

ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITA' DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Terapie strumentali per il trattamento e il recupero del paziente post-ictus

ELABORATO IN:

Strumentazione Biomedica

RELATORE:

Prof.ssa Elisa Magosso

CORRELATORE:

Prof. Cristiano Cuppini

PRESENTATO DA:

Anna Astolfi

SESSIONE I

ANNO ACCADEMICO 2016/2017

Alla mia famiglia,

SOMMARIO:

Introduzione	6
Capitolo 1: L'ictus Cerebrale	8
1.1 Anatomia del Sistema Nervoso Centrale	8
1.1.1 Le Cellule Nervose.....	10
1.2 Il Sistema Sensorimotorio	14
1.3 L'ictus: Patologia, Fattori di Rischio e Principali Disturbi.....	16
1.4 La plasticità Cerebrale: finestre temporali nell'Ictus	21
Capitolo 2: Approcci Riabilitativi	25
2.1 Il Trattamento Iniziale	25
2.2 Metodi Riabilitativi Basati sul Concetto di Plasticità Cerebrale.....	26
2.2.1 Approcci Bottom-Up	28
2.2.1.1 La Tecnica CIMT	29
2.2.1.2 Le Mirror Therapy	31
2.2.1.3 Le Elettrostimolazioni	33
2.2.1.4 Le Terapie Robot-Assisted	34
2.2.2 Approcci Top-Down.....	35
2.2.2.1 Immaginazione Motoria o Motor Imagery	35
2.2.2.2 Le Tecniche di Stimolazione Cerebrale Non Invasiva	37
Capitolo 3: La Strumentazione Biomedica nel Recupero Post-Ictus	39
3.1 Elettro-Stimolazioni Passive: TENS e NMES	39
3.1.1 Considerazioni sulla Strumentazione	39

3.1.2	Effetti della TENS sul sistema Sensori-Motorio e Applicazioni	41
3.1.3	Effetti delle NMES sul Sistema Muscolare Scheletrico e Applicazioni ...	46
3.2	fES: Functional Electrical Stimulation.....	51
3.2.1	Generalità sugli Elettrodi Impiegabili e Parametri di Stimolazione.....	51
3.2.2	Efficacia della Terapia.....	53
3.3	TMS: Transcranial Magnetic Stimulation.....	56
3.3.1	Principi Base.....	56
3.3.2	Campi Applicativi	60
3.3.2.1	La TMS come Strumento Predittivo del Grado di Recupero	60
3.3.2.2	La TMS nella Riabilitazione Motoria.....	62
3.3.2.3	La TMS nel Trattamento dell'Afasia.....	66
3.3.2.4	La TMS nel Trattamento della Disfagia	67
3.4	tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation	68
3.4.1	Osservazioni sui Parametri Impostabili.....	69
3.4.2	Basi Neurofisiologiche	73
3.4.3	Applicazioni ed Effetti	74
3.4.3.1	Stimolazione Anodica dell'Emisfero Lesionato.....	74
3.4.3.2	Stimolazione Catodica dell'Emisfero Controlesionale.....	76
3.4.3.3	Stimolazione Biemisferica.....	77
3.4.3.4	La tDCS nel Trattamento dell'Afasia	79
3.4.3.5	La tDCS nel Trattamento della Disfagia	80
3.5	Robot-Assisted: End-Effectors e Esoscheletri	81
Capitolo 4: Prospettive Future e Conclusioni.....		90
Bibliografia e Sitografia.....		92

INTRODUZIONE

“Time is Brain”

L'ictus è una delle principali cause di disabilità nel mondo, in particolar modo nei paesi industrializzati (dopo patologie cardiovascolari e neoplasie). In Italia è la terza causa di morte, responsabile del 10-12% di tutti i decessi, ed è la principale causa di disabilità.

In particolare l'ictus appartiene alla classe delle malattie cerebrovascolari, con un'incidenza che aumenta esponenzialmente con il progredire dell'età, in Italia raggiunge il picco di incidenza negli ultra ottantacinquenni. Il tasso di prevalenza dell'ictus nella popolazione anziana italiana (tra il 65 e 84 anni) è del 6,5% in media, più alto negli individui di sesso maschile (7,4%) rispetto agli individui di sesso femminile (5,9%). L'aumento della prospettiva di vita nei paesi industrializzati fa sì che inevitabilmente i casi di ictus siano in aumento e che si renda necessario per il Sistema Sanitario capire sia come limitarlo, da un punto di vista della prevenzione, sia come trattarlo, ovvero come limitare gli effetti di disabilità che comporta.

In termini generali si definisce ictus una condizione di malattia ad insorgenza acuta di origine vascolare (di natura ischemica o emorragica) che comporta un improvviso deficit neurologico focale il quale può essere sia di tipo sensitivo che motorio, di durata superiore alle 24h. Se la durata dell'evento è inferiore alle 24h si definisce TIA, attacco ischemico transitorio, il quale è certamente un campanello d'allarme per la futura possibile insorgenza di un ictus cerebrale. Gli effetti dell'ictus dipendono in generale dalla regione colpita e dal lasso di tempo per cui al tessuto cerebrale è mancato afflusso sanguigno, ma vi sono segni tipici quali lo stordimento o debolezza improvvisi, alterazioni della visione, capogiri, forti mal di testa e difficoltà nel parlare. Le complicazioni possono includere:

- paralisi o perdita di controllo del movimento muscolare;
- afasia, difficoltà di esprimere i pensieri in forma verbale, e difficoltà nella deglutizione se si presentano deficit muscolari nella zona della gola;
- perdita di memoria o difficoltà di comprensione;
- dolore, sensazioni di fastidio o formicolio in alcune zone colpite, ipersensibilità alla temperatura. Questi dolori sono comunque di origine cerebrale, non dovuti a lesioni fisiche, e in genere insorgono alcune settimane dopo l'ictus;
- modificazioni del comportamento e della cura della persona: spesso i soggetti tendono all'auto-isolamento, all'esclusione sociale e ad una maggiore impulsività. Perdono l'autosufficienza e diventa necessaria assistenza domestica nella vita quotidiana. Tendono alla depressione e ad altri

disturbi delle emozioni come l'alessitimia, ovvero l'incapacità di riconoscere le proprie emozioni e comunicarle verbalmente.

Nel 1975 i canadesi Gavin Norris e Vladimir Hachinski idearono dei reparti specializzati al primo soccorso e al trattamento di pazienti con ictus, note come Stroke Units. Prima d'allora i pazienti colpiti da ictus finivano in altri reparti come ad esempio quelli di medicina generale, di neurologia, di geriatria; con l'introduzione di un reparto con letti appositi e personale specializzato, il trattamento è diventato specifico e si sono sensibilmente ridotti mortalità, disabilità e costi. In Italia le Stroke Units sono ancora mal distribuite, soprattutto nel Centro-Sud. Essendo necessario nel 70% dei casi un intervento tempestivo di trombolisi, sarebbe auspicabile avere una distribuzione delle Stroke Units che consentano il loro raggiungimento entro i 90min dall'insorgenza dell'evento ischemico con un massimo di 4ore e mezza. Si stima che se tale modalità di intervento fosse realizzabile in Italia si risparmierebbero 50milioni di euro in 3 anni (International Journal of Stroke, considerati più 3mila casi di ictus avvenuti nel 2013) calcolati come spesa evitata grazie alla ridotta disabilità post-ictus, in termini di costi derivanti dal trattamento della patologia, costi diretti delle spese mediche e mancata produttività al lavoro.

CAPITOLO 1: L'ictus Cerebrale

A scopo introduttivo verranno presentati alcuni concetti di base neurofisiologica ed anatomica che si ritengono necessari per la comprensione dei meccanismi coinvolti nello sviluppo delle disabilità post-ictus e dei principi fisici su cui si basano molte delle tecnologie presentate in questo lavoro.

1.1 Anatomia del Sistema Nervoso Centrale

Il cervello e il midollo spinale sono centri integrati fondamentali per l'omeostasi, il movimento ed altre funzioni vitali. Di fatto sono il centro di controllo del Sistema Nervoso, una rete di miliardi di cellule, di tipo nervoso, collegate in modo tale da permettere rapide risposte dell'individuo all'ambiente in cui opera. Le cellule nervose, o neuroni, trasportano informazioni sotto forma di segnali elettrici anche su grandi distanze. La produzione di segnali elettrici non è peculiare solo delle cellule nervose, ma lo sono la fitta rete di interazioni che esse formano, note come reti neurali, proprio a indicare come i neuroni non formino solo catene sequenziali, ma fitte interazioni che sono alla base delle proprietà emergenti del sistema nervoso, ovvero quei processi superiori come coscienza, intelligenza ed emotività.

Il sistema nervoso è suddiviso in due parti: il Sistema Nervoso Centrale (SNC) e il Sistema Nervoso Periferico (SNP). Il Sistema nervoso Centrale è costituito da Cervello e Midollo Spinale, quello periferico da Neuroni Sensoriali (Afferenti) e Neuroni Efferenti.

In tutti i vertebrati il SNC è costituito da strati di tessuto nervoso che circondano una cavità centrale riempita di fluido e rivestita da epitelio. È costituito da neuroni e da cellule gliali di sostegno. A livello macroscopico i tessuti del SNC sono divisi in sostanza grigia e bianca. La prima non contiene mielina ed è costituita dai corpi cellulari dei neuroni, dai dendriti e dalle parti terminali degli assoni. I corpi cellulari sono disposti in maniera organizzata sia nell'encefalo che nel midollo spinale. In alcune zone formano strati, in altre raggruppamenti con funzioni simili. La materia bianca è principalmente costituita da assoni mielinizzati. I fasci di assoni che connettono regioni diverse del SNC vengono chiamati tratti o fasci e corrispondono ai nervi del SNP.

Il tessuto nervoso ha pochissima matrice extracellulare e ha bisogno di un supporto esterno per proteggersi dai traumi, a questo scopo è presente un rivestimento esterno di tessuto osseo e tre strati di tessuto connettivo membranoso con un fluido tra queste membrane (meningi). Partendo dall'osso e procedendo verso il tessuto nervoso le meningi prendono il nome di dura madre, aracnoide e pia madre. La dura madre è la più spessa e contiene vasi venosi che drenano il sangue dall'encefalo

attraverso cavità dette seni. L'aracnoide è connessa lassamente con la pia madre, lasciando uno spazio detto subaracnoideo. La pia madre, infine, è una sottile membrana che aderisce alla superficie dell'encefalo e del midollo spinale, ad essa sono associati i vasi arteriosi che irrorano il tessuto nervoso ed internamente è presente il liquido extracellulare che ha funzione protettiva di ammortizzazione per il tessuto nervoso. In particolare la componente extracellulare è divisa in due parti: il sangue, in volume di circa 100-150 mL, e il liquido cerebrospinale (LCS) con il liquido interstiziale in volume di circa 250-300 mL. Il LCS si trova nello spazio subaracnoideo e nei ventricoli mentre il liquido interstiziale internamente alla pia madre. La funzione del LCS, secreto dai plessi corioidei, è quella di protezione fisica e chimica, la spinta idrostatica del liquido infatti riduce il peso dell'encefalo di circa 30 volte. La riduzione del peso si traduce in una minore pressione sui vasi sanguigni e sui nervi attaccati al SNC, senza escludere l'effetto protettivo da gli urti. Inoltre il LCS crea un ambiente extracellulare adatto al mantenimento dell'omeostasi delle cellule nervose. Per quanto riguarda l'irrorazione sanguigna dell'encefalo, dall'arteria carotidea si dividono due rami, l'Arteria Cerebrale Anteriore (ACA) e quella Mediale (Middle Cerebral Artery, MCA), che irrorano circa i due terzi dell'encefalo, mentre la restante parte è irrorata dall'Arteria Cerebrale Posteriore (APC) che deriva dall'arteria basilare, che corre lungo il fondo del tronco encefalico, e a sua volta proviene da arterie ascendenti dal midollo spinale. Un anello di connessioni tra le arterie cerebrali, chiamato cerchio di Willis, si pensa sia un meccanismo di emergenza di rifornimento sanguigno in caso di rotture dei vasi o blocchi circolatori.

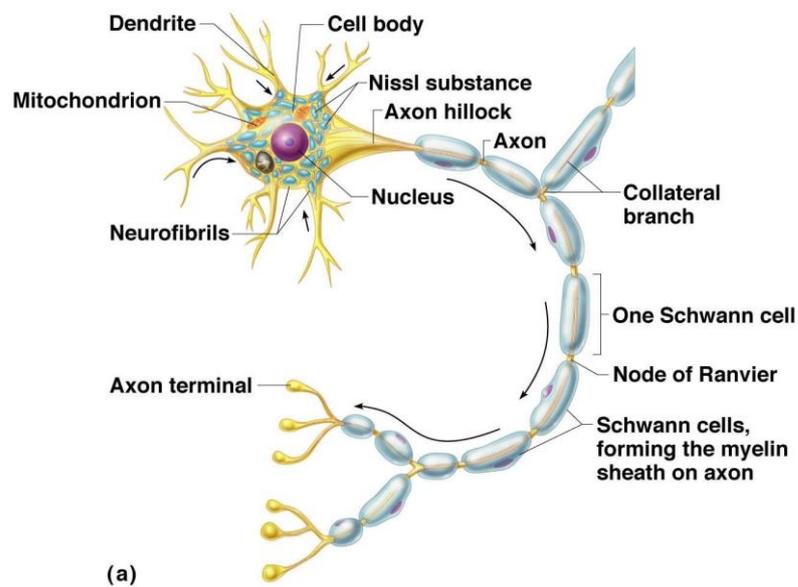
Il livello finale di protezione per il SNC è costituito dalla barriera ematoencefalica, che permette l'isolamento del tessuto cerebrale da sostanze potenzialmente dannose e batteri presenti nel sangue. Una rete di oltre 600 km di capillari a permeabilità altamente selettiva protegge il SNC da tossine e sostanze neuroattive presenti nel sangue, questo grazie alla presenza di giunzioni strette dovute a segnali paracrini provenienti dagli astrociti (particolari cellule gliari) che circondano i capillari con i loro pedicelli. L'endotelio della barriera ematoencefalica utilizza canali a carrier di membrana per muovere nutrienti e gli altri materiali utili dal sangue al liquido interstiziale cerebrale, altri trasportatori invece spostano le sostanze di rifiuto dal liquido interstiziale al plasma. Solo alcune regioni come l'ipotalamo e il centro del vomito nel bulbo non possiedono la barriera ematoencefalica.

L'ossigeno attraversa liberamente la barriera ematoencefalica e i trasportatori di membrana lasciano passare il glucosio dal plasma al liquido interstiziale. Basse concentrazioni di questi due substrati possono avere effetti devastanti per le funzioni cerebrali. Un'interruzione di pochi minuti del flusso ematico all'encefalo, con conseguente assenza di ossigeno e glucosio al tessuto, è sufficiente all'instaurarsi di un danno cerebrale.

Come il resto del corpo anche l'encefalo presenta simmetria bilaterale: esistono due emisomi controllati dai due emisferi cerebrali, in particolare ciascun emisoma è controllato dall'emisfero controlaterale. La corteccia cerebrale è stratificata, si distinguono 6 strati funzionali che si sono formati in periodi diversi, in particolare i più recenti sono disposti più esternamente.

Scendendo dall'encefalo verso il midollo spinale vi sono le seguenti strutture: mesencefalo, ponte e bulbo. Il bulbo o midollo allungato comprende nella sostanza bianca, fasci somatosensoriali ascendenti che portano informazioni sensoriali all'encefalo e fasci discendenti corticospinali che portano informazioni dalla corteccia al midollo spinale. Circa il 90% delle fibre dei tratti corticospinali attraversa la linea mediana portandosi sul lato opposto, nella regione delle piramidi bulbari. Questa decussazione è responsabile dell'inversione tra emisfero cerebrale e emisoma controllato.

1.1.1 Le Cellule Nervose.



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Figura 1 struttura tipica di un neurone

I neuroni sono le unità funzionali di base del Sistema Nervoso e sono caratterizzati dal punto di vista morfologico da un corpo centrale detto soma, che contiene gli organuli necessari al controllo

dell'attività cellulare, e da lunghi processi che fuoriescono e si diramano, prendendo il nome di dendriti o assoni a seconda che rispettivamente ricevano le informazioni o le trasportino in uscita.

La funzione principale dei dendriti è quella di veicolare l'informazione proveniente dall'esterno verso un centro di integrazione, anche se nel SNC le spine dendritiche hanno la capacità di scambiare segnali con altri neuroni e cambiare forma e dimensioni in base ai segnali che ricevono, questi cambiamenti morfologici sono associati alla memoria e all'apprendimento.

L'assone origina in una regione specializzata del corpo cellulare definita monticolo assonico, ha dimensioni molto variabili, fino anche al metro di lunghezza e spesso sono presenti ramificazioni collaterali; in generale termina con un rigonfiamento detto terminale assonico contenente mitocondri e vescicole membranose in cui sono contenute molecole neurocrine. I neuroni possono essere classificati in base alla struttura in unipolari, pseudounipolari, bipolari, multipolari, ed in base alla funzione in sensoriali, interneuroni e efferenti: i primi trasportano informazioni di tipo sensoriale (temperatura, pressione, luce e stimoli di altra natura), i secondi sono confinati all'interno del sistema nervoso centrale, gli ultimi sono sostanzialmente motori somatici o autonomi. Fasci di neuroni afferenti o efferenti con tessuto connettivo prendono il nome di nervi.

La trasmissione dell'informazione avviene per via elettrica, un segnale elettrico, generato da variazioni della permeabilità di membrana agli ioni K^+ , Na^+ , Cl^- , modifica la differenza di potenziale di membrana rispetto ad una condizione di riposo. Tale segnale si origina dal monticolo assonico e giunge al terminale assonico, dove l'informazione può essere trasmessa per via chimica, attraverso la secrezione di un neurotrasmettitore, neuromodulatore o neuormone, ad un altro neurone o al bersaglio finale. La regione in cui il terminale assonico incontra la cellula bersaglio è detta sinapsi. Se una sinapsi non viene mai attivata, questa scompare.

Il potenziale di membrana a riposo per le cellule nervose è all'incirca $-70mV$ ed è dovuto all'inequale distribuzione degli ioni ai due lati della membrana, l'interno della cellula risulta essere più negativo dell'esterno. In particolare il Sodio ed il Cloro risultano in maggiore concentrazione all'esterno della cellula, il Potassio e Anioni organici (A^- , principalmente proteine e amminoacidi) all'interno. Le cellule nervose mostrano una leggera permeabilità allo ione Na^+ : un leggero aumento della permeabilità a questo implica un ingresso secondo gradiente elettrochimico del Na^+ nella cellula e si depolarizza la membrana (diminuisce in negatività) generando un segnale elettrico. Se la membrana aumenta la permeabilità al K^+ , questo tende ad uscire, secondo gradiente di concentrazione, dalla cellula che si iperpolarizza. La modifica della permeabilità avviene grazie a canali a cancello sensibili alle condizioni intra-extra cellulari, in particolare canali voltaggio dipendenti del Sodio, del Potassio e canali sempre aperti che contribuiscono a determinare il potenziale di membrana a riposo.

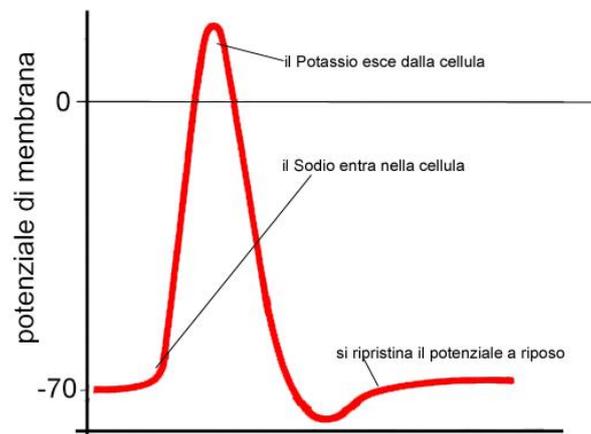


Figura 2 andamento nel tempo di un potenziale d'azione

Le variazioni del potenziale elettrico della membrana danno origine a potenziali graduati o potenziali d'azione, i primi si estinguono nella direzione di propagazione mano a mano che questa avanza, i potenziali d'azione invece si innescano se uno stimolo “soprasoglia” (maggiore di -50mV) giunge alla regione di integrazione di un neurone. I potenziali d'azione sono fenomeni del “tutto-o-nulla”, nel senso che non variano in ampiezza ma, se innescati, hanno una determinata intensità (rapida depolarizzazione fino a circa $+30\text{mV}$) e riescono a propagarsi per lunghe distanze senza perderla. Il potenziale d'azione si genera nella zona di trigger che in generale coincide con il monticolo assonico e con la prima parte dell'assone. Una volta avviatosi un potenziale d'azione esiste un periodo, detto periodo refrattario assoluto, in cui nessuno stimolo può innescare un altro potenziale d'azione, seguito da un periodo refrattario relativo in un cui stimoli sufficientemente intensi possono eventualmente generare un secondo potenziale d'azione.

Il segnale elettrico che si propaga in seguito ad un potenziale d'azione non perde in intensità grazie a meccanismi di autorigenerazione all'interno della cellula nervosa, le regioni a monte e a valle rispetto a quella in cui stanno avvenendo gli scambi ionici sono inattive, trovandosi l'una nel periodo refrattario e l'altra al potenziale di riposo, l'ingresso di ioni permette la depolarizzazione fino al valore di soglia della regione successiva con innesco del potenziale d'azione.

La conduzione risulta più rapida negli assoni più grandi, poiché questi offrono minor resistenza, ed in quelli mielinizzati che isolano la membrana dalla dispersione della corrente ionica; in quest'ultima condizione la conduzione del segnale elettrico è detta saltatoria poiché gli scambi ionici avvengono solo nei punti in cui la cellula non è isolata (nodi di Ranvier), nel caso contrario la conduzione è detta continua.

L'intensità dello stimolo non è codificata attraverso l'ampiezza del potenziale d'azione, che appunto resta costante, e quindi lo è attraverso la frequenza di scarica.

In caso di lesione del corpo cellulare la cellula muore, mentre se ad essere lesionato è l'assone c'è possibilità di recupero grazie all'azione delle cellule di Schwann, appartenenti alle cellule gliali, che oltre a produrre mielina permettono la ricrescita degli assoni del SNP in modo tale da consentire la riformazione di una sinapsi con il bersaglio corretto.

Quando il potenziale d'azione giunge al bottone sinaptico vengono emessi dalla cellula neurotrasmettitori attraverso esocitosi, processo con cui delle vescicole si fondono con la membrana cellulare ed emettono il neurotrasmettitore nello spazio extracellulare. Attraversano la fessura sinaptica questi si vanno a legare a recettori posti sulla membrana dendritica postsinaptica determinando l'apertura di canali ionici ligando-dipendenti. I flussi ionici che si instaureranno saranno di tipo inibitorio o eccitatorio e determineranno nella cellula postsinaptica risposte graduate in intensità proporzionale alla quantità di neurotrasmettitore captato (e quindi rilasciato dalla cellula presinaptica). Tali risposte pervenute ai dendriti sono sommabili rendendo possibile la generazione di un potenziale d'azione anche nella cellula post-sinaptica. Questo nel caso di sinapsi eccitatoria, poiché permettono un avvicinamento dalla condizione di riposo alla soglia di innesco, al contrario per le sinapsi inibitorie vi è un'iperpolarizzazione che diminuisce la probabilità di innesco di un potenziale d'azione. Si distinguono quindi potenziali postsinaptici eccitatori (PPSE) ed inibitori (PPSI) ai quali corrisponderanno flussi di carica opposti, rispettivamente uno positivo entrante (e quindi corrente entrante) e l'altro negativo entrante (corrente uscente).

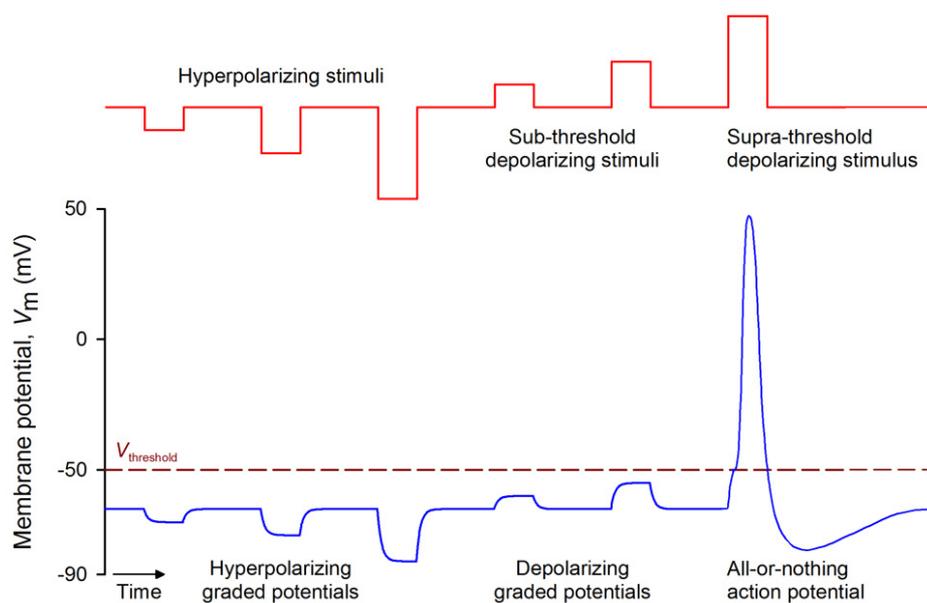


Figura 3: un impulso elettrico può essere tale da iperpolarizzare la membrana e allontanarla dalla soglia per la generazione di un potenziale d'azione (inibendo la cellula) o depolarizzarla, facilitando l'innesco successivo di un potenziale d'azione all'arrivo di stimoli successivi.

1.2 Il sistema Sensorimotorio.

Al fine di comprendere in che direzione vadano gli approcci neuroriabilitativi dei pazienti post-ictus, è bene spendere alcune parole sul Sistema che sottende alla trasmissione delle informazioni sensorimotorie nel corpo umano da un punto di vista funzionale.

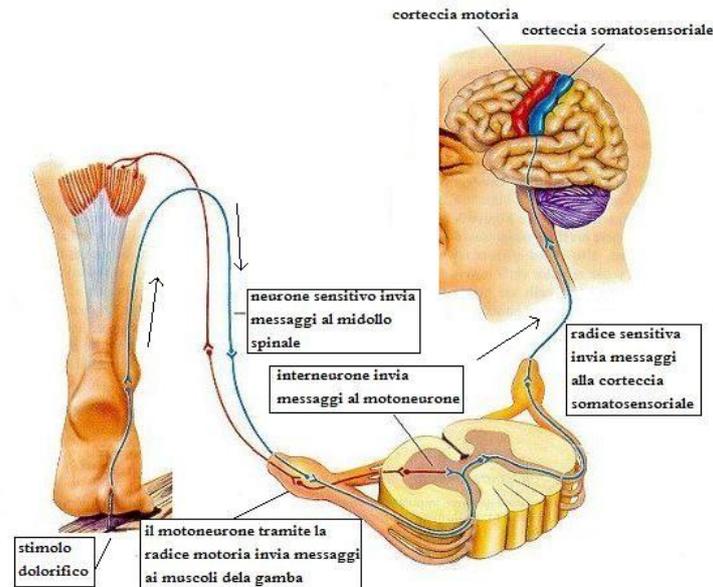


Figura 4 schema di un circuito stimolo sensoriale-risposta motoria. Il neurone afferente, in seguito allo stimolo dolorifico, invia il segnale alla regione posteriore del midollo spinale. Fa sinapsi con il motoneurone a livello spinale per inviare la risposta motoria ed invia anche alla corteccia per elaborare lo stimolo nocicettivo

Il flusso di informazioni segue il modello base dei riflessi:

stimolo → sensore → input → centro di integrazione → output → bersaglio → risposta.

In maniera molto semplificata: i recettori sensoriali distribuiti nel corpo controllano le condizioni ambientali interne ed esterne ed inviano segnali (informazioni), tramite i neuroni sensoriali, verso il SNC che è il centro di integrazione dei riflessi nervosi. Qui viene elaborata, se necessario, una risposta, che viene inviata tramite neuroni efferenti fino ai bersagli, o effettori (quali ad esempio muscoli o ghiandole) che consentono l'interazione con l'ambiente interno o esterno, appunto.

Il sistema nervoso centrale, comunque, possiede la capacità di avviare un'azione senza la presenza dello stimolo/target, e non è nemmeno necessario che elabori risposte misurabili (ne è un esempio il sogno, o il pensiero, che avvengono limitatamente al sistema nervoso centrale).

L'informazione sensoriale perviene ai più alti livelli cerebrali attraverso vie specifiche: ad esempio, la maggior parte degli stimoli tattili, attraverso gli assoni dei recettori tattili, che a loro volta si raccolgono in nervi sensoriali, raggiungono il corno dorsale del midollo spinale, qui le proiezioni somatosensoriali risalgono all'interno del sistema della colonna dorsale, costituita dalla sostanza bianca del midollo spinale dorsale, e arrivano nella parte alta del tronco encefalico dove fanno sinapsi con neuroni che proiettano nell'emisfero controlaterale e raggiungono il talamo, per poi essere inviate alla corteccia. Informazioni sensoriali diverse raggiungono zone diverse del talamo.

Ad ogni modalità sensoriale corrisponde una corteccia sensoriale che viene detta primaria, poiché è la prima destinazione dei segnali provenienti dal talamo, tuttavia altre regioni corticali non primarie ricevono ed elaborano gli input sensoriali, ciascuna regione in particolare elabora aspetti diversi della percezione, spesso in collaborazione con la corteccia sensoriale primaria.

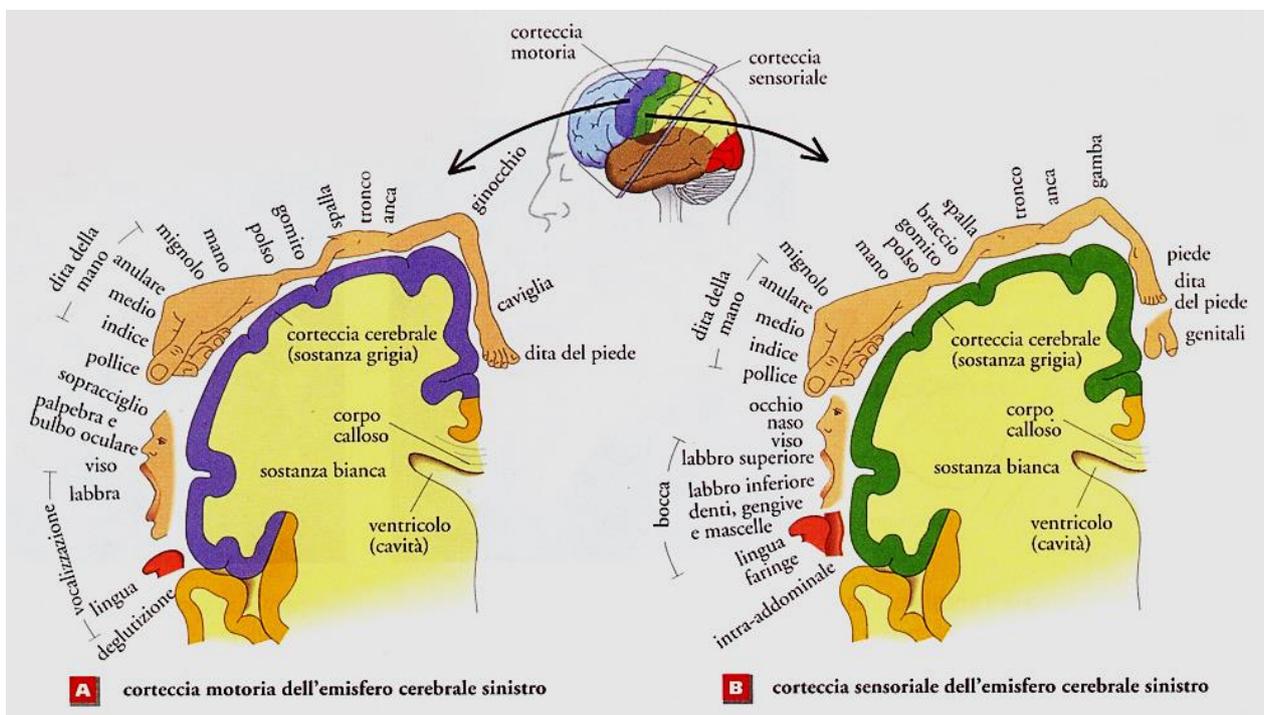


Fig 5: corteccia motoria (A) e sensoriale (B) rispettivamente nel giro precentrale e postcentrale

La corteccia somatosensoriale primaria è localizzata nel giro postcentrale, cioè una regione situata nella parte posteriore del solco che divide lobo parietale e frontale. Qui le informazioni raggiungono porzioni specifiche a seconda della zona di provenienza dello stimolo tattile, essendo le cellule della corteccia somatosensoriale primaria organizzate in una sorta di mappa del corpo umano in cui a regioni più ricche di recettori corrispondono più ampie porzioni di corteccia.

