

Matricola: 0000808789

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

**L'efficacia della riabilitazione precoce nei soggetti
con Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA):
Revisione della Letteratura**

Tesi di Laurea in **Scienza del Movimento Umano (C.I.)**

Presentata da:

Irene Scazzieri

Relatore:

Prof.ssa Sandra Zardi

Sessione I

Anno Accademico 2018/2019

ABSTRACT

Background: Studi in letteratura mostrano che la riabilitazione precoce in fase acuta dei soggetti con Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA) è ostacolata da barriere di diversa natura, come la mancanza di protocolli condivisi e la non conoscenza delle indicazioni ad eseguirla su soggetti clinicamente instabili.

Obiettivo: L'obiettivo è di indagare se in letteratura esistono studi in grado di valutare l'efficacia della riabilitazione precoce nei soggetti con esiti di GCA, esaminando come i trattamenti eseguiti in fase acuta influenzino l'outcome finale.

Materiali e metodi: Sono stati selezionati articoli dalle banche dati biomediche PubMed, The Cochrane Library e PEDro; essi sono stati valutati mediante The PEDro Scale e la STROBE checklist. I criteri di inclusione sono: soggetti con diagnosi di GCA, età media >16 anni, anno di pubblicazione successivo al 2012, inizio riabilitazione in fase acuta, studi RCT e studi osservazionali, lingua inglese dell'articolo.

Risultati: Sono stati inclusi 1 RCT pilota e 3 studi osservazionali. I trattamenti studiati nei 4 articoli sono diversi, ma hanno in comune la somministrazione prima del 30° giorno dall'evento. Gli outcomes misurati sono: GCS, DRS, LCF, CRSr, GOSE, ERBI, FIM, tempo di decannulazione, situazione abitativa e situazione lavorativa al follow up di 12 mesi. Alcuni outcomes non sono comuni a tutti gli articoli quindi i risultati non sono considerabili per mancanza di confronto. Si notano dei miglioramenti nei campioni di soggetti sottoposti a riabilitazione precoce, anche se non viene raggiunta la significatività statistica, tranne per la scala DRS.

Conclusioni: I gruppi sottoposti a riabilitazione precoce entro il 30° giorno dall'evento hanno mostrato dei miglioramenti anche se non significativi. Si conferma l'importanza della presa in carico in fase acuta dei soggetti con GCA anche in presenza di complicanze cliniche. Maggiori studi sono necessari per stabilire precisamente il quando e il come intervenire.

Key Words: Severe Acquired Brain Injury, early rehabilitation, ICU, functional outcome, decannulation

ABSTRACT

Background: Studies in literature show how Early Rehabilitation in subjects with Severe Acquired Brain Injury (sABI) is hindered by different kinds of barriers, like the lack of standardized protocols or lack of knowledge of indications for clinically unstable subjects.

Objective: The aim is to investigate whether, in literature there are studies that assess the effectiveness of an Early Rehabilitation in subjects with sABI, reviewing how treatments performed in the acute phase could influence final outcome.

Methods: The PubMed, Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and The Cochrane Library electronic databases were searched for articles. The articles were assessed with the PEDro Scale or the STROBE checklist. Inclusion criteria: subject with sABI diagnosis, subjects age > 16 years, articles published after 2012, rehabilitation started in the acute phase of the pathology, study design: RCT or observational study, articles written in English.

Results: 4 articles were selected: 1 RCT pilot and 3 observational studies. The treatments in the 4 studies are different, but they all have in common the beginning before the 30th day after the event. GCS, DRS, CRSr, GOSE, ERBI, FIM, time to decannulation, living situation and employment status at a 12 months follow up are the measured outcomes. Some of these outcomes are not measured in every study, so results are not considered for lack of comparison. Subjects undergo Early Rehabilitation showed improvements in measured outcomes, even if statistical significance does not occur, except for DRS scale.

Conclusion: Subject undergo Early Mobilization before 30th after the event showed improvements even if statistical significance does not occur. The importance of rehabilitation in the acute phase in subjects with sABI is reported even in presence of complications related to clinical instability. Further studies on when and how to intervene are required.

Key Words: Severe Acquired Brain Injury, early rehabilitation, ICU, functional outcome, decannulation

INDICE

INTRODUZIONE	9
CAPITOLO 1: LA GRAVE CEREBROLESIONE ACQUISITA.....	11
1.1 Definizione e classificazione	11
1.2 Epidemiologia.....	14
1.3 La fase acuta: valutazione e trattamento	15
CAPITOLO 2: LA RIABILITAZIONE PRECOCE	19
2.1 Il percorso del soggetto con GCA in Emilia-Romagna: il progetto GRACER.....	19
2.2 La figura del fisioterapista in Terapia Intensiva: fattori che limitano una riabilitazione precoce.....	23
2.3 Le complicanze legate a una lunga degenza in Terapia Intensiva	25
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI.....	28
3.1 Obiettivo della revisione	28
3.2 Strategia di ricerca.....	28
3.3 Criteri di Inclusione e Esclusione	29
3.4 Strumenti per la valutazione della qualità metodologica degli studi....	30
3.5 Descrizione della tabella sinottica degli studi.....	37
CAPITOLO 4: RISULTATI	38
4.1 Risultati della ricerca in letteratura e flow chart della ricerca	38
4.2 Tipologia di studi inclusi nella revisione: il limite della ricerca.....	41
4.3 Descrizione degli studi.....	42
4.4 Valutazione della qualità metodologica degli studi.....	64
4.5 Sinossi degli studi.....	66
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE.....	70
5.1 Discussione dei risultati.....	70
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI.....	76
6.1 Conclusioni.....	76
BIBLIOGRAFIA.....	79
APPENDICE	84

INTRODUZIONE

Durante la fase acuta di una patologia severa, nella quale sono richiesti supporto delle funzioni vitali e monitoraggio continuo, i soggetti vengono ricoverati nel reparto di Terapia Intensiva, luogo nel quale, a causa dell'allettamento e della immobilizzazione prolungata, possono sviluppare complicazioni, come problematiche legate al sistema cardiovascolare o alla perdita della forza muscolare.

Un trattamento generico, composto prevalentemente da mobilizzazioni, eseguito da un fisioterapista migliora la circolazione, la ventilazione e il metabolismo muscolare, riducendo il decondizionamento fisico, l'insorgenza di complicazioni come TVP, lesioni da pressione, infezioni e osteoporosi, e aumentando la comunicazione funzionale e il profilo psicologico del soggetto.

L'aspetto controverso, a causa della mancanza di protocolli approvati e di evidenze scientifiche, riguarda il *quando* e il *come*, i soggetti ricoverati in questo reparto e affetti da diverse tipologie di patologie devono essere sottoposti a trattamenti fisioterapici.

Nel 2015 è stato pubblicato un articolo intitolato "*Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial¹*", portato a termine dal gruppo di lavoro AVERT, il quale sostiene che la presa in carico precoce da parte del fisioterapista dei soggetti colpiti da stroke, se eseguita troppo precocemente e troppo intensamente, in realtà porta a una riduzione delle probabilità di outcomes positivi a distanza di 3 mesi.

In questo articolo la presa in carico avviene nelle prime 24 ore dal trauma, ma non è ancora stato definito per questa tipologia di soggetti quando sia il momento migliore per effettuare trattamenti e con quale intensità.

Lo studio si occupa solo della popolazione affetta da stroke, senza analizzare altre tipologie di soggetti affetti da insulti cerebrali di altra eziologia.

Nel corso dei tre anni del Corso di Laurea in Fisioterapia, ho avuto l'opportunità di affiancare i fisioterapisti dei reparti di Terapia Intensiva e dei reparti di Unità dedicate alle Gravi Cerebrolesioni Acquisite: questo mi ha fatto sorgere

domande riguardanti la precocità dell'intervento in questa tipologia di popolazione.

La Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA) è il risultato di un trauma cerebrale di origine traumatica o non traumatica (prevalentemente di natura emorragica, ischemica, infettiva, tossica o ipossica), che induce il soggetto affetto a uno stato di coma nella fase acuta per almeno 24h.

Molti soggetti evolvono successivamente in una condizione di Stato Vegetativo (SV) o in uno Stato di Minima Coscienza, convivendo quindi con una alterazione delle capacità motorie e cognitive.

Questa tesi ha come obiettivo quello di indagare se in letteratura esistono studi in grado di valutare l'efficacia di una presa in carico precoce da parte del fisioterapista nei pazienti con esiti di Grave Cerebrolesione Acquisita, esaminando come i trattamenti eseguiti in fase acuta possono influenzare l'outcome finale.

CAPITOLO 1

LA GRAVE CEREBROLESIONE ACQUISITA

1.1 Definizione e classificazione

Per Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA) si intende un danno cerebrale dovuto o a un trauma cranioencefalico o a un'altra causa (come anossia cerebrale, emorragia...), tale da determinare una condizione di coma di durata superiore alle 24 ore, associato a menomazioni senso-motorie, cognitive o comportamentali, che comportano disabilità².

Possiamo dunque distinguere due diverse tipologie di Grave Cerebrolesione Acquisita, a seconda della causa dello stato di coma: le GCA traumatiche, per la maggior parte conseguenza di compressione cerebrale acuta per la presenza di un ematoma, e le GCA non traumatiche, che originano da anossia cerebrale, cause tossiche, gravi sindromi emorragiche cerebrali, tumori cerebrali, cause infettive e cause metaboliche³.

Il coma può essere definito come l'abolizione della coscienza e del comportamento di veglia, non reversibile sotto l'influenza delle stimolazioni. Dal punto di vista fisiologico, il coma implica una lesione o un'alterazione funzionale della formazione reticolare attivatrice ascendente situata nella parte centrale del tegmento ponto-mesencefalico. I sistemi neuronali responsabili della vigilanza sono le vie talamo corticali e le vie reticolo-ipotalamo-corticali⁴.

Si tratta dunque di uno stato di abolizione della coscienza e delle funzioni somatiche (motilità, sensibilità, espressione verbale e comprensione verbale) collegate a una alterazione della regolazione e del controllo delle funzioni vegetative e della vita di relazione. Il soggetto giace prevalentemente immobile, ad occhi chiusi, in uno stato di risveglio non suscettibile e in assenza di risposte finalizzate a stimoli esterni o bisogni interni. Le uniche risposte che si possono ottenere sono di tipo riflesso cranioencefalico, spinale o vegetativo². Vengono definiti i diversi livelli di insufficienza cerebrale in senso rostro-caudale: livello

cortico-sottocorticale, livello diencefalico, livello diencefalico-mesencefalico, livello pontino, livello bulbare⁴.

Il coma è uno stato caratterizzato, dunque, da assenza di vigilanza, assenza di consapevolezza di sé (*awareness*), del proprio mondo interno, del proprio corpo e del mondo esterno e da assenza di stato di attivazione (*arousal*).

La valutazione e la stadiazione della gravità dello stato di coma in fase acuta post traumatica vengono elaborate tramite l'utilizzo della Glasgow Coma Scale (GCS)⁵ [Tabella 1].

La scala è suddivisa in 3 campi di valutazione basati su differenti tipi di risposta a stimoli che sono eseguibili a letto del soggetto:

1. Apertura degli occhi: spontanea (punteggio max=4); in risposta a comando verbale, in risposta a uno stimolo doloroso o assente (punteggio min=1)
2. Risposta verbale: varia da un punteggio massimo di 5 se la risposta verbale è orientata, ad un punteggio minimo di 1 se non è presente verbalizzazione
3. Risposta motoria: può essere risposta motoria successiva a comando verbale (punteggio max=6), risposta motoria successiva a stimolo doloroso (punteggio differente se soggetto si retrae allo stimolo doloroso o se reagisce ad esso), risposta motoria con flessione degli arti superiori (risposta motoria in decorticazione) o estensione degli arti superiori (risposta motoria in decerebrazione) e risposta motoria assente (punteggio min=1).

Tabella 1: La Glasgow Coma Scale – GCS

Apertura degli occhi	Spontanea	4
	Dopo stimolo verbale	3
	Dopo stimolo doloroso	2
	Assente	1
Risposta verbale	Orientata, Appropriata	5
	Confusa	4
	Con parole inappropriate	3
	Con parole incomprensibili	2
	Assente	1
Risposta motoria	Obbedisce al comando verbale	6
	Localizza lo stimolo doloroso	5
	Si retrae allo stimolo doloroso	4
	Flette gli arti superiori in risposta al dolore	3
	Estende gli arti superiori in risposta al dolore	2
	Assente	1
GCS totale	A+B+C	
Legenda	Danno lieve	15-13
	Danno moderato	9-12
	Danno severo	3-8

La somma dei punteggi rilevati può dare informazioni riguardanti la gravità della GCA:

- Lesione cerebrale lieve $GCS \geq 14$
- Lesione cerebrale moderata GCS compresa tra 9 e 13
- Lesione cerebrale severa $GCS \leq 8$

L'evoluzione del coma è molto variabile: il recupero può essere rapido (nel caso di una commozione cerebrale benigna) o lento (esempio nel caso di intossicazione grave da barbiturici); possono persistere delle sequele neurologiche, tipico del coma lesionale, o può esserci una evoluzione fatale che deriva da una sofferenza bulbare o da una complicanza che porta al collasso cardiovascolare³.

Nel dettaglio, alcune possibili evoluzioni gravi sono²:

- *Stato vegetativo (SV)*, condizione di grave disabilità neurologica, potenzialmente reversibile, che si caratterizza per: non evidenza della consapevolezza di sé e dell'ambiente; non evidenza di risposte comportamentali sostenute, riproducibili, intenzionali o volontarie a stimoli visivi, uditivi, tattili o dolorosi; non evidenza di comprensione o produzione verbale, intermittente vigilanza che si manifesta con la presenza di cicli sonno-veglia; sufficiente conservazione delle funzioni autonome da permettere la sopravvivenza con adeguate cure mediche; incontinenza urinaria e fecale; variabile conservazione dei nervi cranici e dei riflessi spinali.
- *Stato di minima coscienza (SMC)*: che si distingue dallo SV per la presenza di comportamenti legati alla coscienza. Sono comportamenti mantenuti abbastanza a lungo per essere differenziati da comportamenti riflessi. Questa tipologia di soggetti è caratterizzata dall'apertura spontanea degli occhi e dalla possibile instaurazione di un canale comunicativo riproducibile ma inconsistente.
- *Locked-in syndrome (LIS)*: la caratteristica di questa condizione è la paralisi dei 4 arti senza la compromissione della coscienza e delle attività mentali. La causa più frequente è una lesione a livello del ponte causata da occlusione dell'arteria basilare.

1.2 Epidemiologia

Durante gli ultimi decenni, è aumentato il numero di soggetti sopravvissuti a una Grave Cerebrolesione Acquisita; questi soggetti necessitano di un lungo periodo di ricovero, sia per stabilizzare le condizioni cliniche sia per eseguire il miglior trattamento riabilitativo per raggiungere la massima autonomia possibile. Si può stimare che in Italia ogni anno vi siano almeno 10-15 nuovi casi di GCA su 100.000 abitanti che rispondono ai criteri di definizione. Grazie ad alcune informazioni provenienti da progetti di ricerca prospettici su base nazionale e

regionale, si può affermare che vi sia una tendenza ad un progressivo aumento di incidenza delle GCA di origine non traumatica.

In termini di prevalenza, si può ipotizzare che un numero di persone compreso tra 300 e 800/100.000 abitanti presenti una GCA. Questo suggerisce un numero di almeno 150.000 casi in Italia.

Per quanto riguarda gli SV protratti, si ritiene che in Italia vi siano circa 6 casi/100.000 abitanti, che corrisponde circa a 3000 casi complessivi⁶.

1.3 La fase acuta: valutazione e trattamento

Viene definito *fase acuta* della patologia il momento che intercorre dall'insorgenza della lesione cerebrale fino alla risoluzione delle problematiche rianimatorie e neurochirurgiche. La durata può variare da alcune ore ad alcune settimane in base alla gravità del danno.

La valutazione del soggetto con GCA riguarda il livello di responsività, gli esiti senso motori, la valutazione della respirazione e della deglutizione e successivamente la valutazione funzionale.

Esistono diverse scale alle quali i soggetti con GCA vengono sottoposti, che valutano diversi aspetti. Di seguito ne analizzeremo alcune.

Il recupero della coscienza e della comunicazione dopo il coma si valuta attraverso una scala ordinaria denominata *Level of Cognitive Functioning – LCF*, chiamata anche "*Rancho Los Amigos Scale*" [Tabella 2 – Allegato 1]

Consiste in 8 livelli, che vengono assegnati al soggetto dopo la valutazione delle risposte del soggetto successivamente a stimoli somministrati.

Tabella 2 – Level of Cognitive Functioning Scale

LCF 1	Nessuna risposta	Fase di minima responsività
LCF 2	Risposta generalizzata	
LCF 3	Risposta localizzata	
LCF 4	Confuso agitato	Fase confusa
LCF 5	Confuso inappropriato	
LCF 6	Confuso appropriato	
LCF 7	Automatico appropriato	Deficit neuropsicologici specifici/selettivi
LCF 8	Finalizzato appropriato	

La scala denominata *Coma Recovery Scale – Revised, CRS-R*, valuta invece la funzione uditiva, la funzione visiva, la funzione motoria, la motricità orale, la verbalizzazione, la comunicazione e la vigilanza⁷ [Allegato 2].

