuati durante le terapie con presidi robotici rispetto al training convenzionale con l'aiuto manuale.

In particolare i dispositivi di tipo End-Effector per il cammino permettono che il paziente estenda il ginocchio paretico volontariamente con maggiore libertà. Inoltre, mantenere l'equilibrio durante il training è più faticoso rispetto all'approccio esoscheletrico. Da considerare che questi due approcci allenano i pazienti in modo differente considerando i gradi di costrizione e di libertà delle

abilità dei pazienti. Per questa ragione i differenti approcci potrebbero essere la migliore opzione per specifiche tipologie di pazienti.

4.3 CONTROVERSIE E PROSPETTIVE

Chi può beneficiare di più? Come confermato recentemente da una revisione Cochrane [62] la definizione delle caratteristiche dei pazienti è importante per determinare chi può realmente beneficiare della terapia robotica. Quindi i dispositivi robotici sono utili per tutti i tipi di pazienti? Recentemente il nostro gruppo di ricerca ha sottolineato come solo i pazienti più severi possano beneficiare della terapia robotica in aggiunta alla terapia convenzionale. [63,64] La motivazione risiede nel fatto che la terapia robotica permette un aumento dell'intensità della riabilitazione rispetto alla terapia convenzionale nei pazienti con una maggiore compromissione motoria. Al contrario pazienti con maggiore reclutamento volontario beneficiano sul medio e lungo termine della terapia convenzionale. I neuroriabilitatori preferiscono un training più vario e meno costrittivo per i pazienti. Infatti per i pazienti deambulanti autonomamente il training sul pavimento è più efficace nel migliorare l'equilibrio e nel ridurre le cadute [65] I pazienti potrebbero beneficiare di robot che forniscano loro supporto esterno fino a quando non raggiungono l'abilità di deambulare.

I Robot favoriscono il recupero permettendo una progressiva riduzione di supporto esterno per accoppiare il livello di dipendenza del paziente. Il profilo psicologico, infine, è importante per il raggiungimento di risultati motori superiori con i robot rispetto alla terapia convenzionale. Un recente studio ha messo in luce come l'ansia sia un fattore prognostico negativo per la terapia robotica, mentre pazienti che si mettono al centro del loro recupero come fattore causale sia un fattore prognostico positivo per migliori outcomes [66]. Quindi invece di chiederci se i robot sono efficaci o no bisognerebbe chiedersi per chi i robot possano essere più efficaci.

Approccio Top-down/bottom-up: l'approccio di tipo bottom-up di alcune tipologie di terapie convenzionali e di alcuni dispositivi elettromeccanici debba essere modificato, basandosi sull'assunto che muovendogli arti passivamente si possa sostenere il recupero funzionale attraverso cambi di tipo indiretto sul sistema nervoso centrale. I robot ridisegnati su un approccio di tipo top-down

aumentano la partecipazione attiva del paziente durante la terapia assistita da robot. IL coinvolgimento cognitive può essere aumentato durante la terapia robotica attraverso strategie diverse come il Biofeedback o il neurofeedback. Uno dei potenziali sistemi di neurofeedback è rappresentato da Brain Computer Interface (BCI) che permette tramite segnali neurofisiologici specifici di decodificare e traslare tali segnali in una azione di un effettore [67].

Quindi il BCI è un interessante strumento che può essere combinato ai dispositivi robotici e che contribuisce all'approccio di tipo top down come recentemente proposto da Wang e collaboratori che hanno misurato il coinvolgimento del paziente tramite EEG durante il training robotico locomotorio con il Lokomat[68].

Quindi la combinazione di diverse tecnologie potrà in future aiutarci a potenziare i benefici delle single terapie ed a personalizzare ancor più il programma terapeutico.

4.4: ETICA E NEUROROBOTICA

Prendendo spunto dalle tre leggi della robotica di Asimov abbiamo riscritto le leggi pensando a ciò che in futuro possa essere desiderabile per la costruzione dei futuri robot utilizzabili in neuroriabilitazione. Le leggi di Asimov non sono solo importanti per la filmografia fantascientifica ma rappresentano una vera pietra miliare in campo scientifico sull'etica dei Robot come descritto da Sawyer. [69] La maggior parte degli studi, infatti, si è concentrata sulla valutazione dell'efficacia mentre poca attenzione è stata posta alle problematiche dell'etica. In particolare occorre[70]: i) sempre più migliorare il rapporto rischio/beneficio, ii) riaffermare il terapeuta come centrale nella somministrazione della terapia; e iii) che il neurorobot è uno strumento nelle mani del fisioterapista e non riabilitativo di "per se" .

CAPITOLO 5

**I Fattori determinanti l'efficacia della
terapia robotica per la deambulazione**

5.1 I FATTORI PROGNOSTICI

Nell'ambito della medicina personalizzata, da più parti invocata negli ultimi anni vi è l'esigenza di identificare i pazienti che possano beneficiare di più della terapia robotica. Questo è necessario farlo non solo per fini etici (effettuare terapie per pazienti di comprovata efficacia) ma anche per problematiche economiche: destinare terapie costose come quelle robotiche alle persone che ne possano beneficiare. Da molto tempo sono noti i fattori prognostici per il recupero della deambulazione e delle attività di vita quotidiane. Grazie agli studi di Paolucci e collaboratori e di Masiero e collaboratori si sa che l'età, il tempo dall'ictus, la gravità della lesione, il tipo di lesione, la presenza di deficit cognitivi sono fattori prognostici fondamentali per determinare il ritorno di un paziente ad un buon recupero delle abilità motorie o non.[71-73]

5.2 GAIT TRAINER



Figura 5. 1 *Gait Trainer con supporto del peso corporeo.*

Il Gait Trainer con sgravio del peso corporeo è un presidio robotico che nasce per allenare il ciclo del passo e la ripresa della capacità di deambulare in pazienti con emiparesi e paraparesi in fase subacuta e cronica. Infatti la possibilità di realizzare in fase acuta un addestramento della deambulazione è apparsa finora conseguente all'acquisizione di un adeguato controllo del tronco e posturale, e di un reclutamento muscolare sufficiente, soprattutto in pazienti con elevato deficit stenico dell'arto inferiore, incapaci di supportare il peso completo del corpo durante la realizzazione del passo grazie al sistema di sgravio del peso corporeo.

^[55] Il Gait Trainer ha lo scopo di favorire il recupero funzionale della deambulazione. Il GT è un dispositivo elettromeccanico che permette ai pazienti che non sono in grado di deambulare di effettuare un esercizio ripetitivo compito specifico, con movimenti simili a quelli del cammino. Questo avviene attraverso: una movimentazione dei piedi e quindi degli arti inferiori, un sistema di sgravio del peso corporeo, un sistema di movimentazione del bacino. Il sistema di movimentazione dei piedi avviene attraverso delle pedane mobili che simulano le fasi del passo, con il 60% del movimento che corrisponde alla fase di stance, ovvero la fase in cui la pedana è più bassa dell'altra, e il restante 40% del movimento che è la fase di swing che corrisponde alla fase in cui la pedana è più sollevata rispetto l'altra. In realtà però non esiste una fase di swing pura essendo il piede del paziente sempre in contatto con la pedana mobile (il paziente può quindi caricare l'arto in oscillazione). Il sistema di sgravio del peso corporeo viene regolato a mano tramite una fune (da 0 fino al peso del paziente) e controllato attraverso un display. Grazie a questo sistema è possibile gestire il grado di aiuto che si vuole fornire al paziente e quindi la difficoltà di lavoro attivo che gli si vuole richiedere. Più diminuiscono i kg del sistema di scarico del peso, più il paziente lavorerà attivamente e caricherà sull'arto. Anche il sistema di movimentazione del bacino avviene tramite due funi che tirano in modo alternato, e permettono il controllo della rotazione della pelvi. [74]



Figura 5.2 *Paziente sul Gait Trainer.*

Obiettivi della terapia mediante Gait Trainer sono:

- Rendere flessibile e adattabile il Task alla gravità della sintomatologia
- Adeguare il grado di difficoltà
- Avvalersi di feedback strutturati che rendano il compito motivante
- Garantire l'oggettività e la ripetitività dell'esercizio
- Controllare i risultati ed avere un immediato feedback sulla qualità delle risposte

I parametri regolabili del GT sono:

- Durata della seduta
- Numero dei passi
- Sgravio del peso corporeo
- Oscillazioni orizzontali
- Lunghezza del semipasso (minimo 28cm, massimo 48cm)
- Velocità del cammino (km/h)

I parametri non regolabili del GT sono:

- Oscillazioni verticali del baricentro
- Rapporto stance-swing

Al paziente viene sempre richiesto un attivo controllo del bacino e del tronco sia sul piano frontale che sagittale, e un attiva estensione del ginocchio e capacità di spostare il carico sullo stesso arto inferiore. Quindi attualmente si pensa che la riabilitazione con Gait Trainer sia indicata nei pazienti con un buon controllo del tronco da seduti, con condizioni cardiovascolari stabili, con limitazioni articolari all'arto inferiore minori di 20° e che possiedono a giudizio del medico reali possibilità di recupero motorio. Al contrario, erano considerate controindicazioni all'utilizzo del Gait Trainer l'incapacità di esecuzione del compito motorio per deficit cognitivi ed il sospetto clinico di una trombosi venosa profonda. La sindrome della spinta (Pusher Syndrome) ossia la forte e costante spinta del soggetto, in tutte le posizioni, verso il lato plegico e l'opposizione attiva a qualsiasi tentativo di correzione passiva della postura, non costituisce una controindicazione. Anche la spasticità non è una controindicazione se non limita, come già detto, l'articolazione per più di 20°. L'impiego del GT permette di eseguire un esercizio di intensità maggiore e più precoce rispetto alla sola riabilitazione convenzionale, ottenendo una maggiore distanza percorsa in termini di lunghezza del tratto percorso durante la simulazione, ed una significativa riduzione del costo energetico rispetto ad un allenamento della deambulazione effettuato solamente in trattamento tradizionale. Inoltre il GT risulta essere preferito al BWSTT in quanto i pazienti lo trovavano meno faticoso e più confortevole, è richiesto meno frequentemente l'intervento da parte del terapeuta permettendo al paziente di esercitarsi in autonomia e eventualmente al terapeuta di concentrarsi sulla correzione dei parametri del passo e sull'articolazione del ginocchio paretico durante la fase di appoggio. [74]

VANTAGGI DEL GAIT TRAINER

È più gradito dal paziente

Impegna un solo terapeuta, con sforzi minimi ed in una posizione confortevole

È possibile iniziare l'allenamento della verticalizzazione e della deambulazione precocemente

Il terapeuta può prontamente ottimizzare i parametri cinematici, cinetici e temporali del passo

Permette un cammino ad una velocità normale

Previene l'atrofia muscolare ex non uso

Fornisce un esercizio compito-specifico sotto differenti condizioni di carico e di velocità

Induce una riorganizzazione funzionale dell'area risparmiata dalla lesione

SVANTAGGI DEL GAIT TRAINER

Maggiore costo

Impossibilità di simulare tutte le situazioni reali di deambulazione

Può sembrare antitetico ai principi di Bobath

5.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nel corso degli anni diversi studi hanno mostrato un interesse crescente nel campo della ricerca di nuovi approcci e di strategie riabilitative sempre più innovative e specialmente incentrate sul ripristino di una deambulazione autonoma, corretta e fisiologica. Tra le nuove strategie riabilitative, troviamo quelle che includono l'impiego di presidi robotici, tra cui il Gait Trainer, specifico per la riabilitazione della deambulazione. Tuttavia l'alto costo d'acquisto di questo mezzo robotico, l'incertezza sulla sua efficacia, l'assenza di linee guida chiare e lo scetticismo di alcuni membri del team riabilitativo, spesso mancante di terapisti specializzati, ne limitano l'uso durante il periodo di ricovero del paziente. [75] Qual è quindi il futuro della riabilitazione tramite presidi robotici? Questi dispositivi diventeranno strumenti comuni e frequentemente impiegati o diventeranno strumenti del passato come tante altre tecnologie promettenti? C'è molta speranza riguardo il futuro di questo campo, ma c'è la necessità di stabilire il ruolo che questi strumenti hanno nella

riabilitazione tradizionale. Con questo studio si intende quindi verificare se la terapia robotica affiancata alla terapia convenzionale dia dei risultati migliori di quelli relativi alla sola terapia convenzionale in termini di un recupero della deambulazione autonoma. Ma soprattutto, dato l'elevato impegno economico di questa terapia, il secondo obiettivo è quello di definire quale tipologia di pazienti, in termini di caratteristiche demografiche e severità, benefici maggiormente della terapia robotica. Dunque lo scopo del lavoro finale è quello di contribuire alla definizione di linee guida per selezionare i soggetti migliori da sottoporre a questo tipo di intensivi e innovativi programmi riabilitativi.