Dalla parte opposta del solco centrale, in modo tale che le rappresentazioni corticali delle parti del corpo siano spazialmente allineate a quelle sensoriali, vi è il giro precentrale in cui ha sede la corteccia motoria primaria, la regione encefalica che controlla il movimento degli effettori corporei.

Ad oggi è noto che le mappe corticali non sono definite precocemente nell'individuo durante lo sviluppo, ma sono notevolmente plastiche, ovvero sono fortemente modulate dall'esperienza, e vanno incontro a riadattamenti legati all'utilizzo. In particolare l'inutilizzo di un certo effettore, come ad esempio una mano, andrà a ridurre la rappresentazione corticale di quella mano a discapito di determinate sinapsi e dendriti, al contrario un impiego maggiore, un training di certi effettori, ne amplierà la rappresentazione corticale creando nuove connessioni. La plasticità delle connessioni cerebrali ed il loro continuo riadattamento offrono un potenziale enorme nel recupero di pazienti post-ictus poiché esprimono la potenzialità del nostro cervello di essere ri-istruito anche qualora vi fosse stata una lesione strutturale.

Il movimento fondamentale si traduce in contrazione muscolare. Si stabilisce subito una differenza sostanziale tra movimento puro e semplice (che può essere anche un meccanismo riflesso), e azione, che invece richiede la presenza di un programma motorio, un'intenzione a muovere per uno scopo. Attraverso sistemi a feedback (sensoriale) il programma motorio (costruito attraverso l'apprendimento) è perfezionato e corretto, si dice quindi che il controllo motorio è a circuito chiuso. L'esecuzione di altri movimenti si serve invece di meccanismi a circuito aperto in cui l'azione è preprogrammata e il controllo si dice balistico. Alcune azioni mano a mano che diventano esperte richiedono un feedback sempre minore con progressivo guadagno in termini di velocità di esecuzione. La corteccia prefrontale occupa il gradino più alto nella gerarchia del movimento, essendo responsabile della formulazione dei piani comportamentali; seguono le aree motorie non primarie che possono interagire direttamente con la corteccia motoria primaria o con altre strutture di livello gerarchico inferiore. La corteccia motoria primaria, d'altro canto può dare il via ad alcuni comandi per il controllo dell'azione. Dal tronco encefalico questi comandi vengono inviati al midollo spinale il quale controlla i muscoli scheletrici che attraverso modificazioni degli angoli articolari consentono l'implementazione del movimento. Attraverso il talamo, altre strutture che modulano il controllo motorio sono il cervelletto (responsabile dell'apprendimento motorio supervisionato, guidato dal segnale d'errore) e i gangli della base (responsabili dell'apprendimento motorio per rinforzo, guidato dalla ricompensa, meccanismi motivazionali legati al sistema dopaminergico).

1.3 L'ICTUS: Patologia, Fattori di Rischio e Principali Disturbi.

Si definisce ictus:

- Un deficit neurologico focale
- Ad esordio improvviso
- Di durata superiore alle 24h
- Attribuibile a vascolopatia cerebrale

L'ictus appartiene alla classe delle malattie cerebrovascolari, ovvero un'ampia classe di cerebro-patie di origine circolatoria. Queste malattie sono tra le principali cause di mortalità e morbilità neurologica nei Paesi sviluppati. I tre principali meccanismi patogenetici sono: l'occlusione trombotica, causata da un coagulo formatosi in sede, l'occlusione embolica, causata da un frammento di trombo proveniente da un'altra zona, e l'emorragia causata dalla rottura di un vaso. La denominazione clinica di ictus si applica in tutte e tre le condizioni quando i sintomi iniziano in maniera acuta, cioè con rapida ed improvvisa insorgenza.

Gli effetti cerebrali della trombosi e dell'embolismo sono simili: in entrambi i casi la mancanza di ossigeno e di substrati metabolici determina infarto o danno ischemico nel territorio irrorato dal vaso interessato. Questo tipo di ictus si definisce ischemico. Lo stesso tipo di danno, ma in forma globale, è prodotto dalla totale assenza di perfusione, dall'ipossiemia severa o da grave ipoglicemia. L'emorragia che accompagna la rottura di un vaso comporta un danno tissutale diretto e un danno ischemico secondario, in tal caso si parla di ictus emorragico. Tra gli ictus emorragici si distinguono quelli intraparenchimali e quelli subaracnoidei. I primi avvengono in maniera più frequente nelle strutture sottocorticali (gangli della base, cervelletto, talamo e ponte) e più raramente nelle strutture corticali. I secondi avvengono per rottura di vasi tra le membrane aracnoidee e pia madre.

L'ictus ischemico presenta un'incidenza maggiore di quello emorragico, con circa l'80% dei casi, le emorragie intraparenchimali occupano circa il 15-20%, mentre quelle subaracnoidee circa il 3%. L'ictus ischemico è fortemente legato all'anzianità, infatti è l'evento infartuale più comune nei pazienti di età superiore ai 70 anni, l'emorragia intraparenchimale colpisce invece individui di età inferiore, con leggera prevalenza uomini, mentre l'ictus subaracnoideo ha un'incidenza maggiore nelle donne intorno ai 50 anni. Il tasso di mortalità si aggira attorno al 40% nelle emorragie, mentre nel caso di ictus ischemico è del 10-20% nei primi 3 mesi dall'evento e del 30-40% nell'anno. Inoltre

nel totale dei casi di ictus che si contano in Italia, che superano i 200 mila, l'80% è di nuova insorgenza e il restante 20% recidivo.

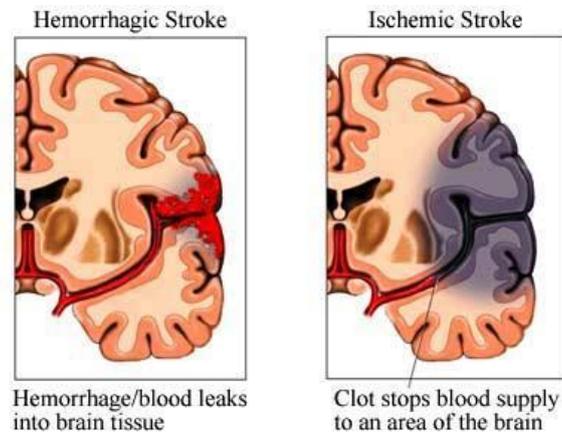


Fig 6: ictus emorragico vs ictus ischemico

In questo lavoro ci si concentrerà maggiormente sull'ictus ischemico essendo quello a maggiore incidenza e la cui prognosi funzionale risulta peggiore rispetto a quella emorragica nei sopravvissuti all'ictus. Questa differenza probabilmente riflette il danno strutturale del tessuto cerebrale a seguito dell'ictus ischemico, mentre il recupero dall'emorragia cerebrale è dovuta in gran parte all'assorbimento dell'ematoma.

Il parenchima cerebrale è un tessuto altamente ossigeno-dipendente e richiede quindi un costante apporto di ossigeno e glucosio attraverso il flusso sanguigno. Nonostante non rappresenti più del 2% della massa corporea, l'encefalo riceve circa il 15% della gittata cardiaca a riposo ed è responsabile del 20% del consumo totale di ossigeno. Un corretto afflusso ematico al parenchima cerebrale è indispensabile dal momento che, a differenza di altri organi e tessuti (es. fegato e muscoli), il tessuto cerebrale non possiede riserve di energia.

Una brusca interruzione della fornitura di sangue arterioso porta a disturbi della funzione neurale e la comparsa di deficit clinici neurologici o neuropsicologici.

La cessazione della circolazione sanguigna cerebrale induce una soppressione immediata dell'attività elettrica cerebrale con depolarizzazione nella zona peri-infartuale portando a ripetuti episodi di stress metabolico. Esperimenti sugli animali danno buone evidenze sul fatto che il danno ischemico ai neuroni e al tessuto cerebrale si verifica in proporzione alla riduzione del flusso ematico cerebrale regionale (rCBF). Perciò l'occlusione improvvisa di un'arteria cerebrale, la conseguente

depressione locale del flusso sanguigno cerebrale regionale e i successivi cambiamenti elettrici, metabolici e ionici sono fattori critici che determinano l'entità di un infarto cerebrale ischemico.

Dopo l'occlusione di un'arteria cerebrale, un'area a perfusione compromessa circonda una zona con una completa cessazione di perfusione la cui estensione è determinata dal riadattamento (recruitment) compensatorio delle arterie collaterali. Nella zona di scarsa perfusione, detta penombra, l'estrazione di ossigeno dal sangue al tessuto cerebrale è aumentata così come il volume dei vasi, per compensare la carenza di flusso ematico e questi meccanismi compensatori permettono, intervenendo rapidamente, di recuperare quest'area che altrimenti tra le 8-10 ore dall'ischemia va incontro a successivo infarto (morte cellulare).

Dagli studi effettuati sui vari casi di ictus è emerso che esso dipende da fattori che si possono definire non modificabili, quali appunto il sesso e l'età, ma esistono anche fattori sui quali è possibile intervenire in modo da limitare la probabile insorgenza dell'evento apoplettico. In particolare alcuni di questi fattori riguardano strategie comportamentali, quali l'elevato consumo di alcol, fumo, lo stile di vita sedentario e regimi alimentari scorretti; altri riguardano la presenza di precedenti patologie o disturbi quali l'ipertensione arteriosa, la fibrillazione atriale, il diabete mellito, l'iperomocisteinemia (elevata concentrazione ematica di omocisteina, amminoacido essenziale introdotto con la dieta), ipertrofia ventricolare sinistra, stenosi carotidea, TIA precedenti, o malattie dei piccoli vasi.

Queste ultime in particolare sono molto presenti in pazienti con morbo di Parkinson, che pone anche questa categoria di pazienti tra quelli a rischio di ictus ischemici. Inoltre anche pazienti con emicrania vanno facilmente incontro a malattie dei piccoli vasi o a ictus emorragici.

In genere malattie dei piccoli vasi sono collegate a una più facile insorgenza di depressione post-ictus, alla quale sono più soggette le donne, nonché a possibili disabilità fisiche.

In sintesi vi è un'intima relazione tra ictus e comorbilità, ovvero la presenza di più patologie, che si esplicita in un più difficile recupero dei pazienti con patologie pregresse dai danni dovuti all'evento infartuale cerebrale.

Un'indagine più accurata e sistematica delle relazioni che intercorrono tra patologie, insorgenza dell'ictus e cause concomitanti, sarebbe auspicabile nell'ottica di limitare l'incidenza e gli effetti della malattia nei pazienti con altre malattie croniche.

Importanti fattori che determinano l'entità di un infarto cerebrale sono la gravità e la durata dell'ischemia, la dimensione e la composizione degli emboli arteriosi che l'hanno causata, l'anatomia e le variazioni vascolari delle arterie cerebrali e la presenza di iperglicemia diabetica.

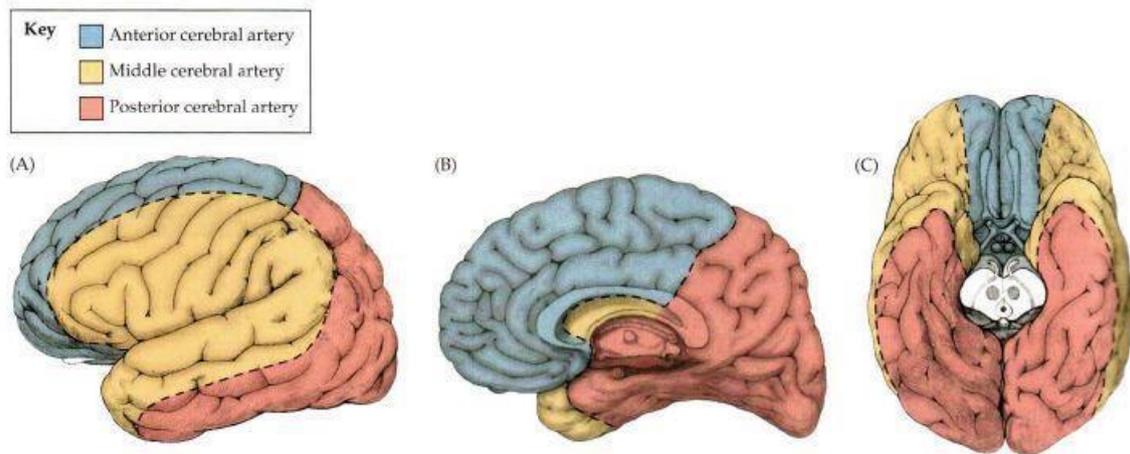


Figura 7: aree di irrorazione delle principali arterie cerebrali

Gli infarti nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore (PCA) sono tipicamente di origine embolica e colpiscono l'intera area di irrorazione della stessa, in particolare la corteccia occipitale, il tronco encefalico, il cervelletto e tutti i nuclei dei nervi cranici; gli infarti del territorio cerebrale anteriore (ACA) sono di solito di origine aterosclerotica e sono più variabili nel pattern lesionale e nei deficit neurologici, infatti tale arteria irrorata tutta la regione orbito-frontale e la faccia mediana interemisferica (investe principalmente la rappresentazione dell'arto inferiore e del piede nell'omuncolo).

La situazione è più complessa nel territorio dell'arteria cerebrale mediale (MCA) a causa delle vaste arborizzazioni dell'arteria e dal vasto territorio di irrorazione che investe parte della regione frontale, parietale e temporale. I deficit motori sono tipicamente emiparesi brachiale e facciale, dall'infarto parieto-temporale deriveranno disturbi visivi, mentre da quello frontale sinistro possono emergere disturbi del linguaggio. Gli ictus territoriali all'arteria mediale cerebrale non distruggono interamente le aree di rappresentazione motoria e somatosensoriale né i tratti degli output motori corticali discendenti o degli input sensoriali afferenti. Questo permette un potenziale recupero sufficiente associato alla riorganizzazione perilesionale nel tessuto cerebrale adiacente in risposta a vari approcci neuroriabilitativi. Lesioni di gran parte o dell'intera regione dello striato tipicamente sono determinate da un'occlusione embolica dello stelo dell'MCA.

Grandi infarti cerebrali che coinvolgono la sostanza bianca sottocorticale possono influenzare molteplici sistemi cerebrali che possono provocare a loro volta sindromi neurologiche complesse (quali aprassia e neglect). In questi pazienti, si possono effettuare misure dei danni alle fibre del tratto piramidale o delle attivazioni corticali per predire il grado di recupero.

Infarti di Piccole dimensioni, di tipo lacunare, derivano da un'occlusione delle piccole arterie cerebrali penetranti o delle arteriole. Nonostante la loro piccola dimensione spaziale, ma a causa della loro posizione strategica, causano sindromi neurologiche ben definite, quali ictus motorio puro e sensoriale puro. Questi infarti hanno un potenziale di recupero limitato.

Il ruolo cruciale della sostanza bianca per risultati funzionali risulta evidente dall'osservazione che piccoli infarti nel giro precentrale consentono un recupero motorio profondo, mentre infarti di volume simile nella sostanza bianca periventricolare possono indurre ad un'emiparesi grave e persistente, soprattutto perché tali infarti coinvolgono anche il fascio piramidale, per cui può presentarsi un'emiparesi "completa" pur risparmiando l'arteria cerebrale anteriore.

I pazienti con occlusione cronica delle arterie cerebrali extracraniche derivanti da dissezione o malattia cerebrovascolare lunga possono diventare sintomatici con attacchi ischemici transitori dovuti a piccoli infarti embolici o emodinamicamente indotti nella materia bianca cerebrale. In questi pazienti, la depressione del flusso sanguigno induce una vasodilatazione reattiva dei vasi sanguigni intracranici con conseguente grave ritardo nella perfusione cerebrale in presenza di un volume ematico cerebrale maggiore.

Tra i principali deficit che si osservano nei pazienti post ictus vi sono: deficit motori-sensitivi (come emiplegia, emiparesi, anosognosia e altre patologie), afasia (deficit di linguaggio), disfagia (deficit di deglutizione). Poiché circa il 75% dei sopravvissuti all'ictus sperimenta varie forme di disabilità motoria, in particolare dell'arto superiore, le quali compromettono pesantemente la capacità di svolgere le più normali attività della vita quotidiana, in questo lavoro ci si concentrerà principalmente sul recupero motorio di tali abilità.

L'emiparesi, che comporta disabilità di un singolo arto, è causata dall'interruzione del segnale motorio attraverso il tratto corticospinale verso i neuroni della spina dorsale.

In alcuni metodi di trattamento si accennerà anche ad altre forme di disabilità quali l'afasia e la disfagia.

1.4 La Plasticità Cerebrale: Finestre Temporali nell'Ictus.

Se fino a non molto tempo fa si pensava che le cellule neuronali non proliferassero più in età adulta, ad oggi è noto che non è così: esiste infatti un certo grado di proliferazione cellulare, ma tale non è sufficiente al recupero di una lesione tissutale che può verificarsi in seguito a fenomeni come l'ictus.

Un'importante proprietà del cervello umano è però la plasticità, definibile come la capacità intrinseca di riadattarsi in base alla pressione dell'ambiente in cui si opera, a eventuali cambiamenti fisiologici e all'esperienza. Di fatto, non potendosi rigenerare integralmente il tessuto, il cervello offre la possibilità di recuperare attraverso riarrangiamenti delle connessioni. In particolare, esperienza e pratica giocano un ruolo chiave nella riorganizzazione delle mappe corticali, sia nei cervelli sani sia in quelli malati. È noto da diversi anni, attraverso studi di imaging nell'uomo, ed esperimenti sull'animale, che training specifici ampliano la rappresentazione corticale di un particolare effetto, mentre il mancato uso la riduce. Un esempio tra tanti può essere la rappresentazione delle dita della mano sinistra dei violinisti, o chitarristi, che sono sottoposti ad un costante esercizio e, rispetto ai soggetti che non svolgono questi compiti, sviluppano abilità maggiori, movimenti più esperti, e questo si traduce in una rappresentazione corticale delle dita maggiore rispetto ai soggetti di controllo appunto.

Oltre all'esperienza e all'esercizio anche l'ambiente in cui il soggetto o l'animale si trova ad agire influenzano la plasticità cerebrale, favorendola, se l'ambiente è ricco di stimoli, se può interagire con altri, mentre la inibisce un ambiente povero, senza stimoli nuovi, o addirittura stressante.

In generale la plasticità si traduce in: aumento delle diramazioni dendritiche, aumento del numero di sinapsi per neurone e aumento dell'espressione genica per la produzione di fattori trofici, ovvero sostanze che limitino la morte cellulare o favoriscano la crescita.

Nei primi mesi di vita del bambino, in cui il cervello sta imparando dall'ambiente e riceve in maniera del tutto nuova gli stimoli, avviene la cosiddetta sinaptogenesi, ovvero la creazione di moltissime connessioni, alcune delle quali con il maturare dell'esperienza si mostrano superflue e non verranno più attivate, a vantaggio del consumo energetico e cognitivo: in alcuni casi vengono rimosse, in altri restano silenziose, cioè inutilizzate. A seguito di una lesione queste ultime possono essere riattivate.

I vari cambiamenti hanno inizio pochi minuti dopo l'evento infartuale e proseguono per i mesi successivi, sia che la riabilitazione vada o non vada a buon fine, modificando in ogni caso l'architettura delle connessioni cerebrali del soggetto.

Di fatto possiamo vedere l'insieme di Sistema Nervoso Centrale e Periferico come un circuito bidirezionale: le informazioni dal centro di integrazione (SNC) dipartono verso la periferia per consentire al soggetto di interagire col mondo esterno (o interno) e gli stimoli che in qualche modo pervengono dalla periferia al centro di integrazione, permettono il mantenimento di una certa architettura delle connessioni, o eventualmente la modificano. Questa bilateralità consente di poter interagire con il sistema compromesso del paziente che ha subito un ictus attraverso due approcci, a seconda che la stimolazione della plasticità venga dalla periferia o nel centro di integrazione stesso.

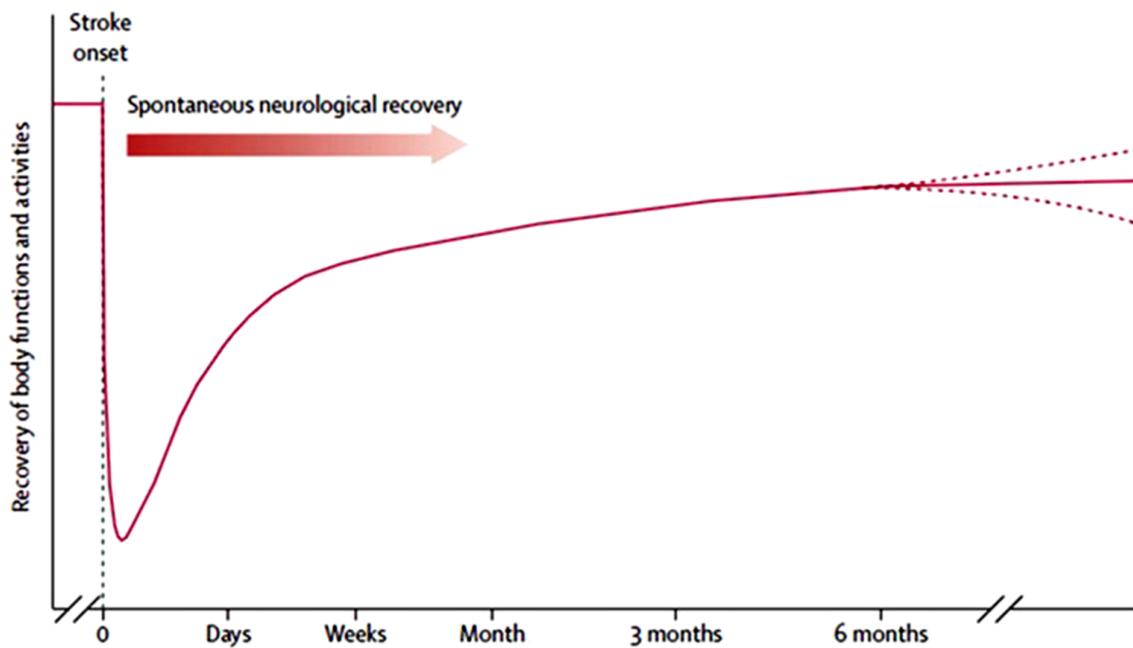


Figura 8: curva che mostra il recupero motorio in funzione del tempo dall'evento ischemico

L'ictus avvia tutta una serie di cambiamenti nell'eccitabilità corticale, nelle connessioni e nella codifica finale (gli specifici pattern di scarica che codificano per un determinato movimento). Questi cambiamenti avvengono con scale temporali diverse: alcuni immediatamente dopo la lesione, altri si stabilizzano lentamente nel corso dei mesi.

In particolare si identificano diverse finestre temporali in cui il paziente mostra capacità di recupero diverse: una prima fase appena successiva all'evento ischemico e che dura fino a circa 3 mesi, definita come fase acuta, una seconda tra i 3 ed i 6 mesi, chiamata subacuta, ed infine se il paziente non ha recuperato completamente le disabilità sviluppate diviene cronico.

Come mostra la Figura 8 il recupero motorio post-ictus è rappresentato da un andamento non lineare, logaritmico, con la maggior parte del recupero che ha sede nella prima finestra temporale (fase acuta), di questo una buona componente è di natura spontanea.

Infatti ischemia e riperfusione evocano un gran numero di processi biochimici, metabolici e immunologici che si evolvono sequenzialmente. In un primo momento, vi sono rapidi cambiamenti nell'espressione di geni, neurotrasmettitori e mediatori neurotrofici implicati nei substrati molecolari collegati alla riorganizzazione perilesionale. Questi cambiamenti biochimici sono accompagnati a livello microscopico dalla crescita degli assoni e dalla formazione di nuove sinapsi, sia nelle vicinanze perilesionali sia in posizioni remote in aree funzionalmente connesse alla regione lesa ed appartenenti all'emisfero colpito dall'ictus e al controlaterale non interessato dalla lesione.

Inoltre, studi di fMRI evidenziano che nei primi giorni dopo l'ictus si assiste ad una forte bilateralizzazione dell'attività neurale nelle aree sensorimotorie, che successivamente lascia il posto ad una più fisiologica lateralizzazione nei mesi tra il terzo ed il sesto. È importante che qualsiasi intervento riabilitativo che si inserisca in questa fase favorisca la lateralizzazione fisiologica dei pattern di attivazione corticale.

Analisi di neuroimaging PET e fMRI rilevano un'aumentata attivazione neuronale legata allo svolgimento di un compito, nelle aree motorie controlaterali, sia primarie sia premotorie, nel cervelletto ipsilesionale, nelle aree supplementari bilateralmente e nella corteccia parietale, quando il soggetto deve eseguire movimenti della mano controllata dall'emisfero lesionato.

Un'aumentata attivazione delle aree motorie e non motorie dell'emisfero sano è spesso associata a scarsi risultati riabilitativi: i pazienti che ottengono risultati migliori nella riabilitazione mostrano un'attivazione più lateralizzata dell'emisfero ipsilesionale nei movimenti della mano deficitaria, mentre pazienti con minori risultati continuano a mostrare questo pattern bilaterale di attivazione anche a distanza temporale dall'evento ischemico, in maniera cronica (Grefkes and Ward, 2014; Nowak et al., 2010; Reheme et al., 2012).

Nella fase cronica spesso si attribuisce all'architettura cerebrale instauratasi il modello dell'inibizione interemisferica (IHI, Interhemispheric Inhibition), infatti in condizioni fisiologiche normali ad un movimento unilaterale di un arto corrisponde l'attivazione della corteccia controlaterale che contemporaneamente esercita un effetto inibitorio sulla ipsilaterale; in fase cronica, qualora non vi sia stato un buon recupero iniziale, avviene il fenomeno opposto, si attiva la corteccia ipsilaterale che si incarica di svolgere le funzioni della controlaterale lesionata, ed al contempo esercita un'inibizione su quest'ultima attraverso il corpo calloso.

Osservando il grafico si nota che la curva rallenta il tasso di crescita nella sua ultima parte, il che suggerisce che il recupero in fase cronica diventi certamente più difficile e limitato, ma non per questo nullo: è possibile attraverso la terapia favorire un certo grado di recupero anche in quest'ultima fase. È bene quindi che in un primo momento si favorisca un recupero funzionale nella maggior misura possibile e poi si proceda ad affinare i risultati raggiunti.

CAPITOLO 2: Approcci Riabilitativi

2.1 Il trattamento iniziale

Premesso che l'ictus è un evento per cui è cruciale la rapidità di un intervento al fine di limitare il danno e salvaguardare la vita stessa del paziente, in ictus ischemici acuti la trombolisi per via endovenosa è volta al salvataggio del tessuto cerebrale attraverso la ricanalizzazione precoce dell'arteria cerebrale occlusa. Questa tecnica si basa sulle proprietà di una molecola, l'Alteplase, in grado di avviare una serie di processi enzimatici che portano alla lisi del coagulo. Tale intervento si è dimostrato essere efficace fino a 4,5 h dopo l'evento, con la massima efficacia entro i primi 90 minuti. Il ruolo benefico della ricanalizzazione iniziale è stato dimostrato da imaging funzionale e monitoraggio con ecografia Doppler transcranica.

Anche a causa della scarsa informazione della popolazione sulla necessità di rapidità dell'intervento, in Italia la diffusione delle Stroke Units è ancora limitata e questo fa sì che questa terapia sia applicata solo nel 2% dei casi.

Più recentemente, interventi neuroradiologici con trombolisi intra-arteriosa e/o trombectomia si sono mostrati essere altrettanto efficaci quanto la trombolisi endovenosa anche nell'occlusione di carotide distale o dell'MCA prossimale. In particolare la prima modalità di intervento, basata sull'introduzione di un catetere dall'arteria femorale che raggiunge il vaso ostruito ed inietta il farmaco trombolitico, risulta essere più rischiosa, ma la dose di farmaco necessaria è minore, con conseguente minor rischio emorragico. Attraverso fMRI si è mostrato che il tessuto cerebrale a rischio di danno ischemico può essere recuperato attraverso riperfusione tissutale e che in riperfusioni fallite, si sviluppa un grave edema che difficilmente può essere limitato farmacologicamente. Così, per salvare i pazienti da un maligno gonfiore al cervello dopo l'ictus, la craniectomia (che consiste nell'apertura di una finestra cranica in corrispondenza della zona infartuata, associata all'apertura della dura madre) è stata proposta in quanto azione salva-vita nei pazienti di età superiore ai 60anni, pur non essendo riduttiva del deficit neurologico.

A seguito del ricovero e della terapia di trombolisi, avvengono una serie di procedure tra cui la mobilitazione precoce del paziente: entro le 48 ore dal ricovero infatti il paziente è valutato dal fisiatra e inizia la fisioterapia (figure professionali necessarie nelle Stroke Units assieme al logopedista). Oltre alla mobilitazione anche trattamenti di natura sociale e cognitiva sono utili alla

buona ripresa del paziente; per cui si stimola il paziente a risolvere problemi, a comunicare e a interagire in attività con l'altro.

2.2 Metodi Riabilitativi Basati sul Concetto di plasticità Cerebrale

Una volta stabilizzato il paziente e accertato il grado di disabilità iniziale grazie alle figure professionali della Stroke Unit, si osserva che il potenziale di recupero dipende sia dal riapprendimento delle funzioni compromesse, sia dall'adattamento e compensazione delle funzioni residue. In generale, senza tecniche riabilitative che promuovano il riapprendimento, si osserva comunque un certo recupero che però è legato principalmente a meccanismi compensatori, lungi dal riflettere una cinematica di movimento normale.

Alcune settimane dopo l'evento ischemico i cambiamenti nelle connessioni possono essere già consolidati, per questo si rende indispensabile intervenire con trattamenti che stabilizzino il recupero e permettano il raggiungimento di un quadro quanto più simile a quello di un soggetto normale.

Esistono linee guida nell'assistenza del paziente post-ictus che vanno dalla fase iniziale dell'evento ischemico a tutto il periodo riabilitativo: il volume SPREAD, Stroke Prevention and Education Awareness Diffusion, costituisce ormai il testo italiano di riferimento per quanto concerne l'ictus cerebrale. L'ultima edizione, l'VIII, è aggiornata a Luglio 2016. In particolare nella sezione riguardante la riabilitazione si legge:

“In tutte le fasi dopo l'ictus è raccomandato un trattamento riabilitativo basato sui principi di intensità, ripetitività e “task-oriented” volto al recupero funzionale e al ricondizionamento allo sforzo. È indicato inoltre che tale trattamento coinvolga l'attenzione e l'interesse del paziente”

Si proseguirà ora in un'analisi delle terapie ad oggi applicate sia in ambito clinico sia sperimentale e la cui efficacia è documentata dalla letteratura scientifica. In tale analisi si distinguerà tra categorie di approcci “principali”, ovvero che forniscono risultati concreti anche se applicate da sole, e approcci “adiuvati”, i quali sono da considerarsi di supporto alla terapia principale perché ne stabilizzano i risultati, li aumentano o li rendono più duraturi nel tempo.

Sulla base delle evidenze sperimentali documentate, gli approcci riabilitativi raccomandati come terapie riabilitative principali risultano essere: esercizi di rafforzamento muscolare, l'approccio

Constraint Induced Movement Therapy (più comunemente noto come CIMT), le terapie mirror, e le botulino-tossine.

Gli approcci consigliati come adiuvanti, ovvero da aggiungersi a sostegno di una delle terapie sopra riportate, sono: l'esercizio mentale basato sull'immaginazione motoria (motor imagery), l'elettrostimolazione nervosa transcutanea ad alta frequenza e l'elettrostimolazione neuromuscolare passiva, la rTMS, la tDCS, antidepressivi, botulino-tossine e le realtà virtuali (Hatem et al.,2016).

A queste si aggiungono per l'analisi successiva, le terapie robot-assisted, che ad oggi non hanno ancora fornito dati consistenti per il loro inserimento in un programma riabilitativo, ma la cui applicazione sta procedendo ai fini di raccogliere un adeguato numero di risultati sperimentali.

Per quanto riguarda il recupero motorio, in particolare dell'arto superiore, una seconda distinzione tra le tecniche riabilitative può essere fatta dividendo le tipologie di approcci in due categorie:

- Approcci Bottom-Up: mirano a intervenire alle periferie del corpo (bottom), al fine di favorire un recupero della mobilità, della forza e dell'accuratezza del movimento, e così facendo indurre cambiamenti nel sistema nervoso centrale (up) grazie alla plasticità dipendente dall'uso.
- Approcci Top-Down: principalmente si avvalgono delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasive (NIBS) al fine di indurre cambiamenti nelle connessioni attraverso l'eccitazione o l'inibizione di determinate aree e ristabilire in molti casi un equilibrio interemisferico che va sbilanciandosi tanto più il paziente diviene da acuto a cronico. Pertanto intervengono direttamente nel modificare l'architettura cerebrale (top) al fine di favorire miglioramenti nell'uso degli effettori motori compromessi (Down).

