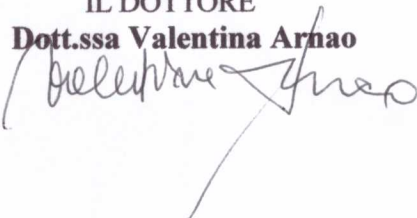


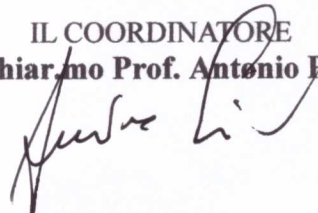


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Scienze del Comportamento
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
Settore Scientifico Disciplinare: Medicina Interna (MED/09)

La “Stimolazione transcranica Random Noise” (tRNS) e la
riabilitazione motoria dell’arto superiore nel paziente in
fase subacuta di ictus ischemico.

IL DOTTORE
Dott.ssa Valentina Arnao


IL COORDINATORE
Chiar.mo Prof. Antonio Pinto




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Scienze del Comportamento

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica

Settore Scientifico Disciplinare: Medicina Interna (MED/09)

La “Stimolazione transcranica Random Noise” (tRNS) e la
riabilitazione motoria dell’arto superiore nel paziente in
fase subacuta di ictus ischemico.

IL DOTTORE

Dott.ssa Valentina Arnao

IL COORDINATORE

Chiar.mo Prof. Antonio Pinto

CICLO XXX

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2017

Introduzione	4
1 L'Ictus	6
1.1 Definizione	6
1.2 Classificazione.....	6
1.3 Epidemiologia	6
1.4 Fattori di rischio	7
1.4.1 Fattori di rischio di genere	8
1.4.2 Ruolo della genetica nell'Ictus	9
1.5 Eziologia.....	9
1.5.1 Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS).....	12
1.6 Sindromi Cliniche.....	13
1.7 Scale di valutazione.....	16
1.8 Indagini diagnostiche	19
1.9 Terapia.....	20
2 Deficit motorio dell'arto superiore.....	22
2.1 Scale di Valutazione del grado di emiparesi	25
2.2 Riabilitazione del deficit motorio dell'arto superiore post-stroke.....	28
2.2.1 Riabilitazione convenzionale.....	28
2.2.2 Riabilitazione non convenzionale.....	30
3 La stimolazione Elettrica Transcranica	33
3.1 La Stimolazione Transcranica con Corrente Diretta	34
3.1.1 Introduzione	34
3.1.2 Metodologie della tDCS	37
3.1.3 Ictus ischemico e tDCS.....	39
3.2 Stimolazione Transcranica Random Noise	41
3.2.1 Introduzione	41

3.2.2 Metodologie	41
3.2.3 Meccanismi indotti	42
3.2.4 Effetti sul SNC, confronto con tDCS.....	42
3.2.5 Applicazioni cliniche della tRNS	43
4 Obiettivi dello studio.....	44
4.1 Introduzione.....	44
4.2 Materiali e metodi	44
4.2.1 Disegno dello Studio.....	44
4.2.2 Partecipanti	44
4.2.3 Randomizzazione e “Cecità” della procedura	46
4.2.4 Intervento di riabilitazione.....	46
4.2.5 Outcomes clinico	47
4.2.6 Analisi Statistica	47
4.3 Risultati	48
5 Discussione	51
Bibliografia	62
Sitografia.....	73

Introduzione

Si stima che, in Europa, 8,2 milioni di individui vengano colpiti da ictus ogni anno, una patologia che rappresenta la principale causa di disabilità e la terza più comune causa di morte nei paesi economicamente evoluti, con costi che per il 2010 sono stati calcolati in 64 miliardi di euro (Ma VY, 2014; Lozano R, 2012). Tuttavia, nel mondo, la mortalità per ictus è pesantemente influenzata dal contributo dei paesi a basso e medio standard socio-economico. e l'incidenza, in considerazione dell'invecchiamento globale della popolazione è aumentato del 68% (Hankey GJ, 2017). La prevalenza dell'ictus è del 2,5% per le donne e del 2,7% per gli uomini. Data la maggiore aspettativa di vita per il sesso femminile, il numero totale stimato di soggetti sopravvissuti all'evento acuto è maggiore per le donne (circa 3,1 milioni) che per gli uomini (2,7 milioni) (Neyer JR, 2007; Reeves MJ, 2008). È noto che i tassi di incidenza dell'ictus sono maggiori negli uomini rispetto alle donne fino all'età di 75 anni, età in cui questo tasso subisce un'inversione, per cui le donne sono più frequentemente affette da ictus rispetto agli uomini, nelle fasi più avanzate di vita (Lindoff C, 1993).

Tra le disabilità residue dell'ictus cerebrale, l'emiparesi rappresenta la più frequente sequela motoria seppure con diversa gravità, con una frequenza che può raggiungere il 70-80% dei casi. Il deficit motorio dell'arto superiore determina significative limitazioni che interferiscono con lo svolgimento delle comuni attività di vita quotidiana (ADL), riducendo in modo significativo l'indipendenza dell'individuo affetto e il suo reinserimento sociale. Inoltre, senza un trattamento riabilitativo specifico. l'impairment motorio dell'arto superiore può residuare o peggiorare, con ovvie conseguenze sull'autonomia del paziente. Numerosi studi hanno evidenziato una prognosi peggiore per i pazienti con paresi severa dell'arto superiore, dal momento che circa il 50% di questi non è in grado di recuperare la destrezza motoria dopo sei mesi dall'evento. Per tali motivazioni si comprende come la riabilitazione convenzionale, in atto comunemente praticata, non sia in grado di risolvere interamente le limitazioni che derivano dal deficit motorio post ictus (ICH, 1996; ICH 1997; Human for schungsgesetz, 2011; Heilmittelgesetz, HMG, 2000). Recenti studi

hanno suggerito che il training fisioterapico deve essere impegnativo, ripetitivo, compito-specifico, motivante e intensivo per stimolare la neuroplasticità (Kleim JA, 2008). Nonostante i benefici indiscussi dei protocolli di riabilitazione standard (vale a dire, fisioterapia e terapia occupazionale) nell'ictus, è auspicabile l'impiego di nuove terapie che aiutino i pazienti a recuperare il disturbo di forza dopo ictus, tenendo in considerazione i costi di questo tipo di training e i risultati ottenuti.

Evidenze sempre più convincenti suggeriscono il ruolo di terapie alternative e complementari non farmacologiche nella riabilitazione del paziente neurologico. Tra queste, si annoverano le tecniche di Stimolazione Elettrica transcranica (tES), quali Stimolazione transcranica a Corrente Diretta (tDCS) e Stimolazioni transcranica Random Noise.

La Stimolazione transcranica a Corrente Diretta (tDCS) viene considerata uno strumento utile nella riabilitazione motoria e cognitiva da utilizzare in parallelo con altri protocolli terapeutici nella pratica clinica. Studi neurofisiologici hanno dimostrato che la stimolazione transcranica (magnetica o attraverso corrente diretta) è in grado di modulare l'eccitabilità corticale e i processi di neuroplasticità. Ad oggi protocolli di tDCS sono stati utilizzati in studi volti a modulare le performance in task cognitivi e motori e nel trattamento di una varietà di condizioni psichiatriche e neurologiche (Hannah L, 2014). Alcuni di questi studi neurofisiologici, condotti su pazienti afasici o emiparetici post-ictus, hanno sottolineato il potenziale della tDCS nella riabilitazione di questi pazienti (Fridriksson J, 2011, R. Lindenberg, 2010). Una recente meta-analisi condotta su 8 studi randomizzati ha evidenziato un miglioramento, rispetto ai pazienti sottoposti a stimolazione sham, del deficit motorio dell'arto superiore in fase cronica di ictus. (Butler AJ, 2013).

La stimolazione transcranica Random Noise (tRNS), aumenta la sincronizzazione dell'attivazione neuronale, attraverso l'amplificazione dell'attività oscillatoria sotto-soglia (F.Moss, 2004) grazie alla capacità di indurre l'apertura dei canali sodio con conseguente depolarizzazione neuronale (Schoen I, 2008). Ad oggi, i dati su soggetti affetti da patologie neurologiche risultano limitati.

1 L'Ictus

1.1 Definizione

L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) definisce l'ictus come “una sindrome caratterizzata da improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, localizzati o globali di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale” (WHO).

Il termine “Ictus” fa riferimento ad una condizione clinica caratterizzata dall'esordio improvviso di deficit neurologici focali o diffusi, della durata maggiore di 24 ore e, dalla presenza al neuro-imaging (Tomografia Computerizzata o Risonanza Magnetica Nucleare), di ischemia o emorragia focale in sedi che giustifichino la sintomatologia. L'episodio è dovuto a condizioni patologiche in cui si verifica una riduzione dell'apporto sanguigno, globale o focale in determinate aree cerebrali (Sacco RL, 2013).

1.2 Classificazione patologica

Nell'80% dei casi l'ictus ha origine ischemica, ed è conseguenza dell'occlusione, di varia natura, di vasi arteriosi del distretto sovra-aortico, nel restante 20% dei casi trova invece origine emorragica, risultato della rottura di vasi arteriosi intracranici. Tuttavia, la proporzione, nella popolazione generale, dei sottotipi patologici, varia in base a fattori quali età, razza, origine etnica, e nazionalità. Viene invece definito “Attacco Ischemico Transitorio” (TIA) la condizione clinica in cui il deficit neurologico improvviso si risolve entro le 24 ore dalla insorgenza della sintomatologia (Sacco RL, 2013).

1.3 Epidemiologia

Si stima che, nel mondo, circa 16.9 milioni di persone vengano colpite, ogni anno, da ictus, e di queste circa la metà nei paesi europei. Inoltre, circa 5.9 milioni di individui all'anno muoiono per ictus. I dati che fanno riferimento all'anno 2010 identificano circa 102 milioni di "Disability-adjusted life year" (DALY) persi a causa dell'ictus. Questi dati facevano dell'ictus la terza causa di morte e la prima causa di disabilità acquisita nei paesi industrializzati (Feigin VL, 2014). Dal 1990 al 2010, l'incidenza, nel mondo, è aumentata del 68%, stesso andamento ha avuto l'incidenza di sopravvissuti all'evento acuto, aumentata del 84%. I risultati sono probabilmente da attribuire all'incremento demografico globale associato ai progressi raggiunti nel campo della prevenzione e gestione del paziente con ischemia cerebrale (Feigin VL, 2014). Grazie allo sforzo congiunto del WHO e World Stroke Organization (WSO) nei paesi occidentali, invece, l'incidenza dell'ictus è ridotta: oggi risulta essere la quarta causa di morte (Towfighi A, 2011). L'incidenza aumenta con l'età, sotto i 45 anni questa è pari a circa 7/100.000/anno. La prevalenza generale è del 6,5%, rispettivamente: 4,9% per l'ictus ischemico e di 1,9% per l'ictus emorragico (SPREAD, 2016). Dal 1990 al 2010 l'età di incidenza si è ridotta del 12% nei paesi ad alto reddito ed è aumentata del 12% nei paesi a medio e basso reddito, anche se non significativamente. I tassi di mortalità sono diminuiti in modo significativo sia nei paesi ad alto reddito sia nei paesi a basso e medio reddito (Feigin VL, 2016). In Italia, i tassi annui di incidenza oscillano tra 106 e 313/100.000/anno. La frequenza percentuale dell'ictus ischemico su base aterotrombotica costituisce tra 11% e 15% degli ictus ischemici globalmente considerati. La frequenza percentuale dell'ictus cardioembolico è pari al 35% circa e quella dell'ictus lacunare al 15% circa del totale degli ictus ischemici (SPREAD, 2016).

1.4 Fattori di rischio

I fattori di rischio per l'ictus ischemico sono tradizionalmente divisi in modificabili e non modificabili. I fattori di rischio non modificabili sono rappresentati dall'età, dai fattori genetici, dalla etnia. Esistono poi fattori di rischio di genere. L'età è il maggiore fattore di rischio per l'ictus, l'incidenza aumenta con l'età e, a partire dai 55 anni,

raddoppia per ogni decade. La maggior parte degli ictus si verifica dopo i 65 anni di età (SPREAD,2016). I fattori di rischio modificabili sono rappresentati da: aterosclerosi carotidea, fibrillazione atriale e altre cardiopatie, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, diabete mellito, emicrania con aura, ipercolesterolemia e iperomocisteinemia. Il trattamento farmacologico di queste condizioni ha infatti determinato una riduzione dell'incidenza dell'ictus (Xie X, 2016; Collins R, 2016; Raman G, 2013; Hart RG, 2014). Importanti fattori di rischio sono anche il fumo e l'abuso di alcol (SPREAD, 2016). Obesità, inattività fisica, stress e depressione, se modificati potrebbero indurre un ulteriore riduzione del rischio di insorgenza (Mons U, 2015; Zhang C, 2014; Peters SA, 2014; Feigin VL, 2016).

1.4.1 Fattori di rischio di genere

In generale l'incidenza dell'ictus è più elevata negli uomini; tuttavia, le donne hanno un rischio più alto di sviluppare ictus, soprattutto nel periodo post-menopausa e dopo i 65 anni e studi di popolazione hanno identificato fattori di rischio specifici per il sesso femminile. L'emicrania con aura è considerato un fattore di rischio indipendente per l'ictus ischemico e altre patologie cardiovascolari e, nelle donne, l'emicrania senza aura è un fattore di rischio indipendente per l'ictus rispetto agli altri fattori di rischio cardio e cerebro-vascolari. Per la contraccezione orale si è osservato un aumento del rischio di ictus, non statisticamente significativo solo per il cerotto e in atto si sconsiglia la prescrizione di anti-concezionale nelle donne che soffrono di emicrania con aura; è comunque da considerarsi l'associazione con altri fattori di rischio quali età > 35 anni, ipertensione obesità e fumo. La gravidanza è un fattore di rischio per l'ictus, l'incidenza di ictus in gravidanza è di 9-46/100000; i periodi più a rischio sono il peri e post-partum a causa di fattori fisio-patologici quali: l'assetto ormonale, l'ipercoagulabilità, alterazione emodinamiche e alterazioni pressorie. In fase post menopausale, le donne sono più a rischio per fibrillazione atriale e gli eventi tromboembolici sono più frequenti nelle donne non in terapia anticoagulante. Sopra 65 anni, le donne vanno più facilmente incontro ad ipertensione e hanno maggiore

tendenza all'obesità, sono quindi più suscettibili a sviluppare sindrome metabolica e diabete, noti fattori di rischio per l'ictus (Arnao V, 2016).

1.4.2 Ruolo della genetica nell'Ictus

Numerosi studi hanno provato l'esistenza di un contributo genetico nello sviluppo dell'ictus. Il peso della predisposizione genetica varia in relazione all'età e al sottotipo di ictus (Dichgans M, 2007). Gli studi suggeriscono un ruolo della componente genetica nei soggetti che presentano ictus in età inferiore a 70 anni (Jood K, 2005). Sono stati identificati importanti fattori genetici negli ictus causati da aterosclerosi dei grossi vasi, negli ictus lacunari e negli ictus criptogenetici, mancano invece evidenze di un ruolo della genetica negli ictus cardioembolici (Schulz UG, 2004).

Le condizioni monogeniche a ereditarietà mendeliana sono un'importante causa di ictus, soprattutto in soggetti giovani. In queste condizioni l'ictus può essere l'unica manifestazione fenotipica della mutazione o far parte di un corteo sindromico caratteristico (Dichgans M, 2007). Le condizioni più rilevanti nella pratica clinica sono riportate nella Tabella 1.

1.5 Eziologia

Le cause principali di ictus ischemico sono rappresentate dal cardioembolismo, dall'embolismo arterioso e dalla trombosi arteriosa; inoltre, risulta impossibile risalire alla causa dell'ictus in circa 1/3 dei casi che vengono classificati come criptogenetici. Le principali classificazione eziologiche dell'ictus ischemico sono rappresentate dalla Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), dalla ASCOD e del Causative Classification System (CCS).

La classificazione TOAST dell'ictus ischemico identifica cinque classi, basandosi sui rilievi clinici e i risultati dei principali test diagnostici (Adams HP Jr, 1993):

- Ictus causato da aterosclerosi dei grossi vasi. In pazienti con stenosi emodinamicamente significativa (>50%) o occlusione dei vasi sovra-aortici, il rilievo a neuro-imaging, di lesioni corticali, subcorticali, cerebellari o tronco-encefaliche di grandezza maggiore a 1,5 cm è fortemente correlato alla

aterosclerosi stessa. Il sospetto clinico aumenta se all'anamnesi sono presenti TIA riferibili allo stesso territorio vascolare.

- Ictus di origine cardioembolica. Questa forma può essere sospettata in soggetti con rischio medio-alto di sviluppare embolismo cardiaco ed è avvalorata da precedenti TIA o Ictus in più di un distretto vascolare.
- Ictus da occlusione dei piccoli vasi. Definito anche ictus Lacunare, coinvolge le aree cerebrali sotto-corticali con lesioni di diametro inferiore a 1,5 cm. La sua incidenza è maggiore in soggetti ipertesi o diabetici.
- Ictus da cause diverse. Cause rare di ictus sono rappresentate da condizioni di ipercoagulabilità, arteriopatìa non aterosclerotiche e disordini ematologici.
- Ictus da causa non determinata o ictus criptogenetici.

Il sistema ASCOD, tramite un acronimo, identifica le 5 principali classi eziologiche di ictus ischemico. ASCOD corrisponde infatti a Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac source, Other causes e Dissection, quest'ultima, causa importante di ictus ischemico in soggetti giovani. L'ASCOD tiene in considerazione tutte le condizioni patologiche correlate a ictus presenti nel paziente e per ognuna di queste, assegna un grado corrispondente alla probabilità di relazione casuale esistente con la patologia stessa. Il grado 1 è assegnato se la condizione patologica è presente ed è la più probabile causa dell'ictus, il grado 2 si assegna quando la relazione tra condizione patologica e ictus è incerta, il grado 3 quando, in presenza della patologia, la relazione è improbabile, e il grado 4 corrisponde all'assenza della condizione patologica. I gradi di ASCOD sono attribuiti dopo l'esecuzione di specifiche indagini diagnostiche, in caso di impossibilità ad eseguire le quali è attribuito il grado 9 (Amarenco P, 2013). La Causative Classification of Stroke (CCS) è un algoritmo computerizzato che, considerando i dati clinici, epidemiologici e diagnostici di ogni paziente, permette di identificare la più probabile causa dell'evento ischemico. Si tratta di una versione automatizzata della classificazione TOAST che permette una rapida analisi del paziente e fornisce informazione altamente accurate. Nel CCS la correlazione tra ictus e determinate condizioni patologiche è definita "evidente", "possibile" o "probabile" in base alla clinica e ai risultati dei test diagnostici (Ay H, 2007).