5.4 MATERIALI E METODI

Lo studio è di tipo randomizzato e controllato in singolo cieco. L'allocazione era nascosta al paziente e terapeuta, mediante una lista coperta da velcri rimovibili. I pazienti sono stati arruolati in base ai seguenti criteri di inclusione/esclusione

Criteri di inclusione:

- Emiparesi in fase subacuta con significativo deficit della deambulazione misurato mediante la Functional ambulation Classification (FAC <3) causata da un primo ictus;
- Incapacità di una deambulazione autonoma;
- Stabilità cardiovascolare;
- Presenza di lesioni confermate alla TAC o alla risonanza magnetica;
- Età compresa tra i 18 e gli 80 anni;

Criteri di esclusione:

- La presenza di altre patologie croniche invalidanti;
- Mini mental state examination per valutazione capacità cognitive > 24
- Lesioni ortopediche o altre patologie che alterano la locomozione;
- Spasticità grave limitante il movimento degli AAI (Ashworth >3);
- Lesioni cutanee sacrali;
- Incapacità di capire il compito motorio richiesto.

Dopo l'arruolamento i pazienti sono stati divisi in maniera random in due gruppi. Il primo gruppo era quello inserito nel protocollo sperimentale che effettuò un

allenamento alla deambulazione tramite terapia robotica (Robotic Assisted Gait Training, RAGT). Il secondo gruppo ha effettuato riabilitazione della deambulazione in maniera convenzionale (Control Therapy Group, CGT). Tutti i pazienti di entrambi i gruppi hanno iniziato a partecipare allo studio dopo 2 settimane di ricovero svolto in maniera convenzionale nella Fondazione Santa Lucia. Il periodo complessivo di partecipazione allo studio è stato di 4 settimane, per un numero di circa 20 terapie con presidio robotico nel gruppo RAGT, e di 20 terapie concentrate esclusivamente sulla riabilitazione della deambulazione con approccio tradizionale nel gruppo CGT. Il livello di gravità motoria ed il grado di dipendenza è stato definito in tutti i pazienti tramite l'impiego di scale qualitative e quantitative sia all'ingresso che alla conclusione dello studio. In particolare, per quantificare il deficit del controllo del tronco è stato utilizzato il Trunk Control Test (TCT) [74]; per la valutazione della mobilità globale è stato applicato il Rivermead Mobility Index (RMI), [74] mentre per quantificare la dipendenza nello svolgimento delle attività di vita quotidiana è stato impiegato il Barthel Index, strumento validato ed ampiamente usato in letteratura. La principale misurazione delle abilità durante la deambulazione è stata valutata tramite la Functional Ambulation Classification (FAC) [74]

Il gruppo sperimentale RAGT è stato sottoposto a un training riabilitativo per 5 giorni a settimana, per un periodo complessivo di 4 settimane. Nel corso di una giornata hanno eseguito sia una seduta riabilitativa di tipo standard, della durata di 40 minuti, che una seconda terapia, che prevedeva invece l'impiego del presidio robotico end-effector Gait Trainer di 20 minuti effettivi, mirato all'allenamento della deambulazione. Spesso la fase di preparazione del paziente ha richiesto l'intervento di 2 terapisti, impegnando così circa 20 minuti della terapia. Pertanto il tempo complessivo richiesto per effettuare l'allenamento con il Gait Trainer aveva una durata complessiva di circa 40 minuti. Le sessioni di terapia robotica iniziavano con l'impostazione dei parametri regolabili del Gait Trainer, basandosi sulle caratteristiche e capacità motorie del paziente. La velocità di deambulazione è stata inizialmente impostata tra 1 e 1,5 km/h alla prima sessione di Gait Trainer, per poi essere gradualmente aumentata durante il susseguirsi delle sessioni, ma sempre adattata e in relazione ad un passo confortevole per ogni paziente. La lunghezza del passo è stata impostata tra i 37

e i 45 cm. Il supporto del peso corporeo è stato selezionato in un range tra lo 0% e il 50% del peso complessivo di ogni paziente. Il supporto del peso corporeo è stato impostato solamente dopo che il paziente è stato correttamente posizionato sul Gait Trainer con l'imbragatura, assicurata correttamente ai ganci e alle corde, e solamente dopo che le mani sono state posizionate sulla barra di fronte al fisioterapista e l'arto paretico è stato esteso e allineato parallelamente a quello sano. Come per la velocità, anche lo sgravio del peso corporeo è stato progressivamente ridotto e corretto nel proseguire delle sedute, sempre compatibilmente con le abilità del paziente di estendere e di controllare il carico sull'arto paretico. Durante tutte le sessioni di terapia robotica c'è stata l'assistenza di un fisioterapista che doveva aiutare manualmente il paziente a flettere il ginocchio nella fase di oscillazione e a estendere il ginocchio durante la fase di carico, se non era in grado di svolgerlo autonomamente. Allo stesso tempo è stato importante incoraggiare verbalmente il paziente a eseguire il compito richiesto, a immaginare il movimento che stava eseguendo e a controllare correttamente e attivamente la postura e tutte le articolazioni coinvolte. Solamente nei casi più gravi è stata necessaria la presenza di un altro fisioterapista. Nel caso in cui il paziente risultava stanco, era possibile interrompere la sessione e fare una pausa durante la terapia.

Il gruppo di controllo CGT invece ha eseguito per lo stesso periodo di 5 giorni a settimana per 4 settimane, due sessioni di terapia riabilitativa convenzionale della durata di 40 minuti ciascuna ed orientata al cammino. Questi pazienti hanno seguito un normale iter riabilitativo in uso presso la Fondazione Santa Lucia, ma una delle due terapie era specificatamente orientata alla riabilitazione della deambulazione, svolta con l'approccio di metodiche tradizionali.

Le sedute di terapia standard, comuni a entrambi i gruppi, sono state impostate sui concetti di metodiche riabilitative convenzionali, seguendo l'iter necessario per arrivare all'allenamento della deambulazione. Queste terapie erano quindi incentrate principalmente sul reclutamento muscolare, sulla facilitazione dei movimenti dell'arto paretico, sul controllo del tronco e recupero e mantenimento della stazione eretta, sull'equilibrio, sulla rieducazione al carico sull'arto paretico.

Per valutare le capacità motorie e l'indipendenza nelle attività di vita quotidiana dei pazienti coinvolti nello studio, e il progresso di queste abilità durante il trattamento, sono state somministrati queste scale e test di valutazione sia all'ingresso che al termine dello studio e del periodo di ricovero:

- **Functional Ambulation Classification (FAC)**

La Functional Ambulation Classification (FAC) è una scala di valutazione ordinale impiegata per valutare il grado di autonomia del paziente nella deambulazione. La FAC è composta da sei categorie, e la suddivisione considera la capacità del paziente di camminare in ambienti interni o esterni e valuta la necessità di assistenza durante la deambulazione ma non prende in considerazione l'utilizzo di ausili. A seconda del grado di mobilità, il paziente viene collocato in una delle categorie, con un punteggio da 0 a 5. [74]

- **Trunk Control Test (TCT)**

Il Trunk Control Test (TCT) è una scala di valutazione del controllo del tronco in pazienti che hanno avuto un ictus. È un test valido, sensibile, ad esempio ai cambiamenti tra fase acuta e subacuta, e di semplice e rapida somministrazione.

Gli item sono 4, in ordine crescente di difficoltà:

- Equilibrio da seduto;
- Girarsi da supino verso il lato debole;
- Girarsi da supino verso il lato forte;
- Sedersi dalla posizione supina.

Ad ogni item può essere assegnato un punteggio di 0,12 o 25 punti: 0 se è incapace di eseguire il movimento senza assistenza; 12 se è capace di eseguire il movimento ma con caratteristiche non nella norma; 25 se è capace di completare il movimento normalmente. Dunque il punteggio massimo è 100, e un punteggio >50 a 6 settimane dall'evento ictale è predittivo del recupero della deambulazione entro 18 settimane. Questo fattore prognostico viene però perso in caso di pazienti anziani (78 ± 6 anni). Il punteggio totale del TCT al momento dell'inizio del ricovero è predittivo dei seguenti parametri alla dimissione: velocità di cammino e distanza percorsa, simmetria del centro di gravità durante il cammino, equilibrio e abilità funzionale. Il limite di questa scala di valutazione è quello di non considerare la qualità della performance e quindi è di scarsa utilità nella pianificazione del trattamento riabilitativo. [74]

- **Rivermead Mobility Index (RMI)**

La Rivermead Mobility Index (RMI) è una scala di valutazione che indaga vari aspetti della mobilità del paziente in situazioni di vita quotidiana, limitandosi a misurare l'abilità del muovere il proprio corpo piuttosto che l'utilizzo di ausili o della presenza di supervisione. La scala è composta da 15 items. Ad ogni item può essere attribuito un punteggio da 0-1, ma è proprio questo punteggio binario che rende questa scala poco adatta a documentare progressi nelle singole funzioni. Più il punteggio è alto e migliore sarà la mobilità del paziente. [74]

- **Barthel Index (BI)**

La Barthel Index (BI) è una delle più impiegate scale di valutazione delle limitazioni alle attività di vita quotidiana in pazienti con danni neurologici e muscolari. La BI è una scala ordinale con 10 item, che misura l'indipendenza funzionale nei domini della cura personale e dell'autonomia nei movimenti. Specificatamente l'Indice di Barthel fornisce un punteggio indicativo delle capacità del soggetto di alimentarsi, vestirsi, gestire l'igiene personale, lavarsi, usare i servizi igienici, spostarsi dalla sedia al letto e viceversa, deambulare in piano, salire e scendere le scale, controllare la defecazione e la minzione. La prestazione del pz. Dovrebbe essere valutata e il punteggio stabilito usando i migliori dati disponibili. Solitamente la scala viene compilata rivolgendo domande dirette al paziente, a parenti e ad infermieri, non è necessario un esame diretto, anche se l'osservazione diretta e il buon senso sono importanti. È una valutazione altamente valida, affidabile e di veloce somministrazione. Il punteggio assegnato per ogni funzione può essere 15, 10, 5 o 0 a seconda dell'item stesso e del grado di funzionalità del paziente e definendo i 6 livelli di dipendenza:

- Autosufficiente 100
- Quasi sufficiente 99-91
- Dipendenza lieve 90-75
- Dipendenza moderata 74-50
- Dipendenza grave 49-25
- Dipendenza completa <25

Il punteggio massimo è assegnato solo se il paziente esegue il compito in modo completamente indipendente, senza la presenza di personale d'assistenza e quindi

indica l'indipendenza in tutte le attività di base della vita quotidiana. Se durante la valutazione il paziente ha usufruito di ausili che non sono normalmente disponibili in un ambiente domestico standard, bisogna specificare che ausilio è stato impiegato. Questa scala viene largamente usata in campo riabilitativo per monitorare i cambiamenti nella mobilità e nella cura di se stessi nei pazienti ricoverati nei reparti di riabilitazione, soprattutto per prevedere l'autonomia nelle attività di vita quotidiana a seguito di un ictus. [74]

5.5 ANALISI STATISTICHE

I dati sono stati riportati in termini di media e deviazione standard. Per valutare i fattori prognostici i parametri sono stati dicotomizzati usando dei valori di soglia quali età (1: ≥ 65 , 0: < 65 anni), sesso (1: uomo, 0: donna), tipo di Ictus (1: ischemico, 0: emorragico), lato affetto (1: dx; 0: sx), tempo dall'evento (0: ≥ 14 giorni; 1: < 14), Barthel Index in ingresso (0: ≤ 15 , 1: > 15), Trunk Control Test in ingresso (0: < 40 ; 1: > 40), tipo di riabilitazione ovvero gruppo (1: Robotico, 0: Controllo). Si è utilizzata un'analisi di Regressione Binaria Logistica (Forward) per valutare l'effetto dei suddetti fattori sul recupero (variabile dipendente) anche questo dicotomizzato tra chi ha raggiunto un punteggio alla Functional Ambulation Classification ≥ 4 e chi no. Sono stati riportati il livello di odds ratio come esponenziale del coefficiente beta della regressione ed il relativo intervallo di confidenza al 95% (CI95%) per tutti i parametri entrati nel modello.

La correlazione di Spearman (coefficiente R) è stata calcolata tra valori in ingresso ed effectiveness del recupero valutato come $(FAC \text{ finale} - FAC \text{ iniziale}) / (5 - FAC \text{ iniziale}) * 100$, essendo 5 il massimo valore della scala FAC. Per tutte le analisi il valore di significatività è stato fissato a 0.05.

5.6 RISULTATI

Nell'intervallo di tempo tra Gennaio 2013 e Marzo 2015 sono stati sottoposti a screening 237 pazienti di cui 110 pazienti arruolati e randomizzati. Di questi 10 sono usciti dallo studio per complicanze mediche non legate alla terapia robotica o perché avevano effettuato meno di 5 terapie. I pazienti sono stati così arruolati nel gruppo di terapia robotica (RAGT) o di terapia convenzionale di controllo (CGT). L'età media complessiva dei pazienti è stata di $61,9 \pm 11,8$ per il gruppo

RAGT e di $63,5 \pm 12,9$ per il CGT, la media di giorni trascorsi dall'insorgenza dell'ictus al momento di ricovero (onset time) è stata di $19,3 \pm 14,2$ e $16,5 \pm 11,2$ rispettivamente. Le caratteristiche demografiche dei due gruppi di studio sono risultate essere simili: non vi sono state differenze significative tra i due gruppi, come mostrato dalla tabella 5.1. Invece nella tabella 5.2 sono riportate le caratteristiche cliniche raccolte tramite le scale impiegate per valutare i due gruppi di pazienti all'ingresso nello studio e alla dimissione. All'ingresso i due gruppi appaiono abbastanza omogenei in tutti i parametri, non vi è alcuna differenza significativa nei punteggi complessivi del BI (Trattamento vs Controllo $p= 0.316$), TCT (Trattamento vs Controllo $p= 0.772$) e RMI (Trattamento vs Controllo $p= 0.652$).

| | Gruppo RAGT N=50 | Gruppo CGT N=50 | p-value |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Età | 61,9±11,8 | 63,5±12,9 | 0.527 |
| Sex | 15F/35M | 19F/31M | 0.384 |
| Isch/Emorr | 39 Isch/11 Em | 43 Isch/7 Em | 0.194 |
| Lato | 33dx/17sx | 26dx/24sx | 0.295 |
| Giorni all'ictus | 19,3±14,2 | 16,5±11,2 | 0.284 |

Tabella 5.1 *Caratteristiche demografiche del campione studiato.*

| | Gruppo RAGT N=50 | Gruppo CGT N=50 | p-value |
|----------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| BI in | 18,1±14,5 | 15,3±14,0 | 0.316 |
| BI out | 67,4±18,2 | 60,3±20,0 | 0.062 |
| RMI in | 1,5±1,2 | 1,7±1,5 | 0.652 |
| RMI out | 7,9±3,5 | 7,0±3,7 | 0.224 |
| TCT in | 40,8±23,2 | 42,9±28,2 | 0.772 |
| TCT out | 86,8±19,1 | 78,2±18,6 | 0.017 |

Tabella 5.2 *Differenze tra gruppo sperimentale e di controllo all'ingresso e alla dimissione (BI, Barthel Index; RMI, Rivermead Mobility Index; TCT, Trunk Control Test)*

Alla dimissione sia il gruppo sperimentale che quello di controllo hanno mostrato un miglioramento di tutti i parametri rispetto all'ingresso. Per quanto riguarda la scala di valutazione FAC al momento dell'ingresso nello studio, secondo il Mann Whitney u-test, il punteggio medio oscilla intorno allo 0 sia per i pazienti del gruppo trattato con terapia robotica che per quello trattato in maniera tradizionale, infatti non vi è una differenza significativa tra i due gruppi ($p=0,549$). Alla fine delle 4 settimane di trattamento, il valore della FAC è migliorato in entrambi i gruppi, ma i pazienti appartenenti al gruppo RAGT abbiano tutti raggiunto dei progressi ($FAC \geq 2$), a differenza di quelli del gruppo di controllo in cui un 25% dei pazienti ha mantenuto un punteggio tra 0 e 1 della FAC, non ottenendo quindi alcun miglioramento nella capacità di deambulare. La differenza tra i punteggi dei due gruppi alla dimissione è risultata quindi molto significativa ($p=0,001$). Prendendo in esame i punteggi complessivi delle scale di valutazione BI (trattamento vs controllo $p=0,062$) e RMI (trattamento vs controllo $p=0,224$) si è evidenziato come siano migliorati ma in maniera non differente nei due gruppi. Di contro i risultati del TCT registrati in dimissione sono $86,8 \pm 19,1$ per il gruppo Gait Trainer e $78,2 \pm 18,6$ per il gruppo di controllo,

gruppo trattato rispetto a quello non trattato ($p=0,017$). È stato, inoltre, calcolato il parametro effectiveness della scala FAC, ovvero l'efficacia del trattamento con terapia robotica e del trattamento tradizionale in proporzione al miglioramento massimo a cui si sarebbe potuto auspicare, in questo caso 5, quindi il punteggio massimo della scala FAC. Nel grafico sottostante (Figura 5.4) risulta evidente una maggior efficacia nel gruppo che ha effettuato terapia con Gait Trainer, in cui l'efficacia media raggiunta è del 70% e la minima è del 40%, al contrario del gruppo di controllo in cui la media dell'efficacia è del 50% e in cui ci sono casi che sono rimasti allo 0%, non avendo ottenuto alcun miglioramento.

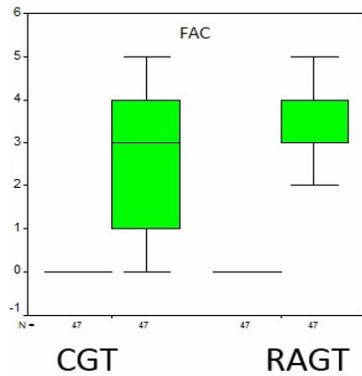


Fig.5.4: Efficacia della Functional Ambilation Category (FAC) nei due gruppi: Control Group (CGT) e Robotic Assisted Group (RAGT).

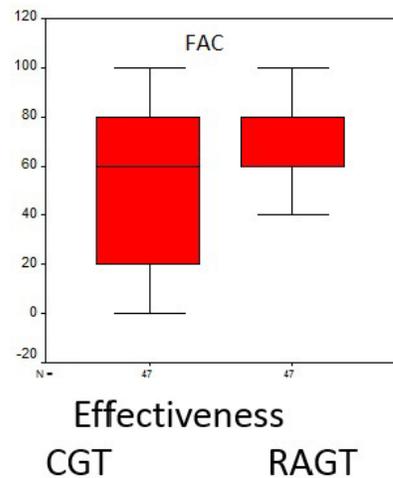


Fig.5.5: Effectiveness della Functional Ambilation Category (FAC) nei due gruppi: Control Group (CGT) e Robotic Assisted Group (RAGT).

L'analisi effettuata per l'identificazione dei su tutti e 100 i soggetti ha portato ad identificare 4 fattori che influenzavano il recupero (Tabella 5.3). Il più importante (odds ratio più alto) è risultato il BI in ingresso (OR=8.428, p=0.001), come ci si poteva aspettare. Al secondo step dell'analisi è entrato nel modello il tipo di terapia, con il gruppo robotico che ha mostrato una probabilità di recupero sei volte maggiore rispetto all'altro gruppo (OR=6.541, p=0.001). Altri fattori che hanno significativamente influenzato l'outcome sono stati il tempo intercorso tra l'evento acuto e l'inizio della riabilitazione (OR=3.768, p=0.018) e il controllo del tronco (OR=3.018, p=0.040). Questo modello ha mostrato una capacità predittiva della varianza quasi del 78%. Nessuna delle variabili che sono rimaste fuori dal modello aveva un'influenza prossima alla significatività (età: p=0.533, lato affetto: p=0.517, tipo di ictus: p=0.199, sesso: p=0.722). Tra queste va notata l'età che è di solito riportata come un fattore predittivo.

| Step di ingresso | Fattori | Beta | Standard Error | p-value | Exp(Beta) Odds Ratio | 95.0% C.I.for EXP(B) | |
|------------------|------------------|-------|----------------|---------|-------------------------|----------------------|--------|
| | | | | | | Lower | Upper |
| 1 | BI-ingresso | 2.132 | 0.625 | 0.001 | 8.428 | 2.477 | 28.669 |
| 2 | Terapia | 1.878 | 0.552 | 0.001 | 6.541 | 2.217 | 19.299 |
| 3 | Tempo dall'ictus | 1.327 | 0.560 | 0.018 | 3.768 | 1.258 | 11.285 |
| 4 | TCT-ingresso | 1.105 | 0.538 | 0.040 | 3.018 | 1.052 | 8.658 |