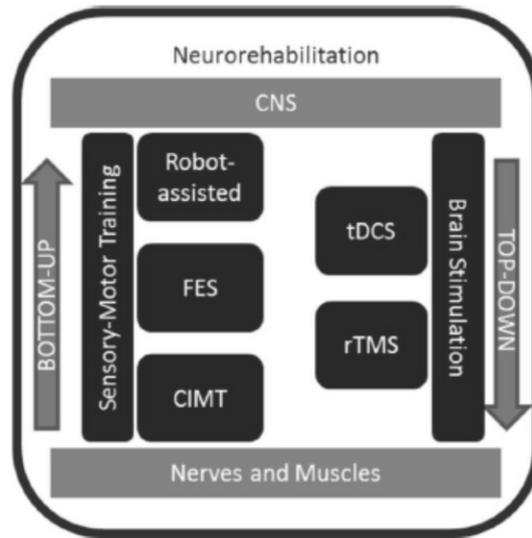


Figura 9 Approcci top-down vs Approcci bottom-up

A seguire verranno presentate separatamente le tecniche che ricadono nell'una o nell'altra tipologia di approcci. L'interesse di questo lavoro è un approfondimento delle metodiche che coinvolgono l'uso della strumentazione biomedicale, ma tali metodiche principalmente si inseriscono in aggiunta ad altri trattamenti, pertanto non si può prescindere da una breve presentazione degli approcci più tradizionali.

2.2.1 Approcci Bottom-Up

Tra gli approcci Bottom-Up rientrano numerose tecniche di cui le più impiegate e documentate sono:

- Le tradizionali terapie fisioterapeutiche, basate su esercizi mirati a migliorare la forza e la precisione del movimento dell'arto colpito, come ad esempio esercizi di rinforzo muscolare contro resistenza o allenamento bimanuale.
- Le botulino-tossine, le quali hanno effetto nel ridurre la spasticità, ovvero un leggero stato permanente di contrazione muscolare, di aumento del tono, causato dal mancato movimento del muscolo (in genere riguarda i muscoli antigravitazionali, estensori dell'arto inferiore e flessori superiori). Nel lungo periodo la spasticità causa contratture tendinee, deformità dell'arto, dolori significativi e deficit funzionali. Iniezioni intramuscolari di botulino hanno effetto nel ridurre la spasticità, favorendo il successivo recupero motorio.
- La tecnica CIMT (Constraint Induced Movement Therapy) che ha lo scopo di limitare il più possibile fenomeni di tipo compensatorio e favorire l'uso dell'arto "malato".

- Terapie allo specchio, basate sulla teoria dei neuroni specchio, che mirano a favorire il ri-bilanciamento delle rappresentazioni corticali, dando alla corteccia un input di avvenuto movimento dell'arto paretico non muscolare, propriocettivo, ma su via visiva.
- Le elettrostimolazioni periferiche (dei nervi o della muscolatura) ed in particolare la FES (Functional Electrical Stimulation).
- Le terapie Robot-Assisted le quali costituiscono un'innovazione nel campo degli approcci bottom-up.

Nel seguito verranno presentate in maniera più dettagliata alcune di queste terapie per spiegarne i principi su cui si fondano, eventuali varianti nei protocolli applicativi e gli ambiti in cui mostrano maggiori risultati.

2.2.1.1 La tecnica CIMT

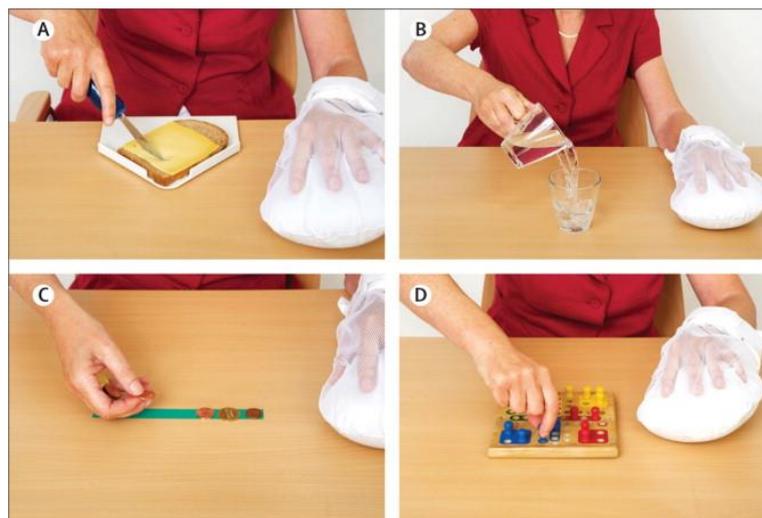


Figura 10 esempio di applicazione della tecnica CIMT: in questo caso è utilizzato un guanto mentre il paziente svolge con l'arto malato attività della vita quotidiana

La terapia CIMT si basa sostanzialmente sull'uso forzato dell'arto emiparetico, tramite immobilizzazione dell'arto non paretico, mediante splint, un supporto in materiale termoplastico che consente i movimenti dell'articolazione della spalla e del gomito, ma non di polso e dita, e che comunemente ha la forma di un guanto che inibisce la mobilità.

Il volume SPREAD consiglia questa terapia, in particolare se iniziata entro i primi 3 mesi. Alla base di questo trattamento vi è l'idea di contrastare la condizione che vede il soggetto arrendersi all'evidenza di non riuscire più a compiere certi movimenti e andare incontro ad una sorta di "amnesia

motoria funzionale” a cui conseguono a livello cerebrale modificazioni nelle connessioni sinaptiche legate al disuso. In realtà, superata la fase iniziale di diaschisi, in cui effettivamente il soggetto si ritrova impossibilitato a compiere movimenti che coinvolgono l’attivazione dell’area metabolicamente sofferente a causa della lesione, diventa possibile coinvolgere nuovamente tali movimenti nel repertorio motorio, ma semplicemente il soggetto non lo fa più spontaneamente. Negli anni ’80 Taub osservò che scimmie costrette a coinvolgere l’arto plegico nelle proprie azioni miglioravano in termini di velocità, forza e destrezza, così agli inizi degli anni ’90 pubblica un articolo in cui propone una terapia volta a contrastare il “learned non use”.

Si identificano diverse varianti della terapia CIMT: nel protocollo tradizionale si blocca il braccio sano per circa il 90% delle ore giornaliere per la durata di due settimane, quindi rispetto ad altri approcci riabilitativi è di durata breve ed è consigliabile in fase cronica, mentre per le fasi acuta e sub-acuta è impiegabile con intensità minore. Con questa metodica il paziente sarà più portato a utilizzare l’arto affetto durante le ADL (daily life activities), favorendo miglioramenti derivanti dall’uso “spontaneo”, a supporto si accompagnano comunque ore di terapia in cui il paziente svolge esercizi mirati.

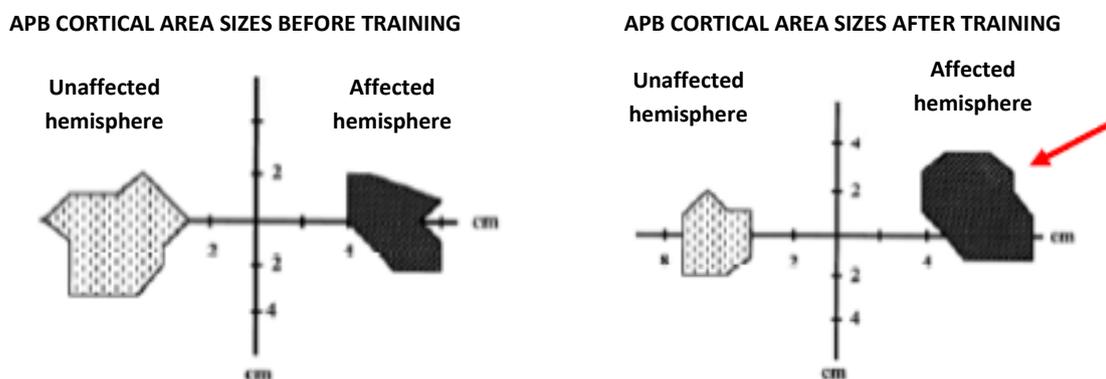


Figura 11 variazione della dimensione della rappresentazione corticale della parte del corpo trattata con CIMT prima e dopo il trattamento. Come si osserva aumenta la rappresentazione corticale dell’effettore nell’emisfero lesionato e si riduce nel controlesionale, in maniera più fisiologica

Lo svantaggio principale di questa applicazione della CIMT risiede nell’alto livello di stress cui è sottoposto il paziente, che perciò tenderà con facilità ad abbandonare la terapia, e nell’importante richiesta di personale umano che comporta, in ultima istanza, costi non indifferenti.

Per tali motivi è stata successivamente introdotta una variante della CIMT, nota come mCIMT (modified CIMT) in cui la costrizione è imposta per 5 h/gg per 5 giorni alla settimana con 1-2 ore di terapia ogni 3 settimane, il tutto da svolgersi in un arco temporale di 10 settimane. I risultati riportati non solo eguagliano quelli tradizionali, ma addirittura in alcuni casi i follow-up mostrano un'efficacia maggiore. In Italia diversi istituti neurologici, ospedalieri e cliniche li hanno inseriti tra le tecniche proposte, in particolar modo nel Centro-Nord.

2.2.1.2 Le Mirror Therapy



Figura 12 paziente che svolge un training di mirror therapy con il terapeuta che manovra la mano affetta dietro allo specchio

Inizialmente le mirror therapy hanno mostrato la loro efficacia nel trattamento dei pazienti con arto fantasma che accusavano dolore ad un arto che di fatto non avevano più perché amputato, ma da circa una ventina d'anni sono state prese in considerazione anche per il trattamento dell'emiparesi dell'arto superiore nei pazienti post ictus, mostrando risultati positivi.

Queste tecniche coinvolgono la sovrapposizione del riflesso dei movimenti dell'arto sano in modo che visivamente sembri l'arto malato a muoversi (specchio sul piano mediosagittale). Esistono principalmente tre modalità di impiego della terapia: nella prima il paziente vede allo specchio i movimenti dell'arto sano e prova attivamente ad imitarli in maniera sincrona con l'arto affetto; la seconda strategia coinvolge l'immaginazione motoria mentre il soggetto guarda allo specchio, senza realmente tentare di muovere il braccio; come ultima possibilità un terapeuta muove passivamente il braccio paretico in modo sincrono con il riflesso di quello sano nello specchio.

Non è chiaro se queste terapie abbiano effetto nel promuovere il normale bilanciamento interemisferico modulando l'eccitabilità di M1, sia con il movimento dell'arto ipsilaterale la lesione

sia con l'osservazione passiva del movimento dell'arto controlaterale riflesso nello specchio, oppure se l'effetto sia dovuto al coinvolgimento dei neuroni specchio per cui il vedere il movimento riflesso dell'arto sano innalzerebbe l'eccitabilità della corteccia motoria primaria dell'arto lesionato posto dietro allo specchio. Tale considerazione suggerisce che l'illusione creata dallo specchio di un normale movimento dell'arto sostituisca la diminuita propriocezione dell'arto malato e aiuti il ricollegamento della corteccia premotoria. A seconda dell'ottica con cui la si considera la si potrebbe classificare anche come approccio top-down.

In generale è una terapia che si consiglia nelle prime fasi della riabilitazione quando ancora i soggetti non hanno adottato meccanismi compensatori per adattarsi allo loro disabilità nelle attività della vita quotidiana, anche se per lo stadio acuto ancora non è chiaro se i risultati siano dovuti alla terapia o se siano di natura spontanea, pertanto la fase subacuta risulta al momento quella più indicata per iniziare la terapia.

La scoperta dei neuroni specchio è dovuta all'italiano Rizzolatti e ai colleghi dell'università di Parma (1996), pertanto in Italia, in particolare nel settore neuroscientifico, ha prodotto subito un certo interesse. I neuroni specchio sono un gruppo di cellule nervose situate nella regione F5, componente più rostrale della corteccia premotoria ventrale, e nel lobo parietale inferiore. Si tratta di neuroni visuomotori che si attivano quando il soggetto compie un'azione o la vede compiere da un altro a patto che il movimento sia goal-directed, ovvero il soggetto deve inferire l'effettiva azione su un oggetto e l'attivazione è tanto maggiore quanto più il gesto appartiene al repertorio motorio del soggetto così che egli possa coglierne l'intenzione. La terapia specchio è impiegata, nella riabilitazione post ictus, per fornire miglioramenti lenti nella destrezza e nella coordinazione piuttosto che nella forza.

Secondo certi studi le mirror therapy sarebbero in grado di fornire miglioramenti nel 92% dei pazienti, contribuendo anche alla riduzione del senso di dolore. Vari studi hanno provato l'efficacia di queste terapie sia nel breve periodo sia nel mantenimento a lungo termine delle abilità acquisite (Cacchio et al., 2009; Michielsen et al., 2011; Stevens and Stoykov, 2004). La maggior parte degli studi però implementa la terapia con un movimento nascosto dell'arto paretico, perciò la questione da chiarire è se l'effetto ottenuto sia imputabile alla terapia che si svolge con lo specchio, o se l'effetto principale sia dovuto all'allenamento bimanuale, essendo che i circuiti cerebrali di attivazione per i due compiti in parte coincidono (Yavuzer et al., 2008).

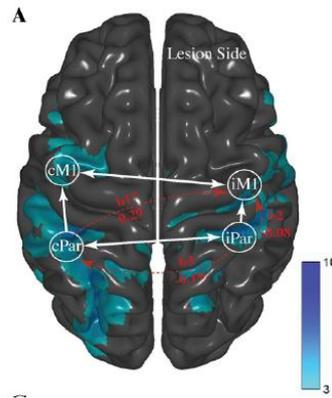


Figura 13 attivazioni corticali durante un compito di visual mirror feedback in cui si osserva l'attivazione delle cortecce motorie primarie e del circuito parietale. Le frecce rappresentano i rapporti di causalità ipotizzati.

Le seguenti due tecniche verranno solo accennate poiché sono prettamente di interesse del capitolo successivo in quanto coinvolgono apparati strumentali.

2.2.1.3 Le elettrostimolazioni

L'elettrostimolazione può essere di due tipologie: sensoriale o muscolare/motoria. Nella prima categoria rientrano l'elettroagopuntura, basata sulla somministrazione di una corrente a bassa frequenza (2-3 Hz) durante l'agopuntura, e la TENS ad alte frequenze (Trancutaneous Electrical Nerve Stimulation), che invece si serve di elettrodi superficiali posti sull'arto colpito e stimola ad una frequenza compresa tra 80-100 Hz. Si definiscono sensoriali perché attraverso esse si genera una risposta sensoriale, che però non è tale da innescare una contrazione muscolare.

Queste tecniche sono da considerarsi aggiuntive ad altre tecniche riabilitative: infatti entrambe mostrano risultati superiori rispetto alla terapia di base da sola nel recupero delle disabilità ma, per quanto riguarda l'elettroagopuntura, l'analisi della letteratura non mostra argomenti sufficienti per suggerire questa terapia piuttosto che altre. L'efficacia della TENS ad alte frequenze invece è sostenuta dalla letteratura che permette di consigliarla all'interno di un protocollo riabilitativo, verrà pertanto approfondita nel capitolo successivo.

Nelle elettrostimolazioni muscolari la stimolazione si effettua al fine di produrre una contrazione muscolare e quindi una variazione degli angoli articolari. Tra queste terapie rientra la TENS a basse frequenze (1-5Hz) su nervi periferici e le stimolazioni neuromuscolari (NMES) a 10-50Hz su

muscoli. Queste seconde stimolazioni possono essere usate in maniera passiva o attivamente, guidate da un segnale elettromiografico o dalla posizione dell'arto. Le forme attive coinvolgono la partecipazione del paziente in attività task-oriented: il paziente deve volontariamente attivare l'arto paretico e la presenza di questo segnale volitivo è rilevato dall'EMG (EMG-triggered), o dalla variazione dell'angolo articolare (position-triggered), fornendo solo a questo punto la stimolazione aggiuntiva al fine di completare il movimento.

Tutte queste tecniche mostrano effetti positivi rispetto alla sola riabilitazione; non ci sono evidenze che rilevino effetti sulle disabilità né sulla spasticità, ma per quanto riguarda le EMG-triggered o le NMES posizionali non ci sono ancora dati sufficienti a stabilirne la superiorità rispetto ad altre tecniche e pertanto a consigliarle all'interno di una terapia di riabilitazione, e i dati non supportano nemmeno in maniera forte la TENS a basse frequenze. Inoltre Sonde e colleghi hanno mostrato che condizione necessaria affinché questa tecnica mostri qualche effetto è l'integrità dei gangli della base, mentre non si osservano effetti se vi sono lesioni alla sostanza bianca periventricolare. Nella seconda tipologia di elettrostimolazioni rientra anche la fES (appartiene alle stimolazioni neuromuscolari) definita come stimolazione elettrica funzionale, perché la stimolazione è data all'interno di un compito funzionale ed il paziente si serve della stimolazione per eseguire una funzione. Anche questa terapia sarà trattata nel capitolo successivo.

2.2.1.4 Terapie Robot-Assisted

Le terapie robot-assisted fanno uso di dispositivi manipolatori, programmabili, multifunzione, che combinano tre principali componenti:

1. un motore meccanico che consente movimenti passivi, attivi assistiti, o attivi resistivi
2. uno schermo che offre un feedback visivo in relazione alla performance eseguita
3. un programma interattivo che monitora e incrementa progressivamente l'allenamento in modo da motivare il paziente.

Esistono robot adatti alla mano, al gomito e alla spalla, meno per le dita e il polso. I vari robot si distinguono in base al numero di gradi di libertà che offrono o dal tipo di struttura (end-effector o esoscheletri). È ancora in discussione l'effettiva utilità di queste terapie perché fondamentalmente non consentono miglioramenti funzionali nelle ADL, ma miglioramenti fini a sé stessi nel task specifico appreso. Spesso queste terapie si appoggiano a realtà virtuali, altro importante ramo di sviluppo delle possibili terapie riabilitative.

2.2.2 Approcci Top-Down

Gli approcci top-down, che mirano a modificare direttamente le connessioni cerebrali e osservare un recupero motorio/funzionale in maniera indiretta, sono costituiti da:

- Tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) quali tDCS e TMS (principalmente rTMS), ovvero stimolazione transcranica in corrente continua e stimolazione magnetica transcranica.
- Tecniche di motor imagery, ovvero che coinvolgono l'immaginazione motoria, consentono di ottenere effetti favorevoli nelle performance motorie a seguito di un rafforzamento dei circuiti cerebrali sottesi a tali compiti.
- L'uso di farmaci, quali ad esempio gli antidepressivi, che mostrano esiti benefici nei risultati riabilitativi, anche motori, perché oltre ad avere effetti sull'umore del paziente e limitarne i disturbi spesso presenti dopo un ictus, hanno anche effetto su alcuni neurotrasmettitori e quindi, in ultima istanza, sul cervello stesso. I più usati sono gli inibitori dei ricaptatori della serotonina e della noradrenalina (SSRI e NARI), altri meno usati possono essere stimolanti o dopaminergici.

2.2.2.1 L'immaginazione Motoria o Motor Imagery

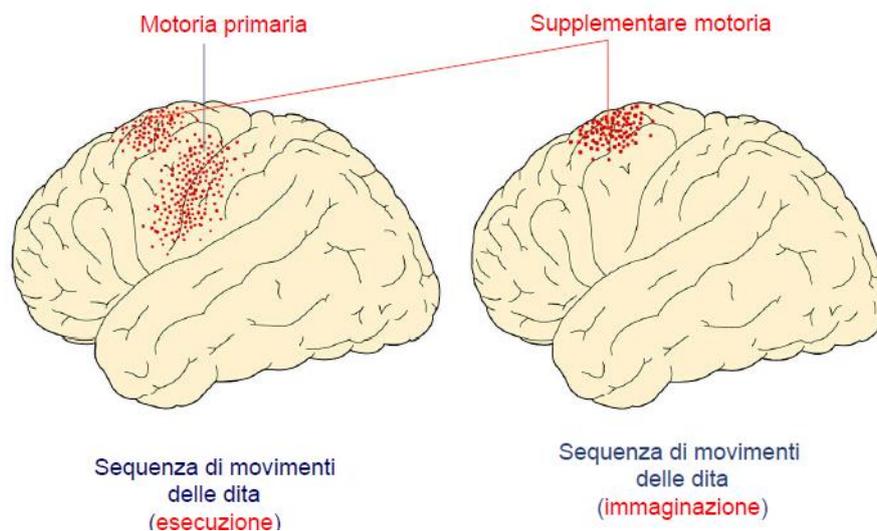


Figura 14 aree attive durante un compito motorio e durante la sola immaginazione motoria a confronto

L'immaginazione motoria o motor imagery ha avuto largo impiego nell'ambito sportivo, si tratta di evocare gesti o movimenti così da imparare, rinforzare o migliorare la performance di quel movimento. Da tecniche di imaging, le ricerche negli ultimi anni hanno mostrato che le sequenze di attivazione nella corteccia motoria durante la motor imagery erano del tutto simili a quelle che avvengono durante l'effettiva performance del movimento. In genere questa terapia è accompagnata da fisioterapia o terapie occupazionali, raramente viene usata da sola.

L'immaginazione motoria può essere impiegata attraverso due modalità: in un caso il paziente vede se stesso mentre svolge un certo compito, ma da un punto di vista esterno, mentre nell'altra condizione il soggetto immagina la sensazione che prova quando svolge un determinato movimento. Di fatto studi di attivazione cerebrale mostrano che nell'immaginazione di un movimento si impiega lo stesso tempo che si impiegherebbe per la reale attuazione, e che l'immaginazione di compiti più difficili produce risposte viscerali quali l'aumento della frequenza cardiaca e della ventilazione allo stesso modo dell'implementazione del movimento stesso: di fatto è come se effettivamente il soggetto stesse elaborando un programma motorio esistente nei propri modelli interni. Nel caso di movimenti noti si attivano le aree supplementari motorie e premotorie con l'unico blocco a livello di M1. Per puntualizzare, è possibile immaginare anche movimenti non appartenenti al nostro repertorio motorio, ma comunque fisicamente realizzabili, in tal caso l'attivazione sarà minore, mentre per movimenti che non hanno niente a che fare con l'uomo non vi è alcuna attivazione. È dunque presente una forte componente di immedesimazione in questi meccanismi e si evidenzia un legame stretto tra immaginazione ed azione vera e propria.

Evidenze sperimentali sembrano confermare l'efficacia di queste tecniche e mantenimento a lungo termine dei risultati, qualora la terapia fosse accompagnata da training riabilitativi e/o CIMT, in particolare i pazienti stessi riferiscono il miglioramento nello svolgimento delle ADL. (Page et al., 2005; 2009; 2011). Gli studi di Riccio e colleghi (2010) riportano miglioramenti nella forza, nella qualità del movimento e nella velocità di esecuzione.

Per quanto riguarda l'arto inferiore, invece gli studi di Verma e colleghi (2011) hanno mostrato l'efficacia del mental practice anche nella riabilitazione dell'arto inferiore, in particolare nella dinamica del passo; altri studi ne hanno confermato la validità, verificando una riduzione del tempo di double stance nel passo e se ne apprezza anche la facilità di implementazione e il costo ridotto (Lee et al., 2011).

Infine un altro importante campo applicativo dell'immaginazione motoria riguarda l'accoppiamento con le stimolazioni cerebrali non invasive e le realtà virtuali. Alcuni studi si stanno ponendo lo scopo di indagare se sussistono miglioramenti pratici derivanti dall'allenamento delle aree premotorie e supplementari motorie del soggetto (quindi attraverso immaginazione motoria) opportunamente stimolate, in maniera motivante ed interattiva attraverso BCI (Brain Computer Interface). In queste applicazioni, ad esempio, il paziente immagina un movimento che, se correttamente decodificato, produce una risposta in una realtà virtuale all'interno di un gioco che apparentemente può anche non avere nulla a che fare con l'allenamento dell'arto o della mano.

2.2.2.2 Le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva.

Anche le NIBS non vengono usate come terapie riabilitative uniche, ma in aggiunta a terapie più tradizionali. La potenzialità di queste tecniche è la possibilità di modulare direttamente l'eccitabilità corticale (es. corteccia motoria) e in questo modo influenzare il funzionamento del tratto corticospinale. Il loro scopo principale è quello di favorire un ribilanciamento interemisferico, quindi si andrà ad eccitare l'emisfero lesionato in modo da facilitarne l'attività, o a inibire quello sano, che in generale tende, dopo una lesione, ad accollarsi parte dei compiti di quello deficitario, e così facendo lo inibisce, oppure si possono contemporaneamente esercitare entrambi gli effetti.

Oltre all'aspetto motorio queste tecniche si mostrano molto versatili per il trattamento di vari altri disturbi quali ad esempio l'afasia, disturbo molto diffuso nella popolazione dei sopravvissuti all'ictus con un'incidenza di oltre il 10%. In genere è causata dall'infarto dei territori dell'arteria cerebrale mediale sinistra o dell'arteria carotidea interna sinistra. A seconda del luogo di insorgenza l'afasia post ictus avrà caratteristiche diverse.

Le stimolazioni cerebrali non invasive si concretizzano principalmente nelle due forme di tDCS e TMS.

La TMS induce cambiamenti nelle correnti fisiologiche cerebrali grazie ad un campo magnetico esterno, generato da una corrente che scorre in un avvolgimento, una bobina detta coil. Può essere impiegata in diverse modalità, tra le quali: TMS ad impulsi singoli, TMS ad impulsi doppi, TMS accoppiati o ripetuti. A seconda della frequenza di stimolazione si otterrà l'effetto eccitatorio o

inibitorio, rispettivamente per alte (3-50 Hz) o basse (1 Hz) frequenze. Studi sui ratti hanno mostrato che rTMS ad alte frequenze ha la capacità di ridurre l'apoptosi nervosa post-ictus; in afasia cronica dovuta all'ictus, la rTMS sul giro frontale inferiore sinistro comporta un aumento del tempo di reazione o tasso di errore in un compito semantico.

La tDCS, invece, fa uso di deboli correnti (1-2 mA) applicate attraverso elettrodi superficiali sullo scalpo, in posizioni variabili (in genere si usa la configurazione standard EEG) a seconda delle quali cambia la zona di stimolazione e l'effetto ottenuto perché cambia il tessuto investito dalla corrente generata, che si propaga dall'anodo al catodo. L'effetto è quello di manipolare i potenziali di membrana e modulare i normali tassi di scarica neuronale. La superficie sotto l'anodo viene eccitata, pertanto la configurazione anodica prevede l'anodo posizionato sull'emisfero lesionato; la superficie sotto il catodo è inibita, pertanto la configurazione catodica tenderà a indurre l'effetto inibitorio sull'emisfero non lesionato; infine la configurazione biemisferica prevede al contempo l'innalzamento dell'attività nell'emisfero lesionato con riduzione dell'attività dell'emisfero sano. La tDCS è una tecnica che sta trovando largo impiego anche grazie ai costi contenuti e alla portabilità che offre. Ha effetti anche duraturi nel tempo senza grossi effetti indesiderati.

CAPITOLO 3: La strumentazione biomedica nel recupero post-ictus

In seguito verranno analizzate nel dettaglio i trattamenti che coinvolgono l'uso di strumenti biomedicali. In particolare si suddividono in:

- Elettrostimolazioni Passive, nelle forme di TENS e NMES, in maniera congiunta essendo le due tecniche molto simili sotto molti punti di vista;
- Elettrostimolazione Funzionale nella forma della fES, analizzata separatamente dalle due precedenti perché si serve di dispositivi di vario genere e non soltanto di elettrodi transcutanei, ed è inoltre una forma attiva di elettrostimolazione;
- Stimolazioni Transcraniche siano esse magnetiche o elettriche (TMS e tDCS);
- Robot;

di ciascuna si cercherà di puntualizzare i principi fisici su cui si basano, i parametri di stimolazione, gli ambiti applicativi in cui hanno mostrato i risultati più significativi, riportando anche alcuni risultati sperimentali.

3.1 Elettrostimolazioni Passive: TENS e NMES



Figura 15 dispositivo per elettrostimolazione

3.1.1 Considerazioni sulla Strumentazione

Il dispositivo utilizzato è lo stesso per TENS e NMES ed è costituito semplicemente da un apparecchio che eroga impulsi elettrici che attraverso i cavi raggiungono gli elettrodi posti all'interno

di spugnette elettroconduttive. In alternativa si possono usare come elettrodi particolari siliconi conduttivi, o cerotti autoadesivi, posizionati sulla cute e che in questo modo stimolano i nervi o la muscolatura al di sotto della pelle in quel punto. I cerotti autoadesivi seppur più pratici risultano meno efficaci perché disperdono maggiormente la corrente. Ad oggi sono stati ideati anche elettrodi alternativi posti in strutture a forma di guanti o calze, in cui questi fungono da anodo, mentre un elettrodo standard adesivo, rettangolare funge da catodo. Nell'arto superiore la si può applicare all'avambraccio sia sul lato ventrale sia dorsale, mentre per l'arto inferiore l'applicazione più comune è sul nervo peroneale su quello surale. In genere si usano dispositivi a due canali, con due elettrodi ciascuno, ma sono in commercio anche dispositivi ad un solo o a più canali.

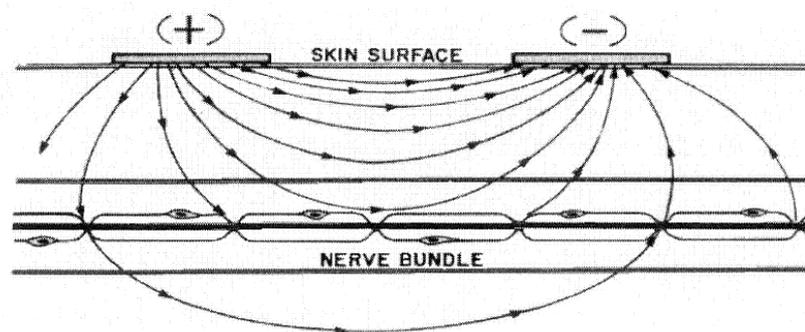


Figura 16 Elettrodi superficiali determinano un campo elettrico che interagisce con i potenziali di membrane dei nervi.

In genere si distingue tra un elettrodo definito come attivo ed uno noto come elettrodo inerte o di ritorno. In primo è posto in vicinanza del nervo che si vuole andare a stimolare e alle volte ha dimensioni maggiori, l'altro in prossimità di tessuti meno eccitabili. La TENS si basa sull'applicazione di correnti elettriche di ampiezza ≤ 80 mA a forma d'onda quadrata (di durata compresa tra i 50 e 250 μ s), le frequenze tipiche variano tra i 2 e 150 Hz.

Uno dei principali campi applicativi della stimolazione nervosa è quello dell'alleviamento del dolore. La corrente può essere rilasciata in modalità monofasica o bifasica: nel primo caso la corrente è orientata in un'unica direzione da un elettrodo all'altro e l'effetto analgesico è più istantaneo ma non perdura molto al termine della stimolazione; nel secondo caso viene alternativamente invertita la polarità dei due elettrodi così che la corrente scorra prima in una direzione poi nell'altra. Questa seconda modalità offre effetti analgesici che durano anche oltre le 6/8 ore dopo la stimolazione e permette anche una stimolazione lungo un lasso di tempo più lungo dal momento che non comporta l'assuefazione della fibra nervosa né danni alla membrana cellulare (perché non vi è un flusso netto di carica, ma un bilanciamento).

Il dispositivo può essere regolato sia in corrente che in tensione, ma per stimolazione attraverso elettrodi cutanei è consigliabile la seconda modalità perché genera meno effetti indesiderati quali bruciature e simili. I parametri di stimolazione sono quindi la frequenza, l'ampiezza, la durata del singolo impulso, la durata del treno di impulsi e il tempo di salita.