È composta da 6 items a cui si possono dare diversi punteggi in base alla risposta allo stimolo da parte del soggetto.

La scala denominata *Disability Rating Scale – DRS*⁸, è composta da 4 items, che sono:

- Vigilanza, consapevolezza e responsività, suddiviso nei sotto items di: Apertura degli occhi e Abilità di comunicazione
- Abilità cognitiva per le attività della cura di sé, suddiviso nei sotto items di: Nutrirsi e Controllo degli sfinteri
- Livello funzionale
- Impiegabilità

Ad ogni item e sotto item viene assegnato un punteggio, il punteggio totale va da 0=nessuna disabilità, a 30=morte. [Allegato 3]

La scala *Glasgow Outcome Scale– GOS*⁹, identifica il livello di recupero delle funzioni dopo un insulto cerebrale [Tabella 3]

È possibile assegnare al soggetto un punteggio che varia da 1 a 5.

Tabella 3 – Glasgow Outcome Scale

5	Buon recupero
4	Disabilità moderata
3	Disabilità severa
2	Stato vegetativo
1	Deceduto

Oltre alla scala GOS⁹, si può utilizzare anche la scala Glasgow Outcome Scale Extended – GOSE, la versione estesa della scala precedentemente descritta [Allegato 4].

Come ultima scala analizzeremo la *Functional Independence Measure – FIM*¹⁰, che si presenta come un questionario che valuta 18 attività della vita quotidiana (13 motorio sfinteriche, 5 cognitive). Ogni item della scala può ricevere un punteggio variabile da 7 (completa autosufficienza) a 1 (completa dipendenza dagli altri).

Per quanto riguarda le raccomandazioni attinenti al percorso riabilitativo del soggetto con GCA e gli interventi minimi essenziali da garantire in fase acuta, essi sono individuati dalla 1° Conferenza di Consenso di Modena tenutasi nel 2000, dove alcuni gruppi di lavoro hanno provveduto a rispondere a domande che una giuria multiprofessionale di esperti aveva fornito.

Il risultato, un elaborato intitolato “*Modalità di trattamento riabilitativo del traumatizzato cranio encefalico in fase acuta, criteri di trasferibilità in strutture riabilitative e indicazioni ai percorsi appropriati*”, afferma che l'intervento riabilitativo andrebbe attivato il più precocemente possibile per garantire l'efficacia, con lo scopo di:

- Prevenire le complicanze da immobilizzazione
- Collaborare allo svezzamento dei sistemi di supporto alle funzioni vitali
- Facilitare la ripresa del contatto con l'ambiente
- Coinvolgere precocemente la famiglia

Per questo, gli interventi minimi essenziali del programma riabilitativo in fase acuta sono:

- Variazioni periodiche di posture durante le 24h: alternare i decubiti secondo un piano posture, con il raggiungimento della postura seduta e della verticalizzazione tramite lettino di statica
- Mobilizzazione passiva polidistrettuale
- Monitoraggio della responsività del soggetto ricercando un'interazione stabile con l'ambiente circostante che deve essere il più possibile caldo, familiare e rassicurante
- Interventi di fisioterapia respiratoria come drenaggio bronchiale, e altre tecniche di svezzamento progressivo dalla respirazione controllata a quella assistita e successivamente a quella autonoma
- Interventi di recupero della deglutizione

Inoltre, viene identificata l'importanza di creare un team multidisciplinare per la presa in carico globale del soggetto. È necessario che i professionisti siano formati secondo uno specifico processo, indirizzato a migliorare il lavoro in equipe e l'uso di strumenti di lavoro come protocolli e cartelle riabilitative integrate.

Un soggetto con GCA viene dimesso dalla Terapia Intensiva e/o Post Intensiva quando le sue condizioni fisiologiche si sono stabilizzate, quando non vi è più necessità di monitoraggio e trattamento intensivo, e quando non vi sono interventi chirurgici urgenti in programma¹¹.

Successivamente, possiamo quindi parlare di fase post acuta precoce della patologia e della riabilitazione.

CAPITOLO 2

LA RIABILITAZIONE PRECOCE

2.1 Il percorso del soggetto con GCA in Emilia-Romagna: il progetto GRACER

Il percorso riabilitativo del soggetto con GCA necessita di adeguate strutture di accoglienza, poiché molto spesso vi è uno sfondo di politrauma che coinvolge numerosi apparati del corpo umano.

Il Piano Sanitario Nazionale, in ambito riabilitativo, ha quattro obiettivi principali prefissati:

1. Garantire il soddisfacimento dei bisogni riabilitativi di maggiore livello sanitario in continuità assistenziale con la fase acuta delle patologie che determinano menomazioni e disabilità
2. Ottimizzare l'utilizzo delle risorse, anche attraverso una diversificazione dei livelli di assistenza rapportata alla tipologia del bisogno
3. Ricondurre a omogeneità organizzativa ed erogativa le varie strutture che forniscono interventi sanitari di riabilitazione nel territorio regionale
4. Fornire indirizzi per organizzare la rete dei servizi sociosanitari per la riabilitazione e criteri generali per gli interventi di assistenza riabilitativa, adottando come riferimento guida il modello di percorso integrato sociosanitario.

L'obiettivo è quindi quello di istituire un percorso regionale che implichi la stretta connessione tra i programmi di intervento sanitario di riabilitazione e gli interventi di riabilitazione sociale.

Come citato nel *Dossier 224* del 2012, per quanto riguarda la regione Emilia-Romagna, il bisogno più urgente e di maggiore rilievo riguarda la fase acuta della patologia, che trova una prima adeguata risposta nelle strutture sanitarie ospedaliere².

Gli interventi sanitari si dividono in tre livelli diversi, in relazione alla intensità e alla complessità:

- *Riabilitazione estensiva di I livello*: consiste in interventi di moderato ma protratto impegno terapeutico a fronte di un maggiore intervento in ambito assistenziale
- *Riabilitazione intensiva di II livello di tipo spoke*: attività dirette al recupero di disabilità importanti ma modificabili, richiedenti un elevato impegno terapeutico distribuito durante la giornata e di norma riferibile a 3 ore giornaliere di terapia specifica da parte di personale tecnico sanitario della riabilitazione per 5 giorni alla settimana
- *Riabilitazione intensiva di III livello di tipo hub*, dette anche di alta specialità: queste attività richiedono, oltre all'impegno terapeutico proprio del II livello, anche un'importante qualificazione e la presenza di mezzi, attrezzature e personale adeguatamente e specificatamente formato.

Notiamo quindi come le attività si dividano in due grandi contenitori: le attività *spoke* e le attività *hub*.

Le attività *spoke* sono situate presso i presidi ospedalieri nei quali sia costituita una specifica Unità Operativa in grado di garantire la presa in carico di individui di tutte le età nel recupero funzionale di menomazioni e disabilità. Il trattamento di questi ultimi viene considerato "indifferibile" al fine di rispettare i criteri di continuità terapeutica con il momento acuto della patologia disabilitante.

Le unità *spoke* rappresentano i centri di eccellenza nei quali viene concentrata la produzione dell'assistenza di maggiore complessità, con il fine di recuperare funzionalmente:

- Menomazioni e disabilità di natura e gravità tali da rendere necessaria una tutela medica e interventi di nursing ad elevata specificità nonché interventi valutativi e terapeutici intensivi non erogabili in altra forma
- Menomazioni e disabilità complesse che necessitano di una competenza medico fisiatrica specialistica e in grado di avvalersi di programmi di riabilitazione intensiva e/o richiedono la possibilità di interazioni con altre discipline specialistiche

- Presenza di disabilità tale da non poter essere trattata con modalità alternative al ricovero.

Viene inoltre segnalata l'importanza del raccordo tra Unità Riabilitative e Unità Operative per Acuti, per garantire una presa in carico riabilitativa fin dalle prime ore dall'insorgenza dell'evento patologico. Inoltre, le Unità Riabilitative devono essere raccordate con i Presidi di alta specialità riabilitativa e con i servizi e le attività di I livello: questo per garantire continuità e coerenza del percorso riabilitativo.

Le attività hub sono considerate Alte specialità, sono strettamente integrate con la rete complessiva dei servizi sanitari di riabilitazione di I e II livello, con i quali dovranno raccordarsi per seguire la persona con disabilità nel proprio territorio di vita per garantire il completamento del percorso riabilitativo. Ogni singola struttura di alta specialità riabilitativa costituisce una Unità Operativa di Riabilitazione con funzioni proprie e autonomia operativa per le specifiche competenze clinico-assistenziali.

Inoltre, rientra nella rete assistenziale del Servizio Sanitario Regionale anche il Progetto GRACER (GRAVi Cerebrolesioni Emilia-Romagna), istituito con PSR 1999-2001, DGR 22/7/2002, n. 12267 e DGR 19/12/2005, n. 2125.

Il progetto GRACER ha l'obiettivo di garantire interventi riabilitativi adeguati a tutte le persone affette da GCA che risiedono nel territorio regionale o che sono ricoverate in strutture sanitarie della Regione, attraverso una rete integrata di servizi, che consenta tempestività nella presa in carico, garanzia di adeguati livelli di cura e di continuità di cura ed equità nelle condizioni di accesso e fruizione.

Questo modello organizzativo, detto a rete integrate di servizi *hub & spoke*, è costituito quindi da un insieme di strutture riabilitative distribuite su tutto il territorio regionale con funzioni diversificate riguardanti i percorsi di cura e i sistemi di comunicazione e integrazione fra essi.

Le strutture che si occupano del percorso di cura del soggetto sono suddivise in base alle funzioni che esercitano.

Le strutture che si occupano dei pazienti in fase acuta sono nominate *spoke A*: in Emilia-Romagna sono 20 strutture ed esse sono in stretta collaborazione con le Unità Operative per acuti, come rianimazione e neurochirurgia, e identificano precocemente il fabbisogno riabilitativo e il percorso di cura del soggetto, favorendone il trasferimento presso le Unità di Medicina Riabilitativa.

Sono presenti inoltre le strutture *spoke O*, che sono in grado di effettuare la presa in carico onnicomprensiva delle persone con GCA e che hanno il compito di rispondere ai centri *hub* e *spoke* territoriali. In regione sono 7 le Unità operative con questa funzione.

I centri *spoke T* si occupano della fase di de-ospedalizzazione e della fase sub acuta tramite interventi ambulatoriali. Le strutture che svolgono questa funzione in Emilia-Romagna sono 17.

I centri *H/S*, sono Unità operative in ambito ospedaliero e sono dotati di degenze riabilitative intensive con organizzazione specificatamente dedicata alle Gravi Cerebrolesioni e con ambito di intervento sovra territoriale. In regioni sono presenti 4 centri H/S.

Infine, vi è il centro *hub*, struttura complessa di alta specialità di medicina riabilitativa intensa, che accoglie soggetti dal territorio regionale che presentano necessità complesse non trattabili attraverso i centri *spoke O* o *H/S*. In regione è presente 1 centro *hub*.

Tutte le strutture della rete GRACER condividono le medesime procedure e i medesimi sistemi di indicatori clinici, collaborando alla raccolta dati per alimentare il Registro regionale delle GCA.

La rete è inoltre raccordata con il sistema regionale di assistenza ai traumi, con la rete dell'assistenza distrettuale territoriale e con la rete dei servizi sociali.

Notiamo come in Emilia-Romagna sia funzionante un sistema integrato di reti per la continuità assistenziale: il fisioterapista si integra alla perfezione nel sistema, agendo in fase acuta e successivamente garantendo continuità nella presa in carico.

2.2 La figura del fisioterapista in Terapia Intensiva: fattori che limitano una riabilitazione precoce

La riabilitazione precoce viene intesa come riabilitazione da effettuare nei reparti di Terapia Intensiva, fin dalle prime ore dopo l'esordio della patologia. La figura professionale maggiormente coinvolta è quella del fisioterapista, che lavora necessariamente in equipe multidisciplinare per raggiungere gli obiettivi determinati dal progetto riabilitativo.

Il fisioterapista ha un ruolo fondamentale all'interno del reparto di Terapia Intensiva e, in alcuni centri specializzati in Italia e soprattutto nei paesi anglosassoni, non è solo il professionista che si occupa di gestione di danni secondari da mal posizionamento o di mobilizzazione, ma anche della gestione della ventilazione del soggetto critico.

La figura del fisioterapista diviene quindi, come sottolineato dall'ARIR (Associazione Italiana Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria), quella di un intermediario tra le varie figure professionali che prendono parte alla gestione del soggetto, rendendo consapevole l'intero team multidisciplinare dell'importanza della continuità di cura del soggetto nell'arco delle 24 ore¹².

L'obiettivo fondamentale del fisioterapista nella sfera respiratoria è quello di alleviare il carico resistivo dato dalle secrezioni bronchiali per raggiungere il prima possibile l'autonomia respiratoria: questa revisione ha l'obiettivo di valutare anche la decannulazione precoce come outcome, valutando come una presa in carico precoce riabilitativa possa influenzare questo elemento.

Iniziando da subito il suo intervento, il fisioterapista può incontrare numerose difficoltà e barriere legate al soggetto e all'ambiente che possono indurlo a non intervenire così precocemente.

Lo studio di Dubb et al., 2016¹³, analizza con attenzione le varie tipologie di barriere e le loro possibili soluzioni.

Alcune barriere sono imprescindibili, e sono chiamate complicazioni, e possono essere di natura ortopedica (come una frattura non stabilizzata) o di natura internistica come una forte emorragia attiva.

Altre barriere sono invece superabili tramite strategie. Le barriere possono essere di diverso genere:

- Barriere *legate al soggetto*: come instabilità emodinamica, dolore, sedazione profonda, instabilità respiratoria, mancanza di motivazione;
- Barriere *strutturali*: scarsità di risorse umane, tempistiche non favorevoli, mancanza di protocolli per la mobilitazione precoce, mancanza di linee guida, scarsità di materiale;
- Barriere *culturali* legate alle abitudini nei reparti di TI: mancanza di conoscenza ed esperienza in ambito di rischi/benefici della riabilitazione precoce, mancanza di informazione della famiglia e dei caregivers;
- Barriere legate allo *svolgimento del percorso riabilitativo*: mancanza di pianificazione e coordinazione, responsabilità e ruoli poco chiari, mancanza di screening giornalieri sulle situazioni di salute dei soggetti.

Le barriere possono inoltre essere suddivise in barriere valutate con criterio, quindi con uno specifico strumento valutativo, e in barriere soggettive, per cui non oggettivamente valutate ma dipendenti dal professionista sanitario, o barriere miste, ovvero l'insieme delle due sopracitate.

Tra tutte le barriere, quelle più frequenti secondo lo studio di Dubbs et al.¹³ sono quelle legate al soggetto; le soluzioni più quotate sono riguardanti la costituzione di protocolli riabilitativi regolamentati da precisi criteri di applicazione. Questa è individuata in realtà come soluzione a tutte le barriere, insieme a corsi di formazione e sostegno per i professionisti, gruppi di lavoro multidisciplinari all'interno delle strutture per coordinare il percorso del soggetto ricoverato, e specifica definizione di ruoli e responsabilità all'interno del reparto.

È fondamentale modificare la cultura dei reparti di Terapia Intensiva mettendo al primo posto la riabilitazione precoce, coordinando il percorso assistenziale in un'ottica multidisciplinare.

2.3 Le complicanze legate a una lunga degenza in Terapia Intensiva

La Terapia Intensiva è il reparto che accoglie i soggetti nella fase più acuta della patologia e in un eventuale periodo post-operatorio.

Vi sono diverse complicanze legate alla lunga degenza in questo reparto, poiché in questo luogo gli obiettivi principali sono la stabilizzazione dei parametri vitali, l'implemento delle funzioni residue, la riduzione della dipendenza del soggetto da macchine e la prevenzione dalla necessità di nuove ospedalizzazioni¹⁴. Possiamo quindi riassumere l'obiettivo di questo reparto nel miglioramento della qualità di vita del soggetto.

Le principali complicanze sono legate al lungo periodo di allettamento al quale sono sottoposti i degenti: esso comporta vari effetti negativi sul sistema muscoloscheletrico, polmonare, cardiovascolare e sul piano metabolico.

Già nel 1944, Dock W. scriveva in un articolo pubblicato sulla rivista JAMA:

“Il medico dovrebbe sempre considerare il riposo a letto come una terapia indubbiamente rischiosa e non fisiologica, da prescrivere solo su specifiche indicazioni e va interrotta il prima possibile”¹⁵.

Le indicazioni a cui si riferisce Dock per le quali il riposo a letto dovrebbe essere prescritto sono ancora da definire.

A causa dell'allettamento, per quanto riguarda la funzione respiratoria, il soggetto subisce una diminuzione della capacità funzionale, della compliance polmonare e inoltre aumenta il rischio di atelettasie e secrezioni difficili da rimuovere.

Per quanto riguarda il Sistema Nervoso, si può notare una diminuzione dei punteggi nei test cognitivi e una diminuzione dell'equilibrio e della resistenza in stazione eretta e nel cammino.

La lunga degenza in Terapia Intensiva può inoltre causare la diminuzione della gittata cardiaca, un aumento della frequenza cardiaca e del volume sistolico durante l'esercizio fisico e un aumento del rischio di trombosi.

Effetti molto dannosi riguardano anche l'apparato locomotore: durante il periodo di inattività, la massa muscolare diminuisce, e con essa anche la capacità muscolare di eseguire attività aerobica.

La perdita di forza è maggiore durante la prima settimana di allettamento, successivamente alla prima settimana, la perdita di forza diventa del 40% della forza muscolare totale¹⁶.

Le fibre muscolari scheletriche non hanno tutte la stessa funzione metabolica e meccanica: esse si possono classificare in base alla loro velocità massima di accorciamento o alla principale via utilizzata per produrre ATP.

Le fibre di *tipo I* – dette anche fibre ossidative lente - hanno una elevata attività miosina-ATPasica combinata ad una alta capacità ossidativa e sono principalmente coinvolte nelle attività aerobiche.

Le fibre di *tipo II* sono a loro volta suddivise in¹⁷:

- Fibre di *tipo IIa*: dette fibre glicolitiche ossidative rapide, sono caratterizzate da una elevata attività miosina-ATPasica combinata ad alta capacità ossidativa e capacità glicolitica intermedia, quindi con un discreto coinvolgimento nelle attività aerobiche
- Fibre di *tipo IIb*: dette anche fibre glicolitiche rapide, caratterizzate da elevata attività miosina-ATPasica combinata con alta capacità glicolitica, e quindi non coinvolte nelle attività aerobiche.

L'allettamento causa una trasformazione delle fibre *IIa* in fibre *IIb*, diminuendo così le capacità aerobiche del muscolo.

Inoltre, durante l'immobilità, diminuisce anche il numero e la densità dei mitocondri, organuli cellulari che partecipano al processo chimico che trasferisce l'energia proveniente dai legami chimici di molecole nutrienti a molecole di adenosina trifosfato (ATP)¹⁷.

Un altro aspetto importante è legato alla demineralizzazione ossea, insieme alla diminuzione di acqua e sodio in tutto il corpo¹⁸.

Inoltre, si incorre in un aumento della percentuale di grasso corporeo, associato però a una diminuzione del peso corporeo.

Le problematiche legate alla forza muscolare e all'endurance sono legate non solo all'allettamento, ma anche agli effetti di ipercapnia, ipossia, malnutrizione, trattamenti farmacologici con corticosteroidi e instabilità emodinamica.

È chiaro quindi che evitare l'insieme di complicanze che l'allettamento comporta è fondamentale ed è l'obiettivo principale del team multidisciplinare all'interno del reparto di Terapia Intensiva.

Lo scopo di questa tesi è quindi di comprendere il ruolo del fisioterapista e dei suoi trattamenti in questo contesto.

CAPITOLO 3

MATERIALI E METODI

3.1 Obiettivo della revisione

L'obiettivo di questa revisione è di individuare l'efficacia della presa in carico precoce da parte del fisioterapista nei soggetti con Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA), prendendo in considerazione come trattamenti la mobilizzazione precoce, le tecniche respiratorie, la verticalizzazione, le stimolazioni sensoriali e la variazione delle posture nell'arco della giornata. L'efficacia è stata valutata analizzando outcomes diversi legati alla sfera cognitiva, motoria, partecipativa e respiratoria.

I quesiti posti precedentemente l'avvio della ricerca sono i seguenti:

- La riabilitazione precoce in questa tipologia di soggetti è efficace, dannosa o superflua?
- I principali trattamenti effettuati sono efficaci? E in quali ambiti principalmente?

3.2 Strategia di ricerca

Periodo di ricerca

La ricerca è iniziata nel mese di Maggio 2019 ed è terminata a metà del mese di Settembre 2019, per un totale di 5 mesi di ricerca.

Database

Gli articoli di ricerca sono stati ottenuti utilizzando l'accesso home based tramite proxy alle banche dati dell'Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

La ricerca bibliografica è stata eseguita nelle seguenti banche dati:

- The Cochrane Library
- PEDro
- PubMed

Parole chiave

Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state *Early rehabilitation, Brain Injury, Traumatic Brain Injury, Acquired Brain Injury, Decannulation, Functional Outcome, Verticalization*, queste sono state combinate tra di loro tramite gli operatori booleani AND e OR.

Sono state digitate nelle varie banche dati le successive stringhe di ricerca:

1. "early rehabilitation" AND ("brain injury/therapy" OR "traumatic brain injury" OR "acquired brain injury") AND ("decannulation" OR "functional outcome") OR "verticalization"
2. "severe brain injury" AND "early rehabilitation" AND "decannulation"

3.3 Criteri di Inclusione e Esclusione

Criteri di inclusione

I criteri di inclusione sono stati formulati nel rispetto del P.I.C.O. così stabilito:

- Patient: brain injury OR traumatic brain injury OR acquired brain injury
- Intervention: early rehabilitation
- Comparison: any
- Outcomes: decannulation OR functional outcomes

Vengono quindi inclusi studi con:

- Soggetti con diagnosi di Grave Cerebrolesione Acquisita
- Età media dei soggetti >16 anni
- Anno di pubblicazione successivo al 2012
- Presa in carico da parte del fisioterapista nella fase acuta della patologia
- RCT e studi osservazionali
- Lingua inglese dell'articolo

Criteri di esclusione

Vengono esclusi dalla revisione gli articoli che hanno le seguenti caratteristiche:

- Soggetti in età pediatrica <16 anni
- Anno di pubblicazione antecedente al 2012

- Articoli con titolo o abstract non pertinenti
- Presa in carico del fisioterapista in fase subacuta
- Lingue diverse dall'inglese

3.4 Strumenti per la valutazione della qualità metodologica degli studi

Per valutare la qualità metodologica degli RCT si utilizza la PedRo Scale¹⁹ (Tabella 4), mentre per valutare la qualità metodologica degli studi osservazionali si utilizza la STROBE checklist²⁰ (Tabella 5).

La scala di PEDro¹⁹ è composta da 11 items, e ha come obiettivo quello di identificare rapidamente se gli studi clinici randomizzati hanno una validità interna (criteri 2-9) e se contengono informazioni statistiche sufficienti per rendere i risultati interpretabili.

Tabella 4 – La scala di PEDro¹⁹

1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati	Si	No
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento)	Si	No
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta	Si	No
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	Si	No
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento	Si	No
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato	Si	No
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	Si	No
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	Si	No
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno	Si	No

degli obiettivi principali sono stati analizzati per “intenzione al trattamento”		
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	Si	No
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	Si	No

La STROBE checklist²⁰ è composta da 22 item suddivisi in: titolo, introduzione, metodi, risultati, discussione e informazioni supplementari.

È uno strumento che è stato sviluppato per assistere gli autori nella trascrizione di studi osservazionali in articoli, per fornire ai direttori delle riviste scientifiche una base di valutazione e per consentire ai lettori un’analisi critica di un articolo pubblicato.

Tabella 5 – La STROBE Checklist²⁰

	Numero della voce	Raccomandazione	Criterio presente o assente
Titolo e abstract	1	(a) Indicare il disegno dello studio nel titolo o nell’abstract con un termine usato frequentemente (b) Fornire nell’abstract un riassunto informativo ed equilibrato di ciò che è stato fatto e di ciò che è stato osservato	
INTRODUZIONE			
Premessa e rationale	2	Spiegare le premesse scientifiche e il rationale della ricerca proposta per la pubblicazione	

	3	Indicare gli obiettivi specifici, comprese tutte le ipotesi prespecificate	
METODI			
Disegni di studio	4	Presentare gli elementi fondamentali del disegno dello studio nella parte iniziale del lavoro	
Contesto	5	Descrivere il contesto (setting), le sedi e le date rilevanti, compresi i periodi di reclutamento, l'esposizione, di follow-up e raccolta dei dati	
Partecipanti	6	<p>a) Studio di coorte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. <p>Descrivere i metodi di follow-up</p> <p>Studio caso-controllo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei casi e i metodi di accertamento dei casi e di selezione dei controlli. Indicare il rationale per la scelta dei casi e dei controlli <p>Studio trasversale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. <p>b) Studio di coorte</p> <ul style="list-style-type: none"> – per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei partecipanti esposti e non esposti 	

		<p>Studio caso-controllo</p> <p>– per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei controlli per caso</p>	
	7	<p>Definire in modo chiaro tutti gli esiti, le esposizioni, i fattori predittivi, i possibili fattori di confondimento e i fattori modificanti l'effetto. Indicare i criteri diagnostici, se applicabile</p>	
	8	<p>Per ciascuna variabile di interesse, indicare le fonti dei dati ed esporre dettagliatamente i metodi di valutazione (rilevazione).</p> <p>Illustrare la comparabilità dei metodi di valutazione se vi è più di un gruppo</p>	
	9	<p>Descrivere tutti gli sforzi volti a considerare le possibili fonti di errori sistematici (bias)</p>	
	10	<p>Spiegare come si è raggiunta la dimensione dello studio</p>	
	11	<p>Spiegare come sono state gestite le variabili quantitative nelle analisi. Se applicabile, descrivere quali raggruppamenti sono stati scelti e perché</p>	
	12	<p>(a) Descrivere tutti i metodi statistici, compresi quelli usati per controllare per i fattori di confondimento</p>	

		<p>(b) Descrivere i metodi usati per esaminare i sottogruppi e le interazioni</p> <p>(c) Spiegare come sono stati trattati i dati mancanti</p> <p>(d) Studio di coorte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se applicabile, spiegare come è stata trattata la perdita nel corso del follow-up <p>Studio caso-controllo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se applicabile, spiegare come è stato trattato l'appaiamento dei casi con i controlli <p>Studio trasversale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se applicabile, descrivere i metodi analitici tenendo conto della strategia di campionamento (e) descrivere le eventuali analisi di sensibilità 	
RISULTATI			
Partecipanti	13	<p>(a) Riportare il numero di individui in ciascuno stadio dello studio – ad es., numero di individui potenzialmente eleggibili, esaminati per l'eleggibilità, confermati come eleggibili, inclusi nello studio, che hanno completato il follow-up e che sono stati analizzati</p> <p>(b) Indicare le motivazioni della mancata partecipazione a ciascuno stadio</p> <p>(c) Considerare l'uso di un diagramma di flusso</p>	

Dati descrittivi	14	<p>(a) Indicare le caratteristiche dei partecipanti allo studio (ad es., demografiche, cliniche, sociali) e dare informazioni sulle esposizioni e sui potenziali fattori di confondimento</p> <p>(b) Indicare il numero di partecipanti con dati mancanti per ciascuna variabile di interesse</p> <p>(c) Studio di coorte – Riassumere la durata del follow-up</p>	
Dati di esito	15	<p>Studio di coorte - Riportare il numero degli eventi di esito o delle misure riassuntive nel tempo</p> <p>Studio caso-controllo - Riportare il numero di ciascuna categoria di esposizione o le misure riassuntive di esposizione</p> <p>Studio trasversale - Riportare il numero degli eventi di esito o le misure riassuntive</p>	
Risultati principali	16	<p>(a) Fornire le stime non aggiustate e, se applicabile, le stime aggiustate per i fattori di confondimento e la loro precisione (ad es., intervallo di confidenza al 95%). Chiarire per quali fattori di confondimento è stato eseguito l'aggiustamento e perché sono stati inclusi</p> <p>(b) Riportare i limiti delle categorie quando vengono categorizzate le variabili continue</p>	

		(c) Se rilevante, considerare di tradurre le stime di rischio relativo in rischio assoluto per un periodo di tempo significativo	
Altre analisi	17	Riportare le altre analisi eseguite ad es., analisi di sottogruppi e interazioni e analisi di sensibilità	
DISCUSSIONE			
Risultati principali	18	Riassumere i risultati principali in relazione agli obiettivi dello Studio	
Limiti	19	Discutere i limiti dello studio, tenendo conto delle eventuali fonti di errori sistematici (bias) o imprecisioni. Discutere sia la direzione sia le dimensioni di tutti i potenziali errori sistematici (bias)	
Interpretazione	20	Fornire una prudente interpretazione globale dei risultati, tenendo in considerazione gli obiettivi, i limiti, la molteplicità delle analisi, i risultati ottenuti in studi simili e altre evidenze rilevanti	
Generalizzabilità		Discutere la generalizzabilità (validità esterna) dei risultati dello studio	
Altre informazioni			
Finanziamento	22	Indicare le fonti di finanziamento e il ruolo dei finanziatori nello studio attuale e, se applicabile, nello studio originale su cui si basa l'articolo attuale	

3.5 Descrizione della tabella sinottica degli studi

Le pubblicazioni scientifiche sono state successivamente schematizzate in una tabella sinottica, dalla quale emergono le seguenti informazioni:

- Titolo, autore, rivista, anno di pubblicazione
- Tipo di studio
- Obiettivo dello studio
- Outcomes misurati
- Popolazione
- Intervento
- Risultati

CAPITOLO 4

RISULTATI

4.1 Risultati della ricerca in letteratura e flow chart della ricerca

La ricerca nelle diverse banche dati ha portato al recupero di 165 articoli inserendo la prima stringa di ricerca così suddivisi:

- 0 articoli reperiti sulla banca dati biomedica “PEDro”
- 20 articoli reperiti sulla banca dati biomedica “The Cochrane Library”
- 145 articoli reperiti sulla banca dati biomedica “PubMed”

Successivamente alla lettura dei titoli degli studi e la lettura dell’abstract, è stato scartato 1 articolo perché doppio.

In seguito, sono stati esclusi alcuni dei 164 articoli rimasti poiché non rispettavano i criteri di inclusione o presentavano uno o più criteri di esclusione citati nel capitolo 3 “Materiali e metodi”: età pediatrica della popolazione, anno di pubblicazione antecedente il 2012, popolazione soggetta a diversa patologia. Si è giunti quindi a un totale di 57 articoli, avendone eliminati dunque 107.

In seguito, si è passati alla lettura degli abstract e dei full text degli articoli, arrivando a selezionarne 3: 2 dalla banca dati “PubMed” e 1 dalla banca dati “The Cochrane Library”.

Gli articoli selezionati sono 1 RCT pilota e 2 studi osservazionali:

1. *“Effectiveness of a Very Early Stepping Verticalization Protocol in Severe Acquired Brain Injured Patients: A Randomized Pilot Study in ICU²¹”*, Giuseppe Frazzitta, Ilaria Zivi, Roberto Valsecchi, Sara Bonini, Sara Maffia, Katia Molatore, Luca Sebastianelli, Alessio Zarucchi, Diana Matteri, Giuseppe Ercoli, Roberto Maestri, Leopold Saltuari;
PLoS ONE, 2016

2. *“Does an Early Onset and Continuous Chain of Rehabilitation Improve the Long-Term Functional Outcome of Patients with Severe Traumatic Brain Injury?”²²*

Nada Anderlic, Erik Bautz-Holter, Pal Ronning, Kjell Olafsen, Solrun Sigurdardottir, Anne-Kristine Schanke, Unni Sveen, Sveinung Tornas, Maria Sandhaug, Cecile Roe;

Journal of Neurotrauma, 2012

3. *“Mobilization in Early Rehabilitation in Intensive Care Unit Patients with Severe Acquired Brain Injury: an Observational Study”²³*

Michelangelo Bartolo, Stefano Bargellesi, Carlo Alberto Castioni, Domenico Intiso, Andrea Fontana, Massimiliano Copetti, Federico Scarponi, Donatella Bonaiuti and the Intensive Care and Neurorehabilitation Italian Study Group;

Journal of Rehabilitation Medicine, 2017

La seconda ricerca nelle banche dati biomediche ha portato al recupero di 1 solo articolo, nella banca dati biomedica “PubMed”.

Esso è stato incluso nella revisione poiché rispetta i criteri di inclusione citati nel capitolo 3.

L'articolo incluso è uno studio osservazionale:

4. *“Early Rehabilitation Reduces Time to Decannulation in Patients With Severe Acquired Brain Injury: A Retrospective Study²⁴”*

Ilaria Zivi, Roberto Valsecchi, Roberto Maestri, Sara Maffia, Alessio Zarucchi, Katia Molatore, Elena Vellati, Leopold Saltuari, Giuseppe Frazzitta;

Frontiers in Neurology, 2018.

4.2 Tipologia di studi inclusi nella revisione: il limite della ricerca

Sono stati selezionati 3 studi osservazionali e 1 solo Randomized Clinical Trial (RCT), per mancanza di studi di questa tipologia.

L'assenza di RCT, tipologia di studio che permette di fornire evidenze scientifiche significative poiché la relazione esposizione/intervento non viene solamente osservata ma anche manipolata, è da imputare alla grande varietà di quadri clinici legati alla Grave Cerebrolesione: questo non permette di reclutare un campione con le medesime caratteristiche e successivamente di standardizzare i risultati per una popolazione più ampia.

Lo studio RCT pilota è uno studio su piccola scala e preliminare che ha come obiettivo quello di investigare che le componenti cruciali di uno studio maggiore, di solito uno studio RCT, siano effettivamente valutabili con una tipologia di studio come un trial randomizzato controllato.

Gli studi osservazionali sono invece:

- Studi di coorte o osservazionali prospettici: studi longitudinali che individuano una coorte di soggetti al momento del verificarsi di un evento, raccogliendo dati sui possibili fattori prognostici associati all'esito, seguendola nel tempo per verificare gli outcomes. L'outcome del gruppo

è generalmente confrontato con quello di un'altra coorte che non possiede la caratteristica studiata.

- Studi osservazionali retrospettivi o caso-controllo: indagine retrospettiva effettuata su due gruppi di soggetti, i Casi sono i soggetti malati e i Controlli sono i soggetti sani. Consentono di studiare i fattori di rischio di una malattia in modo rapido e poco costoso e la probabilità di esposizione (odds ratio) tra esposizione e malattia.

4.3 Descrizione degli studi

Gli studi inclusi vengono esposti e valutati nel seguente capitolo. Per ogni studio verrà specificato:

- Titolo
- Autori
- Rivista
- Anno di pubblicazione
- Disegno di studio
- Obiettivo dello studio
- Popolazione: criteri di inclusione e esclusione
- Outcomes misurati
- Intervento
- Analisi statistica
- Risultati
- Discussione
- Conclusioni.

Articolo 1

Titolo: *Effectiveness of a Very Early Stepping Verticalization Protocol in Severe Acquired Brain Injured: A Randomized Pilot Study in ICU²¹*

Autori: Giuseppe Frazzitta, Ilaria Zivi, Roberto Valsecchi, Sara Bonini, Sara Maffia, Katia Molatore, Luca Sebastianelli, Alessandro Zarucchi, Diana Matteri, Giuseppe Ercoli, Roberto Maestri, Leopold Saltuari.

Rivista: *PLoS ONE*

Anno di pubblicazione: 2016

Disegno di studio: Parallel group, single center, single blind Randomized Clinical Trial

Obiettivo: L'obiettivo dello studio è di esaminare se un protocollo contenente una precoce verticalizzazione, in comparazione con un protocollo convenzionale con mobilizzazioni a letto nel reparto di Terapia Intensiva, può portare a un maggiore miglioramento funzionale e neurologico nei soggetti in Stato Vegetativo o in Stato di Minima Coscienza dopo una Grave Cerebrolesione.

Popolazione: I partecipanti a questo RCT sono stati selezionati presso il reparto di Terapia Intensiva neurologica dell'Ospedale "Moriggia-Pelascini", Gravedona e Uniti (CO), entro le 24 ore dal loro accesso in reparto nei mesi compresi tra Gennaio 2013 e Aprile 2015. I criteri di inclusione sono: età > 18 anni, GCS⁵ ≤ 8 per ≥ 24h dall'evento, diagnosi di Stato Vegetativo o Stato di Minima Coscienza secondo la scala Coma Recovery Scale – R⁷ dal terzo giorno dall'evento, adeguata funzionalità di scambio gassoso a livello polmonare (pressione O₂ arterioso/flusso di O₂ ≥ 250), stabilità emodinamica, ovvero assenza di variazioni pericolose nel battito cardiaco e nella pressione arteriosa media anche se ottenuto con il supporto continuativo farmacologico.

I criteri di esclusione sono: sedazione, pressione intracranica instabile, pressione di perfusione cranica < 60 mmHg, fratture o lesioni cutanee a livello toraco addominale o degli arti inferiori, presenza di trombosi venose profonde, peso corporeo > 130kg, altezza > 210cm. Non sono considerate barriere al trattamento la presenza di cannula tracheostomica o di ventilazione meccanica.

Outcomes misurati: Vengono considerati come outcomes primari le seguenti scale: GCS⁵, DRS⁸, CRSr⁷, LCF (*Tabella 2*).

Intervento: Da un totale di 51 soggetti, 11 non presentavano i criteri di inclusione. I 40 soggetti rimasti vengono quindi divisi in 2 gruppi: 20 eseguiranno il trattamento sperimentale e 20 il trattamento convenzionale. Si verifica il decesso di 2 soggetti del gruppo sperimentale e 1 soggetto del gruppo di controllo durante la degenza in TI, inoltre, si verifica il decesso di 3 soggetti per ogni gruppo durante la degenza nel reparto di riabilitazione. La popolazione finale dello studio è quindi composta da 31 partecipanti: 15 nel gruppo sperimentale e 16 nel gruppo di controllo.

I soggetti inclusi nello studio vengono randomizzati e assegnati al gruppo che svolgerà il protocollo contenente la verticalizzazione precoce o al gruppo di controllo usando una applicazione web (www.randomization.com).

I partecipanti assegnati al gruppo sperimentale iniziano il protocollo tra il 3° e il 30° giorno dopo l'evento, solo quando viene raggiunta la stabilità emodinamica, respiratoria e intracranica, come definito nei criteri di inclusione ed esclusione. Il protocollo consiste in una sessione giornaliera di verticalizzazione, utilizzando una piattaforma inclinata (*tilt table*) con un device robotico integrato che permette la simulazione del passo (*Erigo. Hocoma AG, Switzerland*), all'interno di una stanza del reparto di Terapia Intensiva. La zona toraco addominale del soggetto viene assicurata al dispositivo, i piedi vengono inseriti nei due device che simulano il passo. Questi movimenti sono ottenuti passivamente dall'alternarsi ritmico dei due dispositivi controllati da un computer. La piattaforma viene gradualmente rialzata da 0° fino a 20°, successivamente ai 40° e infine ai 60° in un arco di tempo di 9 minuti.

Il tempo netto del trattamento è di 30 minuti, senza considerare il tempo impiegato per i vari trasferimenti. Il trattamento viene eseguito 5 volte a settimana per 3 settimane consecutive per un totale di 15 sessioni per soggetto. Ogni soggetto prima della verticalizzazione è sottoposto a un trattamento fisioterapico convenzionale a letto per una durata di 60 minuti. Cambiamenti dei criteri di inclusione ed esclusione durante il trattamento sono considerati criteri

per la interruzione del trattamento. Altri eventi più gravi sono considerati criteri per la esclusione dallo studio. I soggetti nel gruppo di controllo sono sottoposti a un trattamento di fisioterapia definito “convenzionale”, composto da esercizi di mobilizzazione a letto in posizione supina o seduta, per 60 minuti giornalieri, per 5 giorni a settimana. Di ogni soggetto vengono raccolti i dati riguardanti l'età, il sesso, l'eziologia del trauma, i fattori di rischio vascolari e la zona del maggiore danno cerebrale.

Come outcomes dello studio vengono utilizzati i seguenti parametri: GCS⁵, DRS⁸, CRSr⁷ e LCF (*Tabella 2*). I punteggi di tutte le scale sono raccolti da un *blinded investigator* il terzo giorno dall'evento (T0), il giorno della dimissione dal reparto di Terapia Intensiva (T1) e il giorno della dimissione dal reparto di Riabilitazione (T2). Successivamente viene calcolata per ogni punteggio i seguenti intervalli: T1-T0, T2-T1 e T2-T0, per valutare il grado di miglioramento di ogni soggetto nel breve e nel lungo termine.

Analisi statistica: In primo luogo è stato valutato se le variabili continue avessero distribuzione normale oppure no. Per le variabili distribuite normalmente sono state riportate media e deviazione standard (SD), mentre per quelle distribuite non normalmente la mediana. Dal momento che le misure di outcome non presentavano distribuzione normale, il confronto tra i due gruppi viene eseguito con il Mann-Whitney U test, invece per i confronti di dati interni allo stesso gruppo viene utilizzato il Wilcoxon signed-rank test. Il t-test applicato per il confronto delle variabili cliniche e demografiche tra i due gruppi mostra distribuzione normale.

Il confronto per le variabili categoriche viene condotto tramite il chi quadro o il Fisher exact test quando opportuno. Per stabilire in quali occasioni il protocollo di verticalizzazione precoce avrebbe potuto portare a un miglioramento delle condizioni rispetto al gruppo di controllo, sono state prima calcolate le differenze tra T0 e T2 per tutte le variabili di outcomes e successivamente le differenze calcolate per i due gruppi sono state confrontate con il Mann-Whitney U test. La significatività statistica viene posta a $p < 0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico SAS/STAT 9.2.

Risultati: Tutti i 15 soggetti del gruppo sperimentale eseguono le 15 sedute di Erigo, iniziandole 12.4 ± 7.3 giorni (tra il 3° e il 30° giorno) dopo l'evento. I soggetti del gruppo di controllo, a causa del protocollo, sono stati ricoverati nel reparto di TI anche successivamente al raggiungimento della stabilità clinica. Questo comporta una significativa differenza nella durata del ricovero in TI tra i due gruppi (38.8 ± 15.7 vs 25.1 ± 11.2 giorni, $p=0.01$).

Invece, per quanto riguarda la durata del ricovero nel reparto di neuroriabilitazione non è stata notata una differenza significativa (114.4 ± 56.9 vs 106.1 ± 57.3 giorni, $p=0.70$). In ogni caso questa differenza, oltre a non essere statisticamente significativa, non è nemmeno rilevante dal punto di vista clinico poiché riguarda solo il 14% del tempo totale dedicato alla riabilitazione. Considerando gli outcomes nei 3 momenti di osservazione, si può notare come non vi siano differenze statisticamente significative, ma si può notare che i soggetti ammessi nel gruppo sperimentale al momento dell'ammissione in TI presentano un punteggio inferiore nella scala GCS⁵.

Alla dimissione dalla riabilitazione, 11 soggetti nel gruppo sperimentale (73.3%) e 7 nel gruppo di controllo (43.75%) hanno raggiunto il punteggio massimo nella scala CRSr⁷. Tutte le misure di outcomes sono significativamente migliorate all'interno di entrambi i gruppi alla fine del periodo di trattamento (T2 vs T0, $p<0.001$).

Comparando i miglioramenti tra i gruppi, si può notare un miglioramento del gruppo sperimentale in tutte le misure di outcomes, ma le differenze sono significative solo per la scala CRSr⁷ ($p=0.033$) e ai limiti del significativo per la scala DRS⁸ ($p=0.040$). Considerando solo il periodo di degenza in TI, tutti gli outcomes sono migliorati in entrambi i gruppi, questo miglioramento risulta essere significativo nel gruppo sperimentale solo per la scala CRSr⁷ ($p=0.006$), mentre non sono stati evidenziati miglioramenti significativi negli outcomes di GCS⁵, DRS⁸ e LCF (Tabella 2).

Anche nel periodo di ricovero nel reparto di Neuroriabilitazione, entrambi i gruppi hanno migliorato le misure degli outcomes, ma non vi sono differenze statistiche nei miglioramenti tra i due gruppi in alcun outcome.

Figura 1²¹ – Variabili degli outcome alla terza osservazione per entrambi i gruppi

	Early verticalization (N = 15)	Controls (N = 16)	p-value
GCS			
T0	7.0 (4.1,8.0)	8.5 (6.3,10.0)	0.024
T1	12.0 (8.1,14.8)	10.5 (7.7,14.0)	0.576
T2	15.0 (10.4,15.0)	13.0 (11.3,15.0)	0.348
DRS			
T0	25.0 (22.0,28.0)	23.0 (17.7,27.5)	0.189
T1	12.0 (10.0,24.0)	22.0 (11.0,27.0)	0.411
T2	6.0 (2.1,19.5)	15.5 (4.3,25.0)	0.234
CRSr			
T0	4.0 (3.0,5.7)	5.0 (3.0,12.0)	0.300
T1	19.0 (5.0,20.8)	10.5 (3.3,18.0)	0.099
T2	23.0 (9.4,23.0)	13.0 (7.0,23.0)	0.279
LCF			
T0	2.0 (1.0,3.0)	2.0 (1.0,3.0)	0.564
T1	4.0 (2.0,4.0)	3.0 (1.3,4.0)	0.432
T2	7.0 (3.1,7.0)	3.5 (3.0,7.0)	0.391

Discussione: Studi precedenti²⁵ avevano già dimostrato che la verticalizzazione associata a movimenti alternati degli arti inferiori di pazienti non coscienti dopo GCA, anche prima della completa stabilizzazione dello stato clinico medico e neurologico, è sicura e realizzabile. Le differenze principali da studi precedenti sono da associare alle tempistiche di presa in carico dei soggetti e all'utilizzo di un device con simulazione del passo. Questo studio conferma ciò che era stato riportato in precedenza e si allarga a tutte le tipologie di trauma cerebrale. La somiglianza dei due gruppi per quanto riguarda sesso, eziologia, localizzazione del principale danno cerebrale, comorbilità, LCF (Tabella 2), DRS⁸ e CRSr⁷ in ingresso e numero di decessi durante il ricovero rendono i campioni omogenei. È stato solo notata una età media maggiore nel gruppo di controllo mentre il gruppo sperimentale presentava punteggi inferiori nella scala GCS⁵.

Nessun partecipante ha mostrato intolleranza all'ortostatismo e questo è dovuto a due motivi principali:

1. La precocità dell'intervento non permette alle funzioni endocrine e autonome di alterarsi;
2. Il movimento ritmico alternato degli arti inferiori, abbassa la fluttuazione dei valori dei parametri cardiovascolari, e di conseguenza il rischio di sincope in stazione eretta.

Successivamente all'analisi dei dati si sottolinea un risultato migliore sul lungo termine per il gruppo sperimentale, con un significativo miglioramento nella scala CRSr⁷ e nella scala DRS⁸ e un miglioramento non significativo per i punteggi delle scale GCS⁵ e LCF (*Tabella 2*). I miglioramenti maggiori del gruppo sperimentale possono essere spiegati tramite la stimolazione sensoriale data dalla posizione ortostatica: l'ortostatismo può attivare le vie propriocettive, tattili e vestibolari in soggetti con GCA, attivando maggiormente la corteccia cerebrale. Un altro meccanismo che può contribuire al recupero neurologico successivamente alla verticalizzazione è la diminuzione della pressione intracranica: le modificazioni posturali sono note per modificare questo valore, distribuendo il liquido cefalorachidiano nello spazio craniospinale²⁶ e modificando il deflusso venoso attraverso le vene giugulari.

Lo studio riporta alcuni limiti: uno di questi è da riferire al fatto che i soggetti non siano clinicamente stabili, poiché il trattamento fisioterapico inizia precocemente, e questo implica il possibile verificarsi di miglioramenti spontanei; la randomizzazione riduce la potenza di questo bias e migliora l'affidabilità dello studio. La ridotta dimensione del campione preso in considerazione suggerisce il fatto che questo studio venga considerato come *studio pilota*.

Conclusioni: Questo studio dimostra che la precoce verticalizzazione con movimenti degli arti inferiori che ricordano il passo, fin dalle prime fasi della patologia, migliora lievemente nel breve e statisticamente nel lungo termine gli outcomes neurologici e funzionali.

Viene inoltre proposto un trattamento comprendente verticalizzazione per un gruppo di soggetti con le stesse caratteristiche considerate ma dal primo giorno di degenza di Terapia Intensiva.

Articolo 2

Titolo: *Does an Early Onset and Continuous Chain of Rehabilitation Improve the Long-Term Functional Outcome of Patients with Severe Traumatic Brain Injury?*²²

Autori: Nada Anderlic, Erik Bautz-Holter, Pal Ronning, Kjell Olafsen, Solrun Sigurdardottir, Anne-Kristine Schanke, Unni Sveen, Sveinung Tornas, Maria Sandhaug, Cecile Roe

Anno di pubblicazione: 2012

Rivista: *Journal of Neurotrauma*

Disegno di studio: Studio di coorte prospettivo

Obiettivo: L'obiettivo dello studio è di valutare se la riabilitazione precoce e continuativa ("continuous chain") iniziata nella fase acuta può migliorare gli outcomes funzionali dei soggetti con Grave Cerebrolesione, comparato a una riabilitazione non continuativa e iniziata nella fase sub acuta della patologia.

Popolazione: Questo studio fa parte di uno studio più ampio che comprende soggetti con acuta GCA ammessi al Livello 1 del trauma center della regione sud-est della Norvegia (Oslo University Hospital - OUH) in un periodo di 2 anni (2005-2007). I criteri di inclusione sono: età compresa tra 16 e 55 anni, residenti nella regione sud-est della Norvegia, con diagnosi di GCA entro le 24h dall'evento, GCS⁵ compresa tra 3 e 8 prima dell'intubazione, necessità di cure intensive, come il monitoraggio continuo dei parametri vitali, per almeno 5 giorni e sopravvivenza almeno di 1 anno dopo l'infortunio.

Sono stati esclusi soggetti con gravi comorbidità, che potevano interferire con la valutazione delle disabilità collegate alla GCA come: precedenti problematiche neurologiche, lesioni spinali associate, traumi intenzionali e precedenti diagnosi di disturbi psichiatrici o di abuso di sostanze.

Outcomes misurati: GOSE⁹, DRS⁸, employment status a 12 mesi dall'evento e situazione abitativa a 12 mesi.

Intervento: Inizialmente sono stati inclusi 132 soggetti, 68 sono stati esclusi perché non rispettavano i criteri di inclusione; dei 64 soggetti rimasti, 33 sono stati assegnati al gruppo A e 31 al gruppo B. Successivamente, nel gruppo A

sono stati registrati 2 drop out per cui 31 soggetti hanno portato a termine il follow up di 12 mesi. Nel gruppo B è stato registrato 1 solo drop out, per cui 30 soggetti hanno portato a termine il follow up dei 12 mesi.

Il criterio di assegnazione per il gruppo A (sottoposti a riabilitazione precoce) o al gruppo B (sottoposti a riabilitazione in fase sub acuta), è stato la disponibilità nei vari reparti: se il soggetto veniva ammesso al reparto ERSICU (Early Rehabilitation Section of Intensive Care Unit) era assegnato al gruppo A, altrimenti al gruppo B.

I soggetti del gruppo A sono stati sottoposti a riabilitazione precoce durante la fase acuta di ospedalizzazione: gli obiettivi di questo intervento erano di ridurre l'estensione del danno cerebrale, prevenire le complicanze e promuovere il recupero funzionale attraverso una stimolazione multisensoriale eseguita da un team riabilitativo multidisciplinare.

Il programma riabilitativo acuto era basato su tre differenti concetti: Affolter (organizzazione degli input sensoriali, Affolter 1981), Bobath (stimolazione sulla base del movimento normale, funzione e controllo, Bobath 1959) e Coombes (ri allenamento delle funzioni dei muscoli facciali e buccali, Coombes 2001), nominati anche i componenti ABC. Come riportato da Kleffeldgard et al.²⁷ nel 2008, l'interazione guidata di Affolter necessita di più tempo per essere eseguita, per questo viene esercitata per 45 minuti al giorno, mentre le altre due componenti per 30 minuti al giorno. Quando i soggetti raggiungono la stabilità dei parametri, sono trasferiti direttamente a due reparti specializzati nella riabilitazione.

I soggetti del gruppo B non hanno ricevuto una presa in carico precoce e globale da parte del fisioterapista, ma sono stati sottoposti a una presa in carico nei reparti sub acuti: l'obiettivo principale era di migliorare l'indipendenza funzionale, ripristinare la partecipazione sociale e minimizzare le agitazioni del soggetto e del suo care-giver.

I trattamenti erano principalmente incentrati su attività personali e domestiche della vita quotidiana. I soggetti ricevevano un massimo di 2-3h al giorno di

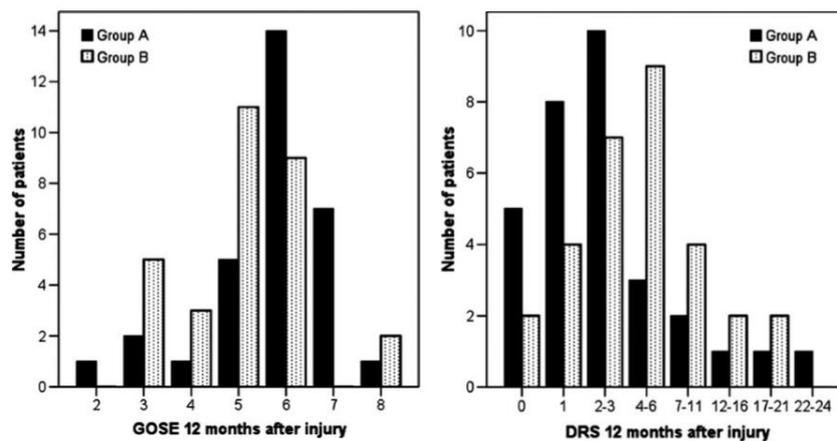
trattamento individuale includendo fisioterapia, terapia occupazionale, logopedia, supporto psicosociale, neuropsicologia e sostegno nutrizionale.

Analisi statistica: Le variabili descrittive sono state presentate utilizzando i valori di media con deviazione standard (SD) o di mediana. I confronti tra i due gruppi sono stati condotti con il Mann-Whitney U test. Per analizzare le differenze nelle misure di differenza di età, GCS e DRS viene utilizzato il t-test. Il test del chi quadro viene utilizzato per analizzare le variabili categoriche indipendenti. La significatività statistica viene posta $p < 0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico SPSS per Windows, versione 15.

Risultati: Non ci sono differenze significative nei due gruppi per quanto riguarda i dati demografici, le caratteristiche cliniche osservate e la sede del trauma. L'unico dato differente è legato al fatto che i soggetti del gruppo A sono stati più frequentemente trattati con operazioni chirurgiche. La riabilitazione per quanto riguarda il gruppo A inizia con una mediana di 12 giorni dopo l'evento; per il gruppo B invece si parla di un periodo di attesa dai 6 ai 57 giorni. Un miglioramento globale legato alla scala GOSE⁹ è stato trovato nel gruppo A ($p=0.03$).

Punteggi compresi tra 6 e 8 nella scala GOSE⁹ sono stati misurati nel 71% dei soggetti del gruppo A e nel 37% dei soggetti del gruppo B ($p=0.007$). Il livello funzionale misurato con la scala DRS⁸ è significativamente migliorato nel gruppo A ($p=0.03$). Nel gruppo A, l'81% dei soggetti dopo 12 mesi dall'evento, vive in una abitazione privata, mentre il 13% in una lungodegenza. Nel gruppo B, il 53% vive in abitazione privata mentre il 23% in lungodegenza ($p=0.06$). La frequenza di rientro lavorativo dopo 12 mesi è del 39% nel gruppo A (16% a un lavoro full-time) e del 27% nel gruppo B (6% lavoro full-time).

Figura 2²² – Outcome funzionale globale dei due gruppi al follow up dopo 12 mesi, scala GOSE⁹ e scala DRS⁸



Discussione: I risultati indicano che vi è stato un miglioramento negli outcomes funzionali nei soggetti che hanno ricevuto la combinazione tra trattamento precoce e continuità di presa in carico globale. I soggetti che hanno ricevuto solo riabilitazione sub acuta e un ricovero tardivo nelle unità di riabilitazione per GCA hanno avuto outcomes peggiori.

La percentuale di soggetti del gruppo A (84%) che hanno mostrato un buon recupero e una disabilità moderata 12 mesi dopo l'evento si avvicina molto ai risultati di uno studio tedesco (Lippert-Gruner et al, 2007²⁸), mentre i risultati raggiunti nell'outcome DRS⁸ si avvicinano ai risultati di uno studio italiano (Mammi et al. 2006²⁹). Come ci si aspettava, i miglioramenti funzionali sono stati maggiori nel follow up a 12 mesi dall'evento nel gruppo A. In questo studio, è probabile che l'intervento riabilitativo precoce associato con i trattamenti del reparto di TI nel 12° giorno dall'evento (considerato come mediana), abbia influenzato la plasticità cerebrale e la velocità del processo di recupero. I risultati inoltre supportano il modello clinico che integra sia la fase acuta che la fase sub acuta dei soggetti con GCA e garantiscono presa in carico precoce e continuativa.

Sono presenti molti limiti che vanno presi in considerazione nell'analisi di questi dati, come la limitazione dell'età, l'esclusione dei soggetti con comorbidità ed il numero ristretto di partecipanti; inoltre vengono descritte le problematiche

etiche legate alla randomizzazione di soggetti vulnerabili come coloro che presentano GCA.

Conclusioni: I risultati di questo studio supportano l'ipotesi che i soggetti con GCA sottoposti a una riabilitazione precoce e continuativa presentino, 12 mesi dopo l'evento, un miglioramento degli outcomes funzionali. Sono necessari più studi per dimostrare l'efficacia della riabilitazione precoce e della riabilitazione specifica per questa tipologia di soggetti.

Articolo 3

Titolo: *Mobilization in Early Rehabilitation in Intensive Care Unit Patients with Severe Acquired Brain Injury: an Observational Study*²³

Autori: Michelangelo Bartolo, Stefano Bargellesi, Carlo Alberto Castioni, Domenico Intiso, Andrea Fontana, Massimiliano Copetti, Federico Scarponi, Donatella Bonaiuti and the Intensive Care and Neurorehabilitation Italian Study Group;

Rivista: *Journal of Rehabilitation Medicine*

Anno di pubblicazione: 2017

Disegno di studio: Studio osservazionale

Obiettivo dello studio: L'obiettivo dello studio è di valutare se la mobilitazione precoce influenza l'outcome funzionale dei soggetti con GCA, attraverso un'analisi più dettagliata dei risultati osservati in un precedente studio osservazionale³⁰.

Popolazione: Hanno partecipato allo studio 14 centri di neuroriabilitazione in Italia. I soggetti che hanno partecipato allo studio sono stati ammessi in TI dal 1 gennaio al 31 dicembre 2014, con una diagnosi di Grave Cerebrolesione (danno al Sistema Nervoso Centrale dovuto a un evento traumatico o non traumatico, con conseguente stato di coma >24h con GCS⁵≤8 e sequele cognitive, motorie e psicologiche). Non sono stati inclusi soggetti con precedenti disabilità legate al Sistema Nervoso Centrale, patologie neurologiche o patologie neoplastiche con metastasi a livello del SNC.

Outcomes misurati: Sono stati considerati come outcomes primari le seguenti scale: GCS⁵, DRS⁸, LCF (*Tabella 2*), ERBI, GOS⁹, FIM¹⁰

Intervento: Inizialmente sono stati coinvolti 109 soggetti: successivamente 6 individui sono stati esclusi per mancanza di dati. 68 soggetti (66%) hanno ricevuto il trattamento di mobilitazione precoce (gruppo MOB), 35 sono invece rientrati nel gruppo NoMOB. Non sono state riportate differenze significative tra i partecipanti del gruppo MOB e i partecipanti del gruppo NoMOB, fatta eccezione per le lesioni da pressione, elemento significativamente più frequente nel gruppo NoMOB.

Essendo uno studio osservazionale, non è stato deciso alcun criterio di assegnazione ma è stato solo annotato quando avveniva la mobilizzazione. Alla fine dello studio sono stati comparati i valori degli outcomes del gruppo a cui veniva somministrata mobilizzazione precoce (MOB) e del gruppo a cui non è stata somministrata (NoMOB).

All'ingresso i soggetti di entrambi i gruppi sono stati valutati globalmente e inoltre la valutazione è avvenuta ogni 3-5 giorni fino alla dimissione dalla Terapia Intensiva: sono stati raccolti dati riguardanti la durata, il tipo, il tempo e la durata delle sessioni riabilitative, i cambi posturali, mobilizzazioni passive/attive assistite, riabilitazione respiratoria, drenaggio bronchiale, rimozione della tracheostomia, ricondizionamento alla posizione ortostatica e seduta, riabilitazione al cammino, valutazione della deglutizione, trattamenti di logopedia, responsività, stimolazioni multisensoriali, educazione del caregiver e supporto psicologico e incontri di team multidisciplinari.

Per mobilizzazione precoce attiva assistita si intende un movimento contro gravità che coinvolge un carico assiale sulla colonna vertebrale e/o sulle ossa lunghe, includendo anche le seguenti attività: sedersi sul letto, sedersi su una sedia, usare un lettino di statica oltre i 40°. Per i soggetti del gruppo MOB, la prima valutazione fisioterapica è avvenuta 7.7 (*SD* 6.9) giorni successivamente l'ingresso in TI, mentre nel caso del gruppo NoMOB è stata effettuata 15.5 (*SD* 21.3) giorni dopo.

Alla dimissione, nel gruppo MOB erano state effettuate 10 (*SD* 7.7) sedute di mobilizzazione, 0.8 (*SD* 2.5) sedute di logopedia e 0.4 (*SD* 1.3) sedute di supporto psicologico. I valori delle scale GCS⁵, DRS⁸, LCF (*Tabella 2*) sono stati misurati a ogni visita, i valori della scala ERBI sono stati misurati all'ingresso e alla dimissione, i valori delle scale GOS⁹ e FIM¹⁰ sono stati raccolti alla dimissione. All'ammissione, il gruppo NoMOB ha mostrato significativamente un profilo clinico e funzionale più grave del gruppo MOB fatta eccezione del valore della scala ERBI.

Figura 3²³ – Trattamenti riabilitativi: comparazione tra i due gruppi

Rehabilitation treatments	NoMOB (n = 35) (%)	MOB (n = 68) (%)	p-value
Regular postural changes	13 (37.1)	52 (76.5)	0.000
Respiratory rehabilitation	0 (0.0)	26 (38.2)	0.000
Multisensory stimulation	0 (0.0)	30 (44.1)	0.000
Speech therapy	2 (5.7)	11 (16.2)	0.230
Evaluation of swallowing	3 (8.6)	17 (25)	0.083
Caregivers' education	0 (0.0)	27 (39.7)	0.000
Meetings with interdisciplinary team	11 (31.4)	40 (58.8)	0.015
Psychological support	3 (8.6)	12 (17.6)	0.346

p-value from χ^2 test.

Analisi statistica: Per quanto riguarda i dati descrittivi riguardanti la popolazione, le variabili continue sono state riportate come media con deviazione standard (SD), mentre quelle categoriche come mediana o frequenza. Per le variabili continue è stata verificata la normalità della distribuzione. I confronti tra i due gruppi sono stati eseguiti tramite il Mann-Whitney U test, per le variabili continue, e tramite i Fisher's exact test, per le variabili categoriche.

La significatività statistica viene posta $p < 0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico SAS 9.4.

Risultati: Alla dimissione, entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento negli outcomes. Il gruppo MOB ha mostrato un significativo miglioramento nell'outcome DRS⁸ e ERBI, mentre il gruppo NoMOB ha mostrato un miglioramento non statisticamente significativo nei valori misurati.

Il confronto tra i due gruppi alla dimissione ha mostrato una differenza statisticamente significativa solo per il valore della scala ERBI, in favore del gruppo MOB.

Inoltre, alla dimissione, il confronto tra i valori della FIM¹⁰ dei due gruppi ha rivelato una differenza significativa solo per il sottogruppo riguardante gli aspetti cognitivi: il gruppo MOB ha registrato un punteggio di 7 (95% CI), mentre il gruppo NoMOB ha registrato un punteggio di 5 (95% CI, $p = 0.04$); non è in ogni caso rilevante la differenza tra il punteggio totale e tra il sottogruppo motorio. Per quanto riguarda la scala GOS⁹, è stata registrata una differenza significativa

($p=0.009$) tra il gruppo MOB (punteggio 3, 95% CI) e il gruppo NoMOB (2, 95% CI).

Discussione: I risultati raccolti tramite questo studio sembrano dimostrare che una precoce mobilizzazione porti a un miglioramento del recupero in termini clinici e funzionali: nonostante questo, è necessario tenere in considerazione il fatto che solo 2/3 dei soggetti è stato sottoposto a mobilizzazione a partire dalla seconda settimana di ricovero.

Lo studio inoltre sostiene che nei reparti di TI, non sempre il personale sanitario è consapevole dei benefici di una precoce mobilizzazione nei soggetti con GCA, poiché essi spesso sono sedati o presentano bassi livelli di coscienza. Quando si parla di precoce mobilizzazione nei soggetti con patologie neurologiche, molti clinici considerano e immaginano essa su soggetti con stroke, soprattutto nei casi a eziologia emorragica. In questa tipologia di degenti, soprattutto emorragie subaracnoidali, il riposo nelle prime 4-6 settimane è fondamentale per evitare che il sanguinamento ricominci, anche se gli studi a riguardo hanno sottolineato la necessità di chiarificare quali siano gli effettivi periodi ottimali di riposo³¹.

Uno studio retrospettivo³² del 2015 ha dimostrato come nei soggetti tracheostomizzati e ventilati meccanicamente sia con diagnosi stroke ischemico che emorragico, il tasso di mortalità associata a una precoce mobilizzazione sia basso, e quindi di come una presa in carico precoce sia importante per migliorare gli outcomes funzionali.

Questo studio si accoda ai risultati dello studio³² del 2015, considerando la mobilizzazione precoce nei soggetti con GCA sia una procedura sicura, nonostante la necessità di dimostrarlo su un campione maggiore. Analizzando i dati riguardanti l'efficacia della mobilizzazione, sono stati registrati lievi miglioramenti nel gruppo MOB, raggiungendo la significatività statistica solo nel caso della scala ERBI.

È stato notato però come le scale fisioterapiche siano troppo poco sensibili ai miglioramenti che si possono raggiungere nella fase acuta di degenza nel reparto di TI. Inoltre, questi dati mostrano una maggiore durata del ricovero in reparto di TI nei soggetti del gruppo MOB: questo però può essere collegato alla

mancanza di percorsi dedicati a questi soggetti, e quindi al rimandare la possibile dimissione per garantire una presa in carico globale del soggetto.

I limiti di questo studio sono da riferire alla non omogeneità dei due gruppi (infatti i partecipanti non sono stati assegnati casualmente) alla ristrettezza della finestra di raccolta dati (solo 24 giorni *SD 14.1*) e alla mancanza di dati dei follow-up.

Conclusioni: Nonostante le difficoltà tecniche sopra descritte, lo studio offre supporto all'implementazione della mobilitazione precoce nei reparti di TI nei soggetti con GCA, e suggerisce un ampio utilizzo di essa: è necessario un cambiamento del focus su cui ci si concentra in questi reparti, dalla sola sopravvivenza al raggiungimento di outcomes funzionali.

Articolo 4

Titolo: *Early Rehabilitation Reduces Time to Decannulation in Patients With Severe Acquired Brain Injury: A Retrospective Study*²⁴

Autori: Ilaria Zivi, Roberto Valsecchi, Roberto Maestri, Sara Maffia, Alessio Zarucchi, Katia Molatore, Elena Vellati, Leopold Saltuari, Giuseppe Frazzitta;

Rivista: Frontiers in Neurology

Anno di pubblicazione: 2018

Disegno di studio: Studio Retrospettivo

Obiettivo dello studio: L'obiettivo dello studio è di valutare se un protocollo riabilitativo basato sulla precocità della presa in carico nei reparti di TI può aiutare a ridurre il tempo di decannulazione dei soggetti con GCA.

Popolazione: Gli autori hanno valutato retrospettivamente i partecipanti con GCA ammessi al reparto di Neuroriabilitazione dell'Ospedale Moriggia-Pelascini, Gravedona ed Uniti (CO), per 3 anni. I criteri di inclusione sono: età > 18 anni, presenza di tracheotomia all'ingresso, tracheotomia eseguita per peggioramento dello stato mentale, ingresso nel reparto dopo una dimissione dal un reparto di TI. I criteri di esclusione invece sono: tracheotomia eseguita prima dell'ammissione in TI e necessità di un supporto ventilatorio.

Outcomes misurati: L'outcome primario misurato è il tempo tra l'esecuzione della tracheotomia e la decannulazione. Secondariamente sono stati misurati anche il tempo di ricovero, la GCS⁵, CRSr⁷ e LCF (*Tabella 2*).

Intervento: I partecipanti sono stati divisi in 2 gruppi, in base al loro arrivo dal reparto di TI interno all'ospedale o all'arrivo da un reparto esterno.

Il gruppo di studio è composto da 66 partecipanti: 40 per il gruppo di riabilitazione precoce e 26 per la riabilitazione in fase subacuta. Non sono riportate significative differenze di età ($p=0.54$), sesso ($p=0.09$) e eziologia ($p=0.23$). 8 partecipanti (5 del gruppo Early Rehabilitation e 3 del gruppo Delayed Rehabilitation, $p=0.91$) sono deceduti durante l'ospedalizzazione. 28 soggetti del gruppo Early Rehabilitation (70%) e 18 del gruppo Delayed Rehabilitation (70%) avrebbero potuto essere decannulati ($p=0.73$) durante il ricovero nel reparto di Neuroriabilitazione e sono stati analizzati. Nessuno dei

46 soggetti decannulati è stato successivamente intubato e re-cannulato durante il ricovero in TI.

Solo un soggetto del gruppo Delayed Rehabilitation è stato trasferito dal reparto di Neuroriabilitazione alla Terapia Intensiva 9 giorni dopo la decannulazione successivamente l'avvenimento di una problematica respiratoria (atelettasia polmonare), con lo stoma tracheale ancora non rimarginato. È stato re-intubato e dopo 33 giorni, re-tracheostomizzato. Il gruppo "Early Rehabilitation Group", è stato diviso nel sottogruppo "Verticalizzazione" (fisioterapia convenzionale associata a verticalizzazioni, 13 partecipanti) e nel sottogruppo "Convenzionale" (solo fisioterapia convenzionale, 15 partecipanti).

I partecipanti dello studio del gruppo della Riabilitazione Precoce hanno eseguito, dalla prima settimana, un programma riabilitativo composto da mobilizzazioni nel letto, stimolazioni sensoriali e qualche volta verticalizzazioni con simulazioni del passo con il dispositivo Erigo (Hocoma, Switzerland). Alcuni soggetti di questo gruppo hanno precedentemente partecipato a uno studio sulla efficacia della verticalizzazione precoce²¹.

I partecipanti del gruppo provenienti da TI esterne non sono stati sottoposti a riabilitazione. Riassumendo: i soggetti provenienti dalla TI interna hanno iniziato il percorso riabilitativo fin dalla fase acuta della patologia, mentre i soggetti provenienti da TI esterne lo hanno iniziato nella fase sub acuta, ovvero all'ammissione nel reparto di Neuroriabilitazione.

Il protocollo di decannulazione del reparto di Neuroriabilitazione indica che se un soggetto è in grado di tollerare il tappo tracheostomico per >24 ore con il mantenimento di una buona saturazione ($SpO_2 \geq 95\%$) con una scarsa quantità di secrezioni senza la necessità di aspirazione (per un efficace meccanismo di tosse), viene eseguita una broncoscopia.

Se da essa si nota assenza di: epiglottide alterata, movimenti della laringe, anomalie anatomiche della trachea o stasi di secrezioni nelle basse vie aeree, si può procedere alla decannulazione.

Analisi statistica: Per le variabili continue i risultati sono stati presentati con media con deviazione standard (SD) o la mediana in base alla normalità della

distribuzione. Le variabili categoriche sono state riportate con numeri. La comparazione tra i due gruppi per le variabili continue è stata eseguita tramite il Mann-Whitney U-test. La comparazione delle variabili categoriche è stata eseguita con il chi quadro o il Fisher exact test in base all'appropriatezza. Il metodo Kaplan-Meier è stato usato per stimare la probabilità di incorrere in decannulazione in un certo periodo in entrambi i gruppi. Il livello scelto di significatività statistica è stato posto $p < 0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico SAS/STAT 9.2.

Risultati: La durata della tracheotomia è minore nel gruppo Early Rehabilitation [61.0 (31.0, 91.0) vs 94.5 (57.0, 155.0) giorni, $p=0.013$] mentre il tempo tra l'evento alla tracheotomia è paragonabile nei due gruppi [7.5 (5.0, 13.0) vs 6.5 (5.0, 10.0) giorni, $p=0.47$].

L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato che la probabilità di incorrere in decannulazione è stato più alto nel gruppo Early Rehabilitation piuttosto che nel gruppo Delayed Rehabilitation ($p=0.0008$). L'analisi multi-variabile di Cox ha mostrato che le possibilità di decannulazione crescono di più del 300% nei soggetti di Early Rehabilitation (hazard ratio = 4095, 95% CI= 1427, 11752) dopo la correzione per età, eziologia e caratteristiche cliniche all'ammissione in reparto di riabilitazione.

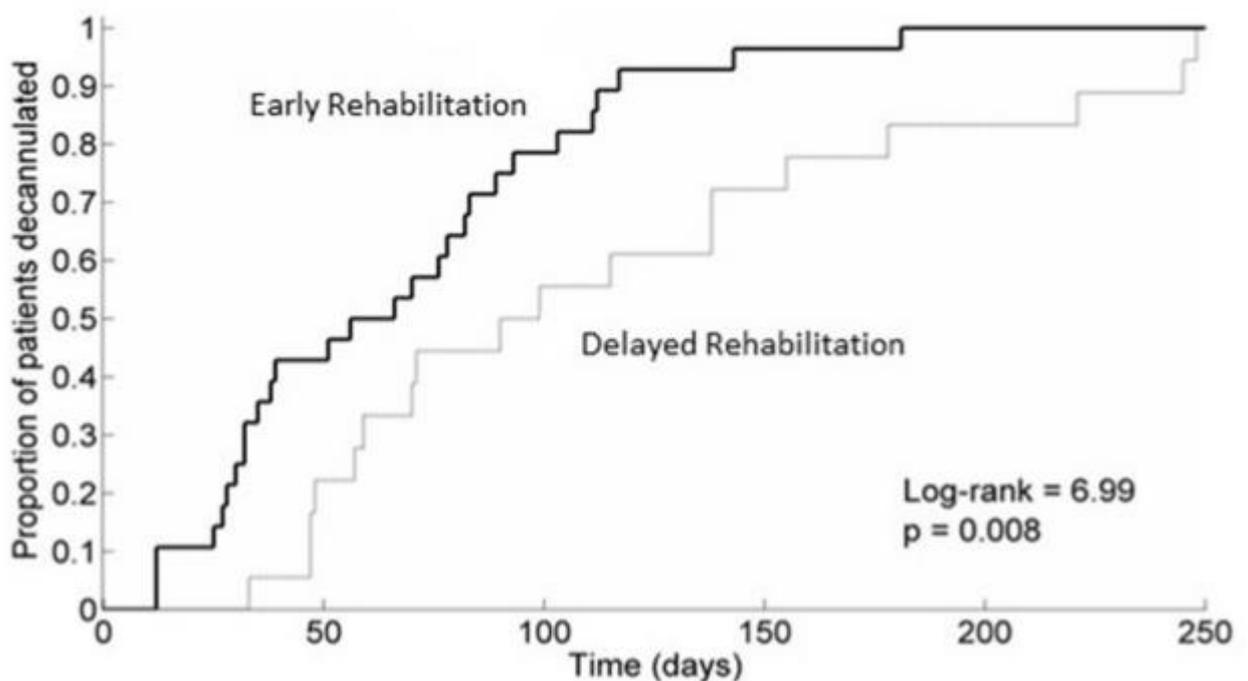
Il tempo di decannulazione è simile nei due gruppi [30 giorni (10.5, 62.0) vs 45.50 giorni (21.0, 113.0), $p=0.14$]. La durata del ricovero in TI è significativamente minore nel gruppo Early Rehabilitation [30.0 giorni (23.0, 39.5) vs 52.0 giorni (32.0, 68.0), $p= 0.001$].

Tutti gli altri outcomes misurati alla dimissione, GCS⁵, CRSr⁷ e LCF (*Tabella 2*), hanno mostrato miglioramenti in entrambi i gruppi rispetto ai valori in ingresso ($p < 0.0001$ per tutti i valori).

Comparando i sottogruppi del gruppo Early Rehabilitation, ovvero Verticalization Subgroup e Conventional Subgroup, si può notare un chiaro trend in direzione di un minore tempo di decannulazione nel Verticalization Subgroup [39.0 (24.0, 77.5) vs 78.0 (33.5, 100.5) giorni] ma senza raggiungere la significatività statistica ($p=0.22$). Non si sono notate differenze negli altri

outcomes valutati, ma è stato notato un trend in miglioramento del Verticalization Subgroup. Comparando i due sottogruppi individualmente rispetto al Delayed Rehabilitation Subgroup, non si notano differenze tra il Conventional Subgroup e il Delayed Group, mentre il tempo di decannulazione è minore nel Verticalization Subgroup piuttosto che nel Delayed Group ($p=0.012$).

Figura 4²⁴ – L'analisi della probabilità di Kaplan – Meier riguardante la decannulazione in entrambi i gruppi. Il grafico mostra la maggiore probabilità di incorrere alla decannulazione nel gruppo Early Rehabilitation.



Discussione: Lo studio in analisi mostra che una precoce riabilitazione aiuta a ridurre il tempo di decannulazione nei soggetti con GCA: questo risultato aumenta la consapevolezza dell'importanza dell'integrazione di trattamenti riabilitativi nei reparti di TI nella tipologia di soggetti presi in esame, in termini di miglioramento dell'outcome funzionale.

L'omogeneità presente tra i due gruppi (in termini di età, sesso, punteggi nelle scale somministrate in ingresso, tasso di mortalità e numero di soggetti decannulati durante la degenza) mostra come il ruolo del timing (fase acuta vs fase sub acuta) della riabilitazione sia il principale fattore discriminante tra i due gruppi, e come possa quindi essere la causa delle differenze.

È stato considerato come principale outcome la decannulazione precoce poiché potrebbe aiutare a evitare complicanze secondarie come infezioni respiratorie o ostruzioni delle vie aeree.

I soggetti provenienti dalla TI interna non sono stati sottoposti a riabilitazione respiratoria durante il loro ricovero, ma solo a stimolazioni sensoriali e mobilizzazione, con, per alcuni, il raggiungimento della stazione eretta tramite un *tilt table*. L'outcome migliore può essere legato al minor tempo di allettamento, il che può influire sui processi infiammatori, sull'attività neuromuscolare e sulla funzione polmonare³³.

La diminuzione del tempo di ricovero in TI è dimostrazione di come l'intervento precoce e multidisciplinare sia fondamentale per evitare il decondizionamento fisico, ottimizzando il potenziale residuo e gli outcome funzionali. Inoltre, i soggetti che hanno partecipato al sottogruppo della verticalizzazione hanno ottenuto un maggiore miglioramento in termini di decannulazione e stato neurologico.

L'assenza di significatività statistica è data dalle piccole dimensioni del campione: a causa di questo non si è in grado di definire specifiche conclusioni sull'argomento, ma questo studio può rappresentare un primo fiducioso passo nella ricerca in questo campo. Il limite principale dello studio è rappresentato dall'eterogeneità dell'origine della popolazione: questo potrebbe avere modificato molti aspetti nella fase acuta.

Nonostante questo, entrambi i gruppi sono stati ammessi al reparto di Neuroriabilitazione nelle stesse condizioni cliniche e neurologiche.

Conclusioni: In conclusione, considerando i limiti sopra descritti e prendendo in considerazione i precedenti risultati in letteratura, lo studio sostiene che le differenze trovate tra i due gruppi in termini di tempo di decannulazione e durata di degenza nel reparto di Terapia Intensiva sono da riferire alla differenza in termini di tempo di inizio del percorso riabilitativo.

4.4 Valutazione della qualità metodologica degli studi

Si procede quindi alla valutazione della qualità metodologica degli studi attraverso la scala di PEDro¹⁹ per l'articolo 1 e la STROBE checklist²⁰ per i restanti articoli, entrambe descritte nel capitolo 3 "Materiali e metodi".

Per quanto riguarda il primo articolo, viene riportata di seguito la PEDro scale¹⁹.

Tabella 6 – Valutazione della qualità metodologica dello studio di Frazzitta et al.²¹ attraverso la PEDro Scale¹⁹

	SI	NO
Criterio 1	X	
Criterio 2	X	
Criterio 3	X	
Criterio 4		X
Criterio 5		X
Criterio 6		X
Criterio 7	X	
Criterio 8		X
Criterio 9		X
Criterio 10	X	
Criterio 11	X	

Per gli studi osservazionali viene riportata la valutazione tramite la STROBE checklist²⁰, dove la "X" indica la presenza del criterio.

Tabella 7 – Valutazione della qualità metodologica degli studi osservazionali attraverso la STROBE checklist²⁰

	Articolo 2	Articolo 3	Articolo 4
Criterio 1	X	X	X
Criterio 2	X	X	X
Criterio 3	X	X	X
Criterio 4	X	X	X
Criterio 5	X	X	X
Criterio 6	X	X	X

<i>Critério 7</i>	X	X	X
<i>Critério 8</i>	X	X	X
<i>Critério 9</i>	-	-	X
<i>Critério 10</i>	X	X	X
<i>Critério 11</i>	X	X	X
<i>Critério 12</i>	X	X	X
<i>Critério 13</i>	X	X	X
<i>Critério 14</i>	X	X	X
<i>Critério 15</i>	X	X	X
<i>Critério 16</i>	X	X	X
<i>Critério 17</i>	-	X	X
<i>Critério 18</i>	X	X	X
<i>Critério 19</i>	X	X	X
<i>Critério 20</i>	X	X	X
<i>Critério 21</i>	X	X	-
<i>Critério 22</i>	X	-	X

4.5 Sinossi degli studi

Tabella 8 – Sinossi degli studi

Titolo, autore, rivista, anno	Tipo di studio	Obiettivo dello studio	Outcomes misurati	Popolazione	Intervento	Risultati
<i>Effectiveness of a Very Early Stepping Protocol in a Severe Acquired Brain Injured Patients: A Randomized Pilot Study in ICU</i> ¹ Frazzitta et al. PLoS ONE 2016	Randomized Pilot Study	Esaminare se un protocollo contenente una precoce verticalizzazione, in comparazione con un protocollo convenzionale con mobilizzazioni a letto nel reparto di Terapia Intensiva, può portare a un maggiore miglioramento funzionale e neurologico nei soggetti in Stato Vegetativo o in Stato di Minima Coscienza dopo una Grave Cerebrolesione.	GCS ⁵ , LCF, DRS ⁸ , CRS ⁷	40 soggetti partecipano allo studio, 20 nel gruppo sperimentale e 20 nel gruppo di controllo, successivamente alcuni drop out si giunge a un numero finale di 15 soggetti per il gruppo sperimentale e 16 per il gruppo di controllo. I criteri di inclusione sono: età > 18 anni, GCS5 ≤ 8 per ≥ 24h dall' evento, diagnosi di Stato Vegetativo o Stato di Minima Coscienza secondo la scala Coma Recovery Scale – R7 dal terzo giorno dall' evento, adeguato funzionalità di scambio gassoso a livello polmonare (pressione O2 arterioso/flusso di O2 ≥ 250), stabilità emodinamica	Il gruppo sperimentale esegue, dopo 12,4 ± 7,3 giorni, 60 minuti di fisioterapia convenzionale associata a 30 minuti di verticalizzazioni con device Erigo x 5 volte a settimana per 3 settimane (tot 15 sedute). Il gruppo di controllo esegue fisioterapia convenzionale per 60 minuti per 5 volte a settimana	Tutte le misure di outcomes sono significativamente migliorate in entrambi i gruppi alla fine del trattamento (T2vsT0, p<0.001). Si nota un miglioramento maggiore nel gruppo sperimentale, significativo però solo per la scala CRS ⁷ (p=0.033) e ai limiti del significativo per la scala DRS ⁸ (p=0.040).

Titolo, autore, rivista, anno	Tipo di studio	Obiettivo dello studio	Outcomes misurati	Popolazione	Intervento	Risultati
<p><i>Does an Early Onset and Continuous Chain of Rehabilitati on Improve the Long Term Functional Outcome of Patients with Severe Traumatic Brain Injury?</i>²² Andelic et al. Journal of Neurotrauma a 2012</p>	<p>Studio di coorte prospettico</p>	<p>Valutare se la riabilitazione precoce e continuativa ("continuous chain") iniziata nella fase acuta può migliorare gli outcomes funzionali dei soggetti con Grave Cerebrolesione, comparato a una riabilitazione non continuativa e iniziata nella fase sub acuta della patologia.</p>	<p>GOSE⁹, DRS⁸, Employem ent status e situazione abitativa a 12 mesi dall' event o (follow-up)</p>	<p>61 soggetti partecipano allo studio: 31 nel gruppo di riabilitazione precoce e continua (Gruppo A), 30 nel gruppo di riabilitazione subacuta (Gruppo B). I criteri di inclusione sono: età compresa tra 16 e 55 anni, risiedenti nella regione sud-est della Norvegia, con diagnosi di GCA entro le 24h dall' evento, GCS⁵ compresa tra 3 e 8 prima dell' intubazione, necessità di cure intensive, come il monitoraggio continuo dei parametri vitali, per almeno 5 giorni, sopravvivenza fino al follow up dopo 1 anno.</p>	<p>I partecipanti del gruppo A ricevono un trattamento nella fase acuta (mediana al 12° giorno) della patologia che ha come obiettivi ridurre l' estensione del danno cerebrale, prevenire le complicanze, promuovere il recupero funzionale. Per fare questo si esegue quotidianamente un trattamento di 45 minuti secondo il metodo Affolter, e di 30 minuti seguendo il concetto Bobath e Coomers. Il gruppo B esegue il trattamento in fase sub acuta per 2-3h al giorno, eseguendo attività riguardanti la vita quotidiana (ADL) per migliorare l' indipendenza e ripristinare la partecipazione sociale.</p>	<p>I risultati indicano un miglioramento nel gruppo A per quanto riguarda la scala GOSE⁹ (p=0.03). Vengono riportati punteggi nella scala GOSE⁹ compresi tra 6 e 8 nel 71% dei partecipanti al gruppo A e nel 37% del gruppo B (p=0.007). Punteggi della scala DRS⁸ significativamente migliorati nel gruppo A (p=0.03). L' 81% dei soggetti del gruppo A, al follow up, vive in abitazione privata, mentre il 13% in una lungodegenza; il 39% è rientrato a lavoro. Il 53% dei partecipanti al gruppo B, al follow up, vive in abitazione privata, mentre il 23% in una lungodegenza; il 27% è rientrato a lavoro.</p>

Titolo, autore, rivista, anno	Tipo di studio	Obiettivo dello studio	Outcomes misurati	Popolazione	Intervento	Risultati
<p><i>Mobilization in Early Rehabilitation on in Intensive Care Unit Patients with Severe Acquired Brain Injury: An Observational Study</i>²³ Bartolo et al. JRM 2017</p>	<p>Studio osservazionale</p>	<p>Valutare se la mobilizzazione precoce influenza l' outcome funzionale dei soggetti con GCA, attraverso un' analisi più dettagliata dei risultati osservati in un precedente studio osservazionale³⁰.</p>	<p>GCS⁵, LCF, DRS⁸, LCF, ERBI, GOS⁹, FIM¹⁰</p>	<p>Sono stati inclusi 103 soggetti: 68 nel gruppo sperimentale (Gruppo MOB), e 35 nel gruppo di controllo (Gruppo NoMOB). I criteri di inclusione sono: soggetti ammessi in TI dal 1 gennaio al 31 dicembre 2014 con diagnosi di GCA. Non sono stati inclusi soggetti con precedenti disabilità legate al Sistema Nervoso Centrale, patologie neurologiche o patologie neoplastiche con metastasi a livello del SNC.</p>	<p>La presa in carico per i soggetti del gruppo MOB è avvenuta 7.7 (SD 6,9) giorni dopo l' ammissione in TI. Per mobilizzazione precoce attiva assistita si intende un movimento contro gravità che coinvolge un carico assiale sulla colonna vertebrale e/o sulle ossa lunghe, includendo anche le seguenti attività: sedersi sul letto, sedersi su una sedia, usare un lettino di stacca oltre i 40°. Al termine della finestra di valutazione i soggetti del gruppo MOB avevano eseguito 10 (SD 7.7) sedute di mobilizzazione, 0.8 (SD 2.5) sedute di logopedia e 0.4 (SD 1.3) sedute di supporto psicologico. I componenti del gruppo NoMOB sono stati valutati 15.5 (SD 21.3) giorni dopo l' ammissione; il trattamento consisteva in cambi posturali.</p>	<p>Alla dimissione entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento. Il gruppo MOB ha mostrato un miglioramento significativo per gli outcomes DRS⁸ e ERBI. Il confronto tra i due gruppi ha sottolineato un miglioramento significativo in favore del gruppo MOB per il sottogruppo cognitivo della scala FIM¹⁰ (7vs5, p=0.04) e nella scala GOS⁹ (3vs2, p=0.009).</p>

Titolo, autore, rivista, anno	Tipo di studio	Obiettivo dello studio	Outcomes misurati	Popolazione	Intervento	Risultati
<p><i>Early Rehabilitation on Reduces Time to Decannulation in Patients With Severe Acquired Brain Injury: A Retrospective Study</i>²⁴ Zivi et al. Frontiers In Neurology 2018</p>	<p>Studio retrospettivo</p>	<p>Valutare se un protocollo riabilitativo basato sulla precocità della presa in carico nei reparti di TI può aiutare a ridurre il tempo di decannulazione dei soggetti con GCA.</p>	<p>Tempo di decannulazione, tempo di ricovero, GCS⁵, CRS⁷, LCF</p>	<p>Sono stati inclusi 66 soggetti: 40 nel gruppo Early Rehabilitation, 26 nel gruppo Delayed Rehabilitation. I criteri di inclusione sono: età > 18 anni, presenza di tracheotomia all' ingresso, tracheotomia eseguita per peggioramento dello stato mentale, ingresso nel reparto dopo una dimissione dal un reparto di TI.</p>	<p>I partecipanti del gruppo Early Rehabilitation sono stati sottoposti a trattamento fin dalla prima settimana, eseguendo mobilizzazioni a letto, stimolazioni sensoriali e per alcuni anche verticalizzazioni con device Erigo. Il gruppo Delayed Rehabilitation ha iniziato il percorso riabilitativo solo in fase sub acuta. Per la decannulazione sono stati rispettati i protocolli del reparto.</p>	<p>La durata della tracheotomia è stata riportata essere minore nel gruppo Early Rehabilitation (p=0.013). La probabilità di incorrere in decannulazione è maggiore nel gruppo Early Rehabilitation (p=0.0008). Il tempo di decannulazione è simile nei due gruppi (p=0.14). La durata del ricovero è minore per il gruppo Early Rehabilitation (p=0.001). I valori delle scale GCS⁵, CRS⁷ e LCF sono migliori in entrambi i gruppi (p<0.0001).</p>

CAPITOLO 5

DISCUSSIONE

5.1 Discussione dei risultati

Gli studi presi in considerazione in questa revisione hanno tutti l'obiettivo di valutare l'efficacia di un trattamento precoce in soggetti con Grave Cerebrolesione Acquisita. Gli articoli inclusi sono stati valutati tramite la PEDro Scale²⁰ e STROBE checklist¹⁹, mostrando una discreta qualità metodologica:

1. *“Effectiveness of a Very Early Stepping Verticalization Protocol in Severe Acquired Brain Injured: A Randomized Pilot Study in ICU²¹”*: PEDro Scale¹⁹, punteggio 5/10
2. *“Does an Early Onset and Continuous Chain of Rehabilitation Improve the Long-Term Functional Outcome of Patients with Severe Traumatic Brain Injury?²²”*: STROBE checklist²⁰ punteggio 20/22
3. *“Mobilization in Early Rehabilitation in Intensive Care Unit Patients with Severe Acquired Brain Injury: an Observational Study²³”*: STROBE checklist²⁰ punteggio 20/22
4. *“Early Rehabilitation Reduces Time to Decannulation in Patients With Severe Acquired Brain Injury: A Retrospective Study²⁴”*: STROBE checklist²⁰ punteggio 21/22

Negli studi analizzati l'aspetto comune riguarda la precoce presa in carico dei pazienti, che vengono trattati entro il 30° giorno dall'evento.

Gli studi selezionati, pur analizzando tutti tipologie di intervento precoce, non considerano i medesimi outcomes primari e non prendono in esame le stesse proposte di trattamento.

Per quanto riguarda i risultati, analizziamo gli outcomes considerati nei diversi studi selezionati:

- Tre studi, ovvero il Frazzitta et al.²¹, il Anderlic et al.²² e il Bartolo et al.²³ prendono in considerazione l'outcome **DRS⁸**, ovvero la scala composta

da 4 items (Vigilanza, consapevolezza e responsività; Abilità cognitiva; Livello funzionale e Impiegabilità). Nello studio di Frazzitta et al.²¹, l'outcome DRS mostra un miglioramento ai limiti del significativo nel gruppo sottoposto a riabilitazione precoce; nello studio di Anderlic et al.²² e nello studio di Bartolo et al.²³ notiamo invece dei miglioramenti statisticamente significativi. Questo nonostante i trattamenti eseguiti siano diversi: nel primo studio vengono eseguite verticalizzazioni associate a trattamenti convenzionali; nel secondo viene garantita continuità nella presa in carico associata a trattamenti legati alle metodiche Affolter, al concetto Bobath e Coomers; nel terzo viene posta attenzione alla mobilizzazione. Tutti e tre gli studi però hanno in comune la precoce presa in carico (entro il 30° giorno dall'evento).

- L'outcome **CRSr⁷**, ovvero la scala che valuta la funzione uditiva, visiva, motoria, la motricità orale, la verbalizzazione, la comunicazione e la vigilanza, viene valutato sia nello studio di Frazzitta et al.²¹ sia in quello di Zivi et al.²⁴, ma in realtà essendo il campione lo stesso, consideriamo solo i risultati del primo studio. I valori della scala CRSr⁷ sono riportati come significativamente migliorati nel gruppo sperimentale, che associa alla presa in carico precoce una verticalizzazione con simulazione del passo.
- La modificazione dei valori della scala **LCF (Tabella 2)** viene valutata negli studi di Frazzitta et al.²¹, Bartolo et al.²³ e Zivi et al.²⁴ Come precedentemente scritto, lo studio di Zivi et al.²⁴ considera il medesimo campione dello studio di Frazzitta et al.²¹ per cui non viene considerato. In entrambi gli studi si può notare un miglioramento dei punteggi, senza però raggiungere la significatività statistica.
- La scala **GCS⁵** viene considerata come outcome nello studio di Frazzitta et al.²¹ e nello studio di Bartolo et al.²³ e in entrambi si riportano miglioramenti anche se non statisticamente significativi.
- La scala **GOS⁹** e la sua estensione nella scala **GOSE⁹** vengono valutati nello studio di Anderlic et al.²² e nello studio di Bartolo et al.²³ Questo

outcome ha avuto un miglioramento globale in entrambi i gruppi considerati nello studio norvegese di Andelic et al.²², mostrando però che ben il 71% dei soggetti del gruppo legato alla riabilitazione precoce mostra punteggi compresi tra 6 e 8 al follow up dei 12 mesi. Nello studio di Bartolo et al.²³ si nota una differenza significativa nel punteggio a favore del gruppo caratterizzato dalla mobilizzazione precoce.

- L'outcome **FIM**¹⁰ viene considerato solo nell'articolo di Bartolo et al.²³, e si notano differenze significative tra il gruppo MOB (gruppo che viene sottoposto a mobilizzazione precoce) e il gruppo NoMOB (gruppo di soggetti che invece non viene sottoposto a riabilitazione precoce) solo nel sottogruppo cognitivo della scala, senza riportare significative differenze nel sottogruppo motorio e nel punteggio finale.
- La scala **ERBI** è stata considerata solo nello studio di Bartolo et al.²³, mostrando una differenza significativa in favore del gruppo MOB (gruppo che viene sottoposto a mobilizzazione precoce).
- Vengono inoltre valutati altri tre outcomes non associati a una precisa scala fisioterapica: il **tempo di decannulazione**, nello studio di Zivi et al.²⁴, l'**impiego lavorativo** e la **situazione abitativa** dopo 12 mesi dall'evento nello studio di Andelic et al.²² Analizzando i dati riguardanti il primo outcome, si può notare come il tempo di decannulazione sia minore nel gruppo sottoposto a presa in carico precoce e che la probabilità di incorrere in decannulazione sia maggiore nel gruppo Early Rehabilitation in confronto al gruppo Delayed Rehabilitation. Per quanto riguarda l'impiego lavorativo e la situazione abitativa, la frequenza di rientro e la sistemazione in una abitazione privata al primo follow up sono più alte nel gruppo che ha iniziato riabilitazione in fase acuta rispetto al gruppo che ha iniziato la riabilitazione in fase sub acuta.

I risultati ottenuti, benché positivi, non raggiungono quasi mai una significatività statistica tale da essere considerati evidenze scientifiche, questo a causa dei limiti che questa revisione contiene e a causa dei limiti di singoli studi considerati.

Il primo limite della revisione riguarda le tipologie di studi analizzati, come descritti in precedenza; si tratta principalmente di studi osservazionali e prospettici, poiché non è stato possibile reperire in letteratura Trials Randomizzati a causa della difficoltà nell'ottenere un campione omogeneo di soggetti.

La tipologia del campione, inoltre, trattandosi di soggetti in fase acuta, rende difficile condurre uno studio con partecipanti che non hanno ancora raggiunto la stabilità clinica, e sono quindi a rischio di complicanze che possono ostacolare la conduzione del progetto.

Un'ulteriore considerazione riguarda la correlazione tra la gravità del danno e la presa in carico da parte del fisioterapista. È probabile che soggetti che presentano un quadro meno compromesso e condizioni di minore criticità, possano iniziare precocemente il trattamento fisioterapico rispetto a situazioni di esiti di trauma più severo.

Allo stesso modo, la gravità della lesione può influire sull'outcome finale in misura maggiore rispetto alla precocità dell'intervento.

In tutti gli articoli inclusi in questa revisione, il campione preso in esame è molto ridotto; anche questo aspetto è riconducibile alla difficoltà di reperire una casistica con le caratteristiche descritte.

Un ulteriore limite della revisione è la scarsità di articoli presenti in letteratura che rispondevano ai criteri di inclusione

Tra i limiti occorre segnalare anche che le scale di valutazione utilizzate negli articoli per le misure di outcomes, presentano una scarsa sensibilità. La sensibilità, caratteristica fondamentale delle misure, è la capacità di rilevare cambiamenti anche minimi nel fenomeno osservato. Le scale considerate non presentano punteggi intermedi e questo non consente di misurare piccoli

miglioramenti che possono però essere fondamentali in un quadro patologico di questo tipo.

Negli studi analizzati vengono presentate diverse proposte di trattamento, sempre volte a un miglioramento funzionale e sempre eseguite prima del 30° giorno dall'evento.

Le diverse proposte di trattamento riguardano, riassumendo:

- Nello studio di Frazzitta et al.²¹ viene proposto al gruppo sperimentale sia un trattamento di fisioterapia convenzionale sia 15 sessioni di verticalizzazione con un device che simula il passo (Erigo, Hocoma, Switzerland).
- Nello studio di Andelic et al.²² viene proposto un trattamento precoce basato sulla metodica Affolter e sul concetto Bobath e Coombers.
- Nello studio di Bartolo et al.²³ si propone un trattamento di mobilizzazioni precoci, intese sia mobilizzazioni a letto sia movimenti contro gravità che coinvolgono un carico assiale sulla colonna vertebrale e/o sulle ossa lunghe, includendo anche le seguenti attività: sedersi sul letto, sedersi su una sedia, usare un lettino di statica oltre i 40°.
- Nello studio di Zivi et al.²⁴ i soggetti sono sottoposti a trattamenti di fisioterapia convenzionale composti da mobilizzazioni, stimolazioni sensoriali e verticalizzazioni.

Come possiamo notare, sono molto diverse le proposte effettuate e risulta difficile comprendere quale sia la più indicata: per questo sono necessari ulteriori studi.

L'aspetto fondamentale è che ogni trattamento precoce è stato proposto almeno prima del 30° giorno dall'evento.

Sono numerosi gli studi che riferiscono l'importanza dei trattamenti fisioterapici nei reparti di Terapia Intensiva e di come essi debbano sempre più essere considerati fondamentali in un futuro recupero funzionale, e non solo con obiettivi di prevenzione dei danni secondari o recupero muscolare³⁴.

Essi possono essere eseguiti anche in soggetti che presentano comorbilità gravi come infezioni gravi multibatteriche, o soggetti che necessitano di isolamento, e che solo in alcuni rari casi sembrano invece necessitare una riduzione delle sessioni fisioterapiche³⁵.

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

6.1 Conclusioni

La riabilitazione in fase acuta per i soggetti con GCA è ancora un argomento poco studiato a causa di diversi fattori quali l'eterogeneità del campione e l'instabilità clinica propria della fase acuta, come descritto nel capitolo precedente.

Questa tesi si concentra prevalentemente sull'incidenza del fattore tempo legato all'intervento, e non sul fattore tipologia di trattamento.

Tutti gli studi inclusi nella revisione eseguono la presa in carico dei soggetti entro il 30° giorno dall'evento, ma non tutti valutano le stesse tipologie di outcomes.

Ulteriori studi sono necessari per individuare quale tipologia di trattamento eseguito in quale precisa fase della patologia e con quale intensità possa essere più efficace rispetto ad altri, senza risultare dannoso per il recupero funzionale del soggetto.

Stabilire l'effetto causale della precoce riabilitazione sul recupero di un danno cerebrale non è semplice, per la scarsità di evidenze scientifiche³⁶.

Nel percorso riabilitativo, la neuroplasticità e il recupero spontaneo sono fondamentali per accrescere il recupero funzionale dei soggetti con Grave Cerebrolesione³⁷.

Per neuroplasticità si intende la potenzialità del cervello di variare funzione e struttura non solo durante il suo periodo di sviluppo, ma anche durante la vita adulta: durante essa molti circuiti nervosi rimangono sostanzialmente stabili, o poco influenzati dall'esperienza, mentre le popolazioni di neuroni continuano a mantenere la loro dinamicità mostrando la possibilità di riorganizzarsi, in maniera stabile o transitoria, sotto l'influenza di stimoli esterni, per rispondere a esigenze particolari dell'individuo³⁸.

La neuroplasticità dipende dall'espressione genica, all'attività sinaptica, dai fattori neurotrofici e da altri fattori.

I fattori neurotrofici sono proteine responsabili della crescita, dello sviluppo e della morte cellulare: esistono diversi fattori neurotrofici, tra essi è presente il fattore neurotrofico encefalo-derivato (BDNF).

Esso influenza principalmente la sopravvivenza dei neuroni danneggiati ed è, insieme agli altri fattori neurotrofici, fondamentali per l'apprendimento.

L'attività fisica sotto forma di esercizio fisico stimola il rilascio di sostanze neurotrofiche. Questi fattori stimolano il metabolismo delle cellule nervose e la crescita delle fibre nervose. L'attività fisica e il movimento influiscono sia positivamente che negativamente i cambiamenti plastici del SNC.

L'inappropriato intervento del fisioterapista può dunque causare un adattamento plastico inappropriato³⁹.

Uno studio sperimentale⁴⁰ sui ratti affetti da GCA ha dimostrato, invece, che l'esercizio attivo volontario eseguito 14-20 giorni dopo il trauma può aumentare notevolmente la concentrazione del fattore BDNF e rendere più veloce il recupero, mentre lo stesso esercizio eseguito 0-6 giorni successivamente il trauma può modificare la risposta molecolare all'esercizio e rallentare il recupero.

Questi risultati pur non raggiungendo una validità scientifica, rappresentano uno stimolo per continuare la ricerca in questa direzione.

La riabilitazione precoce, eseguita nei primi 30 giorni successivi all'evento, può avere influenzato la plasticità cerebrale e di conseguenza aumentato la velocità di recupero, poiché i soggetti sottoposti alla precoce riabilitazione hanno mostrato miglioramenti negli outcomes alla dimissione e nel lungo termine, a prescindere dalla tipologia di trattamento eseguito.

Questa tesi si conclude sostenendo che il trattamento effettuato nei primi 30 giorni dopo l'evento mostra tendenzialmente dei miglioramenti anche se non significativi.

I miglioramenti sembrano essere principalmente collegati alla sfera cognitiva della persona.

È comunque importante ricordare che dai dati raccolti il trattamento fisioterapico costituito da mobilizzazioni, stimolazioni sensoriali e verticalizzazioni risulta essere sicuro e affidabile, fin dalle prime fasi della patologia.

Sono necessari maggiori studi per definire quali siano le controindicazioni assolute e quali le controindicazioni relative a una precoce riabilitazione.

Resta il fatto che questi risultati possono aiutare a migliorare il percorso di riabilitazione di questa tipologia di soggetti, partendo da una presa in carico molto precoce e proseguendo con una presa in carico globale e continuativa nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. *The AVERT Trail Collaboration group: Efficacy and safety of a very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial; Lancet 2015; 386: 46–55*
2. *Ferro S., Facchini R, Dossier 224/2012: Il percorso assistenziale integrato nei pazienti con Grave Cerebrolesione Acquisita. Fase acuta e post-acuta. Analisi comparativa dei modelli organizzativi regionali., Regione Emilia-Romagna – Bologna – Aprile 2012*
3. *Cambier J., Masson M., Dehen H.: Vigilanza, sonno e veglia. In Neurologia, a cura di Mariani C., Bertora P., Edra Masson, 12° edizione, 2013; 5:57-65*
4. *R. Rago, C.Perino: La riabilitazione dei traumi cranioencefalici nell'adulto, Ghedini Ed. Milano 1993*
5. *The Glasgow Structured Approach to Assessment of Glasgow Coma Scale. Disponibile <https://www.glasgowcomascale.org/>*
6. *Documento conclusivo della 2° Conferenza Nazionale di Consenso, "Bisogni riabilitativi ed assistenziali delle persone con disabilità da Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA) e delle loro famiglie nella fase post-ospedaliera", Verona 10/11 giugno 2005*
7. *CRS. Disponibile: versione italiana F. Lombardi, G. Gatta, S. Sacco, A. Muratori e A. Carolei, Funcional Neurology 2007;22(1):47-61*
8. *DRS. Rappaport M., Hall K.M., Hopkins K., Belleza T., Cope DN., Disability Rating Scale for Severe Head Trauma Patients: Coma to Community. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 1982, 63:118-123.*
9. *GOS. GOSE. Jennett B, Bond M., Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1975 Mar 1;1(7905):480-4*
10. *FIM. UB Foundation Inc., Buffalo NY, versione italiana disponibile www.scalafim.com*

11. 1° Conferenza Nazionale di Consenso – Modalità di trattamento riabilitativo del traumatizzato cranio-encefalico in fase acuta, criteri di trasferibilità in strutture riabilitative e indicazioni a percorsi appropriati. Documento conclusivo della Giuria e Raccomandazioni. *Giornale italiano di Medicina Riabilitativa* 2001; 15:29-42
12. Delguste P., Roeseler J.: *Ruolo del Fisioterapista in rianimazione, a monte e a valle di questo settore. Rivista italiana di fisioterapia e riabilitazione respiratoria*, 1997; 2
13. Dubb R., Nydahl P., Hermes C., Schwabbauer N., Toonstra A., Parker A.M., et al., *Barriers and Strategies for Early Mobilization of Patients in Intensive Care Units. Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 724-30
14. Cirio S. et al., *Muscle Retraining in ICU patients, Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 4, 300-303
15. Dock W. *The evilsequelae of complete bed rest. JAMA* 1944; 125:1083 – 85
16. Bloomfield SA. *Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 197: 206
17. Widmaier E. P., Raff H., Strang K.T.: *Muscolo. In Vander Fisiologia, a cura di Imeri L., Ricci V., Rivolta I., Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 2015; 9:249-277*
18. Bortz WM. *Disuse and aging. JAMA* 1982; 2284: 1203-1208
19. PEDro Scale. Disponibile in italiano: <https://www.pedro.org.au/italian/downloads/pedro-scale/>
20. STROBE Checklist. Disponibile: <https://stroke-statement.org/index.php?id=available-checklists>
21. Frazzitta G., Zivi I., Valsecchi R., Bonini S., Maffia S., Molatore K., Sebastianelli L., Zarucchi A., Matteri D., Ercoli G., Maestri R., Saltuari L.: *Effectiveness of a Very Early Stepping Verticalization Protocol in Severe Acquired Brain Injured Patients: A Randomized Pilot Study in ICU. PLoS ONE* 2016; 11(7)

22. *Andelic N., Bautz-Holter E., Ronning P., Olafsen K., Sigurdardottir S., Schanke A.K., Sveen U., Tornas S., Sandhaug M., Roe C.: Does an Early Onset and Continuous Chain of Rehabilitation Improve the Long-Term Functional Outcome of Patients with Severe Traumatic Brain Injury?. Journal of Neurotrauma, 2012; 29:66-74*
23. *Bartolo M., Bargellesi S., Castioni C.A., Intiso D., Fontana A., Copetti M., Scarponi F., Bonaiuti D., and the Intensive Care and Neurorehabilitation Italian Study Group: Mobilization in Early Rehabilitation in Intensive Care Unit Patients with Severe Brain Injury: an observational study. J Rehabil Med 2017; 49:715-722*
24. *Zivi I., Valsecchi R., Maestri R., Maffia S., Zarucchi A., Molatore K., Vellati E., Saltuari L., Frazzitta G.: Early Rehabilitation Reduces Time to Decannulation in Patients With Severe Acquired Brain Injury: A Retrospective Study. Front. Neurol. 2018; 9:559*
25. *Frazzitta et al., Safety and Feasibility of a Very Early Stepping Verticalization in patients with Severe Traumatic Brain Injury, J Hear Trauma Rehabil 2015; 30(4): 290-292.*
26. *Magnaes B.: Body Position and cerebrospinal fluid pressure. Part 1: clinical studies on the effect of rapid postural changes. J Neurosurgery 1976; 44(6):687-697*
27. *Kleffelgard, I., Mongs, M., Klungland, B., Gromer, G., Alvsaker, K., Kvandal, P., Walter, S.: Early Rehabilitation of severe traumatic brain injury patients in the intensive care unit. Brain Inj. 2008; 22 S, 193-194*
28. *Lippert-Gruner, M., Maegle, M., Pokorny, J., Angelov, D.N., Svestkove, O., Wittner, M., and Trojan, S.: Early rehabilitation model shows positive effects on neuronal degeneration and recovery from neuromotor defficits following traumatic brain injury. Physiol Res. 2007b; 56, 359-368*
29. *Mammi, P., Zaccaria, B., and Franceschini, M.: Early rehabilitative treatment in patients with traumatic brain injuries: outcome at one-year follow up. Eura. Medicophys, 2006; 42, 17-22.*

30. Bartolo M., Bargellesi S., Castioni C.A., Bonaiuti D., Intensive Care Neurorehabilitation Italian Study Group: Early Rehabilitation for Severe Acquired brain injury in ICU: multicenter observational study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; 52: 90-100
31. Ma Z., Wang Q., Liu M.: Early versus delayed mobilization for aneurismal subarchnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD008346
32. Ponfick M, Wiederer R., Norwak D.A.: Outcome of Intensive care unit-dependent, tracheostomized patients with cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1527-1531
33. Truong A.D., Fan E., Brower R.G., Needham D.M.: Bench-to-bedside review: mobilizing patients in intensive care unit-from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care* 2009 13:216.
34. De Tanti A, Zampolini M, Pregno S; CC3 Group: Recommendations for clinical practice and research in severe brain injury in intensive rehabilitation: the Italian Consensus Conference. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 51: 89-103
35. Scarponi F, Zampolini M, Zucchella C, Bargellesi S, Fassio C, Pistoia F, et al.; C.I.R.C.L.E. Identifying clinical complexity in patients affected by severe acquired brain injury in neurorehabilitation: a cross sectional survey. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019; 55:191-8
36. Zhu, X.L., Poon, W.S., Chan, C.C., and Chan, S.S.: Does intensive rehabilitation improve the functional outcome of patients with traumatic brain injury (TBI)? A Randomized Controlled Trial. *Brain Inj.* 2007; 21, 681-690
37. Elliot, L., and Walker, L.: Rehabilitation interventions for vegetative and minimally conscious patients. *Neuropsychol. Rehabil.* 2005; 15, 480-493
38. Barbato C.: *Dizionario di medicina Treccani, 2010. Disponibile Online: http://www.treccani.it/enciclopedia/plasticita-cerebrale_%28Dizionario-di-Medicina%29/*

39. *Bente E., Basso Gjelsvik: Il concetto BOBATH nella Neurologia dell'adulto, 2007, Verduci Editore*
40. *Griesbach, G.S., Hovda, D.A., Molteni, R., Wu, A., and Gomez-Pinilla, F.: Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. Neuroscience 2004; 125, 129-139*

APPENDICE

Allegato 1 – LCF, Level of Cognitive Functioning, Rancho Los Amigos

RANCHO LOS AMIGOS SCALE AKA Level of Cognitive Functioning Scale (LCFS)

- ___ (1) **Level I - No Response.**
Patient does not respond to external stimuli and appears asleep.
- ___ (2) **Level II - Generalized Response.**
Patient reacts to external stimuli in nonspecific, inconsistent, and nonpurposeful manner with stereotypic and limited responses.
- ___ (3) **Level III - Localized Response.**
Patient responds specifically and inconsistently with delays to stimuli, but may follow simple commands for motor action.
- ___ (4) **Level IV - Confused, Agitated Response.**
Patient exhibits bizarre, nonpurposeful, incoherent or inappropriate behaviors, has no short-term recall, attention is short and nonselective.
- ___ (5) **Level V - Confused, Inappropriate, Nonagitated Response.**
Patient gives random, fragmented, and nonpurposeful responses to complex or unstructured stimuli - Simple commands are followed consistently, memory and selective attention are impaired, and new information is not retained.
- ___ (6) **Level VI - Confused, Appropriate Response.**
Patient gives context appropriate, goal-directed responses, dependent upon external input for direction. There is carry-over for relearned, but not for new tasks, and recent memory problems persist.
- ___ (7) **Level VII - Automatic, Appropriate Response.**
Patient behaves appropriately in familiar settings, performs daily routines automatically, and shows carry-over for new learning at lower than normal rates. Patient initiates social interactions, but judgment remains impaired.
- ___ (8) **Level VIII - Purposeful, Appropriate Response.**
Patient oriented and responds to the environment but abstract reasoning abilities are decreased relative to premorbid levels.

Allegato 2 – CRS-R

APPENDIX

JFK COMA RECOVERY SCALE-REVISED © 2004 VERSIONE ITALIANA © 2007		
Scheda di registrazione		
Questa scheda dovrebbe essere utilizzata solo insieme con le "Linee guida per le modalità di impiego e di determinazione del punteggio della CRS-R" che forniscono le istruzioni per la somministrazione standardizzata della scala.		
Paziente:	Diagnosi:	Eziologia:
Data di insorgenza:	Data di ricovero:	

		Data																
		Settimana	Ric	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Scala per la funzione uditiva																		
4	Movimenti consistenti su ordine*																	
3	Movimenti riproducibili su ordine*																	
2	Localizzazione del suono																	
1	Reazione di sussulto uditivo																	
0	Nessuna risposta																	
Scala per la funzione visiva																		
5	Riconoscimento dell'oggetto*																	
4	Localizzazione dell'oggetto: raggiungimento*																	
3	Inseguimento visivo*																	
2	Fissazione*																	
1	Reazione di sussulto visivo																	
0	Nessuna risposta																	

Scala per la funzione motoria																		
6	Uso funzionale dell'oggetto†																	
5	Risposte motorie automatiche*																	
4	Manipolazione degli oggetti*																	
3	Localizzazione dello stimolo nocicettivo*																	
2	Allontanamento in flessione																	
1	Postura anomala																	
0	Nessuna risposta/flaccidità																	
Scala per la funzione motoria orale/verbale																		
3	Verbalizzazione comprensibile*																	
2	Vocalizzazione/movimenti orali																	
1	Movimenti orali riflessi																	
0	Nessuna risposta																	
Scala per la comunicazione																		
2	Funzionale: Appropriata†																	
1	Non funzionale: intenzionale*																	
0	Nessuna risposta																	
Scala per la vigilanza																		
3	Attenzione																	
2	Apertura degli occhi senza stimolazione																	
1	Apertura degli occhi con stimolazione																	
0	Non risvegliabile																	
PUNTEGGIO TOTALE																		

* Indica Stato di Minima Coscienza.

† Indica emergenza dallo Stato di Minima Coscienza.

Allegato 3 – DRS

1) Vigilanza, consapevolezza e responsività

Apertura degli Occhi:

- 0= Spontanea
- 1= Alla parola
- 2= Al dolore
- 3= Nessuna

Abilità di Comunicazione:

- 0= Orientata
- 1= Confusa
- 2= Inappropriata
- 3= Incomprensibile
- 4= Nessuna

Miglior Risposta Motoria:

- 0= Su ordine
- 1= Localizzata
- 2= Generalizzata
- 3= In flessione
- 4= In estensione
- 5= Nessuna

2) Abilità cognitiva per le attività della cura di sé'

(Il paziente sa come e quando? Ignorare la disabilità motoria)

Nutrirsi

- 0= Completa
- 1= Parziale
- 2= Minima
- 3= Nessuna

Sfinteri

- 0= Completa
- 1= Parziale
- 2= Minima
- 3= Nessuna

Rassettersi:

- 0= Completa
- 1= Parziale
- 2= Minima
- 3= Nessuna

3) Livello funzionale

- 0= Completa indipendenza
- 1= Indipendenza con particolari necessità ambientali
- 2= Dipendenza lieve
- 3= Dipendenza moderata
- 4= Dipendenza marcata
- 5= Dipendenza totale

4) Impiegabilità

- 0= Non ristretta
- 1= Impieghi selezionati (competitivi)
- 2= Lavoro protetto (non competitivo)
- 3= Non impiegabile

Categorie di disabilità		Punteggio complessivo
Nessuna disabilità	1	0
Disabilità lieve	2	1
Disabilità parziale	3	2-3
Disabilità moderata	4	4-6
Disabilità moderatamente severa	5	7-11
Disabilità severa	6	12-16
Disabilità estremamente severa	7	17-21
Stato vegetativo	8	22-24
Stato vegetativo grave	9	25-29
Morte	10	30

DATA					
Vigilanza/responsività	<i>Apertura occhi</i>				
	<i>Abilità comunicaz.</i>				
	<i>Risp. motoria</i>				
Abilità cognitiva per cura di sé	<i>Nutrirsi</i>				
	<i>Sfinteri</i>				
	<i>Rassettersi</i>				
Livello funzionale					
Impiegabilità					
PUNTEGGIO TOTALE					
CATEGORIA DI DISABILITA'					
Esaminatore					

Allegato 4 – GOSE

1	Death
2	Vegetative state
3	Lower severe disability
4	Upper severe disability
5	Lower moderate disability
6	Upper moderate disability
7	Lower good recovery
8	Upper good recovery