Tabella 5.3. Fattori prognostici calcolati su tutti i soggetti

La stessa regressione è stata poi effettuata sul singolo gruppo di pazienti che hanno effettuato terapia robotica. L'unico fattore che rimane predittivo in questo caso è il controllo del tronco (TCT-score all'ingresso) con una probabilità di recupero quasi 7 volte maggiore in chi è in grado di controllare il tronco (OR=6.9, CI95%=1.783-26.706, p=0.005). Tale modello, benché con un solo fattore prognostico, è risultato essere in grado di predire il 71.4% della varianza. I fattori che sull'intero campione erano entrati nel modello restano fuori sebbene abbiano valori di p prossimi alla significatività (BI-ingresso: p=0.072, tempo

dall'ictus: $p=0.096$). I fattori non significativi sull'intero campione restano non significativi nel solo gruppo di terapia robotica (età: $p=0.676$, lato affetto: $p=0.426$, tipo di ictus: $p=0.620$, sesso: $p=0.466$). A conferma dell'importanza del controllo del tronco sull'outcome deambulatorio si riporta la significativa correlazione ($R=0.471$, $p=0.001$) tra l'effectiveness della FAC e il punteggio del TCT all'ingresso (Figura 4.5). Quando invece la analisi di regressione è stata applicata al solo gruppo che faceva terapia convenzionale i parametri che sono significativamente entrati nel modello sono stati due: il BI all'ingresso ($OR=12.585$, $CI_{95\%}=2.324 - 68.154$, $p=0.003$) e il tempo dall'ictus ($OR=5.405$, $CI_{95\%}=0.974 - 29.998$, $p=0.054$). Va notato che quest'ultimo non ha un valore statisticamente significativo di p , sebbene risultasse statisticamente significativo se lasciato fuori dal modello ($p=0.041$). Possiamo quindi considerarlo come un fattore prognostico perché la sua presenza nel modello porta un contributo alla varianza spiegata che passa dal 74.5% di quando solo il BI-ingresso è preso in considerazione all'80.9% quando i parametri nel modello sono due. Il TCT-ingresso che era significativo nel gruppo robotico, non entra nel modello per l'outcome del gruppo sottoposto a terapia convenzionale ($p=0.285$), così come gli altri fattori (età: $p=0.837$, lato affetto: $p=0.986$, tipo di ictus: $p=0.115$, sesso: $p=0.292$). La correlazione di Spearman con l'effectiveness valutata in termini di incremento di FAC-score è risultata essere statisticamente significativa per il BI-ingresso ($R=0.534$, $p<0.001$, Figura 2), ma non per il tempo tra evento acuto e inizio della riabilitazione ($R=-0.140$, $p=0.331$). Come mostrato dalla Figura 5.5 era significativo anche la correlazione tra TCT-ingresso e effectiveness nel gruppo di controllo ($R=0.563$, $p<0.001$), così come comunque lo era abbastanza per il gruppo di robotica tra BI-ingresso ed effectiveness ($R=0.288$, $p=0.043$, Figura 5.6).

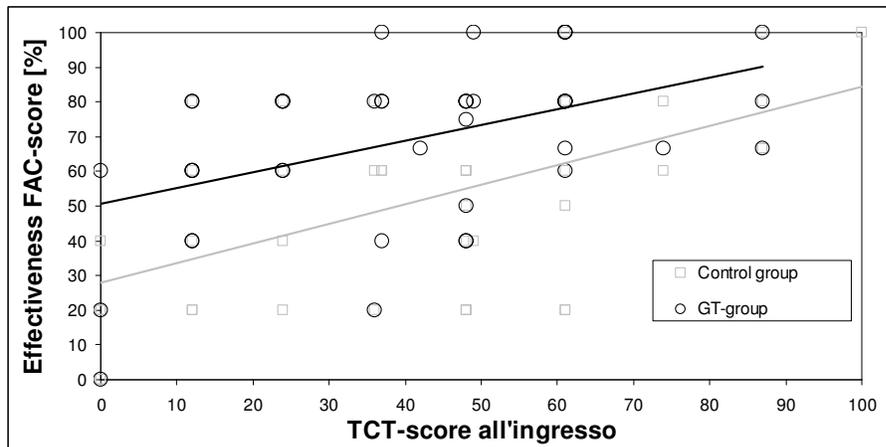


Figura 5.5 *Relazione tra effectiveness della Functional Ambulation Classification (FAC) e Trunk Control Test dei pazienti di entrambi i gruppi di studio.*

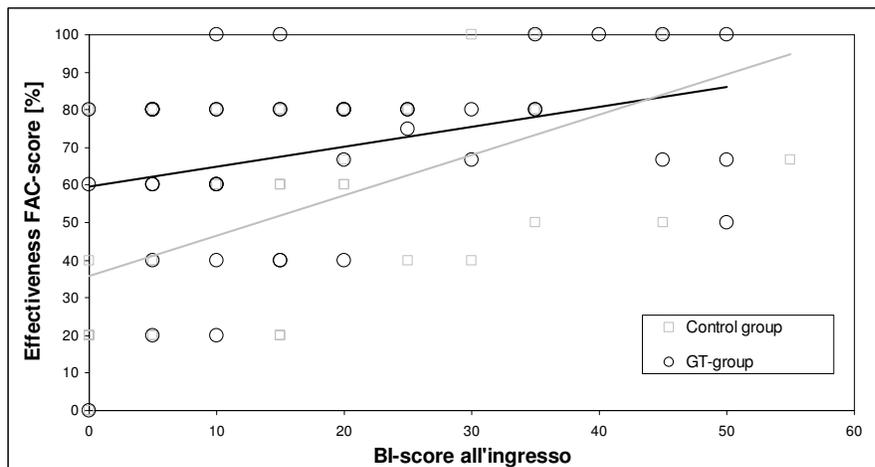


Figura 5.6 *Relazione tra effectiveness della FAC e BI dei pazienti di entrambi i gruppi studio.*

5.7 DISCUSSIONI

Scopo della presente ricerca è stato quello di individuare ed indagare i fattori prognostici nel recupero di una deambulazione autonoma tramite l'ausilio di terapia robotica con GT.

Alla fine dello studio i pazienti di entrambi i gruppi sono migliorati in termini di mobilità (RMI e), nelle attività di vita quotidiana (BI) e nella deambulazione (FAC). Confrontando e analizzando però i vari dati ottenuti, risulta che rispetto

ai pazienti del gruppo di controllo, quelli trattati con il Gait Trainer hanno mostrato un miglioramento maggiore delle performance motorie ed in particolare di quelle propedeutiche al cammino, come il controllo del tronco. Il miglioramento dell'autonomia nella deambulazione, misurata con la scala FAC, conferma l'utilità dell'impiego di tali dispositivi robotici che danno 6.5 volte in più la possibilità di un ritorno alla deambulazione autonoma. Si è visto inoltre come i pazienti che eseguono la terapia robotica e che hanno un buon controllo del tronco raggiungono una deambulazione autonoma a prescindere dall'età, dal tempo dall'ictus e dal tipo di lesione e severità della disabilità. Nel gruppo di terapia convenzionale invece, coerentemente ai dati di letteratura disponibili, l'efficacia della riabilitazione dipende dalla severità della disabilità, dal tempo dall'ictus e dal tipo di lesione.

Tra i punti di forza dello studio vi è il fatto che rappresenta la prima ricerca sui fattori prognostici nella terapia robotica per l'arto inferiore. Dello stesso argomento vi sono disponibili due studi sull'arto superiore che però non hanno il gruppo di controllo e quindi le loro conclusioni sono metodologicamente discutibili. Il primo afferma che l'utilizzo del robot per l'arto superiore dà benefici anche nei pazienti più severamente affetti,[77] mentre il secondo identifica nella presenza della destrezza manuale un fattore prognostico positivo per il raggiungimento della minima significatività clinica. [78]

L'utilizzo del GT ha effetti positivi in termini di intensità e ripetizione del training della deambulazione anche perché evita sia il sovraccarico subito dal fisioterapista in caso di un paziente con una disabilità grave che lo obbliga a lavorare in posture errate per lunghi periodi, sia il disagio e la paura di cadere che sopravviene al paziente quando gli si chiede di eseguire esercizi di deambulazione sul pavimento. Nei grafici precedenti, in cui è stata studiata la correlazione tra effectiveness della FAC e l'età e il Barthel Index, è stato osservato che gli effetti del Gait Trainer non sono influenzati dalla gravità del quadro clinico del paziente, né dall'età, che sono invece due fattori prognostici negativi per il recupero della deambulazione tramite approccio riabilitativo tradizionale. Di conseguenza i pazienti che beneficiano meno della terapia convenzionale sono quelli che beneficiano maggiormente dell'impiego di presidi robotici, comunque sempre affiancati al training riabilitativo standard.

5.8 CONCLUSIONI GENERALI

Il presente studio rappresenta il primo in letteratura effettuato con rigore metodologico (i.e. disegno prospettico, presenza di valutazioni in cieco e presenza di gruppo di controllo) per l'identificazione dei fattori prognostici di efficacia della terapia robotica. Lo studio conferma come la riabilitazione robot-assistita in aggiunta alla terapia tradizionale può aumentare la probabilità di ritorno ad una deambulazione autonoma rispetto alla sola terapia convenzionale. Tale risultato deriva dagli effetti che si hanno dalla ripetizione del movimento, in questo caso la deambulazione, e dalla compito-specificità che questo tipo di dispositivo permette di raggiungere già in fase precoce post-stroke. La presenza di un buon controllo del tronco all'inizio della terapia è il principale fattore prognostico di efficacia per la terapia robotica per un ritorno ad una deambulazione autonoma. Inoltre i fattori prognostici negativi per la riabilitazione convenzionale come età avanzata e severità della lesione. Le nuove tecnologie possono affiancare un ampio ventaglio di approcci riabilitativi ed in particolare i robot possono facilitare un training intensivo e di tipo compito-specifico precoce nei pazienti con emiparesi. Uno degli aspetti da migliorare della terapia robotica è la partecipazione attiva del paziente durante la terapia è più in generale i robot dovranno in futuro essere ridisegnati su un approccio di tipo top-down. Tale approccio si completa con quello di tipo bottom-up (stimoli dalla periferia che vanno ai neuroni) e mira ad un aumento del coinvolgimento delle funzioni cognitive di strutture superiori durante la rieducazione. Ciò potrebbe avvenire durante la terapia robotica attraverso diverse strategie come il Biofeedback o il neurofeedback ,da sempre considerati potenti mezzi di learning e di condizionamento della neuroplasticità. Uno dei potenziali sistemi di neurofeedback è rappresentato da Brain Computer Interface (BCI) che permette tramite segnali neurofisiologici specifici di decodificare e traslare tali segnali in una azione di un effettore. Quindi la combinazione di diverse tecnologie potrà in future aiutarci a potenziare i benefici delle single terapie ed a personalizzare ancor più il programma terapeutico. La riabilitazione con strumenti tecnologici non è sempre applicabile alla pratica clinica di tutti i giorni generando scetticismo tra alcuni clinici, in più le aspettative degli utenti sono elevatissime nei confronti della nuova tecnologia e dei robot. Quindi una ricerca sempre più

completa su questi nuovi dispositivi e sul corretto target della popolazione verso cui indirizzarli, potrebbe superare tali limiti, ridurre lo scetticismo e incrementare i risultati della riabilitazione neuromotoria. L'identificazione dei fattori di efficacia della terapia robotica è di fondamentale importanza come anche indicato dalle diverse Cochrane effettuate nell'arco di un decennio. La ricerca dei fattori determinanti è inoltre perfettamente in linea con la medicina personalizzata, che da qualche anno affianca il principio della medicina basata sulle evidenze. Al pari della farmacologia l'utilizzo dei robot deve essere guidato dal seguente principio: giusto paziente, giusto robot alla giusta dose e frequenza. Concludendo nell'ambito delle nuove tecnologie in generale e nella robotica in particolare l'identificare il paziente target è di fondamentale importanza e andrebbe fatta prima della messa in commercio dei dispositivi e dei robot, e non successivamente come oggi spesso succede.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergamasco B., Mutani R.: *La Neurologia di Bergamini*; Edizioni Libreria Cortina Torino 2006
2. Elizabeth Mostofsky, Eva Laier, Emily B. Levitan, Wayne D. Rosamond, Gottfried Schlaug and Murray A. Mittleman; Physical activity and onset of acute ischemic stroke; *Am. J. Epidemiol.* (2011) 173:330-336
3. Klaus Kaae Andersen, MS,PhD; Tom Skyhoj Olsen, MD, PhD; Christian Dehlendorff, MS; Lars Peter Kammergaard, MD; Hemorrhagic and Ischemic Strokes compared: Stroke's severity, mortality and risk factors; *Stroke*; 2009; 40: 2068 -2072
4. Kathleen A. Baldwin, PharmD, BCPS1 and Stacey L.McCoy, PharmD, BCPS2; Making a case for acute ischemic stroke; *Journal of pharmacy Practice* October 2010 vol. 23 no. 5 387 - 397
5. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31:1588-1601.
6. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population -based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
7. Hachinski V. Stroke: The Next 30 Years. *Stroke* 2002; 33: 1-4.
8. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997; 28: 491-499.
9. Ferrarese C, Apollonio I. et al. Malattie del sistema nervoso *Malattie del sistema nervoso*; 2011; 231-263
10. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ; Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in asymptomatic internal-carotid-artery stenosis; *Lancet*. 2001;357 (9263):1154-60