I tre sistemi considerano 5 classi eziologiche, ma utilizzano differenti criteri classificativi. La TOAST e la ASCOD valutano in maniera categorica la semplice presenza o assenza di condizioni patologiche a rischio, la CCS invece permette di integrare le informazioni cliniche epidemiologiche e diagnostiche, risultando il sistema classificativo più valido secondo il National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Stroke Genetics Network (Arsava EM, 2016; NINDS Stroke Genetics Network, 2016).

La Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP), nel 1991, propose una classificazione clinica dell'ictus basata sul distretto cerebrale colpito e sulla presentazione clinica in acuto (Bamford J, 1991). La classificazione OCSP prevede 4 sottotipi di infarto cerebrale:

I Lacunar Infarct (LACI) determinano sindromi cliniche caratterizzate da un deficit motorio, sensitivo, sensitivo-motorio o atassico puro, controlaterale alla lesione. Le Sindromi lacunari sono causate da occlusione dei vasi perforanti per fenomeni di lipoalinosi o microateromatismo e coinvolgono principalmente i nuclei della base e il ponte con lesioni della grandezza massima di 1,5 cm (Bamford JM, 1988). In molti

casi, i pazienti presentano immagini TC negative, le lesioni risultano invece identificabili alla RMN (Hommel M, 1990).

I Total Anterior Circulation Infarcts (TACI) sono causa di quadri clinici caratterizzati da associazione di deficit sensitivo-motori controlaterali in almeno due tra area facciale, brachiale e crurale, emianopsia omonima e compromissione delle funzioni cerebrali più complesse (afasia, discalculia, anomalie visuo-spaziali); il TACI è da considerare anche in presenza di alterazione dello

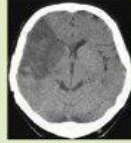
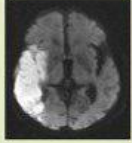
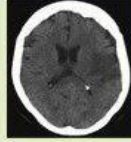
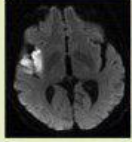



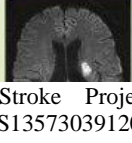
OCSP term	Example CT	Example MRI
Total Anterior Circulation Syndrome (TACS)		
Partial Anterior Circulation Syndrome (PACS)		
Posterior Circulation Syndrome (POCS)		
Lacunar Syndrome (LACS)		

Figura 1 Oxfordshire Community Stroke Project (www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303912002976).

stato di coscienza. I TACI sono conseguenza di un evento embolico o trombotico a livello della carotide interna o della arteria cerebrale media (ACM) prossimale, con coinvolgimento massivo dei lobi frontale, parietale e temporale di un emisfero e delle aree sottocorticali (Bamford J, 1991).

I Partial Anterior Circulation Infarct (PACI) determinano quadri clinici caratterizzati da solo due dei tre elementi clinici del TACI. Tipicamente è presente la compromissione di una funzione cognitiva associata a un deficit sensitivo motorio limitato alla regione facciale, brachiale o crurale. Gli eventi ischemici sono dovuti alla occlusione dell'arteria cerebrale anteriore o dei suoi collaterali, o dal coinvolgimento del ramo superiore o inferiore dell'arteria cerebrale media (Bamford J, 1991).

I Posterior Circulation Infarcts (POCI) causano quadri clinici caratterizzati da sindromi alterne, condizioni cliniche in cui si associa la disfunzione omolaterale di nervi cranici ad alterazioni motorie o sensitive controlaterali, atassia e alterazioni del campo visivo. Sono la conseguenza di eventi trombotici o, più raramente, embolici a carico delle arterie vertebrali, della arteria basilare o dei loro collaterali e coinvolgono aree del tronco encefalico, cervelletto e lobi occipitali (Bamford J, 1991).

1.5.1 Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS)

Numerose evidenze suggeriscono che una parte degli ictus definiti come criptogenetici, abbiano in realtà un'origine embolica: possono pertanto essere indicati come Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS). Gli emboli possono avere numerose origini (cardiaca, arteriosa o paradossa) e diversa composizione (cellule tumorali, calcificazioni, infezioni) e solitamente l'ostruzione embolica tende a ricanalizzarsi spontaneamente, prima dell'esecuzione delle indagini diagnostiche. Gli ESUS sono quindi infarti cerebrali i cui criteri diagnostici sono rappresentati da: ictus non lacunare evidenziabile alla TC o alla RMN, assenza di aterosclerosi intra ed extracranica maggiore del 50% in arterie che irrorano l'area ischemica, assenza di rischi maggiori cardioembolici e assenza di altre cause identificabili di ictus (arterite, dissezione, emicrania, abuso di sostanze) (Hart RG, 2014). Tale classificazione

presenterebbe l'indiscusso vantaggio di poter somministrare terapia anticoagulante poiché il meccanismo fisiopatologico è su base embolica.

1.6 Sindromi Cliniche

La presentazione clinica tipica dell'ictus ischemico è rappresentata da un deficit neurologico focale o globale che può essere completo e stabile sin dall'inizio, oppure avere un andamento evolutivo (fluttuante, graduale o progressivo) (Fazio-Loeb, 2003). Il quadro clinico si completa in genere entro 12-24 ore. I segni e sintomi rilevabili all'esame obiettivo neurologico, permettono di identificare tre grandi sindromi cliniche: la Sindrome del circolo anteriore o carotideo, la Sindrome del circolo posteriore o vertebro-basilare e la Sindrome lacunare. Queste sono legate al territorio di distribuzione dell'arteria interessata dall'occlusione o dal deficit di perfusione o al tipo di vaso colpito. La corretta identificazione della sede lesionale è utile sia per stabilire la prognosi del paziente sia per la scelta degli esami strumentali e della terapia da impostare (Fieschi C, 1989).

La Sindrome dal circolo anteriore o carotideo è da attribuire a ischemia a carico dei territori irrorati dalla carotide interna e dai suoi collaterali. L'ischemia di tutto il territorio irrorato dalla carotide interna si manifesta con un'improvvisa emiparesi o emiplegia controlaterale, con coinvolgimento di almeno due dei tre segmenti corporei (regione facciale, brachiale e crurale), con deficit sensitivo controlaterale, emianopsia laterale omonima controlaterale, disturbi delle funzioni nervose superiori: afasia per lesioni dell'emisfero dominante o emidisattenzione, emisomatoagnosia e anosodiaforia per lesioni dell'emisfero non dominante. Il paziente presenta spesso deviazione coniugata dello sguardo verso il lato opposto al deficit motorio e un'alterazione dello stato di coscienza variabile. L'ischemia delle aree cerebrali irrorate dai rami della ACM si manifesta con deficit sensitivo-motorio controlaterale, che può essere limitato anche ad un solo segmento corporeo, o con un deficit del senso di posizione di un arto, o con un disturbo isolato delle funzioni superiori, cui si può associare un'emianopsia o una quadrantopsia laterale omonima controlaterale. L'infarto nel territorio dell'Arteria Cerebrale Anteriore si manifesta con un deficit

prevalente dell'arto inferiore controlaterale, eventualmente accompagnato da lievi disturbi sensitivi o da afasia. Si potranno anche evidenziare disturbi cognitivi tipici della sindrome frontale (Fazio-Loeb, 2003).

La sindrome del circolo posteriore o vertebro-basilare sono da attribuire a eventi ischemici nel territorio vascolare delle Arterie Vertebrali, basilare e dai loro collaterali. Infarti nei territori dei rami della vertebrale determinano un principale coinvolgimento bulbare. L'infarto paramediano del bulbo si manifesta con emiplegia brachio-crutale ed emianestesia tattile e propriocettiva opposte alla lesione e con paralisi della metà ipsilaterale della lingua. L'infarto bulbare laterale si caratterizza clinicamente per emianestesia termodolorifica opposta alla lesione e, omo-lateralmente alla lesione, incoordinazione dei movimenti, tendenza alla retro e alla lateropulsione, sindrome di Bernard-Horner, paralisi dei muscoli faringei, del velo pendulo e della corda vocale (Hiller F, 1952).

Infarti nei territori dei rami della basilare si manifestano con sindromi pontine. La sindrome pontina paramediana è caratterizzata da emiparesi o emiplegia facio-brachio-crutale opposte alla lesione, segni neocerebellari agli arti ipsilaterali e atassia della marcia. A questi sintomi si associano paralisi dello sguardo o diplopia verso il lato della lesione, nistagmo e compromissione della sensibilità tattile e propriocettiva opposte alla lesione per lesioni paramediali inferiori, deviazione dello sguardo verso il lato della lesione per lesioni medio pontino paramediale e oftalmoplegia e mioclonie di palato, faccia e diaframma per coinvolgimento pontino paramediale superiore. Le lesioni pontine laterali sono invece caratterizzate da un quadro clinico che comprende: paralisi periferica del facciale, compromissione della sensibilità dell'emivolto omolaterale alla lesione, e ipoanestesia termodolorifica della metà controlaterale del corpo (Fazio-Loeb, 2003).

Gli ictus del Cervelletto possono essere causa di eventi trombo-embolici a carico dei tre principali vasi di irrorazione cerebellare: l'arteria cerebellare postero-inferiore (PICA), l'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA) e l'arteria cerebellare superiore (SCA) (Berry DC, 2017). I più frequenti sono gli infarti nel territorio della PICA. L'occlusione della PICA si può manifestare con la comparsa isolata di vertigini e vomito, o con l'associazione di questi sintomi a nistagmo unidirezionale, atassia e

tendenza alla lateropulsione. L'occlusione distale della PICA determina vertigini meno severe, atassia, ipotonia e incoordinazione degli arti e tremore. Il coinvolgimento di tutto il territorio di irrorazione della PICA può associarsi a cefalea in sede occipitale (Lee SH, 20015).

Gli ictus del territorio di irrorazione dell'AICA si manifestano con vertigini, nausea e vomito, tinnito talvolta associato a sordità monolaterale, paralisi faciale, atassia omolaterale, sindrome di Horner omolaterale e anestesia termodolorifica (Datar S, 2014).

Gli ictus nel territorio della SCA causano tipicamente andatura instabile e atassia di tronco e arti, nausea e vomito, disartria e anestesia termodolorifica controlaterale, più raramente sono associati a vertigini. L'atassia che si associa a ictus cerebellari è tipicamente a larga base di impianto, a passi instabili e irregolari (Lee SH, 20015).

L'occlusione del segmento prossimale della basilare provoca necrosi di: ponte, mesencefalo e territorio della arteria cerebrale posteriore. Si manifesta con sintomi e segni bilaterali di disfunzione delle vie ascendenti e discendenti, e del nervo cranico oculomotore, ma anche con turbe del respiro ed alterazioni dello stato di coscienza. Questo quadro è di solito preceduto da sintomi transitori di sofferenza ischemica quali: diplopia, vertigini, disartria, disfagia e deficit di forza e sensibilità bilaterali (Fazio-Loeb, 2003).

In seguito a occlusione della arteria cerebrale posteriore (ACP), l'ischemia si manifesta con emianopsia laterale omonima controlaterale, associata spesso a confusione mentale. Se la lesione è di grandi dimensioni può coesistere un deficit cognitivo, soprattutto disturbi visuospatiali o disturbi delle funzioni simboliche. L'occlusione distale della basilare può comportare una emianopsia bilaterale omonima (cecità corticale) con conservata reazione pupillare alla luce, spesso associata a una sindrome confusionale.

Il coinvolgimento ischemico bilaterale delle zone mediali del talamo o mesencefalico determina paralisi bilaterale del III nervo cranico, stato soporoso, tetraparesi. L'occlusione delle arterie talamoperforanti, collaterali dell'ACP, determina infarti talamici di piccole dimensioni, caratterizzati da una sindrome sensitiva o sensitivo-motoria controlaterale (Hiller F, 1952).

Le Sindromi lacunari sono causate da infarti di piccole dimensioni (inferiori a 1,5 cm) nei territori di irrorazione delle arterie perforanti terminali. Le lesioni lacunari possono essere asintomatiche se l'infarto colpisce zone poco espressive, se al contrario la lesione interessa aree come la capsula interna, il talamo e il ponte si osservano quadri clinici tipici. Le principali sindromi lacunari sono di seguito descritte. Il Pure Motor Stroke si manifesta con emiparesi estesa ad almeno due segmenti corporei su tre, è solitamente determinato da una lesione nella capsula interna o nel piede del ponte. Il Pure Sensitive Stroke si manifesta con disturbi delle sensibilità limitati ad un emisoma o a parte di esso, si associa a lesione nel talamo o nel nucleo lenticolare e nella capsula interna. Nell'Ictus sensitivo-motorio si verifica l'associazione di una emiparesi motoria a disturbi della sensibilità a un emisoma corporeo, è determinato da una lesione nel talamo o nel nucleo lenticolare, nella capsula interna. L'Emiparesi atassica è caratterizzata da una lieve paresi motoria, più evidente all'arto inferiore, associata ad un'atassia segmentale soprattutto dell'arto superiore. È causata da una lesione a livello del braccio posteriore della capsula interna, o della porzione ventrale del tegmento pontino o del talamo (Fazio-Loeb, 2003).

1.7 Scale di valutazione

Stabilire la severità delle sequele che un evento ischemico cerebrale ha determinato risulta estremamente importante al fine di stabilire la prognosi del paziente. L'estrema variabilità clinica di un evento ischemico non permette di valutare il paziente con una sola scala, ma spesso risulta necessaria l'integrazione di più sistemi di valutazione al fine di ottenere un quadro completo dello stato del paziente. Le numerose scale di valutazione del paziente con ictus ischemico possono essere divise in tre grandi gruppi: scale di valutazione del deficit neurologico, scale di valutazione globale e scale di valutazione dell'indipendenza quotidiana (Patrick DL, 1991).

In acuto, per confermare rapidamente il sospetto clinico, è utile l'utilizzo del Face Arm and Speech Test (FAST), un test di screening che valuta rapidamente la forza muscolare degli arti, dei muscoli facciali e le alterazioni dell'eloquio e che possiede buona specificità e sensibilità per l'ictus (Hankey GJ 2015).

La National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) rappresenta un utile strumento di valutazione precoce del paziente con ictus e il suo score iniziale, paragonato ad altre scale, è risultato il migliore fattore predittivo dell'outcome a lungo termine (Keith WM, 1996). La versione originale fu elaborata nel 1989 e strutturata in modo da essere utilizzata con facilità anche dal personale medico non specialistico al fine di valutare pazienti suscettibili a trattamento tempo-dipendente. La validità della scala è conferita dalla sua correlazione con il volume dell'infarcimento cerebrale a sette giorni dall'evento acuto e con la ripresa funzionale a 3 mesi. La NIH Stroke Scale si articola in 15 voci, a ognuna delle quali è attribuibile un punteggio che va da 0 a 2, o da 0 a 3. I primi 3 punti valutano lo stato di coscienza del paziente, segue la valutazione dei movimenti oculari, del campo visivo, la valutazione della mimica facciale, quattro voci dedicate alla forza degli arti, la valutazione della coordinazione, del linguaggio, della disartria e dell'emiattenzione. Studi retrospettivo hanno dimostrato come solo 11 delle 15 voci della NIHSS possano essere considerate affidabili; i parametri di valutazione dello stato di coscienze, della mimica facciale, della disartria e della coordinazione risultano invece scarsamente riproducibili. Esiste pertanto una NIHSS modificata, che si articola in sole 11 voci, che non trova, però, nella pratica clinica la stessa diffusione della versione originale. La scala permette di ottenere valore quantitativo dello stato neurologico del paziente, estremamente utile nel confrontare lo status di più pazienti del contesto di trials clinici (Patrick DL, 1991; Brott T, 1989, Keith WM, 96). Limite di tale valutazione è il corretto inquadramento degli ictus di circolo posteriore.

Altro importante strumento di misura della disabilità globale è la Modified Rankin Scale (mRS). La mRS rappresenta la scala più comunemente utilizzata nella valutazione del paziente con malattia cerebrovascolare e la più adatta nei trials sui pazienti con ictus acuto (Jaime L, 2007). La versione originale della Rankin Scale (RS) fu elaborata nel 1957 come strumento di categorizzazione della ripresa funzionale del paziente con malattia cerebrovascolare (Rankin L, 1957). Si articolava in 5 stadi, che andavano dalla "disabilità non significativa" (stadio 1) alla disabilità grave (stadio 5). Nel 1988, la scala fu modificata, prendendo il nome di modified Rankin Scale. Nella mRS, la prima categoria del RS è suddivisa in due gradi, 0 per l'assenza di sintomi, e 1 per la disabilità non significativa rispetto ai sintomi, intesa come la capacità di eseguire tutti i compiti e le attività usuali. I gradi successivi permettono di classificare

la disabilità in: lieve (grado 2, pazienti capaci di prendersi cura di se stessi senza assistenza), moderata (grado 3, pazienti in grado di camminare senza assistenza), moderato-severa (grado 4, pazienti incapaci di camminare e inadeguati alla cura personale senza assistenza) e grave (grado 5, pazienti allettati, incontinenti e totalmente dipendenti dal personale infermieristico). È infine aggiunta una sesta categoria che denota la morte del paziente (grado 6), in analogia alle scale di valutazione utilizzate in campo oncologico (Van Swieten JC, 1988; Scott EK, 2006). La Glasgow Coma Scale (GCS) è utilizzata in generale per stabilire la severità dell'alterazione dello stato di coscienza del paziente, e trova applicazione anche nel paziente con ischemia cerebrale, soprattutto in fase acuta. Si tratta di uno strumento semplice e pratico, utilizzabile con facilità sia dal personale medico che infermieristico, elaborato nel 1974 nel "Institute of Neurological Sciences" di Glasgow.