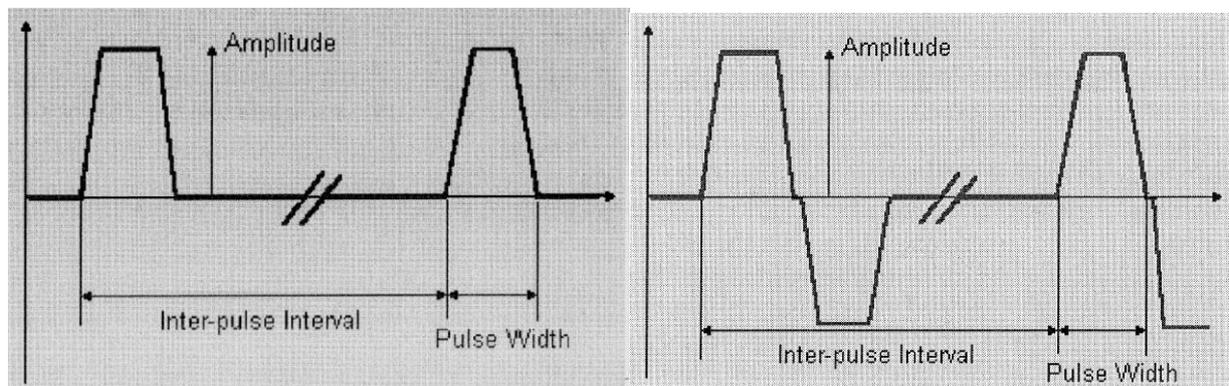


Figura 17 sinistra: corrente in modalità monofasica; destra: corrente in modalità bifasica bilanciata

La corrente che effettivamente investe le fibre muscolari o nervose varia a seconda di diversi fattori quali l'umidità della cute, l'area di contatto, l'integrità della pelle, che determinano la resistenza offerta dalla superficie del corpo per un effetto resistivo complessivo dell'ordine dei $k\Omega$ o centinaia di $k\Omega$, mentre la resistenza interna del corpo varia a seconda della zona di ingresso ed uscita della corrente per un massimo di 500Ω tra due estremità opposte.

La corrente oltre ad esercitare l'effetto desiderato di stimolazione dei tessuti eccitabili (muscoli e nervi, appunto) produce anche il riscaldamento dei tessuti investiti per dissipazione di energia dovuta all'effetto Joule. La dimensione e la forma degli elettrodi sono congeniati in modo tale da minimizzare l'impedenza cutanea e, distribuendo la corrente su una superficie più estesa, si diminuisce la densità di corrente, limitando così il surriscaldamento dei tessuti per effetto Joule.

È di fondamentale importanza che qualunque tecnica che utilizzi la corrente elettrica sul corpo umano si assicuri di non produrre effetti nocivi.

3.1.2 Effetti della TENS sul sistema Sensori-Motorio e Applicazioni

Per quanto riguarda la TENS, essendo un approccio di tipo bottom-up, il meccanismo di azione a livello terapeutico è quello di stimolare la neuroplasticità del SNC incrementando gli input sensoriali afferenti, riattivando connessioni neuronali pre-esistenti e non più utilizzate, oppure scardinando la loro inibizione (Cauraugh et al., 2002; Weingarden et al., 2006).

In realtà l'esatto meccanismo di azione non è ancora ben noto anche se molto probabilmente coinvolge meccanismi di potenziamento a lungo termine (LTD e LTP) nelle connessioni glutamatergiche eccitatorie tra le corteccie primarie sensoriali e motorie, che favorirebbero l'eccitabilità corticale e le performance motorie.

Studi di TMS e di potenziali evocati confermano un incremento dell'eccitabilità corticale di M1 e S1, ma a cui spesso non corrisponde una variazione nelle performance motorie. Inoltre non è ben chiaro se i parametri ottimali a favorire miglioramenti nell'eccitabilità corticale siano gli stessi che favoriscono un miglior recupero funzionale.

Le elettrostimolazioni sensoriali, tra cui appunto la TENS, hanno effetti diretti sull'eccitabilità delle strutture spinali, corticospinali e corticali associate al sito stimolato, ed effetti "incrociati" sull'emisfero controlaterale. In particolare a livello corticale la stimolazione ha effetti diretti sulla corteccia sensoriale primaria controlaterale, le aree motorie supplementari, la corteccia premotoria dorsale, M1, il cervelletto ipsilaterale e bilateralmente su S2 (corteccia sensoriale secondaria). Gli effetti su M1 sarebbero mediati da connessioni corticali esistenti tra strutture omologhe di S1 e M1.

Oltre all'effetto analgesico i principali campi applicativi della TENS risultano essere:

- Il trattamento della spasticità, la cui valutazione avviene attraverso la scala MAS (Modified Ashworth Scale) che assegna punteggi da 0 a 4 secondo spasticità crescente;
- Il trattamento della funzionalità motoria sia dell'arto superiore che inferiore;
- Il neglect spaziale unilaterale;

TENS nel trattamento della spasticità – Uno studio di Park e colleghi (2014) ha messo in evidenza che l'applicazione di TENS ad alte frequenze (100Hz), larghezza di impulso 200 μ s, per 30 min, applicata attraverso due canali di stimolazione con elettrodi di 5cm², alla muscolatura della gamba, favoriva una riduzione della spasticità, accompagnata da un training fisico, se confrontata al gruppo di controllo sottoposto solo a quest'ultimo. I risultati sono riportati nella tabella sottostante. I soggetti appartenevano alla fase cronica, mediamente a circa 18,6 mesi dall'ictus, età media 71 anni.

	MAS			
	TENS (n=15)		Placebo TENS (n=14)	
Pre	2.60	(.63)	2.50	(.76)
Post	1.80	(.41)*	2.36	(.74)
Difference	-.80	(.56)	-.14	(.36)**

Values are presented as mean(standard deviations). MAS – Modified Ashworth scale;

Tabella 1 risultati dell'esperimento di Park e colleghi (2014)

Ad una riduzione della spasticità corrispondono anche miglioramenti nell'equilibrio e nella dinamica del passo.

TENS nel trattamento della funzionalità motoria – Alcuni risultati mostrano che i potenziali evocati motori dei muscoli stimolati mostrano una riduzione rapida dopo l'applicazione di 15-30 min di TENS ad alte frequenze, ma questa variazione sparisce poco dopo (Mima et al., 2004; Murakami et al., 2007). Tinazzi e colleghi (2005,2006) hanno osservato che, laddove si assiste ad una riduzione dei MEPs del muscolo trattato con TENS ad alte frequenza, si assiste contemporaneamente ad un incremento dei MEPs del muscolo antagonista.

Altri studi hanno rivelato il contributo favorevole dell'applicazione della TENS ad esercizi task-related volti al miglioramento del cammino nei pazienti con emiparesi dell'arto inferiore (Ng e Hui-Chan, 2009). Questo tipo di training è un allenamento riabilitativo svolto in un ambiente apposito per capacità motorie limitate, implementato attraverso esercizi goal-directed e funzionali. Si tratta comunque di un allenamento difficile per il paziente post-ictus con disabilità all'arto inferiore, proprio per le sue capacità motorie limitate. La TENS si è mostrata uno strumento facilitatorio in questi compiti, per pazienti cronici (Kim et al., 2013).

I pazienti sono stati sottoposti a 100 Hz di TENS (o sham) accompagnata da TRT (Task-Related Training) per 30 min di ciascun intervento, 5 sessioni a settimana per 4 settimane. I pazienti presentano età media di 63 anni e si trovano ad almeno 6 mesi dall'ictus, ed in media già oltre l'anno.

I risultati motori sono stati valutati secondo la Fugl Mayer Assessment, scala che valuta la funzionalità motoria, sensoriale, l'equilibrio, il range di movimento attorno alle articolazioni e il dolore di queste ultime. Ciascun elemento valutato prevede l'assegnazione di un punteggio appartenente ad un certo range, si sommano poi i risultati ottenuti in ciascuna voce, per un totale di massimo 226 punti, corrispondenti ad un buon grado di mobilità.

I risultati dell'esperimento di Kim e colleghi sono stati riassunti in Tabella 2.

Si registra inoltre un decremento della spasticità secondo la scala MAS, in cui al punteggio 0 non corrisponde alcun incremento nel tono muscolare imputabile alla spasticità, mentre all'opposto alla valutazione di 4 corrisponde una completa rigidità che ostacola sia la flessione sia l'estensione dell'arto.

Osservando i dati si constata che, a partire da condizioni iniziali simili dei due gruppi sperimentali (FM_BASELINE e MAS_BASELINE) il gruppo sottoposto al trattamento di TENS combinato a esercizi task related incrementa maggiormente il punteggio nella scala Fugl Mayer (FM_POST-TREATMENT : 50,1 contro 44,6), ad indicare aumentate capacità motorie, e decrementa l'indice di spasticità portandosi a 0,9 della scala MAS. In assenza di TENS vi è un incremento più limitato della mobilità, mentre non vi è alcuna variazione significativa del grado di spasticità. La mancata riduzione della spasticità è correlabile anche al risultato motorio ridotto.

	TENS+TRT	TRT ONLY
FM_BASELINE	42,9 ±7,81	41,0 ±9,21
FM_POST-TREATMENT	50,1 ± 5,73	44,6 ±7,71
MAS_BASELINE	1,4±0,51	1,5±0,52
MAS_POST-TREATMENT	0,9±0,74	1,3±0,70

Tabella 2 Risultati dell'esperimento di Kim e colleghi (2013). Le variazioni nelle abilità motorie sono state valutate secondo scala Fugl Mayer (FM), mentre quelle della spasticità secondo la Modified Ashworth Scale (MAS)

TENS nel trattamento del neglect - La tecnica ha inoltre mostrato possibilità di impiego nel trattamento del neglect spaziale unilaterale attraverso stimolazione sensoriale sinistra. Il neglect è definito come un disturbo dell'attenzione per cui il paziente non è in grado di riportare a livello consapevole quello che accade nell'emispazio sinistro (essendo un disturbo prevalentemente dovuto a lesione cerebrale destra). Nelle forme più gravi il paziente, oltre a non riferire stimoli visivi percepiti in quell'emicampo, sarà portato ad utilizzare meno l'arto sinistro, riporterà problemi anche a livello di postura, di cura della persona, di rappresentazione grafica e di lettura.

È pertanto importante intervenire per indurre il soggetto a portare attenzione a quella regione di spazio, è infatti noto dalla letteratura neuroscientifica che, trattandosi di un disturbo attentivo e non percettivo, il soggetto ha margine di recupero se guidato.

Un limite di molte terapie adottate (tra cui anche la terapia mirror) è che terminata la fase di istruzione del soggetto i progressi non sono mantenuti nel tempo perché spontaneamente egli continuerà ad ignorare quell'emispazio nelle normali attività. Un esperimento condotto dagli italiani Guariglia e colleghi (1997), dell'università "La Sapienza" di Roma, ha messo in luce che l'applicazione della TENS al lato sinistro del collo porta risultati positivi in termini rappresentazione mentale di oggetti (valutata attraverso test di disegno e di confronto tra immagini) e di immaginazione mentale di ambienti (descrizione di un quadro familiare). In particolare sono state valutate 3 condizioni di stimolazione: stimolazione del lato destro del collo, del lato sinistro e nessuna stimolazione.

Nei due casi di stimolazione l'anodo (+) era posto sul nervo del collo mentre il catodo (-) sulla spalla. Nove soggetti con neglect causato dall'ictus di età media $62,25 \pm 8,88$ anni, in fase acuta/subacuta, sono stati sottoposti a 100Hz di TENS con larghezza di impulso di 100ms e intensità media $0,5 \text{mA/mm}^2$. I soggetti hanno iniziato la stimolazione 20 min prima della fase di test e l'hanno portata avanti durante quest'ultima che nell'ordine ha visto i cambiamenti nei test di descrizione di un quadro familiare, disegno di oggetti e numero di errori nel confronto tra due immagini. Si riportano a titolo d'esempio i risultati ottenuti nel primo dei tre test che mostrano significativi miglioramenti nella descrizione del lato sinistro di una scena in seguito all'applicazione della TENS al lato sinistro, mentre non si osservano variazioni significative nel caso di TENS al lato destro in confronto alla condizione senza stimolazione. I numeri riportati rappresentano il numero medio di elementi descritti dai 9 pazienti.

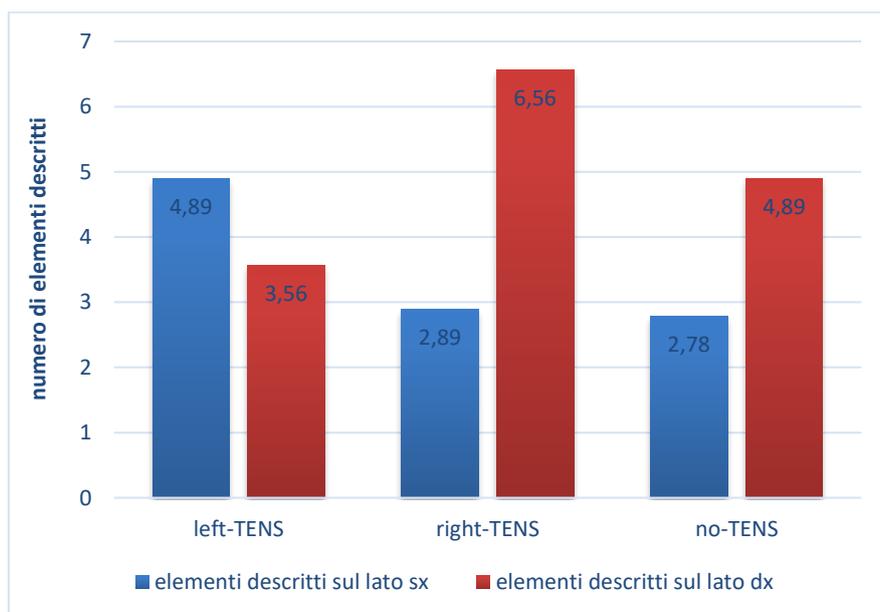


Figura 18 Descrizione di un quadro familiare in pazienti con neglect in tre diverse condizioni sperimentali.

Infine la TENS può essere utile per la terapia del dolore, anche se non è ben chiaro se il meccanismo per cui il paziente riferisce una riduzione del dolore sia dovuto al rilascio di endorfine nel sangue favorito dalla stimolazione o da altri fattori quali, ad esempio, un'influenza a livello spinale dei meccanismi di Gate Control nocicettivi (blocco dei segnali dolorifici) dovuto alla stimolazione delle fibre mieliniche di diametro più grande.

3.1.3 Effetti delle NMES sul Sistema Muscolare Scheletrico e Applicazioni

Le Neuromuscular Electrical Stimulation consistono nell'applicazione di corrente ad un muscolo attraverso elettrodi cutanei, a frequenze tali da consentire la contrazione del muscolo stesso, pertanto agendo alla periferia del corpo si tratta di tecniche bottom-up.

I muscoli scheletrici si contraggono all'arrivo di uno stimolo elettrico sia esso proveniente dal cervello o dall'esterno tramite elettrodi cutanei. Il primo campo applicativo delle elettrostimolazioni muscolari è quello sportivo, da cui discende la conoscenza che le correnti più adatte a questo tipo di stimolazione sono quelle a forma d'onda rettangolare ad impulso bifasico simmetrico e compensato perché simili a quelle provenienti dai motoneuroni, garantendo la massima efficacia di contrazione. La durata dell'impulso è variabile e dipende dal particolare muscolo che si va a stimolare, ad esempio per l'arto superiore la durata opportuna è di circa 200 μ s. Gli elettrodi vengono applicati longitudinalmente lungo il muscolo che si vuole stimolare, il sistema complessivo si oppone al passaggio di corrente attraverso la cute e il tessuto muscolare stesso, in maniera variabile secondo i vari fattori prima elencati.

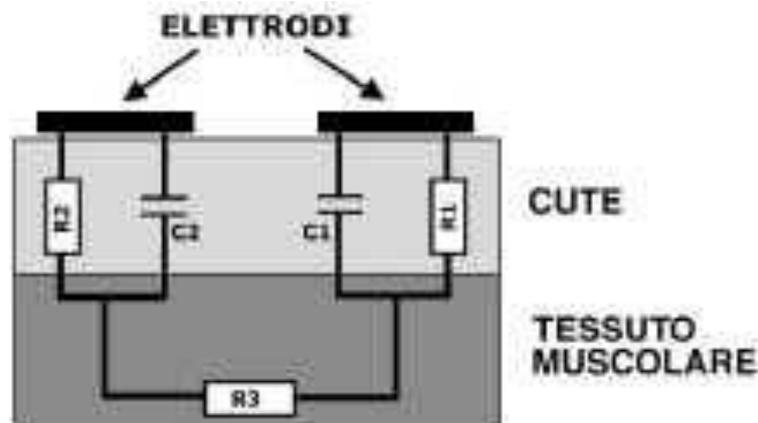


Figura 19 elettrodi superficiali e impedenze dei tessuti

La contrazione muscolare avviene, a livello fisiologico, grazie a meccanismi di trasmissione del segnale elettrico a livello della giunzione neuromuscolare. Il punto di proiezione delle placche motrici sulla pelle è detto punto motorio ed è la zona più sensibile alla stimolazione richiedendo così una quantità di energia inferiore. Le dimensioni degli elettrodi deve essere pensata anche al fine di coprire il maggior numero di punti motori, ed è chiaro che saranno proporzionate anche alla dimensione del muscolo da stimolare: per muscoli di grandi dimensioni si usano elettrodi fino a 5cm x 9cm, mentre le dimensioni tipiche sono di circa 5 x 5.

Questa tecnica ha mostrato impiego nella riabilitazione dell'arto superiore ed inferiore in fase acuta e cronica dell'ictus, e nel trattamento della disfagia anche in casi non strettamente connessi all'ictus.

NMES sulle performance motorie - Studi di fMRI mostrano l'attivazione della corteccia somatosensoriale e delle aree motorie supplementari in risposta alla stimolazione, nello svolgimento di movimenti di estensione del polso, e a miglioramenti funzionali corrispondono aumentate attivazioni corticali (Kimberly et al., 2004; Han et al., 2003; Van Lewinsky et al., 2009). Gli effetti della stimolazione muscolare possono essere amplificati chiedendo al paziente di accompagnare il movimento con il pensiero e, se possibile, attivamente mettere in tensione il muscolo.

Chae e colleghi (1998) hanno indagato l'efficacia della NMES su pazienti emiplegici acuti, in particolare per quanto riguarda la flessione-estensione di polso e dita. 28 pazienti sono stati assegnati arbitrariamente o al gruppo che ha ricevuto la terapia o al gruppo placebo. La dose di trattamento è stata di 1 ora al giorno per 15 sessioni in totale.

I risultati sono stati valutati prima del trattamento, immediatamente dopo, a 4 settimane e a 12, in termini di scala FM (Fugl-Mayer Motor Assessment) e in termini della componente di cura della persona della scala FIM (Functional Independence Measure).

Tale scala rappresenta uno standard internazionale di misura della disabilità e si presenta come un questionario riguardante 18 attività della vita quotidiana (13 motorio-sfinteriche, 5 cognitive). Ogni attività può ricevere un punteggio compreso tra 1 (completa dipendenza dagli altri) e 7 (completa autosufficienza). La somma fornisce un indice quantitativo della disabilità della persona.

I pazienti inclusi nello studio e che l'hanno completato erano tutti in fase acuta, con età media $59,7 \pm 13,0$ anni. La stimolazione è stata applicata attraverso elettrodi superficiali circolari di diametro 2,5 cm, stimolazione a 25-50 Hz con larghezza d'impulso 300 μ s, forma d'onda bifasica quadrata con ampiezza variabile da 0 a 60 mA.

La Tabella 3 mostra i risultati ottenuti, si noti che la differenza tra la condizione di trattamento rispetto al non trattamento secondo scala FM è presente anche nei follow-up successivi, e non solo si

mantiene, ma addirittura aumenta la discrepanza. Secondo la componente di cura personale della scala FIM non si osservano invece differenze significative dovute alla stimolazione.

	Neuromuscular Stimulation (SD)	Control (SD)	Difference (SE)	95% Confidence Interval
n	14	14		
Fugl-Meyer gain*				
After treatment	13.1 (10.3)	6.5 (6.1)	6.6 (3.2)	13.2, 0.1
4 weeks	17.8 (12.6)	9.7 (7.7)	8.1 (3.9)	16.2, 0.0
12 weeks	20.6 (15.1)	11.2 (8.7)	9.4 (4.7)	18.9, -0.2
FIM gain†				
After treatment	11.3 (3.0)	10.6 (5.9)	0.6 (1.8)	4.3, -3.0
4 weeks	13.9 (5.5)	13.6 (6.5)	0.3 (2.3)	5.0, -4.4
12 weeks	15.8 (5.8)	16.1 (6.7)	-0.3 (2.4)	4.6, -5.1

Tabella 3 guadagno a seguito della terapia NMES e mantenimento dei risultati nei periodi di follow-up.

NMES per la riduzione della spasticità - Questa tecnica ha mostrato risultati anche nella riduzione della spasticità; si ritiene che la contrazione dovuta alla stimolazione della muscolatura paretica porti all'inibizione del muscolo antagonista spastico attraverso la stimolazione dell'interneurone spinale corrispondente (Robinson, 1995). Non è ben noto l'esatto tasso di prevalenza della spasticità nei pazienti post-ictus, anche se studi recenti ritengono si aggiri attorno al 20/30%.

Secondo i dati raccolti da Stein e colleghi (2015) l'utilizzo della stimolazione neuromuscolare in combinazione con un altro intervento riabilitativo avrebbe effetti positivi nel migliorare la spasticità e il range di movimento nei pazienti post-ictus, come si osserva dal grafico sottostante (Figura 20), il quale riporta le variazioni sulla scala MAS per la valutazione della spasticità. Si nota che l'intervento di elettrostimolazione senza una terapia tradizionale a supporto non mostra effetti statisticamente rilevanti, il che può essere imputato anche alla scarsità di dati a disposizione. Si è evidenziata una dipendenza dell'efficacia della terapia in relazione al sito di stimolazione, in particolare non ha mostrato effetti se applicata a polso (Mangold et al., 2009; de Kroon et al., 2004) e al gomito (Kim and Lee, 2014; Hesse et al., 1998; Chan et al., 2009; Barker et al., 2008). Al momento non ha mostrato risultati significativi se combinata alle Botuline Tossine (Duarte et al., 2011; Hesse et al., 1998; Johnson et al., 2004), ma questo è in parte imputabile alla sostanziale assenza di dati al riguardo.

B

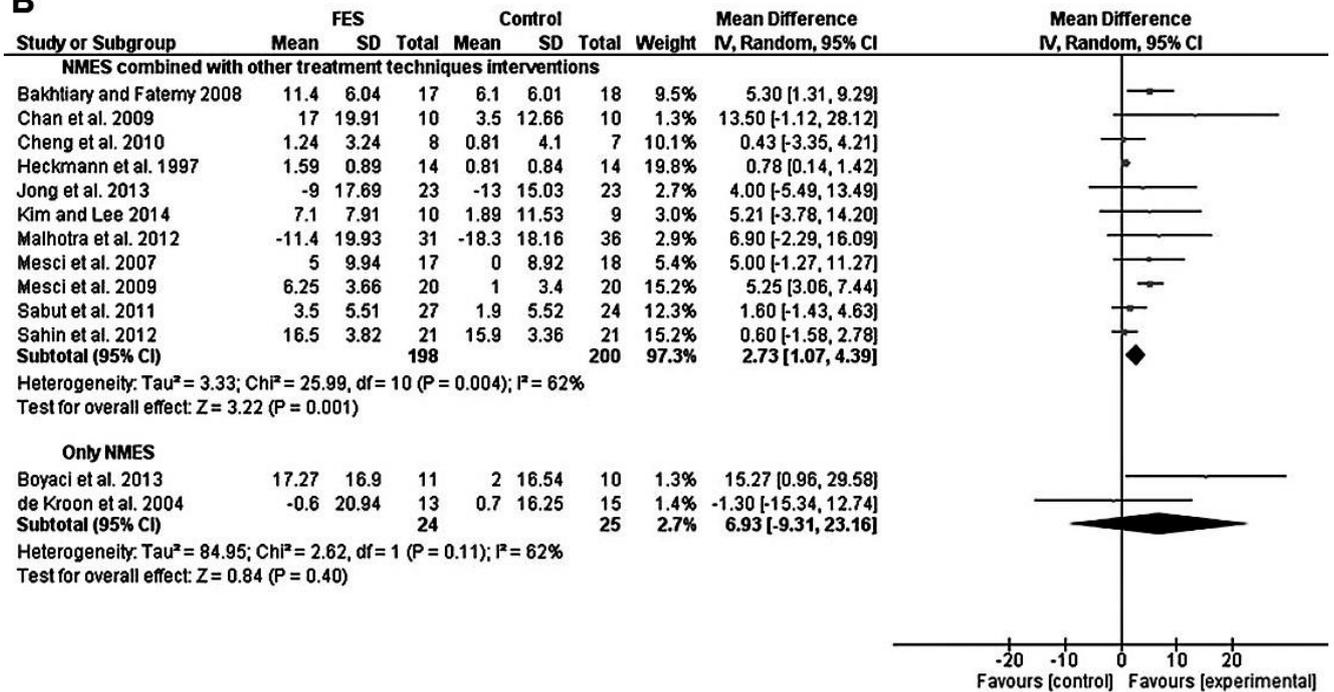


Figura 20 variazioni medie della spasticità raccolte nei vari studi rispetto alla scala MAS

I parametri di stimolazione sono molto variabili tra gli studi e questo porta a non riuscire a definire una linea di intervento chiara e definita. A questo si aggiunge il fatto che la risposta ai parametri di frequenza e durata dell'impulso ottimali a generare l'effetto benefico vari da soggetto a soggetto. Secondo Stein i parametri che determinano l'effetto maggiore sono frequenze comprese tra 30-50Hz, larghezza dell'impulso tra 0.1-0.5 ms per 30 min, 5volte a settimana per 3-4 settimane.

NMES nel trattamento della disfagia - La disfagia è un disturbo della deglutizione che si presenta nel 37-78% dei pazienti acuti (Kumar et al., 2010) e sul quale è necessario intervenire in quanto strettamente correlato ad un incremento di mortalità, malnutrizione, e ad altri deficit principalmente respiratori. Il test di deglutizione è infatti uno dei primi test a cui è sottoposto il paziente nella Stroke Unit (Swallow Test). In genere il miglioramento è spontaneo, ma per il 11-50% dei pazienti permane come disabilità a lungo termine. I trattamenti attualmente impiegati sono esercizi posturali, diete apposite, esercizi di deglutizione, farmaci, le elettrostimolazioni e le NIBS.

Nell'ambito delle elettrostimolazioni, uno studio su 82 pazienti in fase acuta (entro il mese dall'infarto) ha riportato effetti favorevoli sulla deglutizione in diverse scale valutative (Ming Zhang et al, 2016). In particolare si sono analizzate 3 condizioni sperimentali: pazienti trattati solo con

terapia tradizionale, con terapia tradizionale accompagnata a stimolazione muscolare dei distretti coinvolti nella deglutizione ed infine stimolazione sensoriale accompagnata da terapia tradizionale. Le condizioni iniziali come si può osservare nella Figura 21 sono sostanzialmente le stesse nei tre casi chiaramente ciascuna secondo i valori della propria scala valutativa (condizioni PRE-treatment), mentre se si osservano le variazioni (condizioni POST-treatment) i maggiori risultati secondo tutte le scale valutative si sono ottenuti con la stimolazione sensoriale.

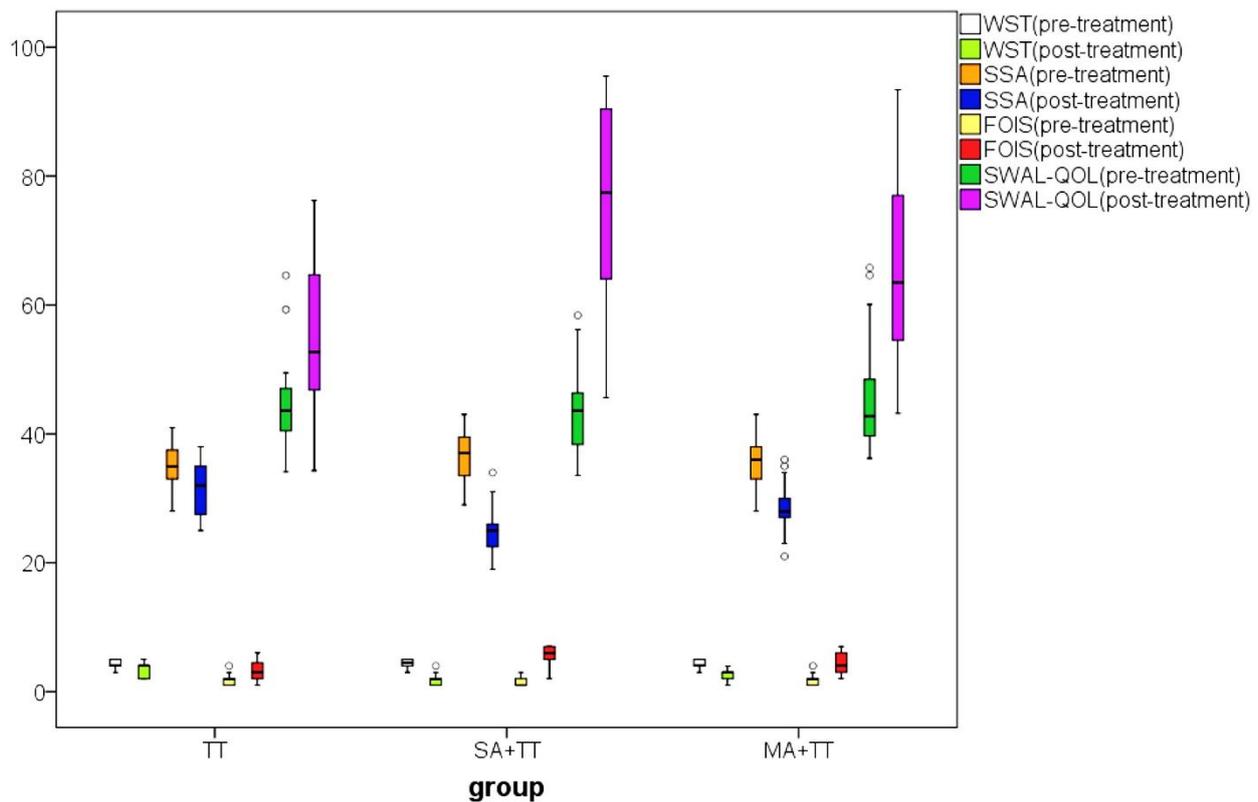


Figura 21 risultati sperimentali dell'esperimento di Ming Zhang et al. (2016). Si osservano risultati considerevolmente maggiori tra pre e post terapia nella condizione centrale in cui è stata applicata la stimolazione sensoriale congiuntamente alla terapia tradizionale

Per concludere le osservazioni riguardo alle Elettrostimolazioni nelle forme di TENS e NMES, per entrambe le tecniche non esistono linee guida ben definite riguardo il dosaggio in termini di frequenza e durata della stimolazione. Dalla letteratura esistente si distinguono in generale due possibili approcci, uno distribuito sul lungo periodo con stimolazioni di breve durata, l'altro con sessioni più lunghe in un periodo più breve. Uno studio di Hsu e colleghi (2010) ha evidenziato che per quanto riguarda la NMES non sussiste una sostanziale differenza nei risultati ottenuti in 4 settimane in

dipendenza da un basso o alto dosaggio (10 ore totali contro 20), anche se resta da determinarsi quale sia la minima dose necessaria a favorire vantaggi.

3.2 fES: Functional Electrical Stimulation



Figura 22 stimolatori per fES a sinistra uno stimolatore del passo, a destra un dispositivo più tradizionale che applica la terapia mentre il soggetto esegue volontariamente un movimento

3.2.1 Generalità sugli Elettrodi impiegabili e Parametri di Stimolazione

Come anticipato nel capitolo precedente la peculiarità della fES è quella di essere impiegata dal paziente nello svolgere un particolare compito. Infatti i deficit all'arto superiore diventano tanto più gravi quanto più limitano il paziente nel condurre una vita normale, quindi quanto più risultano compromesse le capacità di svolgere le ADL, inclusi la cura della persona e attività sociali. Pertanto il grado di riacquisizione di tali capacità è una misura del grado di recupero del paziente.

La stimolazione può essere applicata con elettrodi superficiali o intramuscolari o con neuroprotesi. In caso di elettrodi percutanei si può anche agire con la regolazione in corrente che consente di erogare impulsi più stabili in quanto meno soggetta a variazioni dovute all'interazione con i tessuti superficiali, ed essendo l'elettrodo impiantato i valori di corrente possono essere tenuti bassi con minori rischi per il soggetto e maggior focalità di intervento. In questo tipo di applicazione si utilizzano onde bifasiche rettangolari perché limitano molto i rischi di danneggiamento all'interfaccia tessuto/elettrodo. Gli elettrodi percutanei o intramuscolari producono anche meno risposte dolorifiche nel soggetto poiché bypassano i nocicettori cutanei, sono minimamente invasivi anche se richiedono

che la cute nella zona in inserimento dell'elettrodo attivo sia ben protetta e pulita per evitare il rischio di infezioni e la circuiteria connessa è molto sottile e quindi più fragile. L'elettrodo di ritorno può essere un grosso elettrodo transcutaneo. Alcuni sviluppi prevedono questo tipo di elettrodi controllato dall'esterno in maniera telematica.