11. Beal CC.; Gender stroke symptoms: a review of the current literature; *J Neurosci Nurs.* 2010 Apr; 42:80-7.
12. Linn fh,Rinkel GJ, Algra A, van GijnJ.; Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computer tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-629
13. SPREAD, stroke prevention and educational awareness diffusion, Fattori di rischio, prevenzione primaria. 2016. <http://www.iso-spread.it/index.php> (accesso effettuato il 10/01/2016).
14. Pedersen, P.M., et al., Manual and oral apraxia in acute stroke, frequency and influence on functional outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil*, 2001. 80(9): p. 685-92.
15. Stone, S.P., Halligan, P.W., and Greenwood, R.J., The incidence of neglect phenomena and related disorders in patients with an acute right or left hemisphere stroke. *Age Ageing*, 1993. 22(1): p. 46-52.
16. Wade, D.T., et al., Walking after stroke. Measurement and recovery over the first 3 months. *Scand J Rehabil Med*, 1987. 19(1): p. 25-30.
17. Jorgensen, H.S., et al., Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1995. 76(1): p. 27-32.
18. Granger, C.V., Hamilton, B.B., and Gresham, G.E., The stroke rehabilitation outcome study--Part I: General description. *Arch Phys Med Rehabil*, 1988. 69(7): p. 506-9.
19. Lotery, A.J., et al., Correctable visual impairment in stroke rehabilitation patients. *Age Ageing*, 2000. 29(3): p. 221-2.
20. Patel, A.T., et al., The relation between impairments and functional outcomes poststroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000. 81(10): p. 1357-63.
21. Bear, M., Connors, B., and Paradiso, M., Exploring the brain. Brain control of movement. . *Neurosciences2001*, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

22. Shepherd, R.B., Exercise and training to optimize functional motor performance in stroke: driving neural reorganization? *Neural Plast*, 2001. 8(1-2): p. 121-9.
23. Nichols, D.S., Balance retraining after stroke using force platform biofeedback. *Phys Ther*, 1997. 77(5): p. 553-8.
24. Stortini, M., et al., Rapporto postura/movimento: training specifico per la stabilità e l'azione. *EUR MED PHYS*, 2008. 44(Suppl. 1 to No. 3).
25. Kandel, E., Schwartz, J., and Jessell, T., *Principles of Neural Science*. 2000, New York: The McGraw-Hill Companies.
26. Winter, D., *A.B.C. (Anatomy, Biomechanics and Control) of Balance During Standing and Walking*. 1995, Waterloo Biomechanics.
27. Popovic, D. and Sinkjaer, T., *Control of Movement for the Physically Disabled* 2003, Aalborg: Aalborg University.
28. Rossignol, S., Locomotion and its recovery after spinal injury. *Curr Opin Neurobiol*, 2000. 10(6): p. 708-16.
29. Shik, M.L., Severin, F.V., and Orlovsky, G.N., Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mesencephalon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1969. 26(5): p. 549.
30. Bear, M.F., Connors, B.W., and Paradiso, M.A., *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. 2007: Elsevier srl.
31. Richards, C.L., Malouin, F., and Dean, C., Gait in stroke: assessment and rehabilitation. *Clin Geriatr Med*, 1999. 15(4): p. 833
32. M. Iosa, T. Marro, S. Paolucci, and D. Morelli, Stability and harmony of gait in children with cerebral palsy, *Research in Developmental Disabilities*, vol. 33, no. 1, pp. 129-135, 2012
33. Y.Shin, H.Chong; Effect of rhythmic auditory simulation on hemiplegic gait patterns, *YMJ* 2015

34. Weerdesteyn, Niet, Van Duijnhoven, Geurts (2008) : “Falls in individuals with stroke”. *Journal of Rehabilitation Research & Development*; volume 45; numero 8; pagine 1195–1214
35. Olney SJ, Richards C. Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics. *Gait Posture* 1996; 4:136-148.
36. H.B. Menz, S.R. Lord; Acceleration Patterns of the Head and Pelvis When Walking Are Associated With Risk of Falling in Community-Dwelling Older People; *Journal of Gerontology* 2003
37. Paolucci S, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, Fusco FR, Morelli D, Venturiero V, Pratesi L. Quantification of the probability of reaching mobility independence at discharge from a rehabilitation hospital in nonwalking early ischemic stroke patients: a multivariate study. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:16-22.
38. Schallert, T., Fleming, S.M., and Woodlee, M.T., Should the injured and intact hemispheres be treated differently during the early phases of physical restorative therapy in experimental stroke or parkinsonism? *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2003. 14(1 Suppl): p. S27-46.
39. Biernaskie, J., Chernenko, G., and Corbett, D., Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci*, 2004. 24: p. 1245-54.
40. Kwakkel, G., et al., Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 2004. 35: 2529-39.
41. Van Peppen, R.P., et al., The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil*, 2004. 18:833-62.
42. Bode, R.K., et al., Relative importance of rehabilitation therapy characteristics on functional outcomes for persons with stroke. *Stroke*, 2004. 35:2537-42.
43. Franceschini, M., et al., Walking performance: correlation between energy cost of walking and walking participation. new statistical approach concerning outcome measurement. *PLoS One*, 2013. 8: p. e56669.
44. Barbeau, H. and Fung, J., The role of rehabilitation in the recovery of walking in the neurological population. *Curr Opin Neurol*, 2001. 14: p. 735-40.

45. Houle, J.D. and Cote, M.P., Axon regeneration and exercise-dependent plasticity after spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci*, 2013. 1279: p. 154-63.
46. Lovely, R.G., et al., Effects of training on the recovery of full-weight-bearing stepping in the adult spinal cat. *Exp Neurol*, 1986. 92: p. 421-35.
47. Dietz, V. and Duysens, J., Significance of load receptor input during locomotion: a review. *Gait Posture*, 2000. 11: p. 102-10.
48. Wolpaw, J.R., The complex structure of a simple memory. *Trends Neurosci*, 1997. 20: p. 588-94.
49. Bouyer, L.J., et al., Adaptive locomotor plasticity in chronic spinal cats after ankle extensors neurectomy. *J Neurosci*, 2001. 2: p. 3531-41.
50. Plautz, E.J., Milliken, G.W., and Nudo, R.J., Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem*, 2000. 74: p. 27-55.
51. Masiero S and Carraro E. Upper limb movements and cerebral plasticity in post-stroke rehabilitation. *Aging Clin Exp Res*. 2008, 20(1), 103-108.
52. Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR. Principles of sensorimotor learning. *Nature Rev. Neurosci*. 12(12), 2011, 739–751.
53. Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke*, 2007, 38: 840-845.
54. Hesse S, Werner C, Pohl M, Rueckriem S, Mehrholz J, Lingnau ML. Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centers. *Stroke*, 2005, 36:1960-1966.
55. Masiero S, Poli P, Rosati G, Zanotto D, Iosa M, Paolucci S, Morone G. The value of robotic systems in stroke rehabilitation. *Expert Rev Med Devices*. 2014;11:187-98.
56. Mehrholz J, Hädrich A, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 13;6:CD006876 , 2012.
57. Mehrholz J, Pohl M. Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices. *J Rehabil Med*. 2012;44:193-9.
58. Hornby TG, Campbell DD, Kahn JH, Demott T, Moore JL, Roth HR. Enhanced gait-related improvements after therapist- versus robotic-assisted

- locomotor training in subjects with chronic stroke: A randomized controlled study, *Stroke*. 2008, 39(6), 1786–1792.
59. Hidler J, Nichols D, Pelliccio M, et al. Multicenter randomized clinical trial evaluating the effectiveness of the Lokomat in subacute stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2009, 23, 5–13.
60. Cauraugh JH, Lodha N, Naik SK, Summers JJ. Bilateral movement training and stroke motor recovery progress: a structured review and meta-analysis. *Hum Mov Sci*. 2010, 29:853-70.
61. Liao WW, Wu CY, Hsieh YW, Lin KC, Chang WY. Effects of robot-assisted upper limb rehabilitation on daily function and real-world arm activity in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2012, 26:111-20.
62. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*.;4: CD006185. 2007.
63. Morone G, Bragoni M, Iosa M, et al. Who may benefit from robotic-assisted gait training? A randomized clinical trial in patients with subacute stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25:636-44.
64. Morone G, Iosa M, Bragoni M, et al. Who may have durable benefit from robotic gait training?: a 2-year follow-up randomized controlled trial in patients with subacute stroke. *Stroke*. 2012;43:1140-2.
65. Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, et al. LEAPS Investigative Team. Body-weight-supported treadmill rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2011;26:2026 –2036.
66. Bragoni M, Broccoli M, Iosa M, et al. Influence of psychologic features on rehabilitation outcomes in patients with subacute stroke trained with robotic-aided walking therapy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(10 Suppl 1):e16-25.
67. Belda-Lois JM, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil*. 2011;13;8:66.
68. Buch E, Weber C, Cohen LG, et al. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke*, 2008;39:910-917.
69. Sawyer RJ. *Science*. 2007;318(5853):1037. Robot ethics.
70. Iosa M, Paolucci S, Morone G. The three laws of Neurorobotics: a review on what neurorehabilitation robots should do for patients and clinicians. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2016. Accepted

71. Masiero S, Avesani R, Armani M, Verena P, Ermani M. Predictive factors for ambulation in stroke patients in the rehabilitation setting: a multivariate analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Nov;109(9):763-9.
72. Paolucci S, Antonucci G, Gialloreti LE, Traballes M, Lubich S, Pratesi L, Palombi L Predicting stroke inpatient rehabilitation outcome: the prominent role of neuropsychological disorders. *Eur Neurol.* 1996;36:385-90.
73. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballes M, Lubich S, Grasso MG. Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis.* 1998 Jul-Aug;8:228-34.
74. Iosa M, Morone G, Bragoni M, De Angelis D, Venturiero V, Coiro P, Pratesi L, Paolucci S. Driving electromechanically assisted Gait Trainer for people with stroke. *J Rehabil Res Dev.* 2011;48:135-46.
75. Morone G, Masiero S, Werner C, Paolucci S. Advances in neuromotor stroke rehabilitation. *Biomed Res Int.* 2014;2014:236043.
76. Wade DT. *Measurement in neurological rehabilitation (1996).* Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press.
77. Duret C, Hutin E, Lehenaff L, Gracies JM. Do all sub acute stroke patients benefit from robot-assisted therapy? A retrospective study. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(1):57-65.
78. Hsieh YW, Lin KC, Wu CY, Lien HY, Chen JL, Chen CC, Chang WH. Predicting clinically significant changes in motor and functional outcomes after robot-assisted stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Feb;95(2):316-21.

RINGRAZIAMENTI

I miei ringraziamenti vanno al Dott. Stefano Paolucci che dal 2007 da specializzando ha fatto sì che mi appassionassi alla rieducazione robotica ed ai fattori prognostici nel recupero dell'ictus. All Ing. Marco Iosa, fondamentale spinta nel metodo e nell'efficienza.

Ringrazio inoltre Prof. Stefano Masiero che mi ha seguito nella splendida avventura del Dottorato e proseguiremo con ricerche condivise sulla robotica.

Ringrazierò sempre la Dott.ssa Giuliana Gualandi, la Prof.ssa Maria Grazia Benedetti ed il Dott. Giovanni Checchia perché con loro mossi i primi passi nel mondo della ricerca all'università di Bologna.

ATTIVITA' SVOLTA NEL TRIENNIO

Attività di Ricerca: Titolo della ricerca è: **“Fattori determinanti l’efficacia della terapia robotica nel recupero della deambulazione nei pazienti con ictus”**.

il dottorando Dott. Morone Giovanni ha effettuato sotto la supervisione del tutor Prof. Masiero Stefano attività di studio di tipo metodologico volto al miglioramento delle capacità necessarie a condurre uno studio di revisione ed uno studio clinico randomizzato e controllato secondo le vigenti linee guida per trial non-farmacologici (CONSORT guideline). Alla fine di tale percorso ha collaborato con l’equipe di neuroriabilitazione dell’Università di Padova diretta dal Prof. Masiero Stefano ad una revisione della letteratura sulla robotica ed al suo utilizzo in pazienti con esiti di ictus. I risultati di tale attività hanno portato alla fine dell’anno alla pubblicazione di una revisione di letteratura sull’utilizzo della robotica per il recupero motorio a seguito di ictus. Una seconda revisione dedicata ai dispositivi robotici attualmente disponibili con un’analisi dei differenti approcci riabilitativi è in via di revisione in un’altra rivista impattata. Durante il triennio il dottorando Dott. Morone Giovanni ha ultimato all’arruolamento di 100 pazienti con ictus in fase subacuta presso la Fondazione Santa Lucia IRCCS sotto la supervisione del tutor Prof. Masiero Stefano.

E’ stata eseguita l’analisi statistica con i seguenti obiettivi:

- verificare l’efficacia della terapia robotica VS terapia convenzionale per il ritorno ad una deambulazione autonoma e per un miglioramento della disabilità globale.
- Identificazione fattori prognostici con il fine di identificare i pazienti che realmente possono beneficiare della terapia robotica.

L’analisi di letteratura ha mostrato come questo sia il primo lavoro effettuato con rigore metodologico (presenza di gruppo di controllo, campione adeguato, valutazioni in cieco, allocazione nascosta). I risultati hanno confermato una maggiore probabilità di recupero per i pazienti che effettuavano terapia robotica in aggiunta a quella convenzionale. Come fattori prognostici negativi per il recupero con terapia motoria convenzionale non lo erano più per quella robotica come l’età la severità. La presenza del controllo del tronco era un fattore predittivo di efficacia di terapia robotica. Una analisi preliminare è stata effettuata su 74 pazienti ed i risultati sono stati presentati dal dottorando al congresso internazionale ICNR 2014 svoltosi ad Aalborg il 24-26 giugno The International Conference on NeuroRehabilitation - Replace, repair, restore, relieve – bridging clinical and engineering solutions in neurorehabilitation. Tali risultati sono stati inoltre pubblicati con volume in libro e come articolo online dalla Springer. E’ stata inoltre sviluppato un lavoro di revisione per individuare i punti critici e lo stato di avanzamento della tecnologia Robotica in

neuroriabilitazione con individuazione delle aree critiche. Il lavoro accettato sulla rivista impattata *Journal of Biomedical Engineering* dal titolo “the three low of neurorobotics: a review on what neurorehabilitation robots should do for patients and clinicians”. Durante il secondo anno il lavoro oggetto del dottorato è stato parzialmente presentato alla European summer School on Gait and Balance Rehabilitation in Neurological diseases 9-12 settembre Pavia promossa dalla SIRN (Società Italiana Riabilitazione Neurologica, ove il dottorando è stato invitato a relazionare nella sessione “Approcci integrati nella riabilitazione della deambulazione nello stroke”. Di questa esperienza il dottorando ha in scrittura un capitolo di libro richiesto su invito dai curatori scientifici della *Sumemr Schol* e che sarà edito dalla Springer in aprile 2016. Durante il 2015 il candidato ha presentato i risultati parziali della ricerca con le pubblicazioni relative alla ricerca specifica oggetto di tesi di dottorato ed in generale quelle effettuate sulle nuove tecnologie in riabilitazione allo Stroke Forum di Firenze. Il candidato è stato rinvitato anche per l’anno 2016 febbraio ove presenterà la relazione dal titolo “Le 3T della neuroriabilitazione del futuro: Terapia, Tecnologia, Traslazionalità.”

Attività clinica: il dottorando ha frequentato il reparto di Neuroriabilitazione IRCCS Santa Lucia Roma in qualità di Medico Dirigente ed il reparto Riabilitazione dell’Università di Padova diretta dal Prof. Masiero Stefano per le attività inerenti la conduzione della ricerca oggetto del dottorato e le Special issue di ricerca. Durante la frequenza del reparto di Riabilitazione dell’Università di Padova il Dottorando ha provveduto a prendere visione delle metodiche innovative per la riabilitazione (Robot therapy) e per la valutazione (es. Gait Analysis) ed intercambiare rapporti scientifici sotto la supervisione del Tutor con la Dott. Poli Patrizia del dipartimento di Innovazioni Meccaniche e Management dell’Università di Padova, con la Dott. Alessandra Del Felice e con la Dottoressa Cordula Werner dell’Ospedale “Medical Park” di Berlino, Germany e con la Prof.ssa Mariagrazia Benedetti, reparto di riabilitazione motoria Istituti Ortopedici Rizzoli.

Attività Didattica:

Il dottorando ha partecipato alla SUMMER SCHOOL, scuola di dottorato dell’Università di Padova 23-27 settembre 2013, al Convegno Giornata di presentazione dell’attività di ricerca dei dottorandi del XXVIII Ciclo Macroarea 2 Scienze della vita – Area Medica svoltosi il 20 ottobre 2014 – Padova presso il palazzo del Bo, alla SPRING SCHOOL - Bressanone, 29-30 Maggio 2015.

Ha partecipato inoltre al Congresso Nazionale di Neuroriabilitazione (SIRN; 18-20 aprile Bari), al Congresso Nazionale di riabilitazione (SIMFER; 13-16 ottobre 2013), al VII Congresso Nazionale Società di Alta specializzazione in riabilitazione (SIRAS 14-16 novembre 2013, Roma) ed a diversi seminari di Neuroscienze con docenti Nazionali ed internazionali quali:

Presso IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma. Do elephants run? The effect of size on the mechanics of terrestrial locomotion. Prof. Patrick WILLEMS, Institute of NeuroSciences. Université Catholique de Louvain (Belgique)

Presso IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma. Motor primitives and central pattern generators: from biology to robotics Prof. Auke Ijspeert Unità Associate Professor Biorobotics Laboratory EPFL-STI-IBI-BIOROB Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Ha partecipato allo Stroke forum di Firenze (18-20 febbraio, 2015), al Congresso Nazionale di Neuroriabilitazione (SIRN; 16-18 Aprile Novara), al congresso SIMFER Emilia Romagna dal 24 al 27 maggio 2015, “PROGNOSI RIABILITATIVA NEL CONTINUUM DELLE CURE: lo Stroke e corso teorico pratico: casi clinici preordinati”; al congresso nazionale SIMFER Ferrara 27-29 novembre 2015.

Seminari di Neuroscienze con docenti Nazionali ed internazionali quali:

WORKSHOP e- Health e ICT per una società che invecchia IRCCS Fondazione Santa Lucia Roma, 13 Gennaio 2015 (Prof Caltagirone Carlo, Dott Marco Molinari)

Presso IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma. Strumenti e metodi per l'analisi del cammino Prof. Ugo della Croce Dipartimento Scienze Biomediche Università degli Studi di Sassari Presidente della SIAMOC

5 Ottobre 15 SIMFER, Società Italiana Medicina Fisica e Riabilitazione) Ferrara (6 lectures)

Laila Craighero, Ferrara (Sistema dei neuroni a specchio)

Randolph J. Nudo, Kansas, USA (Plasticità post-lesionale)

Michele Simonato, Ferrara (Cellule staminali)

Paolo Zamboni, Ferrara (Insufficienza venosa cronica cerebrospinale)

Felipe Fregni, Boston, USA (neuromodulazione)

Jean Michel Mazaux, Bordeaux, Francia (riabilitazione cognitiva)

6 Ottobre 15 SIMFER, Società Italiana Medicina Fisica Riabilitazione) Ferrara (4 lectures)

Edward Taub, Birmingham, USA (constraint-induced movement therapy)

Paolo Bonato, Boston, USA (robotica)

Ross Zafonte, Boston, USA (farmaci)

Gert Kwakkel, Amsterdam, Olanda (evidenze su intensive and task oriented training)

Palermo Congresso Internazionale ISPNI:

Lecture - Chairman: Fierro

Update in the diagnosis and management of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy(TTR-FAP) – Autore: Vita Giuseppe, Italy NEU

Palermo Congresso Internazionale ISPNI:

Lecture – Chairman: Restivo

Spasticity and botulinum toxin – Autore: Kocher Serdar Ibrahim, France PMR

Elenco Relazioni a congressi internazionali e nazionali

Relazioni ad invito:

EUROPEAN SUMMER SCHOOL ON GAIT AND BALANCE REHABILITATION IN NEUROLOGICAL DISEASES 8-12 September, 2014, Pavia. Promossa dalal Federazione Europea neuroriabilitazione relatore in lingua inglese. Titolo “ADVANCED TECHNOLOGIES IN REHABILITATION OF GAIT AND BALANCE DISORDERS”

26° Corso di Aggiornamento Riccione 24 – 27 maggio 2015 LA PROGNOSE RIABILITATIVA NEL CONTINUUM DELLE CURE: LO STROKE Corso teorico pratico "Metodologie e percorsi in riabilitazione" Riccione 24 al 27 maggio 2015. Sezione Regionale SIMFER(società italiana Medicina Fisica e Riabilitazione): Titolo “Riabilitazione Robotica”

43rd National Congress of the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER, Ferrara, October 4-7, 2015). Invito per Discussant (Moderatore) per Prof Ross Zafonte (Harvard Medical School), Paolo Bonato (Spaulding University and Harvard Medical School)

Italian Stroke Organization (ISO): Stroke Forum 2015 18-20 Febbraio 2015 Firenze: relazione titolo “La Robotica nel recupero della deambulazione”

Presentazioni orali:

"Fattori prognostici nel recupero della deambulazione con ausilio di terapia robotica in pazienti con ictus in fase subacuta." 43rd National Congress of the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER, Ferrara, October 4-7, 2015).