Il GCS prevede un punteggio massimo di 15 punti e un punteggio minimo di 3 punti, valuta tre aspetti del comportamento: risposta motoria (6 punti), risposta verbale (5 punti) e apertura degli occhi (4 punti). Nella valutazione della funzione motoria, un punteggio massimo di 6 è attribuito solo nel caso in cui il paziente sia in grado di eseguire un ordine motorio, in caso contrario si procederà con l'applicazione di uno stimolo doloroso, tipicamente agli arti, che potrà essere localizzato dal paziente (5 punti) o sarà seguito da una retrazione dell'arto (4 punti), da una flessione anomala (3 punti), da una estensione dell'arto (2 punti) o, nei casi più gravi, non determinerà alcuna risposta (1 punto). La risposta verbale è classificata in normale e orientata (5 punti), confusa (4 punti), inappropriata (3 punti), incomprensibile (2 punti) e assente (1 punto). Infine, l'apertura oculare potrà essere spontanea (4 punti), evocata da stimolo verbale (3 punti), evocata da stimolo doloroso (2 punti) o assente (1 punto).

I tre aspetti sono valutati indipendentemente e la somma dei punteggi ottenuti permette di stabilire la severità dello stato di coma del paziente: un punteggio inferiore o uguale a 8 indica un'alterazione di coscienza grave, un punteggio compreso tra 9-13 sta a indicare un'alterazione moderata della coscienza, punteggi maggiori di 13 indicano un'alterazione della coscienza lieve o assente (Teasdale G 1974; Fradà G, 2014).

Valutare l'indipendenza nella vita quotidiana dei pazienti con handicap neurologico risulta estremamente importante per stabilire il piano terapeutico riabilitativo. A tal

fine si utilizzano le scale di Activities Daily Living (ADL). Il Barthel Index (BI) è una scala di ADL tra le più usate fin dalla sua elaborazione nel 1965. Si articola in 10 voci, con un punteggio massimo di 100 punti che corrisponde alla indipendenza totale, e valuta la capacità di svolgere attività della vita quotidiana. Le 10 voci del BI possono essere divise in un gruppo di valutazione della capacità di cura personale (alimentazione, abbigliamento, toilette personale, capacità di fare il bagno, controllo di minzione e defecazione, utilizzo del WC) e un gruppo di valutazione della motricità (capacità di spostarsi dal letto alla sedia, di camminare, di salire e scendere le scale). Numerosi studi hanno confermato l'affidabilità del BI: il suo valore iniziale è infatti un importante fattore predittivo sia della sopravvivenza che della ripresa funzionale (Mahoney FI, 1965; Wade DT, 1987; Geert Sulter, 1999). Tale strumento è molto sensibile per stabilire la corretta distribuzione delle risorse riabilitative al fine di identificare i pazienti che possono giovare di riabilitazione intensiva piuttosto che di regimi ambulatoriali.

1.8 Indagini diagnostiche

In acuto, la diagnosi di ictus è fondamentalmente basata sull'evidenza, all'esame obiettivo, di un deficit neurologico di nuova e improvvisa insorgenza. In tempi brevi, è necessario sottoporre il paziente a una Tomografia Computerizzata (TC) senza mezzo di contrasto che, avendo altissima sensibilità per le lesioni emorragiche, permette di indirizzare le scelte terapeutiche. Le lesioni ischemiche di nuova insorgenza sono difficilmente evidenziabili alla TC, ma compaiono dopo circa 12-24 ore come lesioni focali ipodense. La risonanza magnetica di diffusione (DWI) localizza invece lesioni ischemiche acute in circa il 90% dei pazienti con ictus ischemico e in circa 1/3 dei pazienti con Attacco Ischemico Transitorio (Hankey GJ, 2017).

In seguito alla stabilizzazione del paziente, l'iter diagnostico dovrà essere completato dall'esecuzione di esami volti ad individuare i fattori di rischio e l'eziologia dell'ictus. Estremamente utile risulta la classificazione ASCOD, che permette di indirizzare il medico nella scelta dell'esame. Importante risulta la valutazione carotidea con Eco-

Color Doppler dei tronchi sovra-aortici al fine di individuare placche aterosclerotiche instabili o emodinamicamente significative. La valutazione cardiologica è importante per individuare la presenza di dilatazione atriale, valvulopatie e di tutte quelle condizioni che aumentano il rischio cardioembolico, pertanto risulta estremamente consigliato l'esecuzione di un esame ecocardiografico. Semplici indagini ematologiche sono utili per valutare l'assetto metabolico del paziente e importante è il monitoraggio dei valori di pressione arteriosa. Le indagini genetiche risultano appropriate in soggetti giovani e senza nessun fattore di rischio noto (Hankey GJ, 2017).

1.9 Terapia

La somministrazione di farmaci trombolitici endovena (Alteplase 0,9 mg/Kg) entro 4.5 ore dall'insorgenza dei sintomi ha mostrato di ridurre la probabilità di disabilità a 3-6 mesi dall'ictus in circa 1/3 dei pazienti trattati, non associandosi ad aumento della mortalità, ma ad un aumento del rischio di sanguinamento cerebrale (Emberson J, 2014). L'uso di dosi più basse di Alteplase (0,6 mg/kg) riduce l'incidenza di emorragia cerebrale sintomatica ma non permette la stessa ripresa funzionale a 90 giorni, rispetto alla dose standard. La terapia è tempo-dipendente, più precocemente è trattato il paziente, migliori risultati si possono osservare. Negli ictus causati da aterosclerosi dei grossi vasi, l'associazione di trombectomia endovascolare, con device di nuova generazione, all'Alteplase, entro 6 ore dell'ictus (bringing-therapy), ha dimostrato raddoppiare il tasso di rivascularizzazioni angiografica a 24 ore e l'indipendenza funzionale a 90 giorni, senza un aumento della mortalità e del rischio di sanguinamenti cerebrali (Goyal M, 2016). Il ricovero di questi pazienti in reparti specializzati come le Stroke Unit permette di accelerare i tempi di dimissione e di ridurre le probabilità di morte e complicanze (stroke Unit Trialists' Collaboration, 2013). La riduzione della mortalità è assicurata da un appropriato management terapeutico effettuato da un team specialistico, dallo screening nutrizionale e dalla valutazione della deglutizione entro le 72 h dal ricovero, seguite, dove necessario, dal posizionamento di un sondino nasogastrico per l'idratazione e da nutrizione parenterale (Bray BD, 2013). La

riduzione della pressione arteriosa durante i primi giorni risulta consigliata in seguito a TIA o episodi minori di ictus ischemico perché associato ad un minore rischio di recidiva (Bath PM, 2015; Rothwell PM, 2007).

L'inizio di una prevenzione secondaria deve essere tempestivo. La somministrazione immediata di antiaggreganti (aspirina 160-300 mg/die) riduce, di almeno il 50%, il tasso e la severità di un nuovo ictus nelle prime 6-12 settimane (Sandercock PA, 2014). L'associazione con un secondo antiaggregante, riduce maggiormente il rischio di recidiva: la combinazione più efficace è aspirina e clopidogrel (Wong KS, 2013). L'efficacia della terapia antiaggregante nella prevenzione secondaria è provata anche a lungo termine, i regimi terapeutici più in uso sono aspirina 75-150 mg/die e/o clopidogrel 75 mg/die, qualora la valutazione del medico di Stroke Unit, dopo un corretto bilancio dei fattori di rischio, ritenga necessaria una doppia terapia antiaggregante (Baigent C, 2009). La terapia anticoagulante in acuto non riduce la mortalità, la disabilità e il rischio di ricorrenza di ictus, nemmeno tra i pazienti con alto rischio trombotico o basso rischio emorragico; tuttavia quando sussiste un meccanismo di tipo embolico e quando la bilancia sanguinamento/rischio embolico, risulta a favore di quest'ultimo, è imperativo intraprendere la terapia anticoagulante. In pazienti con stenosi carotidea sintomatica, l'endoarterectomia carotidea, associata a terapia medica, riduce il rischio di ictus o di morte a 5 anni dall'evento di circa il 50% in pazienti con stenosi del 70-99%, e di circa il 25% in pazienti con stenosi del 50-69% (Rothwell PM, 2005). La pressione arteriosa dovrebbe essere ridotta di 5 mmHg per la sistolica e di 2 mmHg per la diastolica per ridurre il rischio di ricorrenza di circa 1/5 (Liu L, 2009). Per gli ictus lacunari, il range ottimale è di 120-128 mmHg per la sistolica e 65-70 mmHg per la diastolica (Odden MC, 2016). La riduzione del colesterolo LDL di circa 1 mmol/L con statine, riduce il rischio di ricorrenza del 12% (Amarencu P, 2009). La terapia con antidiabetica riduce il rischio di ricorrenza di ictus e infarto miocardico (Kernan WN, 2016). La terapia ormonale sostitutiva per le donne in menopausa dovrebbe essere interrotta, in quanto aumenta il rischio di recidiva di circa il 25% (Lennon O, 2014). Sono infine raccomandate attività fisica regolare, astinenza da alcol e fumo e riduzione del peso.

2 Deficit motorio dell'arto superiore

La compromissione motoria da ictus è principalmente è principalmente caratterizzata da un quadro di emiparesi. L'emiparesi è definita come la riduzione della motricità volontaria di un emisoma, si differenzia dalla emiplegia in cui vi è perdita completa dell'attività motoria (Fazio-Loeb, 2003). L'emiparesi ha un'incidenza fino al 70-80% nei soggetti sopravvissuti alla fase acuta dell'ictus, rappresentando una delle più frequenti complicanze. Il deficit motorio dell'arto superiore che ne deriva, compromette significativamente l'abilità a svolgere le comuni attività di vita quotidiana (ADL), limitando in modo significativo nell'indipendenza quotidiana il paziente. Gli studi che hanno analizzato la prognosi nei pazienti con paresi dell'arto superiore hanno evidenziato una prognosi peggiore nei pazienti con un deficit di forza severo, osservando che circa il 50% degli individui non era in grado di riguadagnare destrezza dopo sei mesi dall'evento. Al contrario, una prognosi migliore sarebbe riportata per i pazienti con emiparesi lieve o moderata, che nel 70% dei casi, riesce a riguadagnare destrezza dell'arto emiparetico (ICH, 1996; ICH 1997; Human for schungsgesetz, 2011; Heilmittelgesetz, HMG, 2000). Molti studi hanno osservato che un'importante fattore predittivo del recupero della funzionalità motoria superiore, possa essere la capacità residua della flessione delle dita in acuto (Fritz SL, 2005; Smania N, 2007).

Fisiologicamente, il sistema motorio è preposto al controllo della motilità volontaria attraverso il sistema piramidale e al controllo della motilità non volontaria (automatica e riflessa) attraverso i sistemi extra-piramidali (via Cortico-Strio-Pallido-Rubro-(Reticolo)-Spinale, via Cortico-Strio-Pallido-Ipotalamo-Olivo-Spinale e via Cortico-Ponto-Cerebellare-Rubro-Reticolo-Spinale). A livello corticale, l'area preposta al controllo della motilità volontaria è l'area 4 di Brodmann o area motoria primaria, situata nel giro precentrale della circonvoluzione frontale ascendente. Gli assoni dei neuroni piramidali di questa area, detti "motoneurone", formano la via piramidale discendente. La via piramidale attraversa capsula interna, mesencefalo e ponte, raggiunge la flessura mediana anteriore del bulbo e va incontro a decussazione per il 90 % delle sue fibre. A livello del tronco encefalico, le fibre preposte al controllo dei muscoli facciali (fascio genicolato) si dirigono verso i nuclei motori somatici dei nervi

cranici. La via piramidale preposta al controllo somatico continua il percorso nel cordone midollare anteriore controlaterale fino alla formazione della sinapsi con il corpo del II motoneurone, localizzato nelle corna anteriori del midollo spinale. L'assone del II motoneurone raggiunge le fibre muscolari con formazione dell'unità motoria (Kandel ER, 2000).

L'emiparesi può essere la manifestazione clinica del coinvolgimento ischemico dell'Area Motoria Primaria. In base all'estensione dell'area ischemica, l'emiparesi può coinvolgere l'intero emisoma o essere limitata a uno o a due dei segmenti corporei dello stesso (facciale, brachiale e crurale). Altra causa di emiparesi è il coinvolgimento delle vie piramidali discendenti lungo il loro percorso a livello sottocorticale. Questo può essere causato dall'occlusione dei vasi perforanti che originano dall'arteria cerebrale media, con il coinvolgimento dell'emergenza del fascio piramidale a livello nucleo-capsulare. L'emiparesi può essere la conseguenza di un evento vascolare acuto che riguarda il distretto vertebro-basilare, con coinvolgimento delle vie piramidali, delle vie sensitive e delle altre strutture localizzate a livello del tronco encefalico. In questo caso, le manifestazioni cliniche, indicate come sindromi alterne, perché caratterizzate dall'associazione di segni centrali controlaterali, dovuti a lesioni al di sopra delle decussazioni sensitive e motorie, e segni periferici omolaterali, dovuti a lesioni dei nuclei e delle fibre dei nervi cranici (Fazio-Loeb, 2003). La sede della lesione è un fattore predittivo di recupero della funzione motoria in seguito a ictus: la probabilità di recupero è infatti migliore nelle lesioni corticali, rispetto alle sottocorticali (Feys H, 2000).

La debolezza o paresi muscolare è la diretta conseguenza della riduzione di trasmissione di segnali nervosi dalla corteccia motoria alle corna anteriori del midollo (Wagner JM, 2007). La debolezza muscolare determina ritardo della contrazione muscolare e un rallentamento nello sviluppo della forza, ne consegue un'inabilità a muovere o a muovere velocemente l'arto, con risvolti negativi sulla funzionalità (Chae J, 2002). La debolezza muscolare può coinvolgere tutti i gruppi muscolari dell'arto superiore o essere limitata solo ad alcuni. Gli studi dimostrano come, nella riduzione della forza muscolare, non esista un gradiente distale-proximale costante, o un maggiore coinvolgimento dei muscoli estensori rispetto ai flessori (Tyson SF, 2006; Mercier C, 2004). Fattori prognostici positivi del recupero della funzionalità motoria

dell'arto superiore, sono rappresentati dal recupero del movimento di estensione del polso e dal recupero della forza della mano (Renner CI, 2005). La debolezza muscolare porta a una riduzione dell'uso o alla immobilità dell'arto paretico. L'immobilità, a sua volta, riduce la compliance dei tessuti muscolari, potenzia i meccanismi riflessi e la spasticità. Interventi rapidi per ridurre l'immobilità e preservare il movimento, sia attivo che passivo, possono prevenire contratture muscolari, dolore, l'assunzione di posture scorrette dell'arto e la fibrosi muscolare (Stecco A, 2014; Preeti Raghavan, 2015).

La disfunzione motoria è secondaria anche alla spasticità. La spasticità è un disordine motorio caratterizzato da un aumento del tono muscolare velocità-dipendente, causato da una ipereccitabilità dei riflessi muscolari, risultato della compromissione del primo motoneurone (Lance, 1980). La prevalenza della spasticità incrementa con il tempo dall'episodio acuto ed è da considerarsi tra gli effetti secondari della debolezza muscolare e della immobilità (Watkins CL, 2002). In fase acuta, la spasticità è considerata un indice di riparazione dei meccanismi di tono e movimento muscolare, e i pazienti con spasticità iniziale hanno prognosi migliore di quelli con arto flaccido (Brunnstrom 1970). Tuttavia, a causa della progressiva riorganizzazione delle vie discendenti, la soglia per l'attività riflessa continua a diminuire e la spasticità può diventare estremamente sensibile alla contrazione muscolare (Gracies 2005). Ne risulta una co-contrazione spastica, dovuta al reclutamento involontario dei muscoli antagonisti, in seguito al movimento volontario. Il grado di co-contrazione spastica è correlato positivamente con il punteggio del Fugl-Meyer Assesstemnt (Aluru, Lu et al. 2014).

Altra caratteristica della disfunzione motoria dell'arto superiore in pazienti con ictus è la presenza di una sinergia muscolare anomala (Preeti Raghavan, 2015). L'alterazione della sinergia muscolare sembra essere indipendente dalla riduzione di forza e dal grado di spasticità, ma essere causa della perdita di abilità a determinare un'attivazione spaziale e temporale dei muscoli, conforme al movimento volontario richiesto (Canning, Ada et al. 2000).

Il grado di recupero spontaneo dell'impairment motorio nei primi 6 mesi, è variabile. Il miglior fattore predittivo del recupero funzionale a 6 mesi, è rappresentato dal grado di disfunzione motoria a 1 mese, valutato con il Fugl-Meyer Assessment (Duncan PW,

1992). Questo ha il vantaggio di identificare i soggetti a prognosi peggiore a 6 mesi e di pianificare precocemente per gli stessi strategie riabilitative più intensive.

All'esame obiettivo il danno a carico della via piramidale determina una iper-reflessia e ipertono controlaterali alla lesione. L'azione dei muscoli antagonisti e la distribuzione dell'ipertonìa piramidale causano la tipica postura dell'emiplegico: l'arto inferiore è esteso alla coscia e alla gamba, il piede è equino-varo, il braccio è addotto e intraruotato, le dita, il polso ed il gomito sono flessi, l'avambraccio e la mano sono pronati. Questo è indicato come atteggiamento emiparetico ed è causa della tipica "andatura falciante". Il deficit di forza muscolare può essere evidenziato tramite le prove di Mingazzini agli arti superiori e inferiori. Nel primo caso si invita il paziente ad estendere le braccia sul tronco a 90°, con dita ben estese e allargate e occhi chiusi; la manovra è considerata positiva se il paziente non riesce a mantenere la posizione con caduta del braccio paretico; in caso di negatività, si può potenziare la manovra con il cosiddetto Mingazzini "sensibilizzato" che si esegue con braccia estese e palmi verso l'alto e si considera positivo in presenza di una lieve pronazione delle mani. La prova di Mingazzini degli arti inferiori si valuta con paziente supino e con occhi chiusi, che sarà invitato a sollevare gli arti inferiori, discosti uno dall'altro e con angolo di 90° tra cosce e gambe; la manovra è considerata positiva se si verifica un lento abbassamento della gamba paretica (Fazio-Loeb, 2003).

2.1 Scale di Valutazione del grado di emiparesi

2.1.1 Medical Research Council (MRC)

Utilizzata da più di 60 anni, la Medical Research Council (MRC) rappresenta lo strumento più largamente utilizzato per valutare la forza muscolare. La MRC fu originariamente creata per valutare il danno neuronale periferico dovuto a ferite di guerra o a poliomielite, e successivamente dimostrata valida per stabilire la severità del deficit di forza anche in pazienti con ischemia cerebrale. La MRC è una scala ordinale che misura la forza muscolare in sei gradi: il grado 0 sta a indicare la totale assenza di contrazione e quindi di forza, mentre la presenza di una debole contrazione

prevede un punteggio di 1, alla contrazione in assenza di gravità, contro gravità e contro resistenza sono attribuiti punteggi che vanno da 2 a 4, il punteggio massimo di 5 è invece attribuito alla presenza di una normale forza di contrazione. La larga diffusione della MRC è probabilmente da attribuire alla sua facilità di utilizzo, alla utilità per la maggior parte dei gruppi muscolari e alla sua applicabilità a ogni tipo di danno neurologico (James MA, 2007; Gregson JM, 2000).

2.1.2 Fugl-Meyer Assessment (FMA)

Una modalità di valutazione della severità dell'emiplegia, specifica per i pazienti che hanno subito un ictus ischemico, è rappresentata dalla *Fugl Meyer Assessment (FMA)*. La FMA fu elaborata nel 1975 da Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S e Steglind S, al fine di soddisfare la necessità clinica di uno specifico metodo quantitativo di misurazione del recupero motorio in pazienti emiplegici in seguito a ictus. È una scala numerica considerata tra i metodi di valutazione più completi per la sua sensibilità ai cambiamenti del deficit motorio in corso di riabilitazione ed è fortemente raccomandata nei trials clinici di riabilitazione post-ischemica. L'elevata sensibilità ai cambiamenti, nel grado di emiplegia deriva dal fatto che la costruzione della FMA è basata sull'osservazione empirica nei normali schemi di recupero in pazienti emiplegici e sull'importanza data alla relazione tra postura e abilità di eseguire movimenti precisi con gli arti.

La *FMA* completa prevede 226 punti, ed è sviluppata in cinque domini di valutazione di: funzione motoria, funzione sensitiva, equilibrio, range di movimento articolare e dolore articolare. A ogni voce è attribuibile un punteggio che va da 0 a 2 (0=impossibile a eseguire, 1=eseguibile parzialmente, 2=eseguibile completamente). La valutazione della funzione motoria include movimento, coordinazione e riflessi; prevede un massimo di 100 punti divisi in 66 per l'arto superiore e 34 punti per l'arto inferiore (FMA-Lower Extremity). La scala inoltre prevede un massimo di 24 punti per le funzioni sensitive. In totale, 14 voci sono dedicate alla valutazione l'equilibrio, 44 al movimento articolare e 44 al dolore articolare.

La sezione del FMA dedicata all'arto superiore (FMA-Upper Extremity) si articola in 4 sottogruppi: gruppo A per spalla, gomito e avambraccio, gruppo B per il polso,

gruppo C per mano e le prese e gruppo D per la valutazione di dismetria, velocità e tremore, per un totale massimo di 66 punti (Fugl-Meyer AR, 1957; Gladston DJ, 2002).

2.1.3 Wolf Motor Function Test (WMFT)

La validità e affidabilità del FMA ha permesso di legittimare un altro importante test di valutazione della funzionalità motoria dell'arto superiore in pazienti ischemici: il Wolf Motor Function Test (WMFT). Il WMFT è un test a tempo (time-based) elaborato per valutare la performance motoria dell'arto superiore, specifico per pazienti con un deficit motorio cronico. Il test permette di quantificare l'abilità nei movimenti, cronometrando l'esecuzione di movimenti articolari singoli o multipli e di compiti funzionali. I compiti sono organizzati in base alla difficoltà e coinvolgono progressivamente le articolazioni prossimali e distali al fine di valutare la capacità totale di movimento e la velocità di esecuzione. Il test completo prevede 17 compiti motori, di cui 15 funzionali e 2 di valutazione della forza, da eseguire nel minor tempo possibile, fino ad un massimo di 120 secondi per compito. A ogni compito è attribuibile un punteggio che va da 0 (assenza completa di movimento) a 5 (movimento normale, comparato all'arto controlaterale), si attribuisce il punteggio di 1 se il paziente non è in grado di completare il movimento entro i 120 secondi. (Wolf SL, 2001; Morris DM, 2001).

2.1.4 Stroke Upper Limb Capacity Scale (SULCS)

La Stroke Upper Limb Capacity Scale è una scala di valutazione della capacità motoria dell'arto superiore, specifica per i pazienti con ictus ischemico, ideata in un centro di riabilitazione olandese nel 2001, il Sint Maartenskliniek.

La SULCS si sviluppa in dieci voci che rappresentano compiti importanti correlati all'attività quotidiana. Il punteggio va da 0 a 10, e le dieci voci comprendono 3 per la funzionalità dell'arto superiore prossimale, 4 per movimenti semplici di polso e dita e 4 per movimenti complessi di polso e dita. L'attribuzione del punteggio è dicotomica:

0=incapace di effettuare il movimento, 1=capace di effettuare il movimento. (Roonda Ld, 2010; Houwink A, 2011).

2.1.5 Action Research Arm Test

L'Action Research Arm Test (ARAT) può essere considerato un metodo di misura della limitazione dell'attività motoria, specifico dell'arto superiore. Valuta principalmente l'abilità di maneggiare oggetti di varie dimensioni. Consta di 19 esercizi, divisi in 4 gruppi: presa, controllo, stretta e movimenti generali dell'arto; la performance di ogni gruppo può essere valutata con una scala da 0 (nessun movimento) a 3 (movimento normale). Sono necessari circa 10 minuti per la somministrazione del test (Michelle McDonnell Research Centre, 2008; Platz T, 2005).

2.1.6 Box and Block Test

Il Box and Block Test (BBT) è un test di valutazione della destrezza manuale elaborato per pazienti con handicap neurologico tra cui quello di natura ischemica. Il BBT si avvale dell'utilizzo di una scatola (box), suddivisa in due parti uguali, e di 150 cubi (block) di varie dimensioni posti, all'inizio del test, nella metà della scatola corrispondente all'arto dominante. Il paziente ha il compito di spostare il maggior numero di cubi in un tempo di 60 secondi, da un lato all'altro della scatola con l'arto dominante, e di ripetere l'esercizio con l'arto non dominante. Il parametro di valutazione della destrezza manuale è rappresentato dal numero di cubi che il paziente riesce a spostare con l'arto dominante e con l'arto non dominante. (Virgill M, 1985).

2.2 Riabilitazione del deficit motorio dell'arto superiore post-stroke

2.2.1 Riabilitazione convenzionale.

La riabilitazione convenzionale, in pazienti con ischemia cerebrale, dovrebbe avere un inizio tempestivo, già a 48 h dall'evento acuto, e dovrebbe essere attuata attraverso servizi di supporto multidisciplinari. L'impostazione del piano riabilitativo deve essere preceduta dalla identificazione e quantificazione delle necessità del paziente e da una pianificazione realistica degli obiettivi. Il protocollo riabilitativo deve essere poi seguito da una rivalutazione dei progressi ottenuti rispetto agli obiettivi preposti (Peter L, 2011).

Le prime fasi della riabilitazione fisica, occupazione e logopedica sono volte a rendere il paziente più indipendente possibile nell'ambiente ospedaliero o domestico. A tal fine devono essere adottati servizi di supporto sociale e psicologico, che aiutino il paziente e la famiglia a rendere l'ambiente più adatto alla disabilità dello stesso, attraverso la rimozione di barriere architettoniche e l'utilizzo di strumenti di supporto alla deambulazione (Bruce HD, 2004). La terapia occupazionale ha lo scopo di migliorare le capacità fisiche residue e le capacità cognitive del paziente, consigliare le attrezzature e gli ausili che possono aiutare la persona nelle attività quotidiane e valuta i rischi per la sicurezza nell'ambiente domestico, il terapeuta occupazionale ha inoltre il compito di rendere gli assistenti/familiari idonei a prendersi cura del paziente (A.I.T.O).

La riabilitazione tradizionale dell'arto superiore si basa sui principi del Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT), considerato il più efficace regime di trattamento per migliorare la funzionalità motoria dell'arto paretico (Peter L, 2011). Il protocollo originale del CIMT si basa su tre caratteristiche fondamentali: l'esercizio intensivo e graduale dell'arto paretico in compiti specifici per almeno 6 ore al giorno e per 2 settimane, il movimento forzato dell'arto paretico agevolato dal uso di un guanto imbottito per l'arto non paretico per almeno il 90% della giornata e l'esecuzione di compiti motori standard di raggiungimento, presa e stretta di oggetti che possano determinare un vantaggio nella vita quotidiana (Morris D, 2006). L'efficacia del protocollo in termini di ripresa dell'attività dell'arto superiore e di uso dell'arto superiore nell'attività quotidiane è stata confermata da più trials, il suo beneficio è ormai associato nel periodo che va da 3 a 21 mesi dall'evento acuto, mentre l'impiego nei primi 3 mesi è ancora esiguo (Wolf S, 2006; Wolf S, 2010). Esistono oggi numerose versioni della CIMT, indicate con il termine di Modified CIMT. Le

mCIMT prevedono sessioni meno intensive con un tempo variabile da 30 minuti a 6 ore al giorno, per un periodo che va da 2 a 12 settimane. I protocolli prevedono l'utilizzo di un guanto imbottito per l'altro non paretico o la Forced Use Therapy, che prevede la semplice immobilizzazione dell'arto non paretico (Gert K, 2015). La costanza giornaliera degli esercizi è il determinante più importante per il raggiungimento degli obiettivi. I pazienti sono più motivati alla esecuzione degli esercizi se questi sono suddivisi in blocchi da 20 minuti, più volte al giorno, e se gli stessi prevedono l'esecuzione di azioni utili nella vita quotidiana (Page SJ, 2004). Il meccanismo neurofisiologico alla base dei miglioramenti indotti dalla CIMT è probabilmente dovuto alla plasticità neuronale indotta dai Long Term Potentiation (LTP), che a loro volta si sviluppano in seguito a ripetuti stimoli neuronali. Si determinano probabilmente fenomeni di riorganizzazione delle aree cerebrali perilesionali che permettono di adempiere ai nuovi compiti motori (Donchin O, 2002). Il Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP) è un intervento riabilitativo specifico per i pazienti con emiparesi secondaria a Ictus, basato sugli stessi principi del CIMT. Il GRASP è stato sviluppato da ricercatori Canadesi e, rapidamente passato alla pratica clinica, è oggi fortemente raccomandato per i programmi riabilitativi dei pazienti emiplegici. Il protocollo, che include 3 livelli di esercizi manuali a graduale progressione, prevede l'esecuzione, da parte del paziente, di esercizi per il braccio e per la mano, sotto monitoraggio di un terapista, ma effettuati in maniera indipendente. Gli esercizi prevedono ampi movimenti articolari, esercizi di stretching, rafforzamento funzionale, sostenimento di pesi sulla mano, controllo del tronco durante l'esecuzione dei movimenti, pratica ripetitiva del braccio paretico ed esercizi ripetitivi di entrambi gli arti. Grazie alla sua estrema flessibilità e l'inclusione di compiti motori che mimano azioni di vita quotidiana, il GRASP risulta accettato dalla maggior parte dei pazienti (Connel LA, 2014; Henderson A, 2007).

2.2.2 Riabilitazione non convenzionale

Sono in studio numerose tecniche di riabilitazione che associate ai protocolli classici potrebbero massimizzare gli effetti della riabilitazione stessa.

Tra queste annoveriamo:

- Il Training Robotico
- La Realtà Virtuale
- La Stimolazione Magnetica Transcranica
- Le tecniche di Stimolazione Elettrica transcranica

Il Training Robotico

Il training robotico ha dimostrato avere importanti risultati, migliorando la funzionalità e la forza di arto e mano. I risultati devono però essere interpretati con cautela a causa del ridotto numero di studi a riguardo e a causa della varietà di condizioni utilizzate nei trials, in termini di tempo, intensità e dispositivo scelto. I dispositivi elaborati per l'arto superiore agevolano la riabilitazione supportando i movimenti di spalla, gomito e mano tramite movimenti passivi o movimenti contro resistenza. I più semplici sono in grado di muovere singole articolazione, i più sviluppati permettono movimenti completi dell'arto superiore. Sebbene, in condizioni analoghe, la riabilitazione assistita da personale specialistico sembri avere effetti leggermente migliori, la riabilitazione con dispositivi robotici ha il vantaggio di non richiedere assistenza continua, di aumentare il numero di ripetizioni per esercizio, e rendere il paziente più autonomo e propenso alla esecuzione della terapia (Bruce HD, 2004; Peter L, 2011).

La Realtà Virtuale

Incoraggianti sono i risultati ottenuti dall'applicazione della Realtà Virtuale (VR) nella riabilitazione dell'impairment motorio dell'arto superiore. La VR permette una simulazione digitale, interattiva e multisensoriale in tempo reale. L'ambiente simulato è tridimensionale e molto realistico, grazie alla presenza di input multisensoriali (segnali luminosi, sonori e tattili). In generale, esistono due tipi di VR: immersiva e non immersiva. La VR immersiva si attua attraverso proiezioni su schermi o display montati sulla testa, in cui l'ambiente virtuale è proiettato su superfici concave per creare senso di immersione. La VR non immersiva invece si avvale dell'utilizzo di

schermi di computer e l'interazione avviene tramite mouse o joystick. L'efficacia della riabilitazione con VR è ancora oggi in discussione (Henderson A, 2007).

La Stimolazione Magnetica Transcranica

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di neurostimolazione non invasiva che attraverso un generatore di campi magnetici, crea campi elettrici in grado di modificare indurre la neuroplasticità. Il generatore di campi magnetici crea una corrente elettrica con ampiezza di circa 8000 A e della durata di circa 1 ms, attraverso una bobina di induzione posta sullo scalpo. La corrente crea un campo magnetico perpendicolare alla bobina, che attraversa il cranio e induce una "corrente parassita" all'interno dell'encefalo, parallela alla bobina. Se l'intensità di stimolazione è sufficiente, e la bobina è posta sopra la corteccia motoria, ne risulta un'attivazione delle vie cortico-spinali e l'attivazione muscolare determina potenziali motori evocati (MEP) misurabili tramite elettromiografia, in corrispondenza dell'emisoma controlaterale (Edwards MJ, 2008).

L'applicazione della TMS su cavie animali, ha permesso di comprendere come la stimolazione magnetica cerebrale possa indurre meccanismi di plasticità post sinaptica a lungo termine. La TMS, nello specifico, è in grado di indurre fenomeni di Long Term Potentiation (LTP) e Long Term Depression (LTD). Per ottenere fenomeni di LTP e LTD in cavie animali sono necessarie stimolazioni rispettivamente ad alta (100 Hz) e bassa (1-5 Hz) frequenza. L'applicazione su esseri umani prevede invece stimolazioni a 5-10 Hz per ottenere LTP e stimolazioni a 1 Hz per ottenere LTD (Wassermann EM, 1998).

La TMS ha trovato ampia applicazione in pazienti con alterazioni del movimento. L'applicazione della TMS nella riabilitazione motoria dei pazienti con ictus è stata effettuata sia con stimolazioni ad alta che a bassa frequenza. Sessioni di TMS ripetitive ad alta frequenza (10 Hz) della area motoria ipsilesionale determinano un incremento dell'ampiezza dei potenziali motori evocati (MEP), e sono positivamente associati con un miglioramento dell'apprendimento di task motori (Kim YH, 2006). Sessioni di TMS ripetitive a bassa frequenza (1 Hz) in corrispondenza della area motoria controlaterale determinano invece una riduzione dell'inibizione interemisferica che,

associate a terapia fisica e occupazionale convenzionale, migliora i tempi di ripresa funzionale dei pazienti (Avenanti A, 2012).

3 La stimolazione Elettrica Transcranica

Le tecniche di stimolazione elettrica Transcranica (tES), tramite l'applicazione di corrente elettrica a livello dello scalpo, generano dei campi elettrici in grado di modulare l'attività neuronale in maniera diversa a seconda della modalità di tES applicata (Priori, 2003). Le tecniche oggi in uso sono la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS), che trova numerose applicazioni cliniche; la stimolazione transcranica random noise (tRNS) e la stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS). Ognuna di queste tecniche prevede l'utilizzo di uno stimolatore di corrente a batteria.

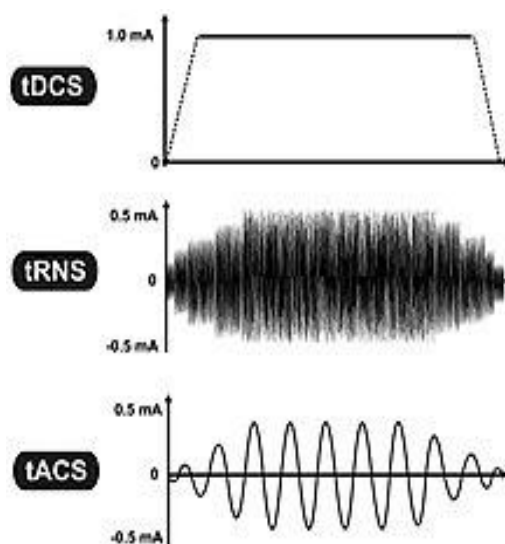


Figura 2. tES
(www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733022)

Storia della tES

All'origine degli studi sulle tecniche di stimolazione elettrica cerebrale non invasiva si trovano la scoperta dell'elettricità biologica del fisiologo italiano Luigi Galvani, risalente al XVIII secolo, e i successivi tentativi sperimentali di influenzare le funzioni fisiologiche attraverso l'energia elettrica del medico francese Charles Le Roy. Le prime applicazioni cliniche risalgono alla pubblicazione, nel 1804, del "Essai Theorique et Experimental sur le Galvanisms" di Giovanni Aldini che tentò di trattare la psicosi e la melanconia, e al 1855, anno della pubblicazione di "De l'electrisation localisee" del medico francese Duchenne de Boulogne, il quale dimostrò come un campo elettrico, generato da due elettrodi applicati sulla cute, potesse stimolare

contrazioni muscolari senza danneggiare la cute stessa. Lo sviluppo di queste tecniche fu poi abbandonato fino al 1964, anno della pubblicazione dello studio su cavie animali di Bindman.

3.1 La Stimolazione Transcranica con Corrente Diretta

3.1.1 Introduzione

La stimolazione Transcranica a corrente diretta (tDCS) è una forma di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) in cui livelli bassi di corrente sono trasmessi a specifiche aree cerebrali, determinando cambiamenti dell'eccitabilità neuronale (Priori, 2003). La tDCS, al contrario di altre tecniche di NIBS, non ha azione diretta sui singoli potenziali d'azione, ma cambia l'eccitabilità tissutale generale e può quindi essere considerata più una tecnica di neuromodulazione, che di neurostimolazione (Priori, 2009). La possibilità di indurre cambiamenti dell'eccitabilità e dell'attività neuronale duraturi, tramite l'applicazione di corrente diretta, è già nota dai risultati di studi su cavie animali dal 1964 (Bindman et al. , 1964), ma gli studi sull'uomo hanno avuto un più recente sviluppo (Priori, 1998).

I benefici nell'utilizzo di questa tecnica di stimolazione sono molteplici: essa permette una modulazione dell'eccitabilità indolore, selettiva e focale. La corrente è trasmessa attraverso lo scalpo utilizzando degli elettrodi stimolanti posti all'interno di spugne sintetiche imbevute in soluzione salina e, per convenzione, l'elettrodo anodico (+) è di colore rosso, quello catodico (-) è di colore nero.

Nella maggior parte dei casi, la tDCS anodica aumenta, laddove la catodica diminuisce l'eccitabilità corticale (Nitsche and Paulus, 2000).

L'uso della tDCS su adulti sani, ha dimostrato di poter determinare miglioramenti di diverse performance cognitive, a seconda delle aree cerebrali sulle quali viene applicata. Numerosi trials hanno utilizzato la tDCS come terapia riabilitativa di deficit neurologici e patologie psichiatriche con risultati promettenti, pur considerando l'esiguità delle casistiche su cui son stati eseguiti. Per queste ragioni saranno necessarie nuove sperimentazioni condotte su casistiche più numerose al fine di sostenere definitivamente l'utilità della metodica.

Uno studio condotto su volontari sani (Nitsche and Paulus, 2000) ha dimostrato la possibilità di aumentare o diminuire selettivamente l'eccitabilità dei motoneuroni corticali, alterando la frequenza di scarica dei neuroni, tramite l'uso di corrente elettrica debole anodica e catodica. In particolare, è stato dimostrato che l'eccitabilità neuronale diminuisce tramite stimolazione catodica a causa dell'iper-polarizzazione che questa determina, di contro la stimolazione anodica depolarizza i neuroni conducendo a un aumento dell'eccitabilità. Inoltre è stato dimostrato quanto la disposizione degli elettrodi sia fondamentale per il raggiungimento dell'effetto: di varie posizioni sperimentate, solo quella con anodo posto in corrispondenza della corteccia motoria e catodo su fronte controlaterale, si è infatti dimostrata efficace. Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi trials che hanno tentato di chiarire gli effetti della tDCS su pazienti affetti da varie patologie neurologiche e psichiatriche. Sono stati osservati risultati positivi in pazienti con ictus ischemico in fase cronica, con esiti di emiparesi, afasia e declino cognitivo. In pazienti con diagnosi di Malattia di Alzheimer (AD), sessioni di stimolazione sia anodica che catodica della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) hanno dimostrato un miglioramento delle funzioni cognitive alla somministrazione di test cognitivi (il Mini Mental State Examination) (Khedr et al., 2014), il beneficio non è però stato confermato da un Randomized Controlled Trial (RCT) su un campione più grande (Suemoto et al. 2014). Studi in pazienti con diagnosi di Malattia demielinizzante (Sclerosi Multipla) hanno dimostrato che la stimolazione anodica dell'area somatosensoriale primaria e della corteccia motoria primaria determina una riduzione significativa dell'astenia, rispettivamente del 27% e del 65%, alla Fatigue Severity Scale (Tecchio F., 2014). La tDCS in pazienti con Malattia di Parkinson potrebbe diventare un'alternativa non invasiva alla Deep Brain Stimulation: è stato infatti osservato che la tDCS della corteccia motoria primaria riduce i sintomi motori, quali bradicinesia, freezing e andatura anomala per un periodo di tempo prolungato (circa un mese) (Valentino et al., 2014). Una riduzione dei sintomi motori prolungata (circa 3 mesi), associata a riduzione dei sintomi non motori (deflessione del tono dell'umore), è stato inoltre ottenuta effettuando stimolazioni anodica della DLPFC, contemporaneamente all'esecuzione di terapia fisica (Manenti et al., 2016). In pazienti con cefalea cronica la tDCS catodica dell'area visiva primaria sembra diminuire la durata dell'attacco cefalalgico (Antal A. 2011), la

stimolazione anodica dell'area motoria primaria sembra invece ridurre la frequenza degli attacchi e (Auvichayapat P. 2012) e l'intensità del dolore (Dasilva AF. 2012). In soggetti con sindromi epilettiche, in seguito a identificazione del focus epilettogeno all'EEG, è stato tentato di ridurre l'attività dello stesso con sessioni di tDCS catodica. L'applicazione di tDCS (1 mA per 20 min), in pazienti con epilessia refrattaria, ha permesso la riduzione della frequenza di scarica del focus epilettico, associato a una riduzione delle manifestazioni cliniche (Fregni et al. 2006). In campo psichiatrico, gli effetti della tDCS sui sintomi depressivi sono stati tra i primi ad essere studiati: la stimolazione anodica è, infatti, in grado di diminuire i sintomi depressivi (Costain R. et al. 1964), mentre quella catodica riduce i sintomi maniacali (Carney MW. 1969). L'effetto antidepressivo della tDCS della corteccia prefrontale in soggetti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore è clinicamente significativo, in seguito a valutazione con Hamilton Depression Rating Scale, rispetto a pazienti con stessa patologia sottoposti a stimolazione sham (Fregni F. 2006). Ad oggi, secondo una meta-analisi del trattamento antidepressivo con tDCS, si ritiene che questa tecnica possa essere una valida alternativa per il trattamento di pazienti che rifiutano o che non tollerano la terapia farmacologica, risulta invece inefficace la sua applicazione in depressioni resistenti a farmaci (Meron D, 2015). In pazienti schizofrenici, refrattari a terapia farmacologica, lo schema di stimolazione anodica su regione temporo-parietale e stimolazione catodica su DLPFC hanno determinato una riduzione clinicamente significativa dei sintomi "positivi" (deliri, allucinazioni e pensiero sregolato) e dei sintomi "negativi" (abulia, apatia, alessitimia) (Brunelin et al., 2012; Mondino et al., 2014). Infine, la probabile efficacia nel ridurre la dipendenza in alcolisti e tossicodipendenti, della tDCS biemisferica della DLPFC, trova fondamento nella dimostrata alterazione del sistema limbico e della DLPFC in questi soggetti. Singole sessioni di stimolazione della DLPFC in alcolisti hanno determinato una notevole riduzione del desiderio di bere in seguito alla vista di alcool, rispetto agli alcolisti sottoposti a stimolazione sham (Boggio 2008); lo stesso andamento è stato confermato con tDCS della DLPFC in soggetti con dipendenza da cocaina (Gorini, 2014).

3.1.2 Metodologie della tDCS

È possibile evidenziare tre parametri fondamentali che condizionano gli effetti della stimolazione: l'intensità di corrente usata, la durata del trattamento e ampiezza dell'area stimolata (Nitsche MA, 2003). Varie combinazioni di questi elementi e stimolazioni ripetute permettono di ottenere cambiamenti dell'eccitabilità neuronale che perdurano per un tempo variabile dopo l'interruzione del campo elettrico (Bolognini N, 2009) .

La maggior parte degli studi condotti con questa tecnica utilizza una corrente a bassa intensità compresa tra 0.5 e 2 mA, correnti al di sopra di 2 mA non sono ancora stati studiati abbastanza a fondo per dimostrare la sicurezza e l'efficacia. La durata delle sessioni di trattamento nei diversi studi sperimentali è in genere compresa tra 5 e 30 min. Altro parametro importante è la direzione del flusso di corrente, definito dalla posizione degli elettrodi. La relazione tra la direzione del flusso di corrente e la geometria neuronale è fondamentale per l'efficacia di stimolazione. (Creutzfeldt et al., 1962). Anche la posizione degli elettrodi risulta fondamentale ed è stabilita secondo il posizionamento standard del Sistema Internazionale 10-20 per EEG. Secondo questo sistema, ogni posizione è indicata da una sigla composta da una lettera, che identifica la regione della corteccia stimolata (Fp frontopolare, F frontale, C centrale, P parietale, T temporale, O occipitale) e da un numero che identifica l'emisfero (destra: numeri pari, sinistra: numeri dispari e z per linea mediana). È fondamentale fare riferimento a questo sistema per ottenere una corrispondenza tra la posizione dell'elettrodo stimolante e l'area corticale che si intende stimolare.

3.1.3 Meccanismi neurofisiologici indotti da tDCS

Il campo elettrico generato dalla tDCS determina effetti sia sui neuroni che sulla altre componenti cellulari del sistema nervoso centrale, come cellule gliali, cellule endoteliali (Ruohonen and Karhu, 2012). La neuromodulazione avrà inoltre affetti diversi a seconda dall'attività di base, eccitatoria o inibitoria, dei neuroni stimolati e della polarizzazione di corrente.

È possibile ipotizzare che il campo elettrico sviluppato dalla tDCS possa influenzare l'eccitabilità neuronale agendo a livello del potenziale di membrana, cioè a livello dello squilibrio ionico esistente tra ambiente intra ed extracellulare, e agendo su

recettori ionici dei neurotrasmettitori. Studi su cavie hanno dimostrato come l'applicazione di corrente diretta anodica sulla corteccia motoria del ratto, determini un aumento della concentrazione di ioni calcio localizzato e permanente fino a 72 h dopo la stimolazione (Islam N, 1995). Con la stessa polarizzazione di corrente, sempre in esperimenti su cavie animali, si è rilevato anche un accumulo di cAMP in seguito a stimolazione della corteccia sensorimotoria (Hattori Y, 1990). L'utilizzo della risonanza magnetica spettroscopica in seguito a tDCS su volontari sani, ha dimostrato come questa induce cambiamenti nella concentrazione dei neurotrasmettitori: la corrente anodica determina infatti un riduzione locale di GABA, mentre la stimolazione catodica determina una riduzione dell'attività dei neuroni glutamminergici (Stagg, 2009). I primi studi condotti su volontari sani erano concordi su un coinvolgimento dei recettori glutamminergici N-Metil D-Aspartato (NMDA) e su una plasticità sinaptica calcio-dipendente, nel determinare effetti postumi della tDCS, poiché gli effetti della tDCS risultavano ridotti in seguito a somministrazione di destrometorfano, antagonista dei canali NMDA (Nitsche, 2000; Liebetanz, 2002). Tuttavia, uno studio del 2005 (Arlodino G, 2005) che ha tentato di svelare i meccanismi neurofisiologici alla base dei cambiamenti indotti dalla tDCS sulla attività neuronale, afferma che il coinvolgimento dei recettori NMDA sia un epifenomeno non causale della tDCS e che questa potrebbe invece indurre diversi fenomeni di base che concorrono ad alterare l'eccitabilità neuronale: il campo elettrico indotto dal trattamento con tDCS infatti, oltre che determinare cambiamenti locali delle concentrazioni ioniche, potrebbe indurre la migrazione di proteine trans-membrana a causa del loro cambiamento sterico e conformazionale, e potrebbe modificare localmente l'equilibrio acido-base in seguito ad elettrolisi dell'acqua indotta dalla corrente debole (Arlodino G, 2005). Uno studio recente ha dimostrato che la trasmissione sinaptica è probabilmente incrementata come risultato di un aumento della concentrazione intracellulare di ioni calcio negli astrociti (Monai et al., 2016). Uno studio condotto su volontari sani, in cui si effettuava la registrazione di MEPs evocati con Stimolazione Magnetica Transcranica, in seguito a stimolazione alterna anodica e catodica della corteccia motoria con DC, ha rilevato una paradossale riduzione dei MEPs e ipotizza che questo effetto sia direttamente dovuto a una iperpolarizzazione degli interneuroni eccitatori situati sulla superficie della corteccia motoria, responsabile dell'onda I di scarica

neuronal delle vie corticospinali (Priori, 1998), questo effetto è probabilmente dovuto al fatto che i neuroni non piramidali subiscono in maniera diversa gli effetti della corrente polarizzata. Fisiologicamente la scarica discendente del tratto corticospinale è composta da un'onda diretta o onda D, dovuta all'attivazione dei motoneuroni corticali e da onde indirette o I, dovuta ad attivazione degli interneuroni eccitatori corticali.

3.1.3 Ictus ischemico e tDCS

Il rinnovato interesse nei confronti delle NIBS, ha portato alla produzione, negli ultimi anni, di numerosi studi svolti al fine di identificare il ruolo terapeutico della tDCS nelle principali patologie neurologiche e psichiatriche. Numerosi sono gli studi svolti su pazienti con Ictus ischemico e, in particolare, in pazienti con deficit di forza all'arto superiore. Il potenziale della tDCS quale possibile tecnica riabilitativa in seguito a danno cerebrale fu dimostrato, per la prima volta, in uno studio clinico del 2005 (Hummel F. 2005) nel quale una singola sessione di stimolazioni catodica della corteccia motoria omolaterale alla lesione, in pazienti con deficit motorio conseguente a ictus ischemico, migliorava significativamente la funzione motoria della mano del gruppo stimolato, comparato a un gruppo di controllo sottoposto a finta stimolazione.

Il recupero del deficit motorio dell'arto superiore rappresenta un obiettivo centrale della riabilitazione post-ischemica e numerosi studi hanno tentato di interpretare il ruolo che la tDCS può avere in questo campo. L'attività elettrica dei neuroni perilesionali è altamente influenzata dallo squilibrio delle interazioni interemisferiche che si viene a creare in seguito al danno ischemico, quindi è possibile modulare l'eccitabilità neuronale sia attraverso una stimolazione anodica della area ipsilaterale alla lesione, sia attraverso una stimolazione catodica dell'area controlaterale, oppure combinare le due stimolazioni attraverso l'applicazione di corrente biemisferica. Studi condotti su questo tipo di pazienti hanno dato risultati contrastanti: la stimolazione uniemisferica, sia anodica che catodica, di pazienti con severa riduzione della forza (Hesse, 2011) o ancora la stimolazione anodica in fase acuta (24h dopo l'insorgenza dei sintomi) della corteccia motoria (Rossi et al. 2013), non hanno mostrato effetti clinicamente significativi. Al contrario la stimolazione biemisferica, con anodo posto

sopra la corteccia motoria ipsilaterale alla lesione e catodo posto sopra la corteccia motoria controlaterale, combinata a terapia fisica e occupazionale, in pazienti in fase cronica, (Lindenberg R., 2010) ha mostrato effetti che persistevano oltre le sedute fino a una settimana ed erano accompagnati da cambiamenti funzionali dell'attivazione della corteccia motoria. La stimolazione biemisferica potrebbe infatti ridurre l'anormale inibizione inter-emisferica che si viene a determinare in seguito a ictus, diminuendo l'iperattività delle aree motorie controlaterali alla lesione. Resta necessaria la dimostrazione degli effetti su larga scala e con un lungo follow-up al fine di individuare il target di pazienti che possono beneficiare di questo tipo di trattamento. Altra importante sequela dell'ictus ischemico, oggetto di studi con tDCS, è l'afasia. L'afasia è un disturbo del linguaggio dovuto a lesioni ischemiche dell'emisfero sinistro fronto-temporale. È stato dimostrato che l'applicazione di corrente catodica sull'area frontotemporale sinistra determina un miglioramento della accuratezza di denominazioni in serie di immagini in pazienti con afasia non fluente, probabilmente a causa di una depressione dell'attività degli interneuroni corticali inibitori; questo suggerisce la possibilità di utilizzare la tDCS, in combinazione con le tecniche di riabilitazione linguistica classica, come terapia standard per i pazienti afasici (Monti A. 2007). Un'afasia non fluente può insorgere in seguito a danno ischemico dell'area di Broca e l'applicazione di corrente anodica sulla stessa area ha dato risultati contrastanti: la stimolazione di pazienti afasici in fase subacuta ha dato risultati scoraggianti (Polanowska et al., 2013), mentre significativi miglioramenti sono stati rivelati in seguito a varie sedute di stimolazione di pazienti afasici in fase cronica (da 6 mesi a 7 anni dall'evento ischemico) (Fiori et al., 2013; Marangolo et al., 2013; Campana et al., 2015). Inoltre l'applicazione di corrente anodica in corrispondenza dell'area di Wernicke, riduce significativamente la latenza di denominazione sia in soggetti sani che in soggetti afasici in seguito a evento ischemico della stessa area, rispetto al controllo con falsa stimolazione e, in quest'ultimi, migliora significativamente l'accuratezza di denominazioni in serie di immagini (Fiori V. 2010). La stimolazione anodica con tDCS della DLPFC sinistra in pazienti con declino cognitive su base vascolare, insorto in seguito a ictus ha determinato un aumento significativo della loro performance nel working memory (Jo JM, 2009). Il miglioramento di attenzione, memoria e funzione esecutive, in seguito a stimolazione

del lobo temporale con DC, in pazienti che avevano sviluppato declino cognitivo (punteggio <27 al K-MMSE) è stato confermato da un gruppo di ricercatori coreani (Gi Jeong Yun et al. , 2015). Anche in questo campo resta comunque necessaria l'applicazione del trattamento su più larga scala per aumentare il livello di evidenza dei risultati ottenuti.

3.2 Stimolazione Transcranica Random Noise

3.2.1 Introduzione

La Stimolazione transcranica Random Noise (rumore casuale) è una forma di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) che determina una modulazione della attività neuronale sfruttando l'energia elettrica. Rappresenta una forma particolare di Stimolazione transcranica a Corrente Alternata (tACS) e fa parte delle tecniche di Stimolazione Elettrica transcranica (tES) insieme alla Stimolazione transcranica a Corrente Diretta (tDCS). Lo studio cardine nella dimostrazione degli effetti della tRNS, risalente al 2008 (Terney et al., 2008), mise in evidenza la possibilità di aumentare l'eccitabilità della corteccia motoria primaria (M1) tramite applicazione di tRNS con il risultato di migliorare le performance di apprendimento di nuovi tasks motori in volontari sani. Lo studio prevedeva sedute di stimolazione di 10 min, con un'intensità di corrente di 1000 microA.

3.2.2 Metodologie

La modalità di stimolazione "random noise" consiste nel generare livelli random di corrente per ogni campione, l'intensità di corrente è compresa tra -2 e +2 mA, e la corrente oscilla in maniera continua dal polo positivo al polo negativo. La corrente di stimolazione è caratterizzata da frequenze random comprese tra 0.1 e 640 Hz (full spectrum), la maggior parte delle stimolazioni è effettuata con uno spettro ad alta frequenza compreso tra 100 e 640 Hz. Con questa tecnica si può indurre un aumento delle eccitabilità neuronale duraturo fino a 60 minuti dopo l'interruzione della stimolazione.

Nella tRNS, l'energia elettrica è veicolata allo scalpo tramite due elettrodi posti in spugne imbevute in soluzione salina. In virtù delle modalità di stimolazione, con la

tRNS non sussistono differenze di stimolazione legate alla posizione degli elettrodi, entrambi gli elettrodi esercitano lo stesso effetto e risultano intercambiabili (Pirulli C, 2016)

3.2.3 Meccanismi indotti

I meccanismi indotti dalla tRNS non sono stati ancora del tutto chiariti. Lo studio di Terney (2008) dimostrava che la tRNS determina un aumento, documentato tramite TMS, della “facilitazione intra-corticale” (ICF) sull’area motoria primaria. La facilitazione intra-corticale è mediata dal sistema glutamminergico (Ziemann et al. 1998); è quindi probabile che la tRNS determini, tra gli altri effetti, una attivazione delle sinapsi glutamminergiche. È inoltre possibile che la tRNS, come la tACS (Antal, 2008) interferisca con le oscillazioni continue dell’attività neuronale, determinando un incremento della eccitabilità corticale. Questo effetto supposto è rappresentato dal fenomeno della “risonanza stocastica”: le oscillazioni neuronali fisiologicamente presenti e indotte da input provenienti da altre aree cerebrali, possono essere troppo deboli per determinare il superamento della soglia di attivazione. Se a queste è aggiunta la tRNS, la somma dei due segnali permette, in certi momenti, di superare la soglia. La stimolazione random noise potrebbe quindi aumentare la sincronizzazione dell’attivazione neuronale, attraverso l’amplificazione della attività oscillatoria sotto-soglia (Moss F, 2004). Un altro presunto meccanismo potrebbe essere l’attivazione dei canali sodio indotta dalla stimolazione random noise. Tali condizione di stimolazione determinerebbero una depolarizzazione della membrana neuronale con conseguente apertura dei canali sodio, che, se ripetuta, induce una corrente ionica sufficiente ad amplificare il fenomeno e potenziare l’eccitabilità corticale, l’effetto inoltre aumenta con il tempo dopo la stimolazione. Questi fenomeni sono concordi con uno studio su cavie animali, che ha osservato come la stimolazione extracellulare ripetute ad alte frequenze, induce correnti sodio che danno luogo a una depolarizzazione della membrana cellulare (Schoen I, 2008).

3.2.4 Effetti sul SNC, confronto con tDCS

Gli effetti indotti dalla tRNS sono intensità dipendenti. Stimolazioni a basse intensità, circa 0,4 mA, determinano effetti postumi inibitori, simili a quelli ottenuti da

stimolazione catodica con tDCS, questo suggerisce che gli inter-neuroni inibitori potrebbero avere una soglia di attivazione più bassa. A circa 1mA, gli effetti postumi di stimolazione diventano eccitatori (Moliadze V, 2012). Confrontando l'apprendimento di tasks motori dopo stimolazione tDCS e tRNS si è notato che la prima tecnica migliorava l'apprendimento se la stimolazione è effettuata prima dell'esecuzione del task, la seconda invece produce effetti positivi se effettuata durante l'esecuzione del task. Utilizzando un approccio standard di valutazione degli effetti delle NIBS sulla corteccia motoria primaria, che consiste nel confrontare i potenziali motori evocati (MEPs) prima e dopo la stimolazione, è possibile verificare effetti positivi derivati da tutte e tre le forme di tES. Il confronto tra le tre tecniche, effettuato di recente (Inukai, 2016), ha permesso però di dimostrare come la tRNS sia la metodica più stabile di miglioramento della eccitabilità corticale se comparata alla tDCS e alla tACS e alla Sham stimulation.

3.2.5 Applicazioni cliniche della tRNS

Recentemente sono stati pubblicati i risultati preliminari di un trial clinico randomizzato che ha investigato gli effetti della tRNS associata alla esecuzione di movimenti volontari in quattro pazienti con ictus ischemico e grave emiparesi cronica (databile da 6 mesi a 5 anni) dell'arto superiore. I pazienti sono stati divisi in due gruppi, uno sham e l'altro di stimolazione attiva. Tutti sono stati sottoposti a 12 sessioni di stimolazione in un periodo di 4 settimane, con elettrodi stimolanti posti su area motoria omolaterale alla lesione e su regione sovraorbitaria controlaterale. Sono stati evidenziati miglioramenti della funzionalità motoria in entrambi i pazienti trattati. Tuttavia l'esiguità del campione non permette di stabilire l'effettiva efficacia del trattamento con tRNS (Hayward KS, 2017), rendendo necessari ulteriori trial clinici.

4 Obiettivi dello studio

4.1 Introduzione

Ad oggi, nonostante la riduzione della mortalità soprattutto nei paesi ad alto standard socio-economico, l'ictus rimane ancora la prima causa di disabilità acquisita nei paesi industrializzati (Feigin VL, 2014). Circa il 70% dei pazienti colpiti da ictus sviluppa emiparesi, con importati ripercussioni sull'autonomia e indipendenza quotidiana (Preeti Raghavan, 2015). Le tecniche di riabilitazione convenzionali risultano risolutive soltanto in un numero limitato di casi, appare quindi fondamentale individuare nuove strategie riabilitative che, associate alla precedente, permettano di ottenere risultati migliori in termini di recupero funzionale. Il presente studio si propone di indagare l'utilizzo delle tecniche di Stimolazione transcranica Random Noise (tRNS) e il Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP) combinato alle terapie convenzionali, in una popolazione di pazienti con emiparesi dell'arto superiore secondaria a un ictus ischemico in fase subacuta (Connel LA, 2014; Henderson A, 2007, Terney et al., 2008).

4.2 Materiali e metodi

4.2.1 Disegno dello Studio

Questo studio, condotto in doppio cieco, prevede la somministrazione a soggetti in fase subacuta di ictus ischemico (da 1 a 6 settimane dall'evento) con emiparesi dell'arto superiore, di terapie riabilitative non farmacologiche quali protocollo riabilitativo per l'arto superiore Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP) e Stimolazione transcranica Random Noise (tRNS) (Connel LA, 2014; Henderson A, 2007, Terney et al., 2008). Lo studio ha ricevuto l'approvazione da parte del comitato etico locale, è stato condotto nel periodo compreso tra ottobre 2016 e settembre 2017.

4.2.2 Partecipanti

Nel nostro studio sono stati arruolati 24 soggetti in fase sub acuta di ictus ischemico, secondo i criteri di inclusione ed esclusione riportati in Tabella 2. Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso, scritto e orale, alla partecipazione allo studio. I pazienti

sono stati ripartiti in maniera casuale in uno dei bracci di studio: a) pazienti sottoposte a riabilitazione tramite GRASP+tRNS; b) pazienti sottoposti a riabilitazione tramite GRASP+ Sham (mancata stimolazione). Sono stati arruolati pazienti affetti da ictus ischemico con deficit motorio dell'arto superiore, ricoverati e dimessi, dopo riscontro positivo alle indagini di neuroimaging (Tomografia Computerizzata o Risonanza Magnetica Nucleare), con una diagnosi di ictus ischemico acuto, presso l'U.O.C. di Neurologia con Stroke Unit e Neurofisiopatologia dell'AOUP Paolo Giaccone di Palermo,

Tutti i pazienti arruolati hanno eseguito una valutazione anamnestica generale e neurologica, una routine ematochimica al momento del ricovero e un work-up clinico diagnostico finalizzato all'individuazione dei fattori di rischio cerebrovascolari. L'Ictus ischemico è stato definito secondo i criteri proposti dalla World Health Organization (WHO). La valutazione dell'ictus include classificazione dell'eziologia secondo il Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) e del sottotipo secondo la classificazione Oxford Community Stroke Project (OCSP) (Adams HP Jr, 1993, Amarenco P, 2013). Al momento del ricovero, l'obiettività neurologica dei pazienti è stata valutata tramite la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e la Glasgow Coma Scale (GCS) (Patrick DL, 1991; Brott T, 1989, Keith WM, 1996, Teasdale G 1974). La contemporanea esecuzione della scala di Rankin modificata (mRS) e la valutazione del Barthel Index (BI), hanno permesso di ottenere informazioni sul grado di disabilità dei pazienti (Van Swieten JC, 1988; Scott EK, 2006, Mahoney FI, 1965; Wade DT). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione dello stato cognitivo tramite Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein MF, 1975) e a una valutazione dello stato depressivo tramite Beck Depression Inventory (BDI) (Beck AT, 1961). La gravità del deficit motorio dell'arto superiore di tutti i pazienti è stata valutata mediante la scala di Fugl-Meyer per la valutazione per arto superiore (FMA-UE) (Fugl-Meyer AR, 1957; Gladston DJ, 2002). I pazienti sono stati sottoposti a una prima valutazione dell'emiparesi al momento dell'arruolamento (T0) e a una seconda valutazione a fine protocollo (T1 al giorno 5), momento in cui venivano somministrati anche i questionari semistrutturati valutativi del protocollo praticato (Tabella 3; Tabella 4) .

4.2.3 Randomizzazione e “Cecità” della procedura

La randomizzazione è stata ottenuta mediante l’attribuzione con numeri casuali, utilizzando un software free presente in rete.

La riabilitazione non convenzionale veniva somministrata in cieco da un operatore che era differente dallo specialista che eseguiva la caratterizzazione clinica, ottenendo in questa maniera una cecità nella valutazione clinica rispetto al trattamento somministrato.

4.2.4 Intervento di riabilitazione

Il trattamento ha avuto una durata di 5 giorni e i pazienti sono stati suddivisi in due bracci di intervento (Tabella 5):

- a) pazienti sottoposti a riabilitazione tramite protocollo GRASP associato a tRNS;
- b) pazienti sottoposti a riabilitazione tramite protocollo GRASP associato a Sham;

La stimolazione è stata effettuata con intensità di 1,5 mA a frequenze random comprese tra 100 e 640 Hz. Il trattamento con tRNS è stato svolto in 5 sedute della durata di 20 minuti ciascuna, per 5 giorni consecutivi dall’inizio del protocollo, presso la degenza o presso il domicilio dei pazienti. Gli elettrodi sono stati disposti sullo scalpo, in corrispondenza della area motoria primaria sinistra e sull’orbita controlaterale (Figura 3). Gli esercizi del protocollo Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP),

selezionati per singolo paziente e indicati sotto, sono stati eseguiti contemporaneamente alla stimolazione. Tutti i partecipanti sono stati informati della possibilità di percepire o meno la stimolazione, indipendente dal fatto che fossero nel gruppo di stimolazione attiva o stimolazione sham. La stimolazione sham è stata

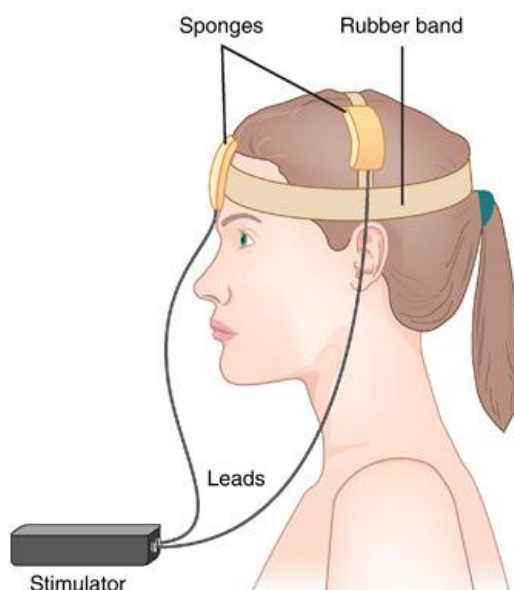


Figura 3 Disposizione elettrodi.
(www.bipolarnews.org/?tag=tacs)

effettuata con la stessa disposizione degli elettrodi, ma lo stimolatore veniva interrotto dopo solo 30 secondi. Gli elettrodi, tuttavia, non venivano rimossi ed il soggetto era inconsapevole del fatto che la stimolazione non veniva praticata.

I compiti motori del (GRASP), sono suddivisi in tre livelli di esercizi manuali a graduale progressione e prevedono l'esecuzione, da parte del paziente, di esercizi per il braccio e la mano, sotto monitoraggio di un operatore, ma effettuati in maniera indipendente. Il livello di difficoltà degli esercizi (1-3) è stato stabilito in base alla severità del deficit motorio. Le serie di esercizi più usati, riportati in Tabella 6, hanno previsto l'utilizzo di oggetti semplici (palline, barattoli e materiali plastici modellabili).

4.2.5 Outcomes clinico

La valutazione delle prestazioni di riabilitazione, eseguita da un valutatore in cieco basale, è stata effettuata al follow-up a un mese e a tre mesi, associata a una rivalutazione neurologica generale. Tabella7.

4.2.6 Analisi Statistica

Le caratteristiche cliniche e demografiche e i cambiamenti tra i dati al baseline e il follow-up sono state comparate tra gruppi con il t-tests e il χ^2 tests per le variabili continue e categoriche, rispettivamente. Il confronto tra i trattamenti è stato condotto mediante il calcolo delle medie dei valori di FMA-UE iniziale e a T1 (5 giorni) e T2 (un mese) per ciascun trattamento, e loro valutazione mediante t-test. I confronti tra i diversi gruppi sono stati effettuati mediante l'utilizzo dell'ANOVA a due vie, con un livello di significatività del 95% ($p < 0,05$). Il Software SPSS versione 18.0 è stato utilizzato per effettuare le elaborazioni statistiche. In particolare, l'analisi dell'end point primario è stata analizzata con un modello di analisi di regressione lineare multivariata, considerando come variabile dipendente il valore della FMA-UE a cinque giorni e a un mese, e considerando quindi quali covariate il trattamento (sham o stimolazione), la misura del NIHSS analizzata sia come variabile continua che categorica (suddividendo due gruppi: lieve e moderato), del mRS e del Barthel Index

4.3 Risultati

In questo studio sono stati arruolati 24 soggetti (11 uomini e 13 donne, età media 75,04 anni, range di età 55-92 anni) con diagnosi di ictus ischemico. Con l'ausilio di metodiche di neuroimaging sono state evidenziati in 10 di loro un infarto lacunare (LACI), in 6 di loro un infarto del circolo anteriore (TACI), in 4 soggetti un infarto parziale di circolo anteriore (PACI) e in 4 soggetti un infarto del circolo posteriore (POCI). 23 soggetti hanno completato il protocollo a un mese (T2) e si è registrato un drop-out, pertanto le analisi successive sono state condotte su 23 pazienti.

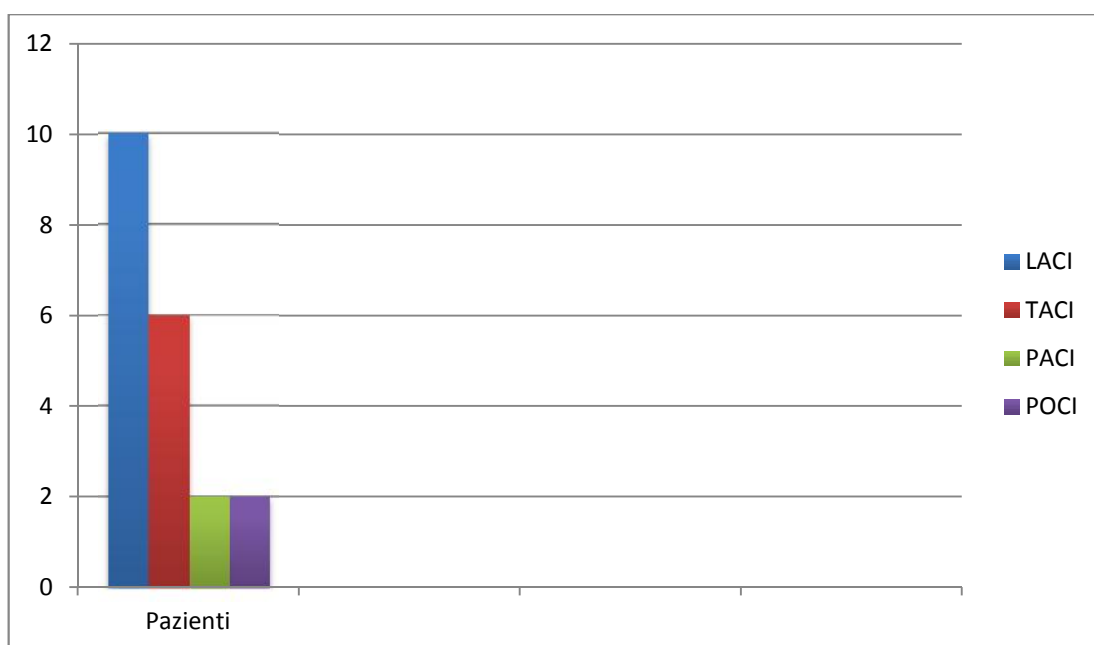


Figura 4 Localizzazioni delle lesioni secondo la classificazione OCPS

Al momento del ricovero, il punteggio della scala NIH-SS, era compreso tra un minimo di 1 a un massimo di 18, gli stadi della mRS iniziale e a un mese erano variabili da 1 a 5 (1 paziente allo stadio 5, 9 pazienti allo stadio 4, 6 pazienti allo stadio 3, 5 pazienti allo stadio 2, 3 paziente allo stadio 1 per quanto riguarda la valutazione iniziale, 1 paziente allo stadio 5, 4 pazienti allo stadio 4, 6 pazienti allo stadio 3, 2 pazienti allo stadio 2, 10 paziente allo stadio 1 per quanto riguarda la valutazione a 30 giorni). Considerando i fattori di rischio classici per malattie cerebrovascolari, 22 soggetti sono risultati ipertesi, in trattamento con farmaci ipertensivi, 10 avevano

diagnosi di diabete mellito di tipo 2. Le indagini diagnostiche (ECG basale, monitoraggio della FC al monitor, ECG secondo Holter) hanno identificato la presenza di fibrillazione atriale in 5 soggetti arruolati. Nessuno dei pazienti era in trattamento con farmaci che potessero interferire con la tRNS (anti-epilettici e benzodiazepine) (Tabella 9). Il trattamento è iniziato, per tutti i soggetti, 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Tutti i soggetti hanno completato il protocollo. Non sono stati registrati eventi avversi durante la stimolazione e l'esecuzione degli esercizi del GRASP.

La valutazione della funzionalità motoria dell'arto superiore, effettuata con FMA-UE, al T0 (inizio del protocollo) aveva un punteggio medio di 43,08 (range 21-61), rispettivamente 42,42 per i soggetti sottoposti al trattamento di stimolazione e 43,75 per i soggetti sottoposti alla sham. La media dei punteggi FMA-UE al T1 (5° giorno del protocollo) era di 48,46 (range 18-66), rispettivamente, 48,17 e 48,75 per soggetti sottoposti alla stimolazione e alla sham. La rivalutazione della FMA-UE a 1 mese (T2), ha dato un punteggio medio di 60,62 (range 18-66), 56,18 (sottoposti al trattamento) e 53,58 (sham) (tabella 8; figura 4).

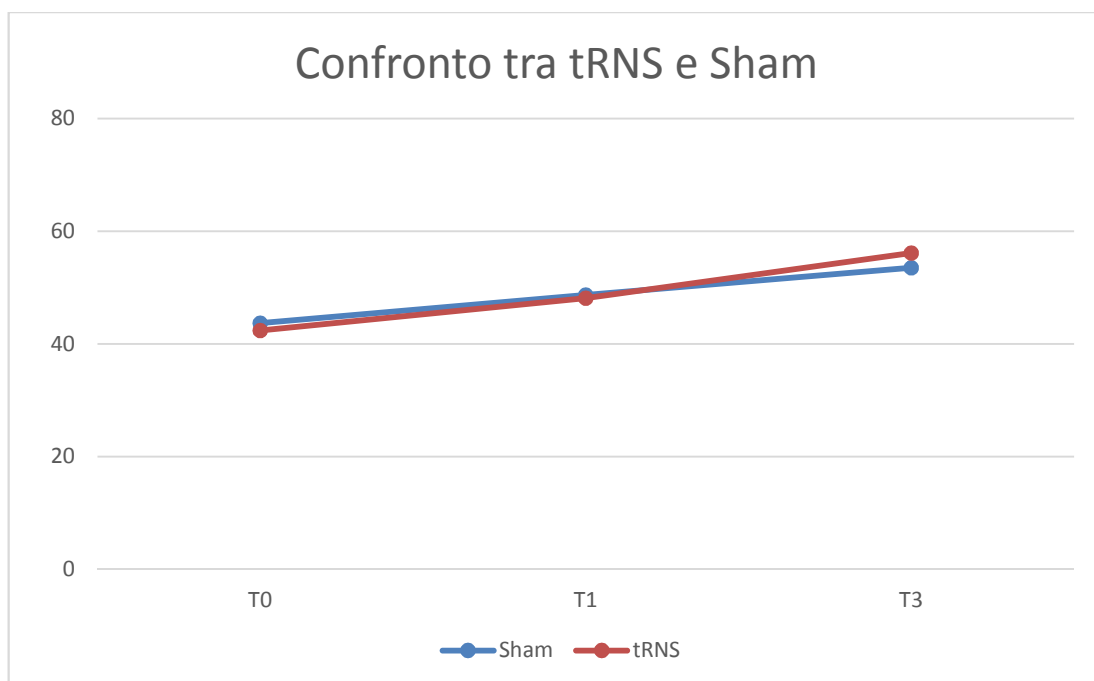


Figura 5. Confronto tra le medie dei valori di FMA ottenute dalla tRNS o dalla stimolazione Sham a T0, dopo cinque giorni di trattamento (T1) e dopo un mese (T2). Modello lineare generalizzato.

L'analisi della varianza eseguita utilizzando come variabile dipendente il valore della scala di FMA a 5 o 30 giorni ha permesso di evidenziare come i diversi trattamenti con sham o tRNS siano significativamente associati ad un effettivo miglioramento della stessa scala se correlati ai valori iniziali di FMA e NIH (Tabella 11). Quest'ultimo dato potrebbe risultare particolarmente rilevante, in quanto i pazienti con un valore di NIH più elevato, quindi quelli clinicamente più compromessi, sembrerebbero beneficiare maggiormente dell'associazione della tRNS al trattamento riabilitativo. Non significative interazioni veniva riscontrate con i valori della Rankin Scale o della Barthel. La tollerabilità e il grado di gradimento da parete dei pazienti risultavano elevati. (Tabella 10).

5 Discussione

Diverse evidenze in letteratura suggeriscono che l'incremento della dose di riabilitazione fornita al paziente affetto da ictus con deficit motorio, è associato a un miglioramento degli outcomes funzionali. Tali dati sono stati ripresi e rianalizzanti recentemente in un'analisi di meta-regressione condotta su 30 studi considerando un totale di 1750 pazienti (Lohse et al 2014).

In maniera analoga, nel nostro studio, tutti i pazienti affetti da ictus ischemico con deficit di forza dell'arto superiore, trattati, in fase subacuta, con una dose adiuvante al trattamento fisioterapico standard di terapia fisica riabilitativa, sono migliorati e il beneficio è stato misurabile. Questo testimonia come un impegno dell'arto paretico in semplici esercizi tratti dal Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP), già in fase subacuta di ictus ischemico (1-6 settimane dall'evento acuto) per un periodo 20 minuti al giorno, permetta di ottenere miglioramenti della funzionalità motoria tangibili già solo dopo i 5 giorni previsti dal nostro protocollo intensivo. Tale miglioramento, a prescindere dal fatto che i pazienti fossero sottoposti a tRNS attiva o stimolazione sham, era evidente e misurabile alla seconda rivalutazione con la scala Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity, effettuata alla fine del protocollo riabilitativo. I risultati, seppure iniziali, ottenuti in questo studio, permettono di confermare la validità delle tecniche di riabilitazione convenzionali ispirate ai principi del modified Constraint-Induced Movement Therapy (mCIMT) (Gert K, 2015).

Raggiunto questo primo risultato, è nostro intento dimostrare come tale beneficio possa variare se, contemporaneamente, i pazienti sono sottoposti ad Stimolazione transcranica Random Noise.

La Simolazione transcranica Random Noise fa parte delle tecniche di Stimolazione Elettrica transcranica (Terney et al., 2008). Queste ultime sono metodiche di stimolazione a bassa intensità, sicure per i pazienti, per le quali non sono riportati severi eventi avversi, come dimostrato da una recente revisione di casi, condotta su 18.000 sessioni effettuate su volontari sani, pazienti neurologici e psichiatrici (Antal et al. 2017). Pochi sono tuttavia i dati disponibili specifici per la stimolazione tRNS, in virtù dell'esiguità di studi condotti finora e della relativa novità della metodica.

Nella nostra casistica, in linea con la letteratura, si è osservato un singolo drop-out a 2 settimane dal trattamento ascrivibile a problematiche cardiache.

Due revisioni sistematiche Cochrane hanno dimostrato che la terapia fisica migliora il recupero della funzione motoria dopo ictus, tuttavia il timing della programmazione della terapia riabilitativa è ancora questione dibattuta (Pollock, Bear et al. 2014, Pollock et al 2014). Uno studio condotto su 85 pazienti in fase cronica di ictus non ha evidenziato alcuna correlazione tra la dose di terapia fisica e il recupero funzionale dell'arto superiore (Lang et al 2016). I giorni e le settimane iniziali rappresentano pertanto un periodo cruciale per favorire il recupero neurobiologico del paziente affetto da ictus e deficit motorio. Questo concetto è stato recentemente riportato in uno studio condotto su modello murino di ictus che ha dimostrato come un ritardo nella terapia di 7 giorni nel post-stroke, possa determinare un recupero incompleto della funzione motoria e la perdita della capacità di eseguire specifici compiti motori. Inoltre, inducendo una seconda lesione ischemica, e trattando precocemente il modello murino, si assisteva ad un recupero motorio completo anche della capacità di eseguire i compiti motori precedentemente inficiati (Zeiler et al., 2016).

È stato però osservato che un trattamento intensivo in fase molto precoce dopo ictus sembrerebbe non assicurare migliori outcomes funzionali motori: è il caso ad esempio del trial randomizzato di fase 3 denominato AVERT (AVERT trial group), in cui è stato osservato un peggioramento degli outcomes funzionali dei pazienti trattati precocemente in fase acuta (entro 24 ore) con un protocollo riabilitativo intensivo. Per tale motivo abbiamo deciso di trattare i pazienti del nostro studio, con le sessioni di GRASP e di Stimolazione transcranica Random Noise o sham, in aggiunta a terapia riabilitativa standard, in fase subacuta dall'evento ischemico, in un periodo compreso tra una e sei settimane dopo l'esordio dei sintomi. In soggetti sani trattati con la tRNS, in uno studio che valutava l'ampiezza dei potenziali evocati motori (MEP), si è osservato un'aumento dell'eccitabilità corticale che si mantiene molto più stabilmente rispetto alla stimolazione elettrica diretta transcranica (tDCS) (Inukai et al., 2016). Per tale motivo, tale stimolazione potrebbe essere più promettente nella riabilitazione motoria dell'arto superiore post-ictus.

L'ipotesi del nostro studio è che accoppiando nella fase subacuta del paziente affetto da ictus con deficit di forza dell'arto superiore una dose intensiva di terapia fisica e la

stimolazione tRNS, si possano amplificare gli adattamenti funzionali evocati dall'attività intrinseca neurale, quando vengono generati simultaneamente comandi motori volontari.

In linea con queste osservazioni sperimentali i nostri risultati, seppure osservati su una casistica limitata, confermano che i pazienti trattati in fase subacuta di ictus, con Stimolazione transcranica Random Noise (tRNS) in aggiunta ad esercizi del GRASP per l'arto superiore, in sessioni di 20 minuti per 5 giorni, hanno presentato un miglioramento significativo dell'outcome funzionale rispetto ai pazienti che ricevevano la sola somministrazione di esercizi del GRASP, con stimolazione sham. Tale miglioramento era più evidente per i pazienti con un deficit neurologico iniziale maggiore, anche a 30 giorni dal trattamento.

I dati ottenuti dai questionari semistrutturati valutativi delle tollerabilità e del gradimento della procedura, somministrati a tutti i pazienti a fine protocollo, forniscono, in linea di massima, risultati positivi: la maggior parte dei pazienti ha gradito il protocollo e lo ha trovato utile e adatto al proprio deficit, anche se solo un numero limitato si è dimostrato disponibile a continuare il protocollo riabilitativo per più tempo.

Considerando, come è stato recentemente illustrato, che esistono dei biomarkers promettenti in grado di predire il recupero della funzionalità dell'arto superiore dopo un evento ischemico (Stinear et al., 2017), un limite di questo studio potrebbe essere rappresentato dalla mancanza di dati neurofisiologici e di neuroimaging di controllo come, ad esempio, la valutazione del potenziale motorio evocato (MEP), mediante stimolazione magnetica transcranica o la Risonanza Magnetica funzionale (RMF). Tuttavia, lo studio è stato condotto in una Stroke Unit che non rappresenta il setting ideale per l'impiego di misure neurofisiologiche o di neuroimaging avanzato. Un altro limite, al momento, potrebbe essere rappresentato dalla numerosità del campione, in atto limitata a 23 pazienti. Tale numero, dovendo considerare la notevole eterogeneità dei pazienti arruolati, (età, grado di disabilità, NIH, Rankin Scal, Barthel Index, valori della FMA-UE), dovrà essere aumentato al fine di ottenere una corretta stratificazione dei soggetti in gruppi omogenei per caratteristiche cliniche, per tipo e per timing di intervento riabilitativo somministrato, al fine di poter verificare ed eventualmente generalizzare i dati preliminari osservati. Inoltre sarà importante estendere

temporalmente il follow-up clinico dei pazienti al fine di valutare l'effettiva efficacia dell'intervento applicato, a lungo termine.

	Gene	Clinica
CADASIL	NOTCH3	TIA e ictus ricorrenti, progressivo declino cognitivo e disturbi psichiatrici con insorgenza tra la terza e la sesta decade (Dichgans M, 2007; Joutel A, 1996).
CARASIL	HTRA1	Arteriopatia cerebrale non ipertensiva a esordio precoce (20-30 anni), con rapida progressione di disabilità motoria e cognitiva, associata a manifestazioni non neurologiche come alopecia diffusa, e spondilosi (Di Donato, 2017).
Malattia di Fabry	GLA	Angiocheratomi, dolore neuropatico, acroparestesie, ipoidrosi, cornea verticillata, insufficienza renale, insufficienza cardiaca e malattia cerebrovascolare compatibile sia con una malattia dei grossi vasi, e più frequentemente con una malattia dei piccoli vasi, con predilezione per il circolo posteriore (Dichgans M, 2007, Rolfs A, 2005).
Anemia Falciforme	HBB	Anemia, crisi dolorose, gravi infezioni batteriche e accidenti ischemici vaso-occlusivi (AVO), secondari alla incompatibilità del transito dei drepanociti nei piccoli vasi. Circa il 25% dei soggetti con mutazioni in eterozigosi sviluppa un ictus ischemico prima dei 45 anni. L'incidenza è massima tra i 2 e i 5 anni, si riduce invece dopo i 20 anni (Ohene-FRempong K, 1998, Hebbel RP, 2004).
Omocistinuria	CBS	Ritardo mentale, dislocazione atraumatica del cristallino, anomalie scheletriche, aterosclerosi precoce ed eventi trombotici. Il 50% dei soggetti con riduzione dell'attività del CBS sviluppa un evento trombotico entro i 30 anni, circa 1/3 presenterà un coinvolgimento del distretto cerebrovascolare (Mudd SH, 1985, Mudd SH, 1995).
MELAS	DNA mitocondriale	Ritardo dello sviluppo, sordità neurosensoriale, bassa statura, diabete, emicrania, declino cognitivo. Le lesioni cerebrali "stroke-like" presentano un coinvolgimento costante della corteccia e di più distretti vascolari contemporaneamente (Dichgans M, 2007)
Moya Moya	BRCC3/MTCP1 e GUCY1A3	Attacco Ischemico Transitorio, ictus ischemico e crisi epilettiche ricorrenti fin dalla prima infanzia (Dichgans M, 2007).
Sindrome di Marfan	FBN1	Pectus excavatum, dolicoostenomelia (eccessiva lunghezza delle estremità), scoliosi maggiore del 20%, strie cutanee, dislocazione del cristallino e dilatazione o dissecazione dell'aorta ascendente (De Paepe A, 1996)
Sindrome di Ehlers-Danlos di tipo IV	COL3A1	Facies tipica (acrogeria), cute translucida con vasi sottocutanei ben visibili e complicanze arteriose, uterine e intestinali. La diagnosi si basa su indagini biochimiche e genetiche (Pepin M, 2000).

Tabella 1. Ruolo della genetica nell'ictus.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> • Uomo/Donna > 18 anni • Primo evento ischemico controlaterale alla debolezza all'arto superiore • Assenza di grave deficit di linguaggio o udito o vista che impediscano la comprensione delle consegne. • Assenza di concomitanti patologie neurologiche che controindichino l'uso delle metodiche di studio. • Approvazione mediante consenso informato. • Non partecipazione in altri trials di intervento similari. • Difficoltà motorie nell'utilizzo del braccio paretico, con un punteggio FMA-UE inferiore al range di normalità (<66). 	<ul style="list-style-type: none"> • Età <18 anni. • Altra malattia neurologica o psichiatrica preesistente • GCS<12 • mRS>4 • Severo disturbo del linguaggio, severo disturbo visivo o uditivo. • Donne in gravidanza o allattamento. • Storia di più di una crisi epilettica o crisi epilettica incontrollata. • Assunzione di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale che abbassino la soglia di comparsa di crisi epilettiche come per esempio i farmaci antipsicotici (clozapina, clorpromazina). • Dolore agli arti superiori da moderato a severo che limiti la riabilitazione. • Qualsiasi condizione medica che comprometta la sicurezza o la possibilità di prendere parte allo studio (es.: visione o udito insufficiente, incapacità di comunicare, condizione degli arti superiori non legata a ictus, pressione sanguigna e o valori glicemici non controllati).

Tabella 2. Criteri di Inclusione ed Esclusione dello studio.

(Abbreviazioni: FMA-UE, Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; GCS, Glasgow Coma Scale; mRS, modified Rankin Scale.)

Valutazione all'arruolamento	
Valutazione Neurologica	<ul style="list-style-type: none"> • NIHSS • GCS • MMSE

Valutazione delle attività di vita quotidiana (ADL)	<ul style="list-style-type: none"> • mRS • BI
Valutazione dello stato depressivo	<ul style="list-style-type: none"> • BDI
Valutazione motoria dell'arto superiore	<ul style="list-style-type: none"> • (FMA-UE)
Valutazione della procedura	<ul style="list-style-type: none"> • Rate of product • Intrinsic Motivation Index

Tabella 3. Valutazione all'arruolamento.

(Abbreviazioni: NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; GCS, Glasgow Coma Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; mRS, Scala di Rankin modificata; BI, Barthel Index; BDI, Beck Depression Inventory; FMA-UE, Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity.)

	N	Intervallo	Minimo	Massimo	Media	Deviazione Standard
Età all'esordio	24	37	55	92	75,04	8,64
NIHSS T0	24	17	1	18	6,75	4,15
NIHSS T2	23	13	0	13	4,1	3,57
mRS T0	24	4	1	5	2,96	1,23
mRS T2	23	4	1	5	2,33	1,74
Barthel Index T0	24	100	0	100	56,04	31,86
Barthel Index T2	23	100	0	100	68,04	34,14
FMA T0	24	50	13	63	43,08	15,56
FMA T1	24	48	18	66	48,46	15,19
FMA T2	23	48	18	66	54,83	13,41
BDI	24	35	0	35	5,41	8,67

Tabella 4. Variabili cliniche e funzionali della popolazione del nostro studio.

Gruppo	Tipologia di Intervento
a	pazienti sottoposti a riabilitazione tramite protocollo GRASP + tRNS
b	pazienti sottoposti a riabilitazione tramite protocollo GRASP + Sham

Tabella 5. Modalità di Intervento.

(Abbreviazioni: GRASP, Graded Repetitive Arm Supplementary Program; tRNS, Stimolazione transcranica Random Noise).

Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP)	
Pallina rotolante	Mettete le mani alla larghezza delle spalla. Rotolare o spingere la palla avanti e indietro tra le mani. Continuare fino a quando la mano più debole ha preso la palla 20 volte.
Potenziamento delle dita	Posizionare la plastilina sul tavolo e rotolarlo in una corda spessa. Con ogni dito della mano più debole, a cominciare con il pollice, spingere sulla plastilina. Ripetere l'esercizio per 3 volte.
Barattolo	Posizionare il barattolo sul tavolo. Tenere il vaso con la mano più forte e togliere il coperchio con la mano più debole. Effettuare 2 serie di 8 ripetizioni.

Tabella 6. Principali compiti motori tratti dal Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP).

Oucomes clinico.	
Valutazione Neurologica	• NIHSS
Valutazione delle attività di vita quotidiana (ADL)	• mRS • BI
Valutazione motoria dell'arto superiore	• FMA-UE

Tabella 7. Oucomes clinico a 1 mese e 3 mesi.

(Abbreviazioni: NIHSS, National Institutes of Health Stroke; mRS, Scale di Rankin modificata; BI, Barthel Index; FMA-UE, Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity.)

	T0	T1	T2
Sham	43,7	48,7	53,5
tRNS	42,4	48,1	56,1

Tabella 8. Confronto delle medie alla FMA-UE tra pazienti sottoposti a tRNS e sham.

		Yes/No
Donne/Uomini	12 /11	
	Ipertensione	22/23
	Fibrillazione Atriale	5/23
	Consumo di alcol	1/23
	Ateromasia carotidea	11/23
	Interessamento destro	7/23
	Diabete	10/23
	Fumo	1/23
	Obesità	6/23
	Trombolisi	5/23

Tabella 9. Caratteristiche cliniche e fattori di rischio.

	N	Intervall		Massim	Media	Deviazion e std.
		o	Minimo	o		
IMI 1	24	8	6	14	10,41	2,4
IMI 2	24	7	7	14	12,23	1,9
IMI 3	24	9	5	14	10,73	2,9
IMI 4	24	6	8	14	11,41	2,65
IMI 5	24	10	4	14	11,83	2,34
Rate of the Product	24	7	7	14	4,18	,668

Tabella 10. Risultati questionari semistrutturati valutativi delle tollerabilità e del gradimento della procedura.

Tabella 11.

A) Trattamento Sham: Analisi della variazione dei valori di FMA a 5 giorni e a un mese rispetto il valore di FMA iniziale e di NIH .

		R	R²	Media	F	p

				quadratica		
FMA 1 mese /FMA iniziale		0,504	0,254	147,842	2,444	,463

		R	R²	Media quadratica	F	p
FMA 5 giorni /NIH iniziale		0,297	0,88	216,875	1,583	,315
FMA 1 mese / NIH iniziale		0,398	0,158	191,569	2,459	,171

B) Trattamento tRNS. Analisi della variazione dei valori di FMA a 5 giorni e a un mese rispetto il valore di FMA iniziale e di NIH.

		R	R²	Media quadratica	F	p
FMA 5 giorni /FMA iniziale		0,968	0,938	413,875	143,264	,001*
FMA 1 mese /FMA iniziale		0,841	0,707	323,210	8,419	,054*

		R	R²	Media quadratica	F	p
FMA 5 giorni /NIH iniziale	-	0,397	0,158	434,078	3,035	,122
FMA 1 mese / NIH iniziale	-	0,636	0,405	376,406	12,631	,014*

Bibliografia

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.

Aluru V, Lu Y, et al. Effect of auditory constraints on motor performance depends on stage of recovery post-stroke. *Front Neurol*. 2014; 5:106.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 1–5.

Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–63.

Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017 Sep;128(9):1774-1809

Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W (2008) Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stim* 1:97–105.

Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011;31:820-8.

Ardolino G., B. Bossi, S. Barbieri and A. Priori, Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain, Department of Neurological Sciences, Milan University Medical School, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, 2005.

Arnao Valentina, Francesca Romana Pezzella, Valeria Caso. Fattori di rischio per l'Ictus nella donna. "Stroke Unit" in Italia Centri di riabilitazione Eventi, notizie, attività ALICE Italia ALICE regionali, 2016.

Arsava EM, Helenius J, Avery R, Sorgun MH, Kim GM, Pontes-Neto OM et al. Assessment of the Predictive Validity of Etiologic Stroke Classification. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1;74(4):419-426.

Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2012;95:1003-12.

Avenanti A¹, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology*. 2012 Jan 24;78(4):256-64.

AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46-55.

Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38: 2979–84.

Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al, for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373: 1849–60.

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521–26.

- Bamford JM¹, Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke*. 1988 Sep;19(9):1074-82.
- Bath PM, Woodhouse L, Scutt P, et al, for the ENOS Trial Investigators Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 617–28.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
- Berry DC, Rafferty A, Tiu K, Platt-Mills TF. Cerebellar Stroke: A Missed Diagnosis. *Adv Emerg Nurs J*. 2017 Jul/Sep;39(3):184-192.
- Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the RAT during current flow and in the production of long-lasting after-effects. *J.Physiol*. 1964 Aug;172:369-82.
- Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008;92:55-60.
- Bolognini N¹, Pascual-Leone A, Fregni F., Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity., *J Neuroeng Rehabil*. 2009 Mar 17;6:8. doi: 10.1186/1743-0003-6-8.
- Bray BD, Ayis S, Campbell J, et al. Associations between the organisation of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 346: f2827.
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864-70.
- Bruce H Dobkin, Strategies for stroke rehabilitation, Neurologic Rehabilitation and Research Program, Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, USA, *Lancet Neurol*. 2004 September ; 3(9): 528–536.
- Brunelin J, Mondino M, Haesebaert F, Saoud M, Suaud-Chagny MF, Poulet E. Efficacy and safety of bifocal tDCS as an interventional treatment for refractory schizophrenia. *Brain Stimul*. 2012 Jul;5(3):431-2. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.010. Epub 2011 Apr 24.
- Brunnstrom, S. Movement therapy in hemiplegia. A neurophysiological approach. New York: Harper & Row; 1970.
- Butler AJ, Shuster M, O'Hara E, Hurley K, Middlebrooks D, Guilkey K. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors.. *J Hand Ther*. 2013 Apr-Jun;26(2):162-70; quiz 171
- Campana S, Caltagirone C, Marangolo P. Combining Voxel-based Lesion-symptom Mapping (VLSM) With A-tDCS Language Treatment: Predicting Outcome of Recovery in Nonfluent Chronic Aphasia. *Brain Stimul* 2015;8:769-76.
- Canning CG, Ada L, et al. Abnormal muscle activation characteristics associated with loss of dexterity after stroke. *J Neurol Sci*. 2000; 176(1):45–56.
- Carney MW. Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states. *Ir J Med Sci* 1969;8:133-135.
- Chae J, Yang G, et al. Delay in initiation and termination of muscle contraction, motor impairment, and physical disability in upper limb hemiparesis. *Muscle Nerve*. 2002; 25(4):568–575.

Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; published online Sept 8.

Connel LA, McMahon NE, Watkins CL, Eng JJ. Therapists' use of Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP) intervention: a practice implementation survey study. *Phys Ther*. 2014 May;94(5):632-43. doi: 10.2522/ptj.20130240. Epub 2014 Feb 6

Costain R, Redfearn JW, Lippold OC. A controlled trial of the therapeutic effect of polarization of the brain in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1964;110:786-799.

Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical D-C currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 1962;5:436-452.

Dasilva AF, Mendonca ME, Zoghi S, Lopes M, Dossantos MF, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*. 2012 Sep;52(8):1283-95. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x. Epub 2012 Apr 18.

Datar, S. &Rabinstein, A. A. Cerebellar infarction. *Neurologic Clinics*, 2014. 32(4), 979–991.

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417–26.

Di Donato I, Bianchi S, Gallus GN, Cerase A, Taglia I, Pescini F, et al. Heterozygous mutations of HTRA1 gene in patients with familial cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci Ther*. 2017 Sep;23(9):759-765.

Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke, *Lancet Neurol* 2007; 6: 149–61

Donchin O, Sawaki L, Madupu G, Cohen LG, Shadmehr R. Mechanisms influencing acquisition and recall of motor memories. *J Neurophysiol*. 2002; 88:2114–23.

Duchenne de Boulogne. *De l'électrisation localisée*. Baillière, Paris, 1855

Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* 1992;23:1084–1089

Edwards MJ1, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008 Sep;7(9):827-40. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70190-X.

Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al, for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–35.

Fazio, Loeb, Favale. *Neurologia*. Società Editrice Universo, Roma, 2003; N. 88-87753-73-3, da 931 a 951

Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–54.

Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, for the Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016; 15: 913–24.

Feys H, Hetebrij J, Wilms G, Dom R, De Weerd W. Predicting arm recovery following stroke: value of site of lesion. *Acta Neurol Scand* 2000;102:371–377

- Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J. Neurol. Sci.* 91, 311-322, 1989.
- Fiori V, Cipollari S, Di Paola M, Razzano C, Caltagirone C, Marangolo P. tDCS stimulation segregates words in the brain: evidence from aphasia. *Front Hum Neurosci* 2013;7:269.
- Fiori V, Coccia M, Marinelli CV, Vecchi V, Bonifazi S, Ceravolo MG, Provinciali L, Tomaiuolo F, Marangolo P. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *J Cogn Neurosci.* 2011 Sep;23(9):2309-23. doi: 10.1162/jocn.2010.21579. Epub 2010 Oct 14.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 12:189-198
- Frada' G. e Frada' G., *Semeiotica medica nell' adulto e nell' anziano - Metodologia clinica ed esplorazione morfofunzionale*, 2014, Piccin Editore.
- Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2006 Feb;47(2):335-42.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord.* 2006 Apr;8(2):203-4.
- Fridriksson J, Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke.* 2011 Mar;42(3):819-21.
- Fritz SL, Light KE, Patterson TS, Behrman AL, Davis SB. Active finger extension predicts outcomes after constraint-induced movement therapy for individuals with hemiparesis after stroke. *Stroke* 2005;36:1172-7.
- Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7(1):13-31
- Geert Sulter, MD; Christel Steen, MS; Jacques De Keyser, MD, PhD Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke.* 1999 Aug;30(8):1538-41.
- Gert Kwakkel, Janne M Veerbeek, Erwin E H van Wegen, Steven L Wolf Constraint-induced movement therapy after stroke, *Lancet Neurol* 2015; 14: 224-34
- Gi Jeong Yun, a Min Ho Chun, a Bo Ryun Kim. The Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation on Cognition in Stroke Patients. Department of Rehabilitation Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea. Department of Rehabilitation Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea. *Journal of Stroke* 2015;17(3):354-358 10.5853/jos.2015.17.3.3547
- Gladstone DJ¹, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair.* 2002 Sep;16(3):232-40.
- Gorini A, Lucchiari C, Russell-Edu W, Pravettoni G. Modulation of risky choices in recently abstinent dependent cocaine users: a transcranial direct-current stimulation study. *Front Hum Neurosci* 2014;8:661.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al, for the HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 172331.
- Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & Nerve.* 2005; 31:535-551.

Gregson JM, Leathley MJ, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. Reliability of measurements of muscle tone and muscle power in stroke patients. *Age Ageing*. 2000 May; 29(3):223-8.

Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ* 2015; 350:h56.

Hankey GJ¹. Stroke. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):641-654.

Hannah L. Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends Neurosci*. 2014 Sep 2. pii: S0166-2236(14)00130-1.

Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38.

Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*. 1990 Aug 24;116(3):320-4.

Hayward KS^{1,2}, Brauer SG¹, Ruddy KL³, Lloyd D⁴, Carson RG. Repetitive reaching training combined with transcranial Random Noise Stimulation in stroke survivors with chronic and severe arm paresis is feasible: a pilot, triple-blind, randomised case series. *J Neuro eng Rehabil*. 2017 May 30.

Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* 2004; 11: 129–51.

Heilmittelgesetz, HMG Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) vom 15. Dezember 2000/Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT) du 15 décembre 2000. (<http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/812.21.de.pdf>)

Henderson A¹, Korner-Bitensky N, Levin M. Virtual reality in stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. *Top Stroke Rehabil*. 2007 Mar-Apr;14(2):52-61.

Hesse S¹, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Nov-Dec;25(9):838-46. doi: 10.1177/1545968311413906. Epub 2011 Aug 8.

Hiller F. The vascular syndromes of the basilar and vertebral arteries and their branches. *J. Nerv. Ment. Dis.* 116, 989-1016, 1952.

Hommel M, Besson G, Le Bas JF, Gaio JM, Pollak P, Borgel F, Perret J. Prospective study of lacunar infarction using magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1990 Apr;21(4):546-54.

Houwink A, Roorda LD, Smis W, Molenaar IW, Geurts AC. Measuring upper limb capacity in patients after stroke: reliability and validity of the stroke upper limb capacity scale. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Sep;92(9):1418-22. 2011.03.028. Epub 2011 Jul 29.

Humanforschungsgesetz, HFG Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Bundesgesetz über die Forschung am Menschen, HFG) vom 30. September 2011/Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) du 30 septembre 2011. (<http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00701/00702/07558/index.html?lang=de>)

Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, et al. Effects of noninvasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128:490–9.

International Conference on Harmonization (ICH, 1996) E6 Guideline for Good Clinical Practice. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf)

International Conference on Harmonization (ICH, 1997) E8 Guideline: General Considerations for Clinical Trials (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf)

Inukai Y, Saito K, Sasaki R, Tsuiki S, Miyaguchi S, Kojima S, Masaki M, Otsuru N, Onishi H. Comparison of Three Non-Invasive Transcranial Electrical Stimulation Methods for Increasing Cortical Excitability. *Front Hum Neurosci*. 2016 Dec 27;10:668

Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*. 1995 Jul 3;684(2):206-8.

James MA. Use of the Medical Research Council muscle strength grading system in the upper extremity. *J Hand Surg Am*. 2007 Feb;32(2):154-6.

Jamie L. Banks, MSc, PhD; Charles A. Marotta, MD, PhD Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials A Literature Review and Synthesis, *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091-6. Epub 2007 Feb 1.

Jo JM, Kim Y-H, Ko M-H, Ohn SH, Joen B, Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2009;88(5):404-9.

Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1383-7. Epub 2005 Jun 2.

Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-10.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM; Principles of neural science. McGraw-Hill, New York, 2000.

Keith W. Muir, Christopher J. Weir, Gordon D. Murray, Chris Povey, Kennedy R. Lees. Comparison of Neurological Scales and Scoring Systems for Acute Stroke Prognosis. *Stroke*. 1996;27:1817-1820. Published October 1, 1996.

Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al, for the IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321-31.

Khedr EM, Gamal NF, El-Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed EM, Ali AM, et al. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2014b;6:275.

Kim YH¹, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallett M. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1471-6. Epub 2006 May 4.

Kleim JA, Jones TA, Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage, *J Speech Lang Hear res*, 2008; 51 (1): S225-39

Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. 1980; 30(12):1303-1313.

Lang CE, Strube MJ, Bland MD, et al. Dose response of task-specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: a phase II, single-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 2016; 80: 342-54.

Lee, S. H., & Kim, J. S. Acute diagnosis and management of stroke presenting dizziness or vertigo. *Neurologic Clinics*, 2015. 33(3), 687–698.

Lennon O, Galvin R, Smith K, Doody C, Blake C. Lifestyle interventions for secondary disease prevention in stroke and transient ischaemic attack: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1026–39.

Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation-induced aftereffects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238–47.

Lindenberg L, V. Renga, L.L. Zhu, D. Nair, G. Schlaug, Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess, Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Neurology 75 December 14, 2010

Lindoff C, Petersson F, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Passage of the menopause is followed by haemostatic changes. *Maturitas*. Jul; 1993 17(1):17–22.

Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009; 32: 1032–40.

Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke* 2014; 45: 2053–58.

Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128

Ma VY, Chan L, Carruthers KJ, Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain, *Arch Phys Med Rehabil*, 2014; 95(5): 986-95

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65.

Manenti R, Brambilla M, Benussi A, Rosini S, Cobelli C, Ferrari C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Mov Disord* 2016;31:715-24.

Marangolo P, Fiori V, Calpagnano MA, Campana S, Razzano C, Caltagirone C, et al. tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia. *Front Hum Neurosci* 2013a;7:539.

Mercier C, Bourbonnais D. Relative shoulder flexor and