Un'ultima possibilità di applicazione è attraverso dispositivi impiantabili, o neuroprotesi, utilizzati solitamente per stimolazioni che avvengono per un lungo periodo di tempo, sono connessi da cavi sottocutanei e circondati da gabbia in Titanio che funge da elettrodo di ritorno. Sono impiegati principalmente per stimolazioni toraciche.

Tempi e ampiezze di stimolazione tipiche per tipologia di elettrodi		
<i>ELETTRODO</i>	<i>ampiezza corrente (in mA)</i>	<i>W (ms)</i>
cutaneo	30	0.1 - 0.3
intramuscolare ed epimisiale	20	0.8
epineurale	2	0.2 - 0.3
intraneurale	0.2	0.2 - 0.3

Figura 23 confronto tra varie tipologie di elettrodi per applicazione fES: all'aumentare della profondità di inserimento dell'elettrodo aumenta la focalità e diminuisce la corrente necessaria alla stimolazione

Si possono usare stimolatori monocanale o multicanale e i parametri di stimolazione (che sono gli stessi dell'elettrostimolazione) sono variabilmente impostabili a seconda del muscolo su cui si agisce o a seconda dello scopo che si prefigge la stimolazione: in alcuni studi si usano intensità comprese tra 4-20 mA, con frequenza variabile tra i 15 e i 60Hz e larghezza dell'impulso tra i 50 e 450 μ s (Daly et al., 2006). Negli usi più diffusi la fES sono state impiegate per ridurre la spasticità e migliorare la forza e le abilità motorie.

3.2.2 Efficacia della Terapia

La fES si distingue dall'elettrostimolazione passiva poiché, coinvolgendo la componente volontaria, produce anche diverse attivazioni a livello corticale (Hara, 2013; Joa et al., 2012).

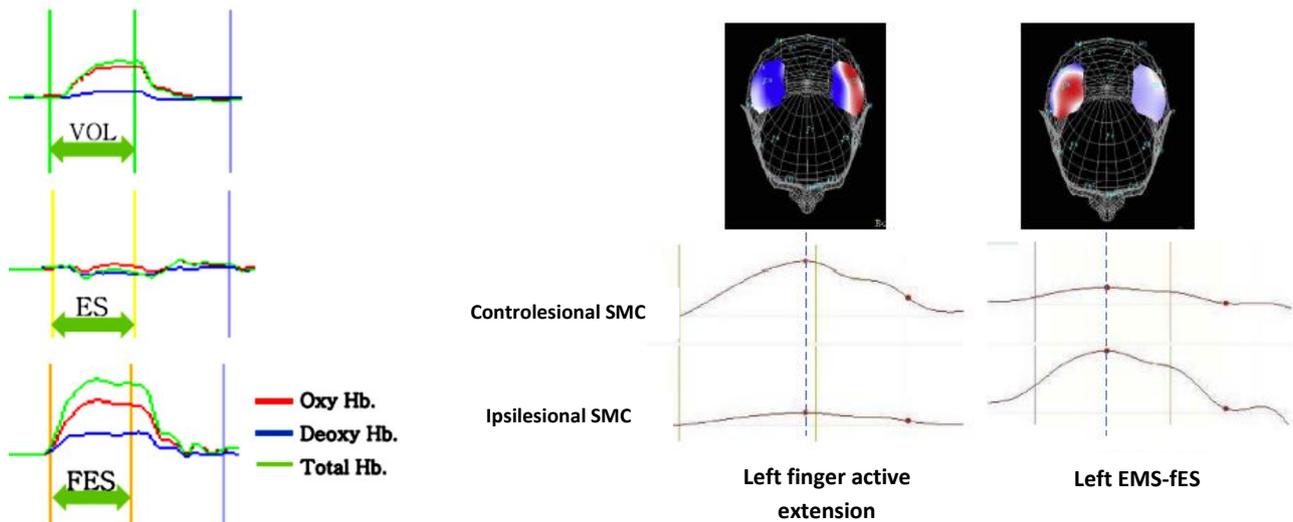


Figura 24 immagini all'infrarosso che mostrano l'attivazione della corteccia sensorimotoria nelle condizioni di movimento volontario, durante l'applicazione dell'elettrostimolazione senza movimento e durante la fES (sinistra). Maggiore attivazione della corteccia ipsilesionale derivante dall'applicazione della fES rispetto ad un'attivazione più controlaterale in seguito al movimento volontario. (destra)

fES nella riabilitazione dell'arto superiore – per quanto concerne l'applicazione della fES nella riabilitazione dell'arto superiore non si è ancora mostrata una linea di intervento unitaria tra i vari studi, che mostrano ancora risultati di vario esito. Una review di Eraifej J. e colleghi (2017) cerca di fare chiarezza sui risultati della fES rispetto alle normali terapie nel migliorare le prestazioni delle ADL, raccogliendo ed organizzando i risultati di studi precedenti. Considerando una popolazione maggiorenne che ha subito un ictus di tipo ischemico o emorragico, si distinguono due gruppi: al primo è stata applicata la fES a nervi periferici dell'arto superiore attraverso elettrodi cutanei esterni durante l'implementazione di movimenti volontari in aggiunta alle terapie riabilitative standard; mentre per confronto, un secondo gruppo di controllo è stato sottoposto soltanto a terapie standard. I risultati sono stati registrati in termini di miglioramento delle ADL, miglioramento nello svolgimento di task specifici non catalogabili come attività della vita quotidiana, come il grasping e lo spostamento di un cubo, e infine in termini di altri indicatori, come il tono muscolare, la generazione di forza, la distanza raggiunta e il range di movimento.

Considerando un totale di 431 partecipanti di età media (non riportata in tutti gli studi considerati) di circa 60anni, distribuiti principalmente nelle fasi croniche e subacuta, 238 hanno ricevuto un trattamento di fES con parametri di frequenza compresi tra 20-50 Hz, picco di corrente minore di 70mA per un tempo di 3-10 s. Elettrodi posizionati a stimolare deltoide, tricipite e estensori e flessori di polso e dita. I restanti 193 pazienti hanno ricevuto il trattamento di controllo. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un trattamento di base che poteva variare dalla fisioterapia, alla terapia occupazionale, attività task-related, ed altre tipologie. Alcuni gruppi sono stati accompagnati dall'impiego di terapie specchio, trattamento con botulino tossine, o con protesi ortopediche (ortosi). Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso dosaggio di terapia con durata media di ogni sessione di 45 min, al fine di limitare il rischio di creazione di un bias nella performance.

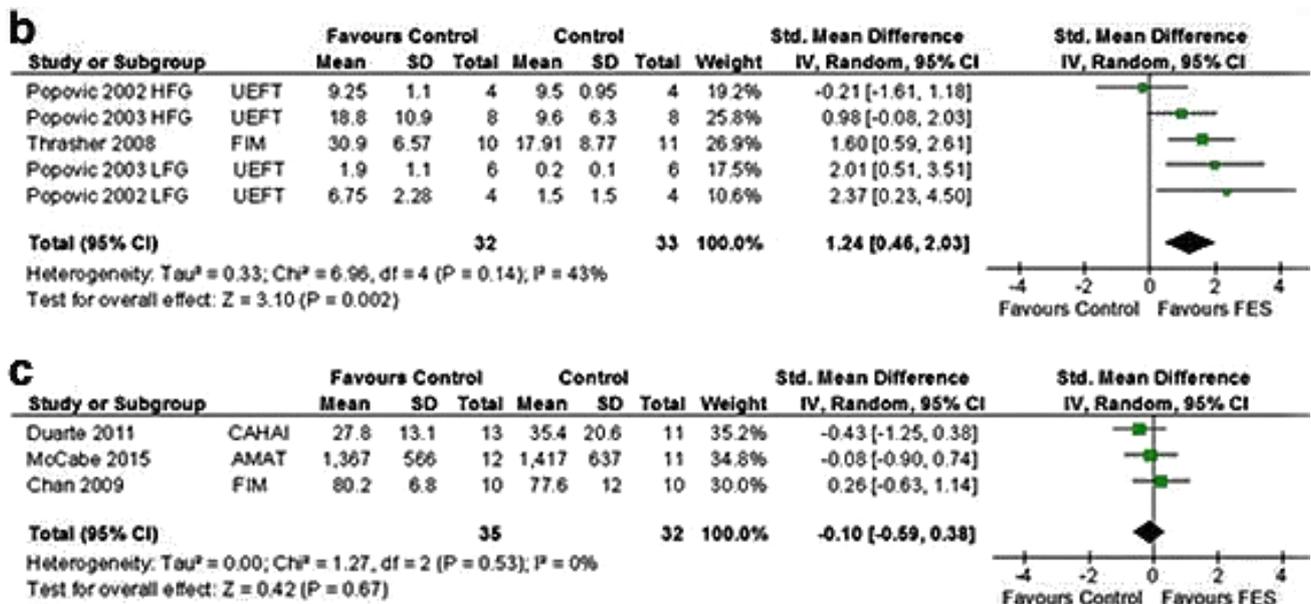


Figura 25 variazione media standardizzata e relativi intervalli di incertezza derivanti dall'applicazione di fES a pazienti in fase acuta (2 mesi dall'ictus, sinistra) e in fase cronica (più di un anno dopo, destra)

La valutazione delle variazioni medie e degli intervalli di confidenza in questo studio, come in molti altri, è stata fatta impiegando il GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), uno dei metodi più efficaci per formulare valutazioni qualitative riguardo a risultati sperimentali.

I risultati hanno evidenziato che la giusta finestra di tempo per iniziare la terapia fES è quella della fase acuta, al fine di ottenere miglioramenti apprezzabili nelle ADL (ad esempio pettinarsi o vestirsi).

Si osservi infatti il grafico in alto sopra riportato (Fig. 25) che riporta le differenze medie e l'intervallo di confidenza per i pazienti che hanno iniziato la terapia a due mesi dall'ictus. Nessun effetto benefico si apprezza se iniziata all'incirca dopo un anno dall'evento ischemico (seconda tabella), per cui si osserva un'eterogeneità dei risultati nei soggetti appartenenti a questo gruppo temporale, in accordo con l'ipotesi ormai diffusa che la maggior parte del recupero dopo l'ictus avvenga in varie modalità nei primi mesi dopo l'evento. La stessa osservazione si può fare per quanto riguarda miglioramenti funzionali che non includano ADL. In ogni caso l'eterogeneità dei risultati non permette di trarre conclusioni certe sulla giusta finestra temporale in cui iniziare la terapia, potrebbe anche darsi che l'efficacia dipenda principalmente da parametri di stimolazione piuttosto che dalla fase in cui si trova il paziente, ma rispetto ad altre terapie, che in generale sono più rigide nei parametri impostabili, per quanto riguarda la fES si evidenzia una grossa disomogeneità in termini di frequenza, tempo di stimolazione e corrente applicata.

fES nella riabilitazione dell'arto inferiore - Uno degli ambiti applicativi maggiori, dove ha già mostrato largo impiego e risultati, è nella riabilitazione dell'arto inferiore, con stimolatori del passo come quello in Figura 22 (Pereira et al., 2012; Robbins et al., 2006; Roche et al., 2009).

Alcuni studi si pongono lo scopo di indagare l'efficacia della fES nella riacquisizione di un pattern del passo e dell'andatura più normali, in termini di simmetria del movimento, velocità, dispendio energetico e attivazioni muscolari, in particolare in pazienti in fase cronica, essendo tali deficit particolarmente evidenti in questo stadio. Kottink e colleghi (2004) hanno evidenziato miglioramenti nella velocità del passo fino al 38% con la stimolazione applicata durante l'esecuzione del movimento attraverso un dispositivo ortottico.

La stimolazione può essere applicata a diversi distretti muscolari: glutei, quadricipiti, tendini del ginocchio, muscoli flessori plantari e dorsiflessori; inoltre alcuni studi applicano la stimolazione al nervo peroneale, attraverso un dispositivo impiantabile (Kottink et al., 2007).

Lo scopo di questi studi era quello di indagare in che misura fosse possibile un miglioramento del passo nella fase cronica, e in che misura la fES mostrasse efficacia: i risultati, misurati specialmente attraverso il test dei 6 minuti di camminata (che valuta lo spazio percorso in tal tempo) mostrano un miglioramento di piccola entità (+33m in media su una distanza media percorsa di 188,5 m). Risultati a lungo termine più significativi si sono osservati nel caso di dispositivo fES peroneale impiantato, sempre valutati in termini di distanza percorsa in 6 min, con miglioramenti a 6 mesi del 23% rispetto al 3% del gruppo sottoposto soltanto a training motorio. Un altro studio (Embrey et al., 2010) ha osservato gli stessi effetti applicando la stimolazione ai muscoli dorsiflessori nelle fasi del passo di

risposta al carico, pre swing e swing, e dei muscoli plantari flessori della caviglia nelle fasi di stance. I miglioramenti si sono inoltre mantenuti nel tempo. Gli autori suggeriscono che gli effetti benefici della terapia vengano proprio dall'aver diretto la stimolazione ai prima citati muscoli in una specifica fase del passo.

Altri studi hanno mostrato risultati decisamente minori, lasciando intuire che probabilmente la vera efficacia della terapia si ha quando la si implementa in dispositivi protesici.

3.3 TMS: Transcranial Magnetic Stimulation

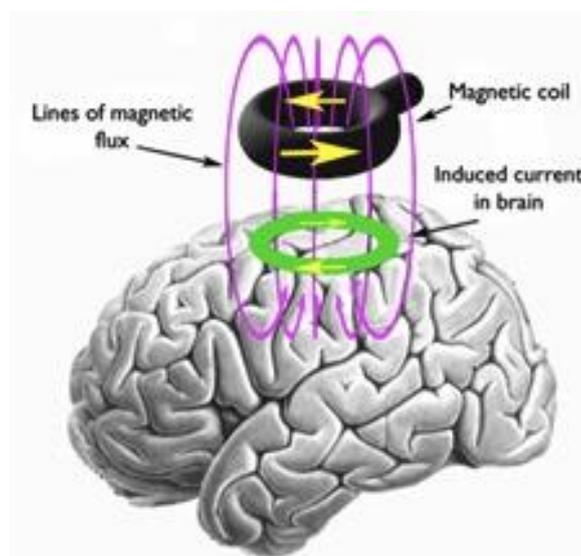


Figura 26 un campo magnetico variabile genera un campo elettrico indotto nel tessuto cerebrale sottostante

3.3.1 Principi Base

La TMS, Transcranial Magnetic Stimulation, induce correnti localizzate, relativamente di piccola ampiezza, grazie all'applicazione di un campo elettromagnetico dell'ordine dei 1,5-2 T che penetra inalterato lo scalpo. Facendo passare rapidamente una corrente (che varia circa di $170\text{A}/\mu\text{s}$) nella bobina, detta coil, si genera un campo magnetico di forte intensità che investe anche la regione di spazio che si vuole andare a stimolare. Per il principio dell'induzione elettromagnetica di Faraday ogni campo magnetico variabile induce un campo elettrico di intensità proporzionale alla velocità di variazione della corrente che attraversa il coil.

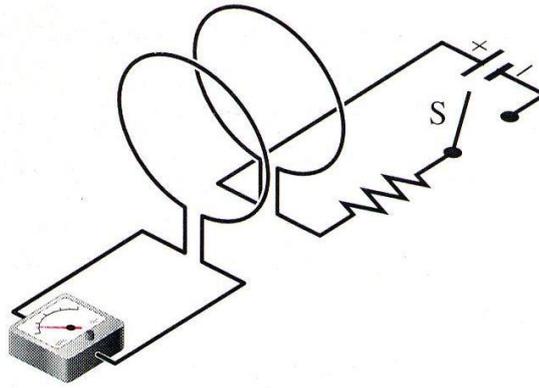


Figura 27 induzione elettromagnetica: il passaggio di corrente in una spira genera una corrente indotta in un conduttore nelle vicinanze

Il campo magnetico nella prossimità del cranio del paziente induce una corrente sulla superficie del cervello (dati numerici Thielscher and Kammer, 2002). Le cariche elettriche nello spazio intracellulare si allineano secondo la direzione del campo elettrico indotto (che ha un valore di circa 100-150 V/m) causando iperpolarizzazioni o depolarizzazioni di membrana. Come per le tecniche viste finora, qualora la depolarizzazione fosse di intensità sufficiente, si innescava un potenziale d'azione o un PPSE. I neuroni interessati verranno pertanto attraversati da una corrente "artificiale", fisiologica, ma indotta e quindi non spontanea. La direzione e l'intensità del campo elettrico indotto influenzano le correnti che si vanno a creare e in conseguenza l'effetto complessivo della stimolazione. La direzione del campo elettrico dipende direttamente dalla posizione del coil: ad esempio per la stimolazione della corteccia motoria primaria l'orientamento preferenziale del coil è un'inclinazione di 45° rispetto alla linea mediana. L'intensità del campo elettrico indotto decresce con la profondità, aumentando la distanza tra coil e punto da stimolare, pertanto la massima profondità di penetrazione arriva fino a 1,5-3 cm.

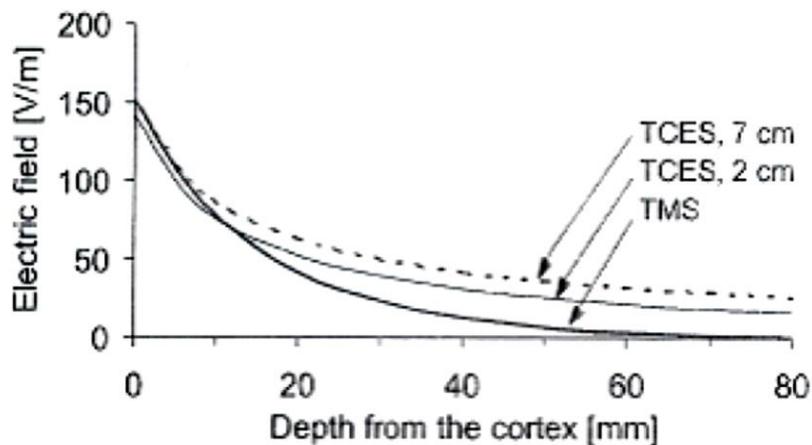


Figura 28 variazione dell'intensità del campo elettrico in funzione della profondità/ distanza dal coil.

È una tecnica non invasiva e indolore che ha mostrato utilità terapeutica nel trattamento di disturbi psichiatrici, neurologici, nel trattamento dell'afasia o della funzionalità della mano a seguito di un ictus e nel trattamento del dolore.

È stata sviluppata come metodo esplorativo nel 1985 da Barker e colleghi. Un certo numero di istituti clinici hanno iniziato ad adottare ed offrire la TMS come tecnica per il trattamento di diversi disturbi e alcuni dispositivi di rTMS sono già stati accettati dalla FDA (Food and Drug Administration) negli Stati Uniti per il trattamento specifico di pazienti con depressione unipolare che non hanno risposto al trattamento farmacologico. Questo fa auspicare un progressivo inserimento di questa tecnica nella pratica clinica e nel trattamento di altre patologie.

I parametri neurofisiologici che generalmente si osservano sono:

- potenziali motori evocati, ovvero variazioni dell'EMG del muscolo corrispondente all'area cerebrale stimolata, valutati in termini di ampiezza, latenza ed area
- la posizione ottimale di stimolazione, stimata come la posizione encefalica che determina MEPs maggiori
- la soglia motoria minima, ovvero l'intensità di stimolazione minima per indurre MEP di una certa ampiezza nel 50% delle stimolazioni a riposo che è variabile in funzione dei distretti muscolari coinvolti e da soggetto a soggetto

Esistono varie forme di coil che determinano distribuzioni dell'intensità di stimolazione differenti: i primi dispositivi utilizzavano un solenoide ad avvolgimenti molto stretti per cui il coil aveva una classica forma circolare, questo consentiva di stimolare aree cerebrali senza però consentire un'alta risoluzione; per questo motivo si è passati a coil "a farfalla" per cui vi sono due avvolgimenti circolari affiancati e al centro i campi magnetici hanno la stessa direzione, si sommano, producendo un picco di stimolazione in quella regione, aumentando la focalizzazione concessa. Altri coil sviluppati sono per forma simili a questi ultimi, ma si sviluppano su una superficie curva producendo un campo meno concentrato ma più intenso, aumentando di conseguenza la profondità di penetrazione della stimolazione.

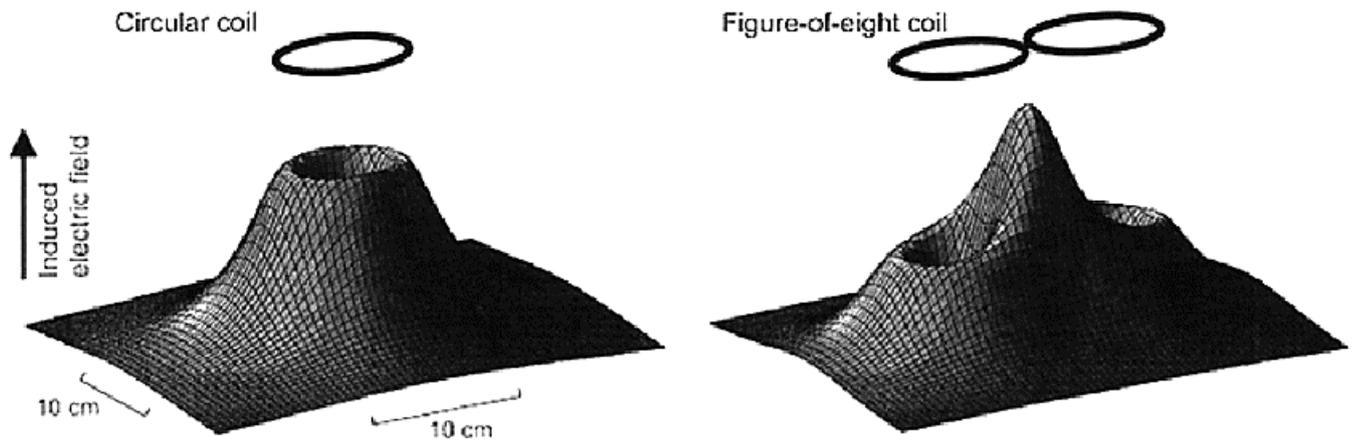


Figura 29 intensità del campo elettrico in coil circolari (sinistra) e a farfalla (destra)

Vi sono diverse tipologie di applicazione della TMS: a singolo impulso, ad impulsi accoppiati, e ripetitiva. Nel primo caso la stimolazione avviene con singoli impulsi distanziati l'uno dall'altro in un tempo non inferiore ai 3s, tale tecnica è principalmente utilizzata per mappare gli output motori corticali, per studiare i tempi di conduzione degli impulsi motori a livello di SNC e le tempistiche causali delle relazioni tra attivazione cerebrale e comportamento. Nel secondo caso si presenta un impulso sotto-soglia condizionante ed uno sopra-soglia, l'effetto inibitorio o eccitatorio si ha in maniera dipendente dal tempo che intercorre tra la presentazione dei due stimoli e si utilizza per fornire misure di fenomeni di facilitazione o inibizione intracorticale; la stimolazione può essere applicata nello stesso punto con un singolo coil o in due regioni differenti usando due coil distinti. Infine la stimolazione ripetitiva consiste nella stimolazione di uno stesso punto con treni di impulsi che si ripetono a intervalli regolari. La frequenza di stimolazione può andare da 1 a 20 e più Hz, i parametri di stimolazione sono pertanto l'intensità degli impulsi, la loro frequenza e la durata in termine di numero di impulsi, e l'intervallo tra treni successivi. Quest'ultima tecnica è quella che mostra i risultati più duraturi.

Un altro possibile protocollo di rTMS, denominato Theta Burst (TBS), consiste in treni di impulsi intervallati da pause brevi in cui è assente la stimolazione, di questi il più comune prevede raffiche a 50 Hz ripetute alla frequenza theta (5Hz). In particolare possiamo distinguere un protocollo TBS intermittente (iTBS) ed uno continuo (cTBS). Il primo prevede di rilasciare 3 impulsi a 50Hz ogni 200ms per 2 secondi, con intervalli di 10s l'uno dall'altro, questa stimolazione avrebbe effetto facilitatorio, e rispetto alla rTMS ad alte frequenze permette di impiegare stimoli di minore intensità

per periodi più brevi. La cTBS invece consiste nel rilascio di 3 impulsi a 50Hz ogni 200ms per 20/40 s, è stato dimostrato produrre effetti soppressivi, da applicarsi quindi all'emisfero controlaterale, che perdurano per oltre un'ora, a differenza della rTMS a basse frequenze che produce effetti soppressivi che durano all'incirca 15 min oltre il periodo di stimolazione. (Huang et al., 2005; Di Lazzaro et al., 2008).

3.3.2 Campi Applicativi

3.3.2.1 La TMS come Strumento Predittivo del grado di Recupero

Oltre al potenziale aspetto riabilitativo che si discuterà in seguito, la TMS è molto utilizzata anche come tecnica di indagine della funzionalità delle strutture cerebrali. Si è osservato che se la stimolazione è applicata sopra alla corteccia motoria primaria M1, si genera una scarica discendente nel tratto corticospinale, generando potenziali motori evocati (MEPs, Motor Evoked Potentials) nei muscoli dell'arto controlaterale l'emisfero stimolato (Barker et al., 1985). Quindi, attraverso la stimolazione e la valutazione della presenza o meno dei MEPs nei primi giorni successivi all'ictus, si ricavano informazioni sull'integrità funzionale del tratto corticospinale (Stinear et al., 2007) poiché l'ampiezza dei MEP fornisce una misura dell'eccitabilità del sistema piramidale.

L'uso della TMS è aumentato considerevolmente negli ultimi 20 anni, in modo particolare per i pazienti cronici, registrando i MEP dall'arto superiore e qualche studio anche dall'arto inferiore.

La valutazione del grado di integrità del sistema nervoso è uno strumento fondamentale anche ai fini di fornire una prognosi adeguata e quindi un corretto piano riabilitativo. Lo studio dei pazienti post ictus ha mostrato una forte correlazione tra invalidità iniziale e possibilità di recupero funzionale, anche se a questa si accompagna una grande variabilità individuale, che rende difficile anche ai terapisti esperti formulare una previsione corretta. La TMS usata come tecnica esplorativa può venire incontro a questo scopo, che si dimostra del tutto di non secondaria importanza. Diverse questioni rimangono ancora aperte: quali pazienti sono adatti ad essere sottoposti a questa indagine? A che momento dopo l'insorgenza dell'evento ischemico andrebbe effettuata? È ugualmente efficace per l'arto superiore ed inferiore? Con quali altri strumenti valutativi può essere accompagnata per fornire risultati più consistenti?

Gli studi al riguardo sono ancora scarsi, ma una review di Bembenek e colleghi (2012) ha riportato che 14 su 15 studi supporterebbero l'uso della TMS come strumento predittivo nella finestra temporale

delle prime due settimane dopo l'ictus, per quanto riguarda l'arto superiore. Prescindendo dalla posizione e dalla tipologia di ictus un totale di 480 pazienti è stato valutato dal punto di vista del possibile grado di recupero sulla base dei MEPs indotti dalla TMS nei primi periodi dopo l'ictus (in maniera disomogenea, dalle prime 24h entro le prime settimane) e confrontato con i risultati ottenuti in periodi successivi in indagini di follow-up.

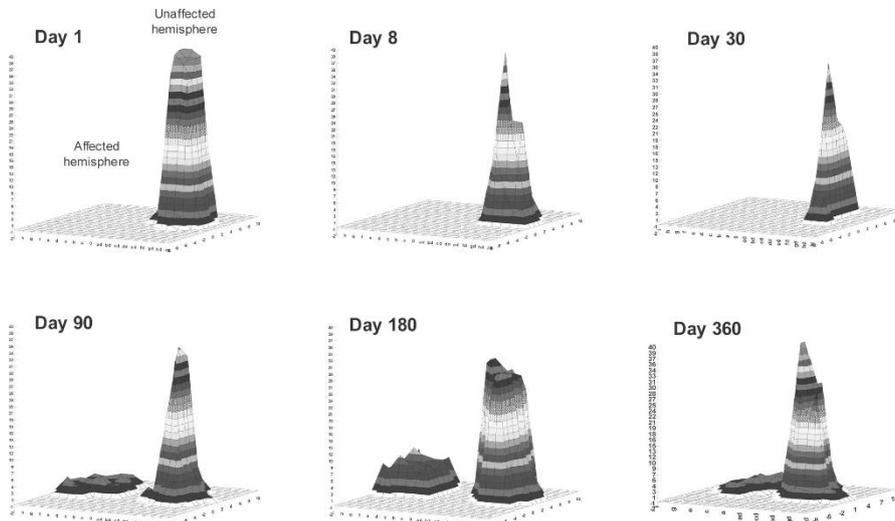
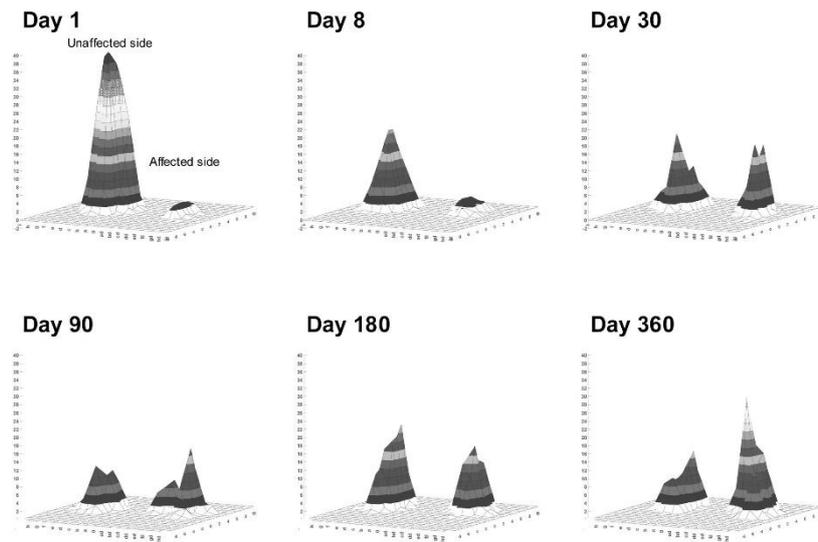


Figura 30 evoluzione dei MEPs di due pazienti valutati nei giorni 1,8,30,90,180,360 post-ictus. Il primo (sopra) mostrava MEP già il primo giorno ed ha avuto un recupero migliore come si osserva dalla differenza tra i MEPs dei due emisferi a 1 anno. Il secondo, che non li mostrava, mantiene un pattern di attivazione fortemente lateralizzato.

3.3.2.2 La TMS nella Riabilitazione Motoria

Dal punto di vista riabilitativo si utilizza la rTMS (repetitive TMS) basata sul modello dell'inibizione interemisferica (IHI, Inter-Hemispheric Inhibition), per cui nell'emisfero lesionato l'attività di M1 è ridotta, mentre il controlaterale è maggiormente eccitabile; di fatto è presente un'inibizione transcallosa dell'emisfero controlaterale sull'ipsilesionale. È importante sottolineare che il modello IHI si adatta bene alla descrizione dello stato cerebrale di pazienti in fase cronica, dove le alterazioni dell'eccitabilità corticale e le interazioni a livello transcalloso dei due emisferi sono ormai consolidate. Scarsi risultati riabilitativi sono strettamente connessi allo sbilanciamento interemisferico. È bene puntualizzare che a livello di fase acuta l'eccitabilità della corteccia motoria primaria risulta ridotta, ma a questa soppressione di attività non corrisponde un innalzamento di eccitabilità della corteccia controlaterale, né di inibizione interemisferica (Stinear et al., 2013)

Per far fronte a questa situazione si utilizza appunto la rTMS per innalzare l'eccitabilità della corteccia motoria lesionata oppure per ridurre l'eccitabilità della controlaterale, seguendo quindi o un protocollo facilitatorio oppure uno soppressivo. Come precedentemente anticipato l'effetto favorevole è ottenuto grazie ad alte frequenze: già una singola sessione di rTMS a 10 Hz aumenta l'eccitabilità di M1 ipsilesionale, misurata attraverso l'ampiezza dei MEPs, con l'effetto visibile di un aumento della destrezza di movimento se confrontato con la condizione di sham rTMS (Kim et al., 2006). In particolare l'esperimento è stato condotto su 15 pazienti cronici/subacuti (oltre i 3 mesi dall'ictus) di età media $53,5 \pm 4,5$ anni, sottoposti a 8 treni di 20 impulsi a 10Hz (per 2 sec) ciascuno intervallati da un periodo di riposo di 40s in cui i soggetti imparavano attraverso mental practice una sequenza di digitazione (numero-bottone) da eseguire con le dita alla fine di questo periodo. Nella fase di apprendimento in cui interveniva l'immaginazione motoria si misuravano anche i potenziali motori evocati. L'accuratezza è stata misurata attraverso il numero di digitazioni corrette effettuate. I risultati sono stati riportati nei grafici sottostanti. (Fig. 31)

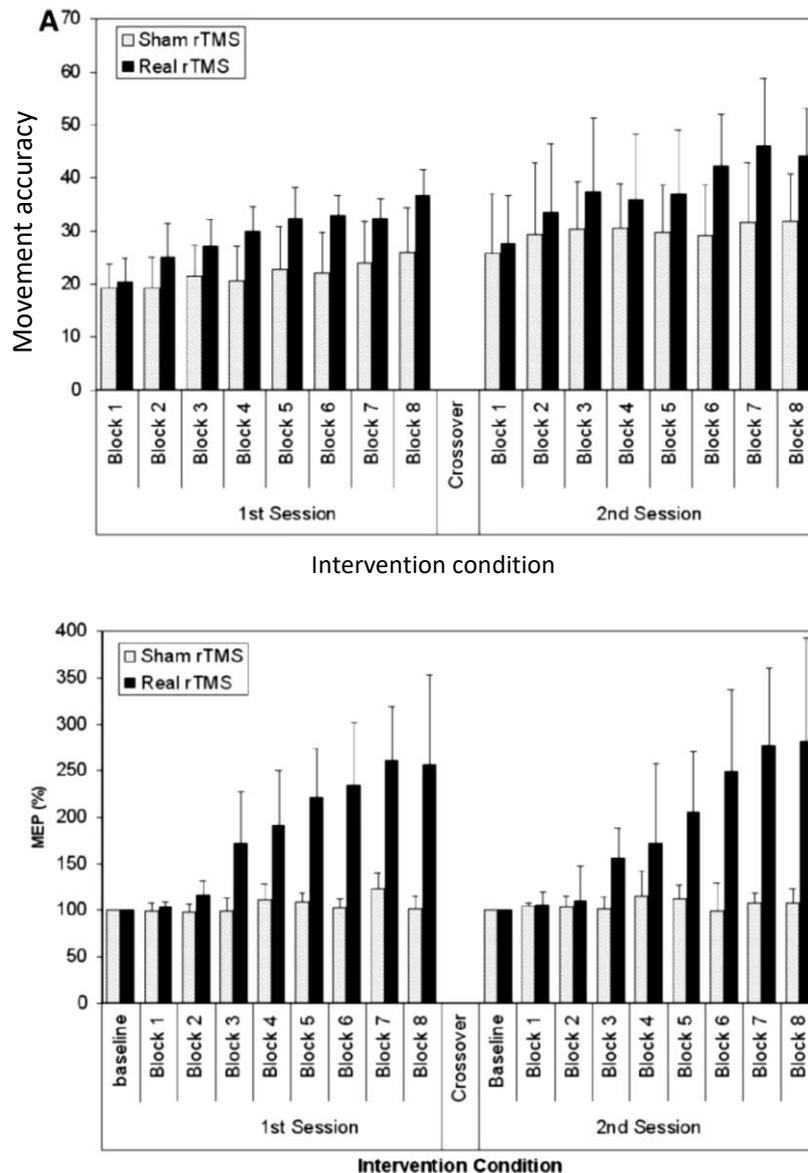


Figura 31 sopra: accuratezza media di movimento e intervallo di incertezza misurati ad ogni sessione di stimolazione nelle condizioni di rTMS realmente somministrata e sham. si osserva un considerevole miglioramento nel tempo. sotto: misura dell'ampiezza dei MEP registrati dal primo muscolo dorsale intraosseo. Si osserva un sostanziale miglioramento rispetto alla condizione di non stimolazione a significare un aumento dell'attività cerebrale

Khedr e colleghi (2010) hanno mostrato l'effetto di facilitazione eccitatoria con una stimolazione a 3Hz, i cui effetti sulle funzionalità motorie persistevano anche un anno dopo l'ictus.

In uno studio di Fregni e colleghi (2006) su 15 pazienti in fase cronica, a cui è stata applicata la rTMS a basse frequenze (<1Hz) per 5 giorni all'emisfero controlaterale, riducendo l'eccitabilità corticale di M1 su questo lato, si sono osservati miglioramenti nella funzionalità della mano paretica rispetto al gruppo di controllo a cui è stata applicata la sham. I miglioramenti duravano fino a 2 settimane dal termine del trattamento.

In tutti gli studi sopra citati si è osservato un effetto cumulativo della stimolazione, quindi un incremento dell'eccitabilità e delle prestazioni in funzione del tempo*trattamento, come si può ben osservare nella Figura 31.

Al contrario altri studi hanno mostrato che una singola sessione di cTBS (soppressiva) applicata all'emisfero controlesionale porta ad un deterioramento della funzionalità motoria della mano, a significare che l'emisfero controlesionale giocherebbe un ruolo cruciale nel recupero di alcuni pazienti probabilmente attraverso il tratto di fibre discendenti ipsilaterali (Ackerley et al., 2010)

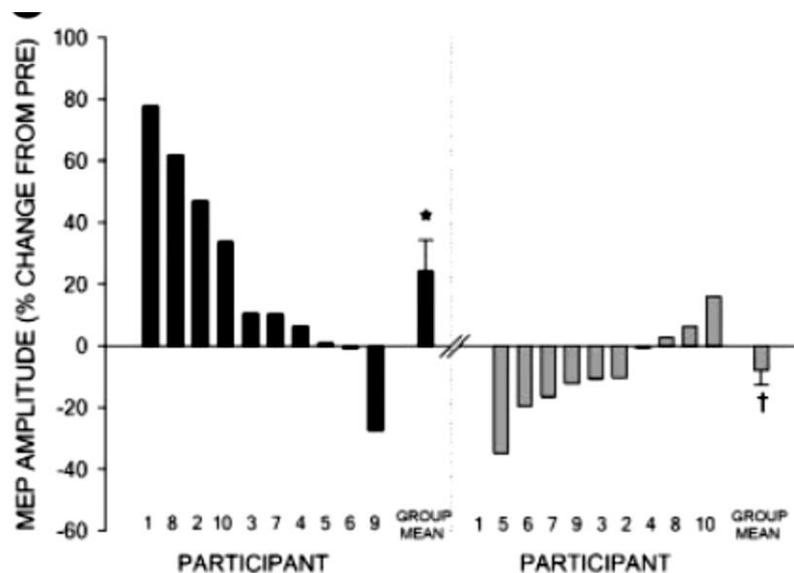


Figura 32: si osserva in nero l'ampiezza dei MEP dopo stimolazione con TBS intermittente sull'emisfero ipsilesionale, in grigio i MEPS derivanti da stimolazione dell'emisfero controlesionale con TBS continua. in entrambi i casi i MEP sono stati registrati dal primo muscolo intraosseo dorsale dal lato della mano affetta.

Sulla superiorità dell'uno o dell'altro tipo di stimolazione, soppressiva o facilitatoria, Sasaki e colleghi (2013) hanno effettuato uno studio di 5 giorni di stimolazione rTMS ad alte e basse frequenze su pazienti in fase acuta e hanno evidenziato che la rTMS ad alte frequenze produce nell'immediato risultati motori maggiori, ma non sono stati eseguiti test di follow-up per valutare il mantenimento nel tempo di tali miglioramenti.

Infine uno studio ha confrontato i risultati a 3 mesi dall'ictus di due gruppi di pazienti in fase acuta a cui sono state applicate 1Hz di rTMS inibitoria all'emisfero controlesionale e 3Hz di rTMS eccitatoria all'emisfero lesionato. Il primo gruppo ha mostrato nel lungo periodo miglioramenti nella funzione

motoria del braccio maggiori rispetto al secondo (evidenziata da test di destrezza e precisione come il Pegboard Task e il Keyboard Tapping, e dalla capacità di prensione, Figura 33) (Khedr et al., 2009).

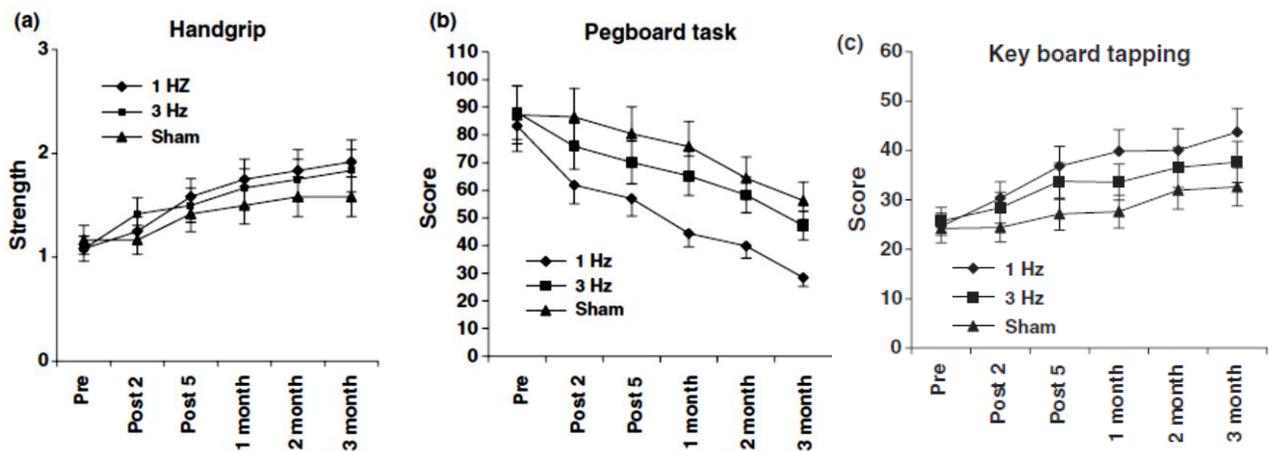


Figura 33 andamento dei cambiamenti medi nel tempo su una popolazione di 12 pazienti per gruppo, in diverse scale valutative che misurano la forza di prensione sviluppata dalla mano affetta e la destrezza e accuratezza acquisite grazie ai diversi protocolli di stimolazione.

Nonostante sia una terapia da utilizzarsi come aggiuntiva ad un'altra più tradizionale, pochi studi rendono esplicito in quale rapporto siano la terapia tradizionale di base e la TMS, in termini di dosaggio temporale, il che pone limiti alla valutazione quantitativa dell'efficacia della TMS.

Negli studi precedentemente citati sia di Kim che Ackerley la rTMS veniva applicata prima del training riabilitativo per l'arto superiore, mostrando l'efficacia della tecnica come metodo di priming cerebrale preparatorio alla terapia principale.

Pochi studi sono stati effettuati per la fase sub-acuta, pertanto sarebbe utile dirigere la ricerca anche in questa direzione per comprendere a pieno quale finestra temporale sia più adatta per approcciarsi alla manipolazione della plasticità cerebrale. Probabilmente anche questa fase non si confà all'applicazione del modello IHI, ma l'ipotesi resta da verificare.

3.3.2.3 La TMS nel Trattamento dell'Afasia

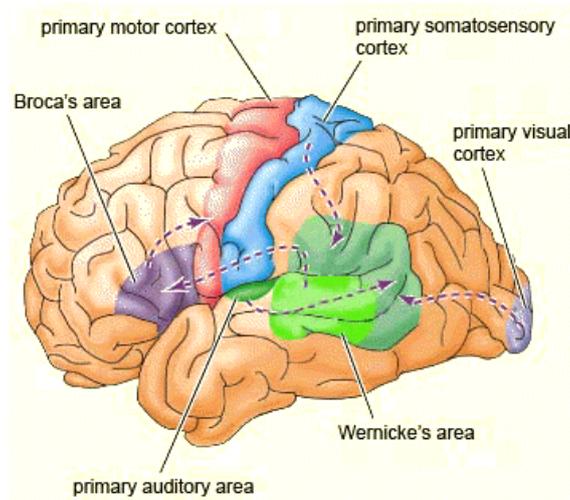


Figura 34 Aree cerebrali coinvolte nel linguaggio

Come accennato nel capitolo precedente le stimolazioni cerebrali non invasive hanno mostrato versatilità di impiego a seconda della regione cerebrale che si va a stimolare, pertanto hanno fornito uno strumento valido al trattamento di disabilità del linguaggio come l'afasia. Nella fattispecie, per quanto concerne la TMS, la ricerca si è principalmente orientata nell'approccio inibitorio della corteccia controlaterale, perciò con stimolazione a basse frequenze della regione omologa a quella lesionata nell'emisfero sinistro. Ad esempio, se la lesione coinvolge il giro frontale inferiore sinistro e l'area di Broca il soggetto mostrerà deficit nella fluenza del linguaggio: andando a stimolare a basse frequenze il giro frontale inferiore destro il soggetto mostrerà miglioramenti nel naming e nella spontaneità di articolare discorsi, tali progressi perdurano fino a 10 mesi dopo un periodo di stimolazione di 10 giorni (Hamilton et al., 2010).

Questi studi muovono dall'ipotesi che a seguito di una lesione all'emisfero sinistro, che è quello dominante per il linguaggio, avvengano una serie di cambiamenti nelle connessioni e nei reclutamenti corticali che, attraverso inibizione transcallosa, si spostano all'emisfero destro, con risultati deleteri in termini di performance del linguaggio. Alcuni studi ad esempio hanno applicato basse frequenze di rTMS alla pars triangularis destra (area 45 Brodmann, regione del giro frontale inferiore) mostrando risultati positivi, sia in termini di accuratezza che di velocità di risposta, in test in cui il soggetto doveva assegnare nomi a immagini somministrate. Al contrario stimolando la pars opercularis (area 44 Brodmann) il soggetto mostra miglioramenti nella velocità di naming ma non nell'accuratezza (Neaser et al., 2011).

I risultati sperimentali suggeriscono quali aree sia più opportuno stimolare rispetto ad altre per ottenere migliori risultati riabilitativi. Inoltre è interessante osservare l'esatta funzione di determinate regioni cerebrali comunque coinvolte nello stesso processo, il linguaggio, grazie all'osservazione dei deficit mostrati dai pazienti.

Un'altra ipotesi suggerisce che, a seguito di una lesione focale all'emisfero sinistro nelle suddette aree, si abbia un aumento di connessioni nella zona perilesionale circostante; pertanto andando a stimolare con rTMS eccitatoria (es 10 Hz) l'emisfero lesionato si dovrebbero osservare miglioramenti nelle performance. In effetti, gli studi di Dammekens e colleghi (2014) hanno confermato questa ipotesi evidenziando cambiamenti molto significativi i quali duravano fino a 4 mesi dopo la stimolazione.

Utilizzando due coil si può pensare di stimolare entrambi gli emisferi nelle rispettive direzioni di eccitazione o inibizione. Khedr e colleghi (2014) hanno stimolato a 20Hz l'area di Broca mentre sopprimevano a 1Hz l'area omologa destra, anche in questo caso i risultati hanno supportato l'ipotesi, con mantenimento degli effetti ancora presenti nel follow-up di due mesi dopo.

Una terza ipotesi sui reclutamenti cerebrali suggerirebbe che il ruolo principale dell'emisfero destro in questi processi sia di natura compensatoria. In ogni caso i tre modelli non sono in disaccordo né mutualmente esclusivi.

Per puntualizzare, tutti gli studi considerati hanno trattato pazienti in fase cronica, pertanto rimane aperta la questione se la TMS (ed in seguito si vedrà anche la tDCS) abbiano o meno effetti benefici sull'afasia post-ictus.

3.3.2.4 La TMS nel Trattamento della Disfagia

Per quanto riguarda la disfagia, disturbo dovuto a lesioni a strutture corticali e sottocorticali, inclusi i motoneuroni del centro della deglutizione nel tronco encefalico, Hamdy e colleghi (1996), circa un ventennio fa, hanno dimostrato che i muscoli coinvolti nella deglutizione sono rappresentati bilateralmente nella corteccia precentrale in maniera asimmetrica, e che anche la corteccia svolge un ruolo importante nella regolazione della deglutizione. Successivamente hanno evidenziato che la disfagia causata da lesione unilaterale poteva essere messa in relazione con l'estensione dalla rappresentazione motoria faringea nell'emisfero non lesionato, ipotizzando che il recupero fosse principalmente legato alla riorganizzazione compensatoria dell'emisfero sano piuttosto che nel favorire i riadattamenti della corteccia lesionata. Infatti nel lungo periodo dopo l'ictus i pazienti che avevano riportato un recupero maggiore nella deglutizione avevano una maggiore rappresentazione

corticale del tratto faringeo nell'emisfero non lesionato, mentre scarsi risultati erano associati a un mantenimento della situazione iniziale.

È quindi possibile favorire il recupero andando ad eccitare con rTMS ad alte frequenze (5Hz) la corteccia non lesionata, ottenendo risultati significativi che permettono di inserire questa stimolazione tra i possibili protocolli di intervento (Park et al., 2013).

Gli studi di Khedr (2009) e colleghi e Kim e colleghi (2011) hanno applicato approcci più tradizionali in linea con quelli della riabilitazione dell'arto, rispettivamente 3Hz di rTMS all'emisfero lesionato, e 5Hz sul lesionato confrontato con 1Hz nel controlesionale, mostrando comunque risultati positivi in tutti i casi.

I casi trattati in genere coinvolgono pazienti in fase acuta e sub-acuta, molto probabilmente perché si tratta di un disturbo per cui è necessario un intervento correttivo nel breve termine. Inoltre le differenze nelle stimolazioni che favoriscono un recupero e che sembrano in disaccordo con l'ipotesi dello sbilanciamento interemisferico, potrebbero essere anche dovute all'architettura cerebrale esistente in quella specifica fase di riorganizzazione cerebrale post-ictus; è già stato osservato precedentemente, infatti, che in un primo momento dopo l'ictus si assiste ad un'iniziale lateralizzazione delle connessioni verso l'emisfero controlesionale.

3.5 tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation

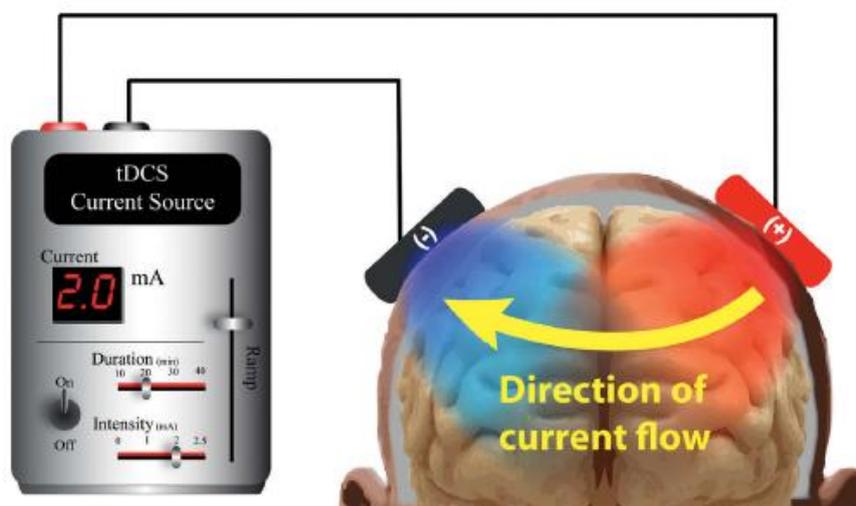


Figura 35 tDCS: stimolazione elettrica in corrente continua, attraverso elettrodi transcutanei, il flusso di corrente va dall'anodo verso il catodo

Le ricerche sull'applicazione di correnti al cervello hanno riscontri da almeno 200anni. Giovanni Aldini raccomandava le correnti indotte da pile voltaiche (galvanismo) per pazienti con sordità o amaurosi (perdita della vista senza apparenti segni di cecità), o “insanità”, con risultati positivi dovuti all'applicazione della corrente, in particolare per pazienti con melanconia (o malinconia). L'interesse per la stimolazione in corrente continua ha ripreso piede tra il 1998 e il 2000 con gli studi di Priori e colleghi e Nitsche e Paulus, che dimostrarono che deboli correnti continue potevano modificare la risposta corticale alla TMS, mostrando quindi il loro effetto sull'eccitabilità corticale.

3.4.1 Osservazioni sui Parametri Impostabili

È opinione diffusa che la corrente Continua rispetto all'alternata induca effetti dannosi minori sul Corpo Umano, in realtà questo è vero solo in parte. Certamente l'effetto di una corrente unidirezionale di intensità costante comporta più facilmente l'accomodamento delle cellule e tessuti sottostanti, per cui aumentando il tempo di stimolazione aumenta la soglia di eccitabilità dei tessuti. Inoltre la corrente elettrica mostra la maggiore pericolosità nella fascia dei 50Hz per cui è più bassa la corrente che può provocare la fibrillazione ventricolare. Al contrario però aumenta la dissipazione di energia in forma di calore per cui è di fondamentale importanza rendere ugualmente conduttiva la superficie dell'elettrodo superficiale così da evitare l'“effetto punta” che può provocare danni cutanei con ustioni senza che il paziente se ne accorga. Al fine di evitare le ustioni cutanee la densità di corrente non deve superare il valore di $1\text{mA}/\text{cm}^2$ di elettrodo.

Infine nel caso di corrente elettrica continua non si assiste all' “effetto pelle”, per cui la corrente si distribuisce in maniera disuguale all'interno di un conduttore, e questo implica maggiori danni ai tessuti investiti.

Il meccanismo di base, come già proposto, prevede l'applicazione di una debole corrente direttamente sullo scalpo che riesce a penetrare parzialmente il cranio ed entrare nel cervello. Si tratta di un metodo non invasivo (il paziente non si rende nemmeno conto dell'effettivo passaggio di corrente, tant'è che molti studi comprendono la condizione di sham, in cui si finge di sottoporre il paziente alla dose di terapia), capace di modificare l'eccitabilità corticale fino al 40% e per una durata che perdura fino a 30-120 min dopo la stimolazione (a seconda dei parametri di stimolazione) (Nitsche & Paulus, 2001). I parametri di cui bisogna tener conto in un'applicazione di tDCS sono: la quantità di corrente

somministrata (mA), la durata della stimolazione (min) e le dimensioni e posizionamento degli elettrodi (i più comuni hanno dimensioni 5x7cm).

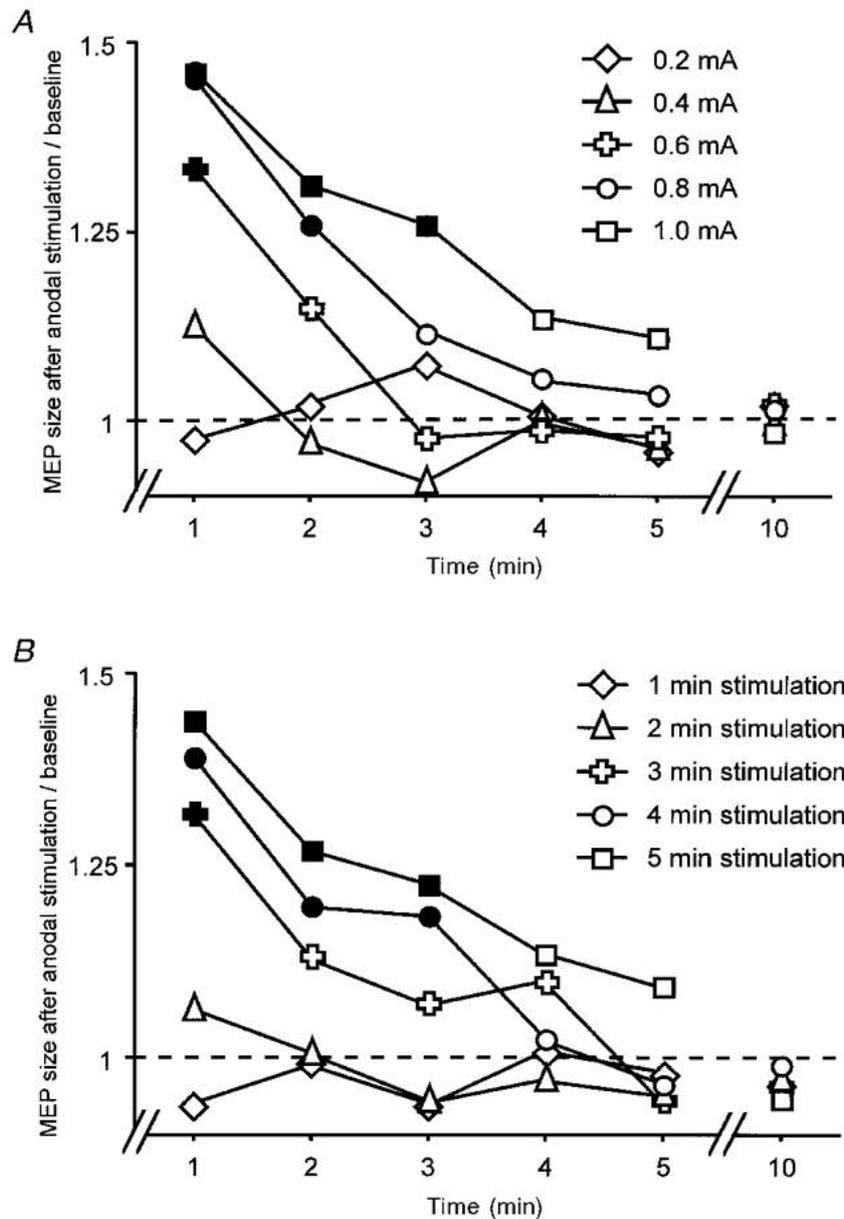


Figura 36 variazione dell'eccitabilità corticale misurata tramite MEPs al variare della corrente erogata (sinistra) e del tempo di stimolazione (destra). Grafici dello studio di Nitsche e Paulus (2000)

È di fondamentale importanza ai fini di una tecnica riabilitativa la possibilità di garantire un effetto che perduri nel tempo. Come si può osservare dalla Figura 36a, che mostra i MEPs a seguito di una stimolazione di 5 min, si registrano effetti di eccitabilità che durano almeno fino a 5 min, decrescendo in tale intervallo. Per quanto riguarda la corrente somministrata si osserva che i risultati maggiori si

hanno con 1 mA di corrente e che tali si esauriscono circa 10 min dopo la fine della stimolazione. Per quanto riguarda la durata della stimolazione (Fig. 36b) risulta evidente che l'eccitabilità e la durata degli effetti sono significativamente migliori nel caso di stimolazione di almeno 5 min, nel caso di stimolazioni minori di 3 min non si registrano risultati apprezzabili. Per indurre cambiamenti nell'eccitabilità della corteccia motoria, che durino oltre il periodo di stimolazione, è necessario applicare almeno 0,6 mA per un tempo di stimolazione di almeno 3m; per un effetto che duri oltre l'ora la corrente deve essere di almeno 1 mA e applicata per almeno 11min.

Per quanto riguarda il posizionamento degli elettrodi, la prima fase dello studio di Nitsche e Paulus (2000) su soggetti sani ha indagato l'assetto degli elettrodi più opportuno, nel senso di quello che produce MEP di maggiore ampiezza a parità di stimolazione. In particolare si registrano risultati migliori quando un elettrodo è posizionato sulla corteccia motoria e l'altro sulla fronte con aumento dei MEPs di circa il 20%. Tutti gli altri casi (Fig. 37) non si sono mostrati significativamente efficaci.

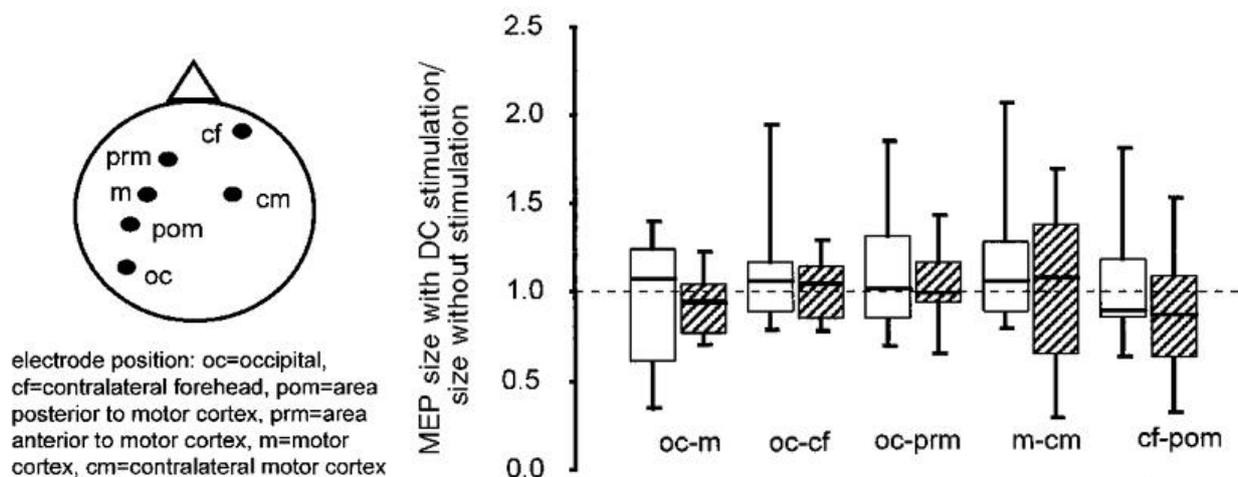


Figura 37 Diverse risposte in funzione della stimolazione applicata in regioni cerebrali differenti allo scopo di trovare il posizionamento ottimale degli elettrodi

Il set di componenti comune per la tDCS è costituito da due spugne imbevute di soluzione salina (che facilitano la conduzione del segnale elettrico), elettrodi (gomme conduttive), straps elastici isolanti, cavi e un dispositivo provvisto di batteria per l'erogazione della corrente.

Studi di modelli al computer hanno mostrato che questo tipo di stimolazione induce correnti significative nelle aree corticali superficiali e influenza l'eccitabilità neuronale senza innescare potenziali d'azione. Pone limiti in termini di focalità della somministrazione, a seconda dell'area

dell'elettrodo superficiale; per fare fronte a questo limite si usano oggi anche array di elettrodi di più piccole dimensioni ad alta definizione, in questo caso si parla di HD-tDCS. La forma e la dimensione delle spugne è pensata in modo da poter garantire una distribuzione uniforme della corrente nell'area di stimolazione, riducendo il rischio di arrossamenti cutanei o bruciore dovuti alla concentrazione di corrente. Il posizionamento degli elettrodi segue il sistema internazionale 10-20 dell'EEG. Almeno un elettrodo deve essere posizionato sullo scalpo mentre l'altro in una posizione cefalica o extracefalica (la spalla o il braccio). L'unità elettrodo-spugna può anche essere posizionata in una configurazione che prevede un elettrodo nella regione sovraorbitale e l'altro nella corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), oltre a quella mostrata in precedenza dall'esperimento di Nitsche e Paulus.

Come già scritto nel precedente capitolo la corrente seguirà un percorso che va dall'anodo (+) verso il catodo (-). La quantità di corrente che investe effettivamente un'area cerebrale dipende da una moltitudine di fattori alcuni non controllabili come la resistenza cutanea, ossea, sanguigna e del tessuto cerebrale stesso, che possono variare da soggetto a soggetto e nello stesso soggetto in momenti differenti.

La potenzialità della tDCS ha fatto sì che i campi di utilizzo fossero veramente vasti, dal trattamento di disturbi psichiatrici, a pazienti con Alzheimer, per pazienti con disordini umorali, quali la depressione e anche per l'apprendimento motorio nei pazienti post ictus, in combinazione ad altri interventi riabilitativi. L'interesse nasce appunto dalle crescenti evidenze che la somministrazione di corrente ad una specifica regione cerebrale possa indurre plasticità, promuovendo cambiamenti stabili.

L'approccio è reso affascinante dal costo contenuto, dalla portabilità e dalla semplicità di implementazione. Inoltre le stimolazioni possono ricorrere a correnti di bassa intensità, in maniera sicura, tollerabile per il paziente e possono avvenire in concomitanza con altre terapie, di tipo fisico, cognitivo o altro genere.

Sarebbe interessante personalizzare ogni applicazione a seconda del tipo di lesione che presenta il paziente, nel senso di posizione e dimensioni, poiché il tessuto cerebrale, in presenza del danno possiede proprietà diverse dal normale tessuto. In particolare pare che lo spazio della lesione sia rimpiazzato dal liquido cerebrospinale, che è significativamente più conduttivo del tessuto cerebrale, alterando quindi il flusso di corrente erogato: di fatto la lesione stessa funge da elettrodo virtuale modulando complessivamente il flusso (Datta et al., 2011).

3.4.2 Basi Neurofisiologiche

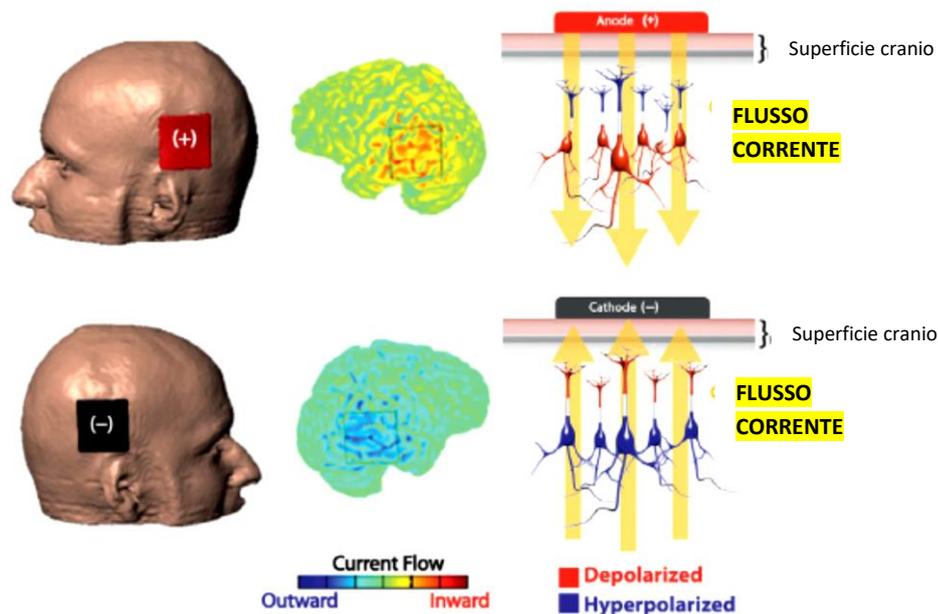


Figura 38 schema del meccanismo di depolarizzazione o polarizzazione indotto dalla corrente che attraversa lo scalpo nel caso di stimolazione anodica (sopra) o catodica (sotto)

A livello neurofisiologico per ogni mA di corrente applicata si produce nel campo elettrico di circa 0.3 V/m che, sebbene basso, riesce a modificare i potenziali di membrana dei neuroni modificando il livello di eccitabilità in risposta ad uno stimolo (input sinaptico) e il tasso di scarica del singolo neurone.

In particolare agirebbe su canali ionici voltaggio dipendenti del calcio e i recettori NMDA (N-metil-D-aspartato), canali cationici che permettono il passaggio di Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e la cui apertura richiede sia un legame con il glutammato (aminoacido, uno dei principali neurotrasmettitori eccitatori del SNC) sia una variazione del potenziale di membrana.

Nel caso di stimolazione anodica (+), il flusso di corrente attraversa le strutture, incluso lo scalpo e il cranio, prima di raggiungere le strutture corticali e sottocorticali: nei neuroni corticali piramidali posti sotto l'anodo, le regioni dendritiche apicali si iperpolarizzano, mentre le sottostanti regioni del corpo cellulare (soma) si depolarizzano. Al contrario nella stimolazione catodica il flusso di corrente attraversa prima le regioni sottocorticali e corticali, per poi attraversare l'osso e lo scalpo e raggiungere infine il catodo. Nei neuroni piramidali sottostanti il catodo si troveranno ad essere depolarizzate le regioni dendritiche apicali e iperpolarizzate quelle somatiche.

La plasticità pare essere modificata attraverso meccanismi di tipo LTP e LTD (Long Term Potentiation e Depression), ovvero processi in cui l'attività in una sinapsi induce cambiamenti

duraturi nella qualità o quantità di connessioni sinaptiche. Fondamentalmente sono l'effetto di fenomeni di adattamento della sinapsi. La plasticità correlata al potenziamento a lungo termine si traduce in un rafforzamento della sinapsi dovuto alla sincrona attivazione della cellula presinaptica e postsinaptica.

La riabilitazione basata sulla tDCS muove dall'ipotesi dello sbilanciamento interemisferico, a tal fine si mettono in pratica tre possibili protocolli, come anticipato nel capitolo precedente:

- 1) aumentare l'eccitabilità corticale di M1 ipsilesionale con stimolazione anodica, con il catodo posizionato nella regione sovraorbitale controlesionale;
- 2) diminuire l'attività di M1 controlesionale con stimolazione catodica
- 3) stimolare entrambi gli emisferi con l'anodo su M1 ipsilesionale e il catodo sulla controlaterale.

Finora non sono stati osservati particolari controindicazioni derivanti dall'uso della tDCS, ma le conoscenze riguardo ai limiti di dosaggio e ripetizione sono ancora limitate e richiedono ulteriori indagini (Nitsche et al., 2008). Attualmente si evita di applicare questa tecnica a soggetti con dispositivi cerebrali impiantati, o con passato di epilessia, o lo stato di gravidanza.

3.4.3 Applicazioni ed Effetti

3.4.3.1 Stimolazione Anodica dell'Emisfero Lesionato

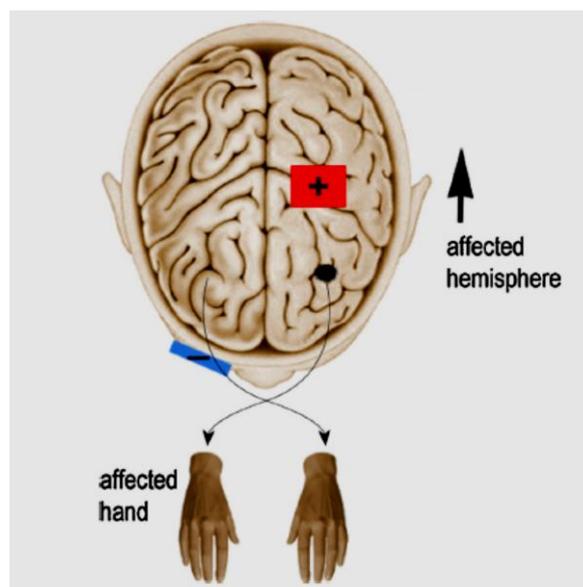


Figura 39 stimolazione anodica: Anodo in posizione encefalica nell'emisfero lesionato, catodo in posizione sovraorbitale. L'effetto è l'innalzamento dell'attività dei neuroni sotto l'anodo.

I parametri di stimolazione tipici per il primo caso d'esame sono 1mA per 20min, 0,5mA per 15min, 2mA per 20min.

Diversi studi, che in totale comprendono 36 pazienti di età media $61,58 \pm 12,92$ anni, hanno riportato gli effetti positivi della tDCS anodica per il recupero della disabilità motoria dell'arto superiore (Hummel et al. 2005,2006; Kim et al. 2009; Madhavan et al. 2011) con rilevanza statistica significativa, dal momento che riportano eziologia dell'ictus (prevalentemente ischemico), periodo dall'insorgenza ($4,56 \pm 2,6$ anni), età media dei pazienti, posizione dell'infarto (corticale o sottocorticale). In particolare la stimolazione prevedeva 1mA per 20min ed uno studio 0,5 mA per 15 min, in un'unica sessione di stimolazione.

Lo studio di Kim e colleghi mostra risultati duraturi anche 60 min dopo la stimolazione. I risultati in termini di efficienza sono variabili tra il 19% di miglioramento e il 67% anche per differenze nei test effettuati, comunque in media si stima un miglioramento del 25% rispetto alla prestazione di base. Lo studio su 50 pazienti di Rossi e colleghi (2013) mette invece in evidenza un effetto non significativamente negativo (ovvero non si registrano miglioramenti significativi, piuttosto una situazione stazionaria che non vede un decremento delle prestazioni rispetto alla situazione precedente la stimolazione), i parametri di questo studio erano di 2mA per 20min per 5 sessioni su pazienti di età media $68,2 \pm 13,9$ anni, stimolati il giorno successivo all'ictus, di natura ischemica, sia corticale che sottocorticale.

Questo sembra evidenziare che il periodo migliore per ottenere effetti positivi da questo tipo di stimolazione sia già all'interno della fase cronica. Non è ancora chiaro che effetti abbia se applicata nella fase subacuta, né per quanto durino i vantaggi derivanti dall'applicazione per diversi giorni accompagnata a training motorio, ed infine neppure se produce effetti positivi anche nell'ictus emorragico.

3.4.3.2 Stimolazione Catodica dell'Emisfero Controlesionale

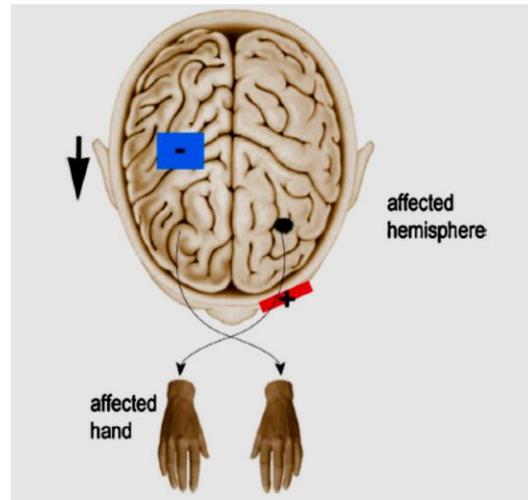


Figura 40 stimolazione catodica: catodo in posizione encefalica a inibire l'attività della corteccia non lesionata, e anodo in posizione sovraorbitale.

Prendendo in considerazione due studi che coinvolgono complessivamente 102 pazienti, di età media $48,85 \pm 12,06$ anni, in fase cronica, di ictus sia ischemico sia emorragico, si riportano gli effetti della stimolazione catodica sull'emisfero controlesionale confrontati alla condizione placebo. L'anodo veniva posizionato nella regione sovraorbitale controlaterale a quella stimolata o sulla spalla. Lo studio di Zimmermann e colleghi ha applicato 1mA di corrente per 20 min, in una singola sessione di stimolazione e una di sham. L'altro studio invece ha visto l'applicazione di 1,2 mA di corrente per 20 min in un periodo di tempo di 4 settimane per un totale di 20 sessioni di stimolazione. (Wu et al., 2013). Entrambi gli studi hanno riportato effetti positivi della stimolazione catodica con rilevanza statistica; per entrambi sono state effettuate indagini di follow-up o il giorno seguente la stimolazione (Zimmermann et al.) o 4 settimane dopo il termine del periodo di stimolazione (Wu et al.). In particolare questo secondo studio mostra un mantenimento a lungo termine dei risultati ottenuti. L'efficacia della terapia varia dal 15 al 58% nella direzione di un miglioramento della funzionalità motoria della mano affetta, mentre in media si stima un 45% in più della funzionalità di base prima della terapia. Altri studi hanno preso in esame il confronto tra l'efficacia funzionale dei due trattamenti e i risultati mediamente mettono in luce quanto già deducibile dai casi riportati, ovvero che, per il trattamento dei pazienti cronici, la tDCS catodica rispetto all'anodica, avrebbe effetti maggiori, nonostante i miglioramenti sussistano comunque in entrambi i casi.

3.4.3.3 Stimolazione Biemisferica

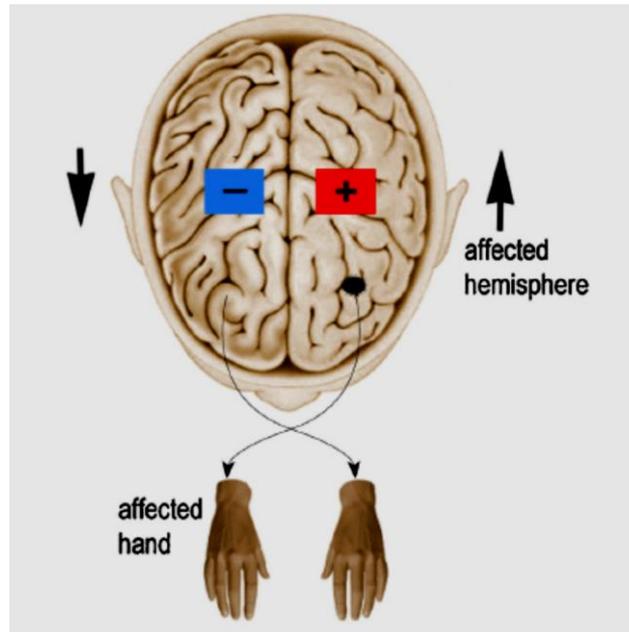


Figura 41 stimolazione biemisferica: l'anodo ad eccitare la corteccia lesionata e il catodo a inibire la corteccia controlaterale

Verrà ora analizzato il terzo possibile approccio, definito come stimolazione bilaterale, che prevede entrambi gli elettrodi in posizioni corticali, il catodo su M1 controlaterale e l'anodo su M1 ipsilaterale. Sei studi che coinvolgono un totale di 85 pazienti hanno analizzato l'efficacia di questo protocollo a confronto con la stimolazione placebo, o con gli altri due tipi di stimolazione. In 4 studi è stata applicata 1mA di corrente per 20/30min mentre nei restanti due casi 2mA per 40min e 1,5mA per 15 min.

Tra questi gli studi di Bolognini e colleghi (2011) hanno abbinato la stimolazione alla terapia CIMT, mentre quello di Lefebvre e colleghi al training motorio (2012).

Al gruppo di pazienti appartengono anche pazienti in fase acuta e subacuta, oltre che cronici, il che pone un limite in termini di interpretazione dei risultati per quanto riguarda la giusta finestra di tempo in cui eventualmente inserire la stimolazione. La stimolazione biemisferica ha mostrato miglioramenti rispetto alla condizione di non stimolazione ed effetti duraturi oltre i 6 giorni e fino alle 4 settimane dal termine del periodo di stimolazione.

Dal confronto con le altre due modalità di stimolazione emerge una maggior efficacia della stimolazione di entrambi gli emisferi nel recupero della disabilità della mano, anche se non in maniera eclatante.

Alla luce dei risultati ottenuti sembrerebbe che 1mA sia il dosaggio in corrente più impiegato ed anche quello che rispetto agli altri mostra effetti maggiori. Al momento pare che i risultati migliori si ottengano nella fase cronica dell'ictus mentre nelle fasi precedenti risultano meno importanti.

n° paz.	età media (anni)	fase post-ictus (mesi)	tipologia	disabilità	stimolazione	confronto	risultati	follow-up	riferimento
20	58,8±13,8	35,4±22,4	ischemico	UL, moderata	1mA; 30min; 5 sessioni	sham	(FM): 15 % vs 3%	16% vs 3%	Lindenberg et al., 2010
14	46,7±13,6	35,2±25,5	ischemico e emorragico	UL, moderata	2mA; 40min; 10 sessioni	sham	(FM): 25% vs 7% (JTHF): 33% vs 3% (MEP ipsi): 21% vs -9%	(FM):31% vs 4% (JTHF):29% vs 9% (4 settimane)	Bolognini et al., 2011
10	60,8±14,1	8,3±5,5	ischemico	UL, moderata	1mA; 20min; 1 sessione	sham; anodica; catodica	(JTHF):sham: 15% vs 1% anod: 11% catod: 8%	\	Mahmoudi et al., 2011
9	53,5±20,7	28,3±10,4 (giorni)	ischemico e emorragico	\	1,5mA; 15 min; 1 sessione	sham; anodica; catodica	pressione:sham: -7 vs 0 % anod: 0% catod: 13%	\	Fusco et al., 2013
19	61 ± 9	2,6±1,5 (anni)	ischemico e emorragico	UL, moderata	1mA; 30min; 1 sessione	sham	pressione: -1% vs -4%	0% vs 5%	Lefebvre et al., 2013
13	66	\	\	UL, moderata	1mA; 20min; 1 sessione	sham; anodica; catodica	tempo reazione:sham: 2% vs -7% anod:6% catod: 0%	\	O'Shea et al., 2013

Tabella 4 effetto della tDCS biemisferica in vari esperimenti riguardanti il recupero dell'arto superiore (Upper Limb - UL). scale valutative impiegate: FM (Fugl Mayer); JTHF (Jebsen Test of Hand Function) valuta il tempo necessario all'implementazione di una serie di task catalogabili nel repertorio delle ADL svolti con una sola mano.

Dall'osservazione della Tabella 5 si evince certamente un miglioramento a seguito della stimolazione biemisferica in confronto alla sham in diverse scale valutative, dalla Fugl Mayer alla Jebsen, ed anche nello sviluppo della forza di pressione. Inoltre a queste performance migliorate corrisponde un innalzamento dell'attività della corteccia lesionata come mostra lo studio di Bolognini e colleghi (2011), nella misura della variazione dei MEPs. Tutti gli studi che hanno effettuato test di follow-up mostrano un mantenimento nel tempo di tali risultati.

Gli studi di Shea e colleghi (2013) e Fusco e colleghi (2013), in cui vengono confrontati direttamente i tre possibili montaggi, mostrano risultati opposti a quelli degli altri esperimenti, arrivando alla conclusione che la stimolazione biemisferica non sia affatto superiore alle altre due tipologie sia in pazienti cronici che subacuti. Questo è imputabile anche alla variabilità dell'efficacia della tDCS come tecnica di neurostimolazione, intrinsecamente molto variabile da soggetto a soggetto. E perciò è possibile che vi siano risultati non in linea con le aspettative, specialmente quando si analizzano campioni di popolazione ristretti: nello studio di Fusco e colleghi, ad esempio, 9 pazienti sono stati divisi su 3 gruppi, perciò le conclusioni sono fatte su risultati riportati da 3 soggetti per ciascuna stimolazione, tali numeri non possono considerarsi significativi.

3.4.3.4 La tDCS nel trattamento dell'Afasia

Per quanto riguarda il trattamento dell'afasia la ricerca si è orientata nella direzione di comprendere quale approccio possa essere più benefico per i pazienti in termini di mantenimento dei risultati nel tempo e di capacità migliorate. (Datta et al., 2011; Shah-Basak et al., 2015). In generale le ipotesi fatte per spiegare i riadattamenti cerebrali nei pazienti afasici e che avevano portato a diversi protocolli riabilitativi in TMS, valgono anche per la tDCS, suggerendo pertanto una stimolazione anodica dell'emisfero sinistro al fine di aumentare le attivazioni delle regioni perilesionali, una stimolazione catodica delle regioni omologhe a quelle danneggiate nell'emisfero destro, o una stimolazione bilaterale per ripristinare il bilanciamento interemisferico. Lo studio di Shah-Basak e colleghi, allo scopo di esplorare quale montaggio di stimolazione anodica fornisse risultati più duraturi a confronto con la condizione di sham, ha sottoposto i soggetti a 4 possibili diversi montaggi degli elettrodi (in cui l'elettrodo attivo era posto appena sopra il giro frontale inferiore destro o sinistro e l'altro sulla spalla) identificandone almeno uno che portasse effetti migliori, in un secondo momento divide i soggetti in due gruppi di cui uno sottoposto al trattamento identificato come ideale, e l'altro sottoposto a sham per lo stesso periodo di tempo di 10 giorni, con sedute di tDCS a 2mA per 20min ciascuna.

I risultati verificano l'efficacia del trattamento in confronto alla condizione placebo, ma mostrano anche una disomogeneità di pattern di stimolazione ideali, a significare che il giusto trattamento è fortemente variabile da soggetto a soggetto rendendo difficile definire una linea di intervento standardizzata. I risultati migliori, in media, sono stati ottenuti con la stimolazione catodica sull'emisfero sinistro, come si osserva dalla Figura 42.

La valutazione degli esiti sperimentali è stata effettuata attraverso il WAB (Western Aphasia Battery), uno strumento per valutare le funzionalità linguistiche in soggetti afasici, permettendo di stimare la presenza, il grado ed il tipo di afasia. Può inoltre misurare i cambiamenti rispetto a performance precedenti in determinati test linguistici e in questo modo apprezzare cambiamenti nel tempo. Assegnando valori alle performance linguistiche (articolazione spontanea di discorsi, comprensione all'ascolto, ripetizione di parole, naming, fluenza ed altri aspetti) si va a costituire un punteggio che descrive il quadro linguistico del paziente afasico.

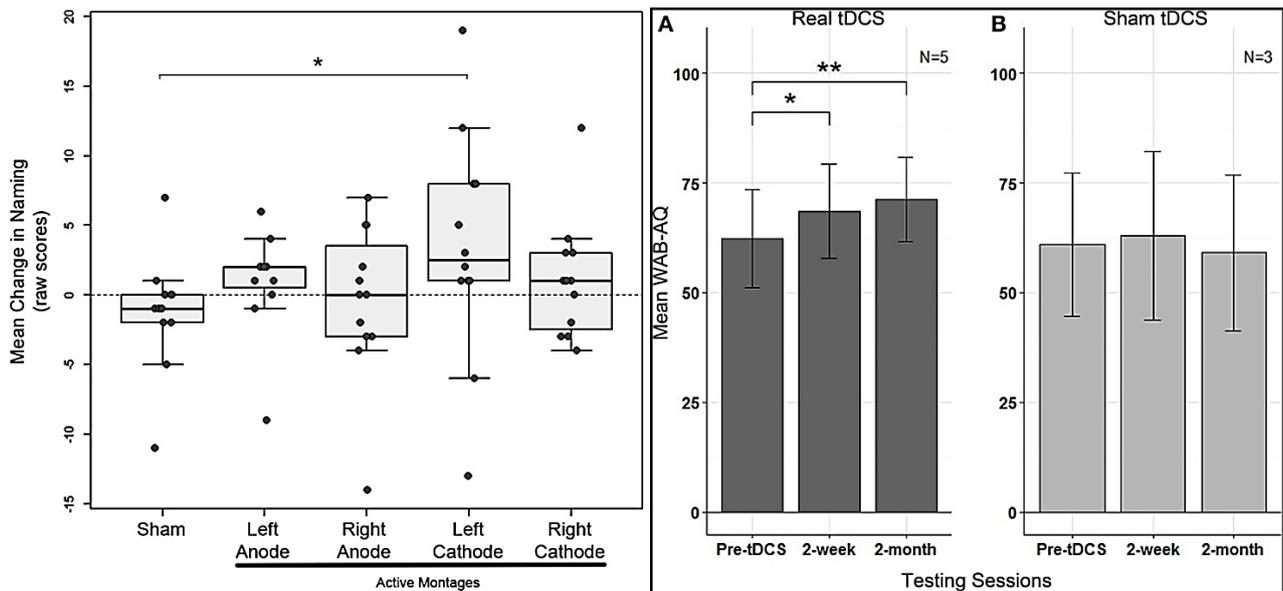


Figura 42 sinistra: variazioni medie nelle performance di un test di Naming in funzione di 4 possibili montaggi degli elettrodi a confronto con la condizione di sham. Destra: WAB medio delle performance linguistiche prima del trattamento e nei follow-up a due settimane e due mesi. Si osserva una condizione sostanzialmente stabile in caso di sham, e un miglioramento crescente a seguito della stimolazione preferita.

In un secondo momento si è osservato grazie a tecniche di neuroimaging che vi era una relazione tra area lesa e montaggio a cui il paziente rispondeva meglio. In particolare i soggetti che rispondono bene alla stimolazione anodica dell'emisfero sinistro hanno lesioni limitate alle regioni frontali mentre alle stimolazioni catodiche è associata una lesione più estesa nelle regioni fronto-temporali.

3.4.3.5 tCDS nel Trattamento della Disfagia

In ultimo si accenna, per completare il discorso, al trattamento della disfagia. Nel primo studio su pazienti, di Kumar e colleghi (2012), 14 pazienti sono stati trattati o con tCDS anodica nell'emisfero non lesionato, o con stimolazione sham, entrambi i trattamenti sono stati accompagnati da manovre di riabilitazione della deglutizione standard. I risultati positivi hanno verificato che interventi che aumentano gli input corticali e il controllo sensorimotorio del centro della deglutizione del tronco possono essere benefici per la riabilitazione.

Hamdy e colleghi (2009) hanno condotto anche studi di tDCS (anodica nell'emisfero controlesionale, 10 min, 1,5 mA) che vanno a confermare quanto già supposto, ovvero che ai fini della riabilitazione della disfagia la compensazione dell'emisfero sano rivesta un ruolo chiave.

D'altro canto altri studi hanno applicato protocolli tradizionali (anodica nell'emisfero malato o catodica nell'emisfero controlesionale) mostrando comunque miglioramenti nelle prestazioni dei

soggetti (Yang et al., 2012; Shigematsu et al., 2013). Pertanto è necessario, vista la carenza di studi a riguardo, ampliare le indagini nell'una e nell'altra direzione per comprendere quale strategia sia meglio seguire e perché.

3.6 Terapie Robot-Assisted

A 5 anni dall'ictus il 25% dei pazienti con disabilità iniziale nell'arto superiore mostra ancora una funzionalità motoria compromessa dell'arto affetto, questo a causa probabilmente della complessità dei movimenti richiesti all'arto superiore. Aumentando la frequenza e l'intensità della terapia riabilitativa si riescono a migliorare determinati aspetti, ma le tradizionali terapie mostrano comunque un limite nei risultati raggiungibili. La terapia assistita da robot può essere considerata un valido strumento in aggiunta alla terapia convenzionale. Negli ultimi anni si è visto un interesse crescente per questo tipo di terapie che coinvolgono allenamenti unilaterali e bilaterali del braccio e/o dell'avambraccio. Esse incoraggiano un'elevata frequenza di allenamento, anche a supervisione ridotta, in un ambiente che stimola e motiva il soggetto. In generale questi dispositivi robotici si basano sui principi della terapia convenzionale.

I dubbi riguardo le terapie robot-assisted sono principalmente dovuti al fatto che nonostante promuovano un certo grado di recupero a livello di abilità motorie, ad oggi non sembrano contribuire in maniera significativa all'incremento delle ADL, e quindi di un recupero funzionale che abbia riscontri nella vita quotidiana del soggetto (Kwakkel et al., 2008; Sivan et al., 2011). Alla luce di tali risultati non si esclude l'utilità di queste terapie, ma si suggerisce piuttosto un numero maggiore di trials.

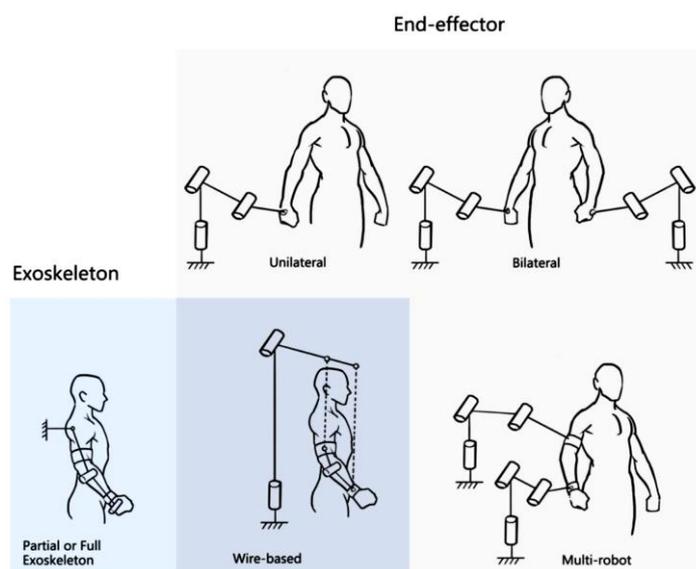


Figura 43 tipologie di Robot: end effectors, Esoscheletri e Multi robot

Come anticipato nel secondo capitolo, i robot per uso riabilitativo si classificano in end-effectors e esoscheletri.

I primi interagiscono con il paziente attraverso un unico accessorio distale posizionato sulla mano del soggetto, il che significa che i raccordi dell'end-effector non sono attaccati all'arto del paziente. Sono dispositivi semplici che possono essere adattati alla taglia e alle forme del paziente.

Gli esoscheletri invece abbracciano l'arto del soggetto in strutture bioniche per controllarne il movimento.

La semplicità degli end-effectors è accompagnata da una serie di aspetti negativi come la difficoltà di controllare esattamente il movimento della singola articolazione per certe rotazioni, con il rischio di causare danni ulteriori, in particolare nei robot 3D. Tra questi dispositivi si differenziano infatti quelli che implementano un allenamento in due dimensioni (come la MIT-MANUS e Braccio di Ferro, ROCKER, Self-Controlled Master-Slave Robot), o in tre (Mirror Image Movement Enhancer, Bilateral Upper Limb Trainer), oppure multi robot, che permettono di completare il movimento delle articolazioni in tempi diversi o allo stesso istante.

Per quanto riguarda gli esoscheletri portano il vantaggio di un maggiore controllo sui movimenti dell'articolazione e sono strutture meno ingombranti a parità di terapie implementata, ma hanno lo svantaggio che gli assi articolari del paziente devono essere noti a priori.

Infine alcuni robot sono stati progettati per svolgere un allenamento bimanuale in cui l'arto affetto è assistito dal robot nell'imitazione del movimento dell'arto sano (Bi-Manu-Track, Driver SEAT). È noto infatti che l'attivazione dell'emisfero danneggiato può essere promossa attraverso l'attivazione di quello non danneggiato durante movimenti simultanei dei due arti. Questa tesi necessita di approfonditi studi al fine di concludere se effettivamente sussiste questa relazione tra miglioramento del paziente e allenamento bilaterale.

Si offrirà ora una panoramica sugli end-effectors e se ne mostreranno caratteristiche meccaniche, pregi, difetti e efficacia mostrata.



Figura 44 rocker (APBT)

I robot a struttura planare 2D possono muovere unicamente su piani, col vantaggio di poter ignorare il fattore gravità e garantire una sicurezza maggiore rispetto alle strutture 3D. Il limite fondamentale è la limitatezza nel di range del movimento e nei protocolli riabilitativi implementabili.

Tra questi dispositivi si evidenziano il Rocker (APBT) e il Self-Controlled Master Slave Robot.

Il primo è un dispositivo finalizzato al training bilaterale attivo e passivo (Active Passive Bilateral Training, APBT), possiede due alberi posti su un tavolo che accoppiano due manipolatori che permettono movimenti sincroni o asincroni (fino a uno sfasamento di 60°) per la flessione/estensione del polso in un piano orizzontale. La possibilità di un allenamento attivo, oltre che passivo, è un vantaggio rispetto a tecnologie precedenti simili, perché si mostra vantaggioso per i nervi e per il recupero della coordinazione.

Sono stati condotti 3 trials per osservare l'efficacia di questo dispositivo tutti riportanti risultati positivi dal punto di vista delle performance e dell'eccitabilità corticale e migliori rispetto all'allenamento tradizionale applicato singolarmente; nonostante ciò il numero di pazienti trattato è limitato ed il dosaggio della terapia disomogeneo nei 3 casi. Non si hanno pertanto, ad oggi, dati forti a sostegno del dispositivo, ma studi ulteriori sarebbero auspicabili nell'ottica di avere un'immagine più completa.

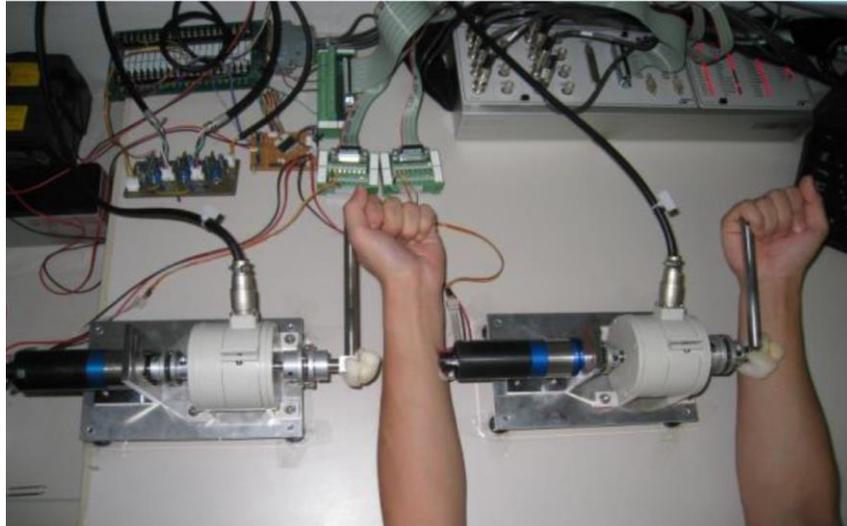


Figura 45 Self-Controlled Master-Slave Robot

Il secondo dispositivo consiste in due terminali identici per la flessione/estensione dell'articolazione del gomito, ai due terminali sono collegate, attraverso due motori identici, due manopole regolabili. Sono presenti due trasduttori per i momenti e un calibratore di forza allo scopo di misurare il momento sull'articolazione. Lo stato di funzionamento dei motori è controllato dalle forze esercitate dalle mani su ciascun terminale. Il motore che risente della forza maggiore è in uno stato di generazione e funziona come robot "master", mentre l'altro funziona in stato elettromotore e funge da "slave". Esistono tre possibili modalità di impiego: passive-driven, active-assisted e active-resisted. Nella prima l'arto paretico è passivamente guidato nel movimento dall'arto sano, nella seconda l'arto menomato è assistito nel completare il movimento dal controlaterale, mentre nell'ultima l'arto sano si pone in resistenza nei movimenti di quello malato.



Figura 46 MIME

I robot a struttura spaziale 3D, offrono la possibilità di implementare il movimento nello spazio tridimensionale, il che costituisce un vantaggio, ma diviene anche possibile causa di infortuni. Esempi di questo tipo di robot sono il Mirror Image Movement Enhancer (MIME) e l'ARCMIME phase I. Il primo robot, a 6 gradi di libertà, permette di esercitare sia terapia unilaterale che bilaterale, attraverso due stecche spesse una legata all'avambraccio dell'arto paretico e l'altra a quello del controlaterale: legato alla prima è presente un trasduttore di forza/momento, al secondo un digitalizzatore.

A seconda dell'orientamento con cui viene posizionato il braccio si possono implementare un gran numero di movimenti, sono possibili inoltre 4 modalità di impiego: passiva, attiva-assistita dal robot, attiva-costrittiva con il robot che esercita resistenza al movimento, ed infine bimanuale, in cui attraverso la codifica digitalizzata della posizione dell'arto sano il robot legato all'arto malato consente di imitarne il movimento. Il limite di questa tecnologia è quello di codificare solo per determinate direzioni di forza, pertanto se il paziente non è in grado di esercitare la forza nella giusta direzione il braccio resta stazionario.

Sono stati condotti diversi studi al fine di valutarne efficacia e possibilità di impiego, per un totale di 137 pazienti. In un primo studio pilota (Lum et al.,1999) si è osservata la superiorità nei risultati ottenuti dall'impiego del dispositivo in sessioni da 1 ora nell'arco di 2 mesi rispetto ad una terapia neuroriabilitativa tradizionale accompagnata da 5 min di robot training. Lo stesso gruppo di studio ha poi osservato la qualità dei miglioramenti secondo varie scale di valutazione constatando che ai progressi nelle singole performance non era associata alcuna variazione dal punto di vista dell'indipendenza funzionale, né nelle ADL. Nel terzo trial condotto dal gruppo si valuta la durata dei risultati dopo un periodo di 6 mesi, oltre al confronto con un gruppo di controllo a cui viene somministrata una terapia tradizionale, mettendo in luce che risultati immediati positivi non erano mantenuti nel tempo.

L'evoluzione è l'ARCMIME che consente rotazioni attorno all'asse del braccio, ma movimenti unicamente planari, non propriamente 3D. È il primo dispositivo commerciale utilizzabile sia a casa che in ospedale. Finora è stato condotto un singolo trials su un numero esiguo di pazienti al fine di confrontare tale dispositivo con il MIME, i risultati ottenuti sono confrontabili, pertanto questo lascia supporre che si possa sostituire questa tecnologia con la precedente, ma è necessario procedere nella ricerca per ottenere risultati apprezzabili e concreti.

Il Bilateral Upper-Limb Trainer (o BUiLT) è stato sviluppato per consentire un allenamento bimanuale simmetrico (specchio) ed incorpora realtà virtuali per rendere l'allenamento più

motivazionale. Il dispositivo è costituito da un supporto per l'avambraccio e una sorta di joystick con cui il paziente interagisce con la realtà virtuale. L'altezza, l'inclinazione e la resistenza sono parametri impostabili. Sono stati condotti solamente due trials entrambi riportanti risultati positivi, ma alcuni soggetti hanno riportato dolori alla spalla dopo l'allenamento e non sono stati eseguiti test di follow-up, pertanto è difficile trarre conclusioni al riguardo.



Figura 47 Driver's SEAT

Esistono poi robot a struttura speciale, progettate appositamente per un certo tipo di protocollo di utilizzo. Il Driver's SEAT (Simulation Environment for Arm Therapy) è stato ideato per provvedere un allenamento stimolante, in cui il paziente utilizza un volante regolabile per simulare la guida in un ambiente che ricrea strade realistiche. Sono presenti sensori per estrarre informazioni di forza, posizione e performance ed un servomotore per fornire assistenza e momenti resistivi al paziente.

Vi sono 3 modalità di funzionamento: attiva, passiva e normale o bilaterale. Nella prima il paziente dirige il volante con l'arto paretico, nella modalità passiva lo fa con l'arto sano, mentre quello leso subisce movimenti forniti dal servomotore. Nell'ultima modalità il paziente utilizza in maniera autonoma entrambi gli arti. La caratteristica più innovativa di questa tecnologia è proprio quella di motivare il paziente ad allenarsi in un ambiente di "gioco", ma dal punto di vista dell'allenamento in sé presenta lo svantaggio di fornire un allenamento ad un solo grado di libertà in maniera tale da non consentire un training adeguato e controllato delle varie articolazioni del braccio. Inoltre i pochi studi condotti non hanno mostrato miglioramenti particolarmente significativi con prevalenza per quanto riguarda l'allenamento bimanuale. Nonostante ciò non si sono osservate variazioni nel tasso di errore

con l'arto partico a seguito della terapia sia che essa fosse unilaterale sia che fosse bilaterale e inoltre sembra che nell'allenamento bilaterale il braccio sano esegua la maggior parte del lavoro e quello malato non sia sufficientemente stimolato a migliorare.

Negli ultimi anni hanno iniziato ad essere diffusi una serie di dispositivi ad uso commerciale, utilizzabili dal paziente direttamente a casa, senza necessità di intervento del terapeuta. Tra questi si ricordano il BATRAC, il Bi-Manu-Track-System e le successive evoluzioni di quest'ultimo.

Il primo fornisce un allenamento bilaterale grazie a due manopole posizionate su una pista senza attrito ed eventualmente allacciate alle mani del paziente, per garantire una presa solida e ovviare alla carenza di forza del soggetto. L'allenamento può essere simmetrico/specchio o alternato. I primi dispositivi si focalizzavano sulle articolazioni di gomito e spalla, mentre per garantire miglioramenti funzionali sono stati poi sviluppati robot per la flessione-estensione del polso. I risultati ottenuti sono disomogenei, in generale si osservano miglioramenti, anche se alcuni test non hanno riportato risultati confrontabili negli stessi test (Whitall et al., 2000; Richards et al., 2008). Di maggior rilevanza è il fatto che comunque i vari studi hanno evidenziato un mantenimento nel tempo dei progressi.

Il Bi-Manu-Track system fornisce un allenamento di prono-supinazione dell'avambraccio e di flessione-estensione del polso, in maniera unilaterale o bilaterale, secondo le modalità attivo-attivo, attivo-passivo, passivo-passivo. Hesse e colleghi (2003; 2004) ne hanno rilevato l'efficacia nella riduzione della spasticità e nel miglioramento del controllo motorio, con risultati che non si sono mantenuti a tre mesi dal trattamento. La tecnica ha mostrato risultati migliori rispetto all'elettrostimolazione, mentre altri studi l'hanno impiegata in abbinamento a vari protocolli di tDCS mostrando miglioramenti non duraturi. In generale come nelle altre tecniche osservate fino a questo punto non si apprezzano miglioramenti nell'indipendenza funzionale.

Il Reha-Slide consiste in una piattaforma inclinabile con due piste parallele e due manopole connesse da un'asta che si può muovere per governare la flessione-estensione del gomito e del polso, o l'abduzione della spalla, è presente un elemento di gomma per regolare l'attrito e quindi la forza resistiva ed è possibile l'inserimento sull'asta di un mouse per attività interattive o di biofeedback. L'impiego di tale terapia ha mostrato risultati positivi nel breve periodo, ma non nel lungo e in questo senso si è mostrata inferiore all'elettrostimolazione (Hesse et al., 2008). La tecnica potrebbe essere promettente, ma studi ulteriori sono necessari.



Figura 48 EXO-UL7

Per quanto riguarda gli esoscheletri si presenta immediatamente il grosso limite del costo in quanto, fornendo un'alta indossabilità, si rende necessario differenziarli morfologicamente a seconda che debbano essere impiegati per il braccio destro o sinistro e a seconda della taglia del paziente. L'EXO-UL7 consiste in due robot a sette gradi di libertà per l'arto superiore permettendo i movimenti di ab-adduzione, flessione-estensione e intra-extra rotazione della spalla, flessione-estensione del gomito, pronosupinazione e flessione-estensione del polso e deviazione radio-ulnare. Sono inoltre presenti 4 sensori di forza/momento nel braccio, avambraccio, mano e all'estremità di ogni robot. Il soggetto può controllare oggetti virtuali sul PC attraverso interfaccia aptica, ovvero che permette di manovrare il robot e ricevere feedback tattili. È consentito allenamento unilaterale e bilaterale.

Per concludere, ad oggi non sembra che i risultati mostrati giustifichino il costo di produzione, in quanto terapie più tradizionali o meno costose forniscono risultati simili o migliori, in particolar modo dal punto di vista del mantenimento nel tempo e della versatilità di esiti (cinetica, dinamica del movimento, recupero funzionale e delle ADL). Resta comunque una strada che può essere percorsa, nell'ottica di una possibile riduzione futura dei costi, al fine di favorire una terapia più stimolante, interattiva e soprattutto domestica. A questo scopo si rendono necessari ulteriori indagini a supporto dei risultati.

A livello nazionale è in corso un interessante progetto coordinato dall'istituto di BioRobotica della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa con partner l'Unità di Neuroriabilitazione dell'Azienda

Ospedaliero-Universitaria di Pisa, l'Istituto di Neuroscienze del CNR Pisano e l'Ausl Toscana Nord Ovest, avviato nel 2016 e che proseguirà fino alla primavera 2018, denominato RONDA (RObotica indossabile personalizzata per la riabilitazioNe motoria Dell'arto superiore per i pAzienti neurologici). Tale progetto si prefigge lo scopo di fornire, per la prima volta a livello nazionale, una vera e propria palestra provvista di robot indossabili per la riabilitazione della mobilità e della spasticità delle articolazioni di spalla e gomito, dispositivi per la riabilitazione di polso e mano, interfacce uomo-macchina a scopo riabilitativo con cui il paziente controlla protesi indossabili, ed infine strumenti di realtà virtuale per offrire un approccio misurato alle capacità del soggetto e stimolante. Il costo del progetto è stato di circa 1 milione e 700 mila euro di cui un milione proveniente dalla regione Toscana.

CAPITOLO 4: Prospettive Future e Conclusioni.

Al termine dell'analisi effettuata si riportano alcune personali osservazioni conclusive riguardo i principali vantaggi e svantaggi e campi applicativi di ciascuna tecnica.

Gli approcci riabilitativi che utilizzano in qualche loro parte la strumentazione biomedica si mostrano dei validi alleati alle tradizionali tecniche di fisioterapia o trattamento contribuendo, nella maggior parte dei casi, ad innalzare l'effetto prodotto dall'applicazione del singolo trattamento convenzionale.

Il panorama di terapie utilizzabili è ampio e per ogni disabilità non è unica la terapia proposta. I risultati sperimentali inoltre sono spesso difficilmente confrontabili perché non tutti gli studi indagano i vari aspetti con la stessa finalità, vi sono studi che si concentrano sul luogo della lesione piuttosto che sulla tipologia di ictus, piuttosto che classificare i pazienti in base al periodo dall'ictus. Proprio a causa dell'incertezza introdotta da questi risultati disomogenei, diversi studi stanno ora cercando di fare chiarezza su quale approccio sia più congeniale per il paziente per offrire il massimo recupero possibile. Diversi algoritmi e modelli biofisici vengono ad oggi sviluppati al fine di interpretare le dinamiche dei cambiamenti cerebrali a seguito dell'evento ischemico così da comprendere quando inserirsi con una terapia e con quale trattamento.

Ogni paziente costituisce un caso a se stante perciò è sempre molto difficile generalizzare i risultati, in ogni caso avere modelli che illustrano quali possibili cambiamenti avvengono, e in quale momento, permetterebbe di calibrare la terapia magari confrontando il quadro atteso con evidenze derivanti dall'imaging funzionale o morfologico.

Bisogna inoltre riconoscere l'importanza della non invasività di una terapia, sia in termini di fastidio fisico subito dal paziente sia di stress e scomodità implicate. Sarebbe auspicabile poter consentire una rapida dimissione del paziente dal reparto ospedaliero e l'avvio di un programma riabilitativo possibilmente svolgibile anche a casa, con la minima richiesta di trasportare il paziente in luoghi appositi per la terapia, sedute di allenamento che forniscano risultati evidenti, in un lasso di tempo non troppo lungo e che perdurino nel tempo.

In questo senso le terapie robotizzate potrebbero favorire a livello ospedaliero un primo supporto alla terapia che si potrebbe svolgere senza l'ausilio di personale costantemente presente per ogni singolo paziente, in una modalità che può essere resa stimolata e interattiva per quest'ultimo. Come emerso da questo lavoro però tale terapia si ritiene possa essere inserita limitatamente nelle strutture ospedaliere che potrebbero permettersi il costo di acquisto e gestione di questi macchinari, ma in ogni

caso questa terapia da sola non risulta sufficiente, ad oggi, a favorire il recupero funzionale, elemento fondamentale per la riabilitazione nel primo periodo.

L'elettrostimolazione nella forma della fES potrebbe essere suggerita in quest'ottica con lo sviluppo di dispositivi poco ingombranti a bassa o ridotta invasività ed indossabili grazie allo sviluppo dell'elettronica associata in termini di miniaturizzazione ed efficienza. In particolare questa tecnica potrebbe permettere un'assistenza continua del paziente nello svolgimento della sua normale vita quotidiana, favorendo il recupero non solo grazie alla terapia erogata, ma anche grazie agli stimoli favorevoli a cui il soggetto si troverebbe sottoposto ed invogliato in un ambiente ricco e sociale.

Il maggior vantaggio, secondo parere personale, è offerto dalle stimolazioni cerebrali in quanto consentono un'ampia versatilità di impiego variando i parametri e i punti di stimolazione, ed anche la possibilità di essere integrate all'interno di altre terapie, sia più tradizionali sia più innovative, quali realtà virtuali e simili.

A livello nazionale la tDCS tra le due metodiche è quella che ha più probabilità di diffusione, soprattutto per il costo molto più contenuto. Sarebbe auspicabile anche in questo caso che fosse inserita all'interno del primo trattamento ospedaliero o impiegata in appositi centri di riabilitazione, in modo che comunque possa avvenire in maniera controllata. Inoltre la tDCS rispetto alla TMS è una tecnica più di neuro-modulazione piuttosto che di attivazione e disattivazione corticale, pertanto allo scopo di riabilitare il soggetto potrebbe mostrarsi più adeguata perché lascia alla corteccia maggiori possibilità di ri-arrangiamento fisiologico, meno forzato. Infine si mostra anche più tollerabile in quanto, sebbene non sia molto focalizzata, fa uso di una corrente che in pochi casi crea fastidi al paziente. Con la TMS è sufficiente una piccola deviazione dell'angolo di inclinazione del coil per investire un'altra regione cerebrale adiacente ed innescare potenziali d'azione che generalmente si traducono in rapide e incontrollate contrazioni muscolari, soprattutto dei muscoli facciali e del collo, il che distolgono il paziente dal compito che sta svolgendo, possono recare fastidio o addirittura dolore.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA:

1. Watson, Breedlove, *Il cervello e la mente. Le basi biologiche del comportamento*. Zanichelli, 2014
2. Silverthorn, *Fisiologia Umana. Un approccio integrato* Pearson, 6° edizione, 2013
3. Abbas, Aster, Kumar Robbins. *Fondamenti di patologia e fisiopatologia* Edra,
4. Avazolini, Magosso, *Strumentazione Biomedica. Progetto e impiego dei sistemi di misura*. Patron editore, 2015
5. *Recovery Potential After Acute Stroke*. R. J. Seitz ,G. A. Donnan, 2015
6. *Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery* S.M. Hatem, G. Saussez, M. della Faille, V. Prist, X. Zhang, D. Dispa, Y. Bleyenheuft, 2016
7. *Using Biophysical Models to Understand the effect of tDCs on neurorehabilitation: searching for optimal Covariates to enhance poststroke recovery* P. Malerba, S. Straudi, F. Fregni, M. Bazhenov, N. Basaglia, 2017
8. *SPREAD VIII edizione. Ictus cerebrale: guide italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e sintesi*
9. *Effectiveness of motor imagery or mental practice in functional recovery after stroke: a systematic review*, D.G Carrasco, J. A Cantalapiedra, 2016
10. *Longer versus shorter mental practice sessions for affected upper extremity movement after stroke: a randomized controlled trial*. Page SJ, Dunning K, Hermann V, Leonard A, Levine P. 2011
11. *Task-oriented circuit class training program with motor imagery for gait rehabilitation in poststroke patients*, Verma R, Arya KN, Garga RK, Singh T. 2011
12. *Mental practice is effective in upper limb recovery after stroke: a randomized single-blind cross-over study*. Riccio I, Iolascon G, Barillari MR, Gimigliano R, Gimigliano F. 2010
13. *Effects of motor imagery training on gait ability of patients with chronic stroke*. Lee G, Song C, Lee Y, Cho H, Lee S. 2011
14. *Effects of mental practice on affected limb use and function in chronic stroke*. Page SJ, Levine P, Leonard AC. 2005
15. *Retention of motor changes in chronic stroke survivors who were administered mental practice*. Page SJ, Murray C, Hermann V, Levine P., 2011;

16. *Systematic review on the effectiveness of mirror therapy in training upper limb hemiparesis after stroke*, Sharon Fong Mei Toh, Kenneth N.K. Fong, 2012
17. *Direct and crossed effects of somatosensory stimulation on neuronal excitability and motor performance in humans*, M.P Veldman, N.A. Maffiuletti, M. Hallet, I. Zijdwind, T. Hortobagay, 2014
18. *Two coupled motor recovery protocols are better than one: electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and bilateral movements*. Cauraugh JH, Kim S. 2002
19. *Functional electrical stimulation-induced neural changes and recovery after stroke*. Weingarden H, Ring H., 2006
20. *The Effects of Exercise with TENS on Spasticity, Balance, and Gait in Patients with Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial*, J. Park, D. Seo, W. Choi, S. Lee, 2014
21. *Short-term high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability.*, Mima T, Oga T, Rothwell J, Satow T, Yamamoto J, Toma K, 2004
22. *Short-interval intracortical inhibition is modulated by high-frequency peripheral mixed nerve stimulation*. Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K. 2007
23. *Long lasting modulation of human motor cortex following prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of forearm muscles: evidence of reciprocal inhibition and facilitation*. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, Romito S, Farina S, Moretto G, 2005
24. *Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motor cortex excitability in writer's cramp: neurophysiological and clinical correlations*. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, Stanzani C, Moretto G, Smania N, et al. 2006
25. *Task-Related training combined with transcutaneous electrical nerve stimulation promotes upper limb functions in patients with chronic stroke*, TH Kim, TS In, H. Cho, 2013
26. *Neuromuscular Stimulation for Upper Extremity Motor and Functional Recovery in Acute Hemiplegia* John Chae, Francois Bethoux, Theresa Bohinc, Loreen Dobos, Tina Davis, Amy Friedl, 1998
27. *Effects of Electrical Stimulation in Spastic Muscles After Stroke Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials* Cinara Stein, Carolina Gassen Fritsch, Caroline Robinson, Graciele Sbruzzi, Rodrigo Della M ea Plentz, 2015
28. *Motor training of upper extremity with functional electrical stimulation in early stroke rehabilitation*. Mangold S, Schuster C, Keller T, Zimmermann-Schlatter A, Ettlin T 2009;
29. de Kroon JR, IJzerman MJ, Lankhorst GJ, Zilvold G. *Electrical stimulation of the upper limb in stroke: stimulation of the extensors of the hand vs. alternate stimulation of flexors and extensors*. Am J Phys Med Rehabil. 2004

30. Kim JH, Lee BH. *Mirror therapy combined with biofeedback functional electrical stimulation for motor recovery of upper extremities after stroke: a pilot randomized controlled trial*. *Occup Ther Int*. 2015;
31. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. *Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Clin Rehabil*. 1998;
32. Barker RN, Brauer SG, Carson RG. *Training of reaching in stroke survivors with severe and chronic upper limb paresis using a novel nonrobotic device: a randomized clinical trial*. *Stroke*. 2008;
33. Chan MK, Tong RK, Chung KY. *Bilateral upper limb training with functional electric stimulation in patients with chronic stroke*. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;
34. Duarte E, Marco E, Cervantes C, Díaz D, Chiarella SC, Escalada F. *Efectos de la toxina botulínica tipo A y electroestimulación en la espasticidad flexora distal de la extremidad superior en el ictus*. *Ensayo clínico aleatorizado. Rehabilitación (Madr)*. 2011;
35. Johnson CA, Burridge JH, Strike PW, Wood DE, Swain ID. *The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation*. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;
36. *Dose-Response Relation Between Neuromuscular Electrical Stimulation and Upper-Extremity Function in Patients With Stroke* Shu-Shyuan Hsu; Ming-Hsia Hu, PhD; Yen-Ho Wang, MD; Ping-Keung Yip, MD; Jan-Wei Chiu, MD; Ching-Lin Hsieh, PhD, 2010
37. Hara Y. *Rehabilitation with functional electrical stimulation in stroke patients*. *Int J Phys Med Rehabil*. 2013;1(6):147.
38. Joa KL, Han YH, Mun CW, et al. *Evaluation of the brain activation induced by functional electrical stimulation and voluntary contraction using functional magnetic resonance imaging*. *J Neuroeng Rehabil*. 2012;
39. Pereira S, Mehta S, McIntyre A, et al. *Functional electrical stimulation for improving gait in persons with chronic stroke*. *Top Stroke Rehabil*. 2012;
40. Robbins SM, Houghton PE, Woodbury MG, et al. *The therapeutic effect of functional and transcutaneous electric stimulation on improving gait speed in stroke patients: A meta-analysis*. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;
41. Roche A, Laighin G, Coote S. *Surface-applied functional electrical stimulation for orthotic and therapeutic treatment of drop-foot after stroke - a systematic review*. *Phys Ther Rev*. 2009;

42. Kottink AI, Oostendorp LJ, Buurke JH, Nene AV, Hermens HJ, IJzerman MJ. *The orthotic effect of functional electrical stimulation on the improvement of walking in stroke patients with a dropped foot: a systematic review*. *Artif Organs* 2004;
43. *Transcranial magnetic Stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice?* M. Smith, C.M. Stinear, 2016
44. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. *Theta burst stimulation of the human motor cortex*. *Neuron* 2005
45. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. *Lancet* 1985.
46. Stinear CM, Petoe MA, Byblow WD. *Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation*. 2015;
47. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation–Induced Corticomotor Excitability and Associated Motor Skill Acquisition in Chronic Stroke* Yun-Hee Kim, MD, PhD; Sung H. You, PT, PhD; Myoung-Hwan Ko, MD, PhD; Ji-Won Park, PhD, Kwang Ho Lee, MD, PhD; Sung Ho Jang, MD; Woo-Kyoung Yoo; Mark Hallett, 2006;
48. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, et al. *Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke*. 2010;
49. *The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke – a systematic review of the literature* J.P. Bembenek, K. Kurczyk, M. Karliński, A. Czlonkowska, 2012
50. *Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation*. Delvaux V, Alagona G, Gérard P, De Pasqua V, Pennisi G, de Noordhout AM, 2003
51. *Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke* E. M. Khedr, M. R. Abdel-Fadeilb, A. Farghalib, M. Qaidb, 2009
52. *A Sham-Controlled Trial of a 5-Day Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in Stroke Patients*, F. Fregni, P.S. Boggio, A. C. Valle, R.R. Rocha, J. Duarte, M.J.L. Ferreira, T.Wagner, S. Fecteau, S.P. Rigonatti, M. Riberto, S.D. Freedman, A. Pascual-Leone, 2006
53. *Combining Theta Burst Stimulation With Training After Subcortical Stroke* S.J. Ackerley, C.M. Stinear, P. A. Barber, W.D. Byblow, 2010
54. Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, et al. *Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke*. *J* 2013

55. R. Cohen Kadosh, *The Stimulated Brain. Cognitive Enhancement Using Non-Invasive Brain Stimulation*
56. Hamilton, R.H., Sanders, L., Benson, J., Faseyitan, O., Norise, C., Naeser, M., et al. (2010). *Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation.*
57. Dammekens, E., Vanneste, S., Ost, J., and De Ridder, D. (2014). *Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study.*
58. Khedr, E.M., Abo El-Fetoh, N., Ali, A.M., El-Hammady, D.H., Khalifa, H., Atta, H., et al. (2014). *Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of post-stroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial.*
59. *Effectiveness of Upper Limb Functional Electrical Stimulation After Stroke for the Improvement of Activities of Daily Living and Motor Function: a Systematic review and Meta-Analysis*, J. Eraifej, W. Clark, B. France, S. Desando, D. Moore, 2017
60. *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*, S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone, and the TMS consensus Group.
61. *Arm assist robotic system versus matched conventional therapy for post stroke upper limb rehabilitation: a randomized clinical trial*. T.J. Tomic, A.M. Savic, A.S. Vidakovic, S.Z. Rodic, M.S. Isakovic, C. Rodriguez-de-Pablo, T. Keller, L.M. Konstantinovic, 2017
62. *Systematic review of outcome measures used in the evaluation of robot assisted upper limb exercise in stroke*, M. Sivan, R.J. O'Connor, S. Makower, M. Levesley, B. Bhakta, 2011
63. *Non invasive brain stimulation in the treatment of post stroke and neurodegenerative aphasia: parallels, differences, and lessons learned*. C. Norise, R.H. Hamilton, 2017
64. *Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct current stimulation treatment in responsive stroke patient*. Datta, Bansal, Diaz, Patel, Reato, Bikson, 2011
65. Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2008. *Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008.*
66. Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W.H., Gerloff, C., Cohen, L.G., 2005. *Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke.*
67. Hummel, F.C., Voller, B., Celnik, P., Floel, A., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L.G., 2006. *Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke.*

68. Kim, D.Y., Ohn, S.H., Yang, E.J., Park, C.I., Jung, K.J., 2009. *Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients.*
69. Madhavan, S., Weber, K.A., Stinear, J.W., 2011. *Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation.*
70. Rossi, C., Sallustio, F., Di Legge, S., Stanzione, P., Koch, G., 2013. *Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients.*
71. Zimmerman, M., Heise, K.F., Hoppe, J., Cohen, L.G., Gerloff, C., Hummel, F.C., 2012. *Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand.*
72. Wu, D., Qian, L., Zorowitz, R.D., Zhang, L., Qu, Y., Yuan, Y., 2013. *Effects on decreasing upper-limb post stroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study.*
73. Bolognini, N., Vallar, G., Casati, C., Latif, L.A., El-Nazer, R., Williams, J., Banco, E., Macea, D.D., Tesio, L., Chessa, C., Fregni, F., 2011. *Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in post stroke patients.*
74. Lefebvre, S., Laloux, P., Peeters, A., Desfontaines, P., Jamart, J., Vandermeeren, Y., 2012. *Dual-tDCS enhances online motor skill learning and long-term retention in chronic stroke patients.*
75. *Application of noninvasive brain stimulation for post-stroke dysphagia rehabilitation.* Zhuo Wang, Wei-Qun Song, Liang Wang, 2016
76. *Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation on Patients With Dysphagia With Medullary Infarction.* Ming Zhang, Tao Tao, Zhao-Bo Zhang, Xiao Zhu, Wen-Guo Fan, Li-Jun Pu, Lei Chu, Shou-Wei Yue, 2017
77. *Bilateral robots for upper-limb stroke rehabilitation: State of the art and future prospects.* B. Sheng, Y. Zhang, W. Meng, C. Deng, S. Xie, 2016
78. *Somatosensory stimulation improves imagery disorders in neglect* C. Guariglia, G. Lippolis and L. Pizzamiglio, 1997
79. *Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation* V. Delvaux, G. Alagona, P. Gerard, V. De Pasqua, G. Pennisi, A. Maertens de Noordhout, 2003
80. *Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation* M. A. Nitsche and W. Paulus, 2000
81. *Individualized treatment with transcranial direct current stimulation in patients with chronic non-fluent aphasia due to stroke* P.P. Shah-Basak, C. Norise, G. Garcia, J. Torres, O. Faseyitan, R.H. Hamilton, 2015

82. *The ABC of tDCS: Effects of Anodal, Bilateral and Cathodal Montages of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Stroke—A Pilot Study* A. Fusco, D. De Angelis, G. Morone, L. Maglione, T. Paolucci, M. Bragoni, V. Venturiero, 2013
83. *Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke*, J O'Shea, M.H. Boudrias, C. J. Stagg, V. Bachtiar, U. Kischka, J. U. Blicher, H. Johansen-Berg, 2013
84. Kwakkel G , Kollen BJ , Krebs HI . *Effects of Robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review*. Neurorehabil Neural Repair 2008;
85. Lum P.S., Van der Loos H., Shor P., Burgar C.G.. *A robotic system for upper-limb exercises to promote recovery of motor function following stroke*. Proceedings of Sixth International Conference on Rehabilitation Robotics 1999.
86. Hamdy, Aziz, Rothwell, Singh, Barlow, Huhes et al., *The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease*, 1996
87. Park, Oh, Lee, Yeo, Ryu, *The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study*, 2013
88. Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. *Treatment of post stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation*. 2009
89. Kim L, Chun MH, Kim BR, Lee SJ. *Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and dysphagia*. 2011
90. Kumar S, Wagner CW, Frayne C, Zhu L, Selim M, Feng W, et al. *Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: A pilot study*. Stroke 2011.
91. Jefferson S, Mistry S, Michou E, Singh S, Rothwell JC, Hamdy S. *Reversal of a virtual lesion inhuman pharyngeal motor cortex by high frequency contralesional brain stimulation*. 2009;
92. Yang EJ, Baek SR, Shin J, Lim JY, Jang HJ, Kim YK, et al. *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post stroke dysphagia*. 2012
93. Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. *Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients*. 2013;
94. Whittall J , Waller SM , Silver KH , Macko RF . *Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemi- paretic stroke*. Stroke 2000
95. Richards LG , Senesac CR , Davis SB , Woodbury ML , Nadeau SE . *Bilateral arm training with rhythmic auditory cueing in chronic stroke: not always efficacious*. 2008;
96. Hesse S , Schulte-Tiggles G , Konrad M , Bardeleben A , Werner C . *Robot-assisted arm trainer for the passive and active practice of bilateral forearm and wrist movements in hemiparetic subjects*. 2003;

97. Schmidt H , Hesse S , Werner C , Bardeleben A . *Upper and lower extremity robotic devices to promote motor recovery after stroke-recent developments*. In: Engineering in Medicine and Biology Society, 2004
98. Hesse S , Werner C , Pohl M , Mehrholz J , Puzich U , Krebs HI . *Mechanical arm trainer for the treatment of the severely affected arm after a stroke: a single-blinded randomized trial in two centers*. 2008;
99. <http://docente.unife.it/enrico.granieri/materiale-didattico/corso-opzionale-percorsi-diagnostico-innovativi-clinici-neurofisiologici-immunologici-sonologici-di-neuroimaging-e-medicina-nuclearare-nelle-malattie-del-sistema-nervoso/neuroimaging-nelictus-ischemico/view>
100. <http://www.fisiokinesiterapia.biz/NewDownload/introduzione.pdf>
101. <http://www.dsnm.univr.it/documenti/OccorrenzaIns/matdid/matdid127867.pdf>
102. <http://newageitalia.it/wp-content/uploads/2016/05/Elettroterapia.pdf>
103. <http://www.pietromariabavera.com/?p=167>
104. <http://www.albanesi.it/salute/ictus.htm>
105. [http://www.treccani.it/enciclopedia/vasculopatie-cerebrali_\(Dizionario-di-Medicina\)](http://www.treccani.it/enciclopedia/vasculopatie-cerebrali_(Dizionario-di-Medicina))
106. http://www.corriere.it/salute/neuroscienze/16_ottobre_03/evoluzione-stroke-unit-53438a90-8932-11e6-8283-10451de6e209.shtml
107. <http://www.lastampa.it/2015/05/13/scienza/benessere/ictus-sopravvivenza-e-costi-nelle-mani-del-tempismo-smGg0WcqMucFiL0F3JyN9K/pagina.html>
108. *Premotor cortex and the recognition of motor actions*. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L, 1996
109. Cacchio, A., De Blasis, E., Necozone, S., di Orio, F., & Santilli, V. (2009b). *Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke*.
110. Michielsen, M. E., Selles, R. W., van der Geest, J. N., Eckhardt, M., Yavuzer, G., Stam, H. J., et al. (2011). *Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial*.
111. Yavuzer, G., Selles, R., Sezer, N., Su`tbeyaz, S., Bussmann, J. B., Koseoglu, F., et al. (2008). *Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial*.
112. Stevens, J. A., & Stoykov, M. E. (2004). *Simulation of bilateral movement training through mirror reflection: a case report demonstrating an occupational therapy technique for hemiparesis*