International conference of Neurorehabilitation ICNR 2014 svoltosi ad Aalborg il 24-26 giugno The International Conference on NeuroRehabilitation - Replace, repair, restore, relieve – bridging clinical and engineering solutions in neurorehabilitation. Titolo relazione “Effectiveness of Robotic Assisted Walking Therapy: The Role of Age and Sex.”

Convegno Giornata di presentazione dell'attività di ricerca dei dottorandi del XXVIII Ciclo Macroarea 2 Scienze della vita – Area Medica svoltosi il 20 ottobre 2014 – Padova presso il palazzo del Bo. Titolo: Giovanni MORONE – Tutor: Prof. Stefano Masiero “L’ EFFICACIA DELLA TERAPIA ROBOTICA PER IL TRAINING DELLA DEAMBULAZIONE: IL RUOLO DELL’ETÀ E DEL SESSO”

Elenco Pubblicazioni Impattate

1. P. Poli, G. Morone, G. Rosati, and S. Masiero. Robotic technologies and rehabilitation: new tools for stroke patients’ therapy BioMed Research International, 2013(153872):1-8, 2013.
2. Masiero S, Poli P, Rosati G, Zanotto D, Iosa M, Paolucci S, Morone G. The value of robotic systems in stroke rehabilitation. Expert Rev Med Devices. 2014 Mar;11(2):187-98. doi: 10.1586/17434440.2014.882766. Epub 2014 Jan 30. Review.
3. Morone G, Masiero S, Werner C, Paolucci S. Advances in neuromotor stroke rehabilitation. Biomed Res Int. 2014;2014:236043. doi: 10.1155/2014/236043. Epub 2014 Jun 19. No abstract available.
4. Delussu AS, Morone G, Iosa M, Bragoni M, Paolucci S, Traballes M Concurrent validity of Physiological Cost Index in walking over ground and during robotic training in subacute stroke patients. Biomed Res Int. 2014;2014:384896.
5. Delussu AS, Morone G, Iosa M, Bragoni M, Traballes M, Paolucci S. Physiological responses and energy cost of walking on the Gait Trainer with and without body weight support in subacute stroke patients. J Neuroeng Rehabil. 2014 Apr 10;11:54.
6. Morone G, Pisotta I, Pichiorri F, Kleih S, Paolucci S, Molinari M, Cincotti F, Kübler A, Mattia D. Proof of principle of a brain-computer interface approach to support poststroke arm rehabilitation in hospitalized patients: design, acceptability, and usability. Arch Phys Med Rehabil. 2015 Mar;96(3 Suppl):S71-8.

7. Pichiorri F, Morone G, Petti M, Toppi J, Pisotta I, Molinari M, Paolucci S, Inghilleri M, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann Neurol.* 2015 May;77(5):851-65.
8. Iosa M, Morone G, Fusco A, Castagnoli M, Fusco FR, Pratesi L, Paolucci S. Leap motion controlled videogame-based therapy for rehabilitation of elderly patients with subacute stroke: a feasibility pilot study. *Top Stroke Rehabil.* 2015 Aug;22(4):306-16
9. Iosa M, Paolucci S, Morone G. The three laws of Neurorobotics: a review on what neurorehabilitation robots should do for patients and clinicians. *Journal of Medical and Biological Engineering.* Accepted
10. Iosa M, Morone G, Bini F, Fusco A, Paolucci S, Marinozzi F. The connection between anthropometry and gait harmony unveiled through the lens of the golden ratio. *Neurosci Lett.* 2015 Dec 14;612:138-144.
11. Iosa M, Morone G, Fusco A, Marchetti F, Caltagirone C, Paolucci S, Peppe A. Loss of fractal gait harmony in Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol.* 2015 Dec 2. pii: S1388-2457(15)01117-7.

Elenco Capitoli di Libri

1. Giovanni Morone Marco Iosa, Franco Marinozzi, Erika D'Antonio, Patrizia Poli, Stefano Masiero, Marco Molinari, Stefano Paolucci. Effectiveness of Robotic Assisted Walking Therapy: The Role of Age and Sex., *Replace, Repair, Restore, Relieve – Bridging Clinical and Engineering Solutions in Neurorehabilitation. Biosystems & Biorobotics Volume 7, 2014, pp 569-573. Online ISBN 978-3-319-08072-7; ISSN 2195-3562*
2. G Morone, M Iosa, F Tamburella, L Muzzioli, I Pisotta, JC Moreno, JL Pons. An EMG Pattern Comparison of Exoskeleton vs. End-Effector Robotic Device for Assisted Walking Training. *Replace, Repair, Restore, Relieve–Bridging Clinical and Engineering Springer International Publishing 563-567.*

INFORMAZIONI PERSONALI

Giovanni Morone


 Vicolo Dell'Annunziatella 52 A/7. Roma. Italia

 (+39) 3476245329

 g.morone@hsantalucia.it

| Data di nascita 20/11/1977 (Trento) | Nazionalità Italiana

POSIZIONE RICOPERTA

PhD Candidate XXVIII ciclo, Scinze Mediche cliniche e Sperimentali, indirizzo Neuroscienze. Università di Padova.
Medico Dirigente U.O.C. Solventi, IRCCS Fondazione Santa Lucia Roma

ESPERIENZA PROFESSIONALE

Sostituire con date (24/08/2015 – a tutt'oggi)

Medico Dirigente U.O.C. Solventi,

IRCCS Fondazione Santa Lucia Roma. Via ardeatina 306, Roma. www.hsantalucia.it

- Responsabile di Palestra Neuromotoria, Responsabile Day Hospital

Attività o settore Neuroriabilitazione MED34

Sostituire con date (2008 – tutt'oggi)

Medico Ricercatore

IRCCS Fondazione Santa Lucia Roma. Via ardeatina 306, Roma. www.hsantalucia.it

- Responsabilità di protocolli di ricerca, Partecipazione a progetti Europei ed eventi formativi
- Attività o settore MED34. robotica robotica, Rischio di caduta, dolore cronico, qualità della vita, mal di schiena cronico, obesità e sovrappeso infantile, Termalismo in patologie ortopediche.

Sostituire con date (2009 – a Tutt'oggi)

Docente Universitario a contratto

Università di Tor Vergata, Roma. Corso di Laurea Fisioterapia

- Docente corso di medicina Fisica e riabilitazione – 2 CFU, Corso integrato di patologie dell'apparato locomotore
- Docente corso Opzionale La robotica e la riabilitazione (0.5 CFU)
- Docente corso terapia fisica – 1 CFU
- Docente Relatore di più di 20 tesi di laurea in fisioterapia dal 2008 ad oggi

Attività o settore MED34

Sostituire con date (2014 – a Tutt'oggi)

International Export Panel – Ministry of Health of Singapore

Ministr of Health of Singapore

- Revisore per i progetti finanziabili riguardanti i temi di Riabilitazione e nuove tecnologie incluse la robotica

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Sostituire con date (da - a)

Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione 26/11/2007

Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli studi di Bologna. Istituti Ortopedici Rizzoli - IOR

- *Riabilitazione ortopedica e neuromotoria. Tesi di specializzazione: "Dispositivi elettromeccanici con sospensione del carico per il recupero della deambulazione nell'ictus: valutazione dell'efficacia e dei costi"*

Sostituire con date (da - a)

Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia 23/10/2003

Università degli Studi di Bologna

- *Corso di laurea Medicina e Chirurgia. Tesi di laurea: "Valutazione clinica e"*

Sostituire con date (da - a)

funzionale dei vizi di consolidazione in esito di fratture dell'articolazione tibio-tarsica"
Abilitazione Professionale Medico chirurgo aprile 2004

Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli studi di Bologna.

- *Esame di Stato.*

COMPETENZE PERSONALI

Lingua madre Italiano

| Altre lingue | COMPRESIONE | | PARLATO | | PRODUZIONE SCRITTA |
|--|-------------|---------|-------------|------------------|--------------------|
| | Ascolto | Lettura | Interazione | Produzione orale | |
| Inglese | B2 | B2 | B1 | B1 | A2 |
| Livello B2 | | | | | |
| Spagnolo | C2 | C2 | C2 | C2 | C2 |
| C2 avanzato del C.I.L.T.A. della università per stranieri di Bologna | | | | | |

Competenze comunicative ▪ possiedo buone competenze comunicative acquisite durante la mia esperienza responsabile di progetti di ricerca e durante le docenze universitarie. Esperienza in associazioni scientifiche operanti in ambito biomedico.

Competenze organizzative e gestionali ▪ leadership (attualmente responsabile di un team di 10 persone tra ricercatori e fisioterapisti).

Competenze professionali ▪ buona padronanza dei processi di pianificazione e organizzazione del lavoro, nel redigere protocolli riabilitativi e nello gestire fondi di ricerca e portare a termine obiettivi di ricerca assegnati.

Competenza digitale

| AUTOVALUTAZIONE | | | | |
|---------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|
| Elaborazione delle informazioni | Comunicazione | Creazione di Contenuti | Sicurezza | Risoluzione di problemi |
| UTENTE INTERMEDIO | UTENTE INTERMEDIO | UTENTE INTERMEDIO | UTENTE INTERMEDIO | UTENTE INTERMEDIO |

Sostituire con il nome del(i) certificato(i) TIC

- buona padronanza degli strumenti della suite per ufficio (elaboratore di testi, foglio elettronico, software di presentazione acquisite nel laboratorio di ricerca e durante la specializzazione presso il Rizzoli di Bologna)

Altre competenze ▪ Produttore di vini (cantina Morone). www.morone.it

Patente di guida B

ULTERIORI INFORMAZIONI

Pubblicazioni

- Iosa M, **Morone G**, Bini F, Fusco A, Paolucci S, Marinozzi F. The connection between anthropometry and gait harmony unveiled through the lens of the golden ratio. *Neurosci Lett*. 2015 Dec 14;612:138-144.
- Iosa M, **Morone G**, Fusco A, Marchetti F, Caltagirone C, Paolucci S, Peppe A. Loss of fractal gait harmony in Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol*. 2015 Dec 2. pii: S1388-2457(15)01117-7.
- Paolucci T, Piccinini G, Paolucci S, Spadini E, Saraceni VM, **Morone G**. Tactile and proprioceptive sensory stimulation modifies estimation of walking distance but not upright gait stability: a pilot study. *J Phys Ther Sci*. 2015 Oct;27(10):3287-93. doi: 10.1589/jpts.27.3287. Epub 2015 Oct 30.
- Iosa M, **Morone G**, Fusco A, Castagnoli M, Fusco FR, Pratesi L, Paolucci S. Leap motion controlled videogame-based therapy for rehabilitation of elderly patients with subacute stroke: a feasibility pilot study. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Aug;22(4):306-16. doi: 10.1179/1074935714Z.0000000036. Epub 2015 Feb 25.
- Morone G**, Paolucci S, Iosa M. In What Daily Activities Do Patients Achieve Independence after Stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Aug;24(8):1931-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.006. Epub 2015 Jun 4.
- Solari A, Giordano A, Grasso MG, Confalonieri P, Patti F, Lugaesi A, Palmisano L, Amadeo R, Martino G, Ponzio M, Casale G, Borreani C, Causarano R, Veronese S, Zarin P, Battaglia MA; PeNSAMI Project. Home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis and their carers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Apr 23;16:184.
- Morone G**, Pisotta I, Pichiorri F, Kleih S, Paolucci S, Molinari M, Cincotti F, Kübler A, Mattia D. Proof of principle of a brain-computer interface approach to support poststroke arm rehabilitation in hospitalized patients: design, acceptability, and usability. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Mar;96(3 Suppl):S71-8.
- Pichiorri F, **Morone G**, Petti M, Toppi J, Pisotta I, Molinari M, Paolucci S, Inghilleri M, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):851-65.
- Brunelli S, **Morone G**, Iosa M, Ciotti C, De Giorgi R, Foti C, Traballes M. Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Feb;96(2):181-7.
- Morone G**, Iosa M, Fusco A, Scappaticci A, Alcuri MR, Saraceni VM, Paolucci S, Paolucci T. Effects of a multidisciplinary educational rehabilitative intervention in breast cancer survivors: the role of body image on quality of life outcomes. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:451935.
- Morone G**, Masiero S, Werner C, Paolucci S. Advances in neuromotor stroke rehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:236043.
- Delussu AS, **Morone G**, Iosa M, Bragoni M, Paolucci S, Traballes M. Concurrent validity of Physiological Cost Index in walking over ground and during robotic training in subacute stroke patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:384896.
- Morone G**, Tramontano M, Iosa M, Shofany J, Iemma A, Musicco M, Paolucci S, Caltagirone C. The efficacy of balance training with video game-based therapy in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2014;2014:580861.
- Delussu AS, **Morone G**, Iosa M, Bragoni M, Traballes M, Paolucci S. Physiological responses and energy cost of walking on the Gait Trainer with and without body weight support in subacute stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Apr 10;11:54.
- Iosa M, Fusco A, **Morone G**, Paolucci S. Development and decline of upright gait stability. *Front Aging Neurosci*. 2014 Feb 5;6:14.
- Masiero S, Poli P, Rosati G, Zanotto D, Iosa M, Paolucci S, **Morone G**. The value of robotic systems in stroke rehabilitation. *Expert Rev Med Devices*. 2014 Mar;11(2):187-98.
- Morone G**, Iosa M, Pratesi L, Paolucci S. Can overestimation of walking ability increase the risk of falls in people in the subacute stage after stroke on their return home? *Gait Posture*. 2014 Mar;39(3):965-70.
- Fusco A, Iosa M, Venturiero V, De Angelis D, **Morone G**, Maglione L, Bragoni M, Coiro P, Pratesi L, Paolucci S. After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(2):301-12.
- Poli P, **Morone G**, Rosati G, Masiero S. Robotic technologies and rehabilitation: new tools for stroke patients' therapy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:153872.
- Paolucci T, **Morone G**, Iosa M, Grasso MR, Buzi E, Zangrando F, Paolucci S, Saraceni VM, Fusco A. Efficacy of group-adapted physical exercises in reducing back pain in women with postmenopausal osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2014 Aug;26(4):395-402.

- Paolucci T, **Morone G**, Fusco A, Giuliani M, Rosati E, Zangrando F, Saraceni VM, Paolucci S, Iosa M. Effects of perceptive rehabilitation on balance control in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(1):113-20.
- Bragoni M, Broccoli M, Iosa M, **Morone G**, De Angelis D, Venturiero V, Coiro P, Pratesi L, Mezzetti G, Fusco A, Paolucci S. Influence of psychologic features on rehabilitation outcomes in patients with subacute stroke trained with robotic-aided walking therapy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013 Oct;92(10 Suppl 2):e16-25.
- Iosa M, Fusco A, Marchetti F, **Morone G**, Caltagirone C, Paolucci S, Peppe A. The golden ratio of gait harmony: repetitive proportions of repetitive gait phases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:918642. Epub 2013 Jun 4.
- Paolucci T, **Morone G**, Di Cesare A, Grasso MR, Fusco A, Paolucci S, Saraceni VM, Iosa M. Effect of Chêneau brace on postural balance in adolescent idiopathic scoliosis: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Jul 2.
- De Vico Fallani F, Pichiorri F, **Morone G**, Molinari M, Babiloni F, Cincotti F, Mattia D. Multiscale topological properties of functional brain networks during motor imagery after stroke. *Neuroimage*. 2013 Jun 19;83C:438-449.
- Iosa M, **Morone G**, Fusco A, Paolucci S. Why Do Patients with Cerebellar Ataxia Not Use Environmental Cues for Reducing Unpredictability of Sudden Gait Stopping? *Cerebellum*. 2013 Jun 12.
- Fusco A, De Angelis D, **Morone G**, Maglione L, Paolucci T, Bragoni M, Venturiero V The ABC of tDCS: Effects of Anodal, Bilateral and Cathodal Montages of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Stroke-A Pilot Study. *Stroke Res Treat*. 2013;2013:837595.
- **Morone G**, Fusco A, Di Capua P, Coiro P, Pratesi L. Walking training with foot drop stimulator controlled by a tilt sensor to improve walking outcomes: a randomized controlled pilot study in patients with stroke in subacute phase. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:523564.
- Iosa M, **Morone G**, Fusco A, Bragoni M, Coiro P, Multari M, Venturiero V, De Angelis D, Pratesi L, Paolucci S. Seven capital devices for the future of stroke rehabilitation. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:187965.
- Iosa M, **Morone G**, Ragagnini MR, Fusco A, Paolucci S. Motor strategies and bilateral transfer in sensorimotor learning of patients with subacute stroke and healthy subjects. A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012 Nov 21.
- **Morone G**, Paolucci T, Iosa M. Relations or Agreement Between 6 Minute Walking Distance and 10 Meter Walking Speed? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2012 Oct;93(10):1883
- Paolucci T, Fusco A, Iosa M, Grasso MR, Spadini E, Paolucci S, Saraceni VM, **Morone G**. The efficacy of a perceptive rehabilitation on postural control in patients with chronic nonspecific low back pain. *Int J Rehabil Res*. 2012 Dec;35(4):360-6.
- Iosa M, Fusco A, **Morone G**, Pratesi L, Coiro P, Venturiero V, De Angelis D, Bragoni M, Paolucci S. Assessment of upper-body dynamic stability during walking in patients with subacute stroke. *J Rehabil Res Dev*. 2012 May;49(3):439-50.
- Iosa M, Fusco A, **Morone G**, Paolucci S. Effects of visual deprivation on gait dynamic stability. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:974560. Epub 2012 May 3.
- **Morone G**, Iosa M, Bragoni M, De Angelis D, Venturiero V, Riso R., Coiro P, Pratesi L, Paolucci S. Who may have durable benefit from robotic gait training? A 2 years follow-up randomized controlled trial in patients with subacute stroke. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):1140-2. Epub 2011 Dec 15.
- Iosa M, Fusco A, **Morone G**, Paolucci S. Walking there: Environmental influence on walking-distance estimation. *Behav Brain Res*. 2011 Sep 12;226(1):124-132.
- Iosa M, **Morone G**, Fusco A, Pratesi L, Bragoni M, Coiro P, Multari M, Venturiero V, De Angelis D, Paolucci S. Effects of walking endurance reduction on gait stability in patients with stroke. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:810415. Epub 2011 Sep 28.
- **Morone G**, Iosa M, Paolucci T, Fusco A, Alcuri R, Spadini E, Saraceni VM, Paolucci S. Efficacy of perceptive rehabilitation in the treatment of chronic nonspecific low back pain through a new tool: a randomized clinical study. *Clin Rehabil*. 2011 Sep 28. [Epub ahead of print]
- Iosa M, **Morone G**, Paolucci S. Letter by Iosa et al Regarding Article, "Reliability and Validity of Bilateral Ankle Accelerometer Algorithms for Activity Recognition and Walking Speed After Stroke" *Stroke*. 2011 Nov;42(11):e576; author reply e577. Epub 2011 Sep 22.
- **Morone G**, Paolucci T, Alcuri MR, Vulpiani MC, Matano A, Bureca I, Paolucci S, Saraceni VM. Quality of life improved by multidisciplinary back school program in patients with chronic non-specific low back pain: a single blind randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011 Dec;47(4):533-41. Epub 2011 Apr 20.
- Iosa M, **Morone G**, Bragoni M, De Angelis D, Venturiero V, Coiro P, Pratesi L, Paolucci S. Driving

electromechanically assisted Gait Trainer for people with stroke. J Rehabil Res Dev. 2011;48(2):135-46.

- **Morone G**, Bragoni M, Iosa M, De Angelis D, Venturiero V, Coiro P, Pratesi L, Paolucci S. Who may benefit from robotic-assisted gait training? A randomized clinical trial in patients with subacute stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2011 Sep;25(7):636-44. Epub 2011 Mar 26.
- Paolucci T, **Morone G**, Alcuri MR, Matano A, Bureca I, Saraceni VM, Paolucci S. Psychological features and outcome of back school treatment in patients with chronic non-specific low back pain. Eur J Phys Rehabil Med. 2012 Jun;48(2):245-53. Epub 2011 Nov 18.
- **Morone G**, Pisotta I, Pichiorri F et al. Proof-of-Principle of a brain computer Interface approach to support post-stroke arm rehabilitation in hospitalized patients: design, acceptability and usability. [submitted to Archives of Physical Medicine and rehabilitation]
- **Morone G**, Iosa M, Pratesi L, Paolucci S Can overestimation of walking ability increase the risk of fall in patients with subacute stroke on their return home? [submitted to Gait and Posture]
- **Morone G**, Iosa M, Alcuri MR, Grasso MR, Fusco A, Paolucci S, Saraceni VM, Paolucci T Body image and quality of life after a multidisciplinary rehabilitation with an educational intervention in woman suffering from breast cancer surgery [submitted to Disability and rehabilitation]

Presentazioni

Autore di più di 30 presentazioni orali e 20 poster a congressi nazionali ed internazionali.

Progetti

Responsabile:

Conferenze

- Rater Blind Examine. Studio PeNSAMI dell'associazione AISM.

Seminari

-Ricerca Finalizzata" RF-2010-231961. Brain computer Interface in stroke rehabilitation": responsabile arruolamenti e valutazioni clinico-funzionali (Principal Investigator: Donatella Mattia)

Riconoscimenti e premi

Appartenenza a gruppi /

associazioni

Referenze

Menzioni

Corsi

Certificazioni

- Responsabile linee di ricerca traslazionale GRANT G2014 di 2 progetti: valutazione dei fattori prognostici per l'efficacia della terapia robotica nei pazienti con ictus.

Sub Investigator per studio farmacologico multicentrico internazionale per ictus subacuto LIFE (Pierre-Fabre). PI: Dott. Umberto Sabatini Protocollo N° FO2695.

Guest Editor Biomed Research International (IF 2.88) per diverse special Issue.

Editorial Board International Journal of Orthopaedics Rehabilitation

Autore di più di 40 articoli indicizzati su pubmed ed oltre 50 relazioni a congressi.

H index=14

Reviewer per EJPRM, IJRR, NNR, Clinical Rehabilitation e Disability Rehabilitation

Responsabile comunicazione sezione regionale Lazio Società Italiana Riabilitazione Neurologica (SIRN)

Membro Consiglio direttivo Junior Section SIRN

Vincitore 2012 Dottorato di ricerca Neuroscienze Università di Padova (senza borsa)..

Vincitore 2012 premio miglior lavoro scientifico congresso nazionale SIRN con lavoro su robotica e stroke

Il sottoscritto è a conoscenza che, ai sensi dell'art. 76 del DPR 445/2000, le dichiarazioni mendaci, la falsità negli atti e l'uso di atti falsi sono puniti ai sensi del codice penale e delle leggi speciali. Inoltre, il sottoscritto autorizza al trattamento dei dati personali, secondo quanto previsto dalla Legge 196/03.

In fede

Roma, lì 20/01/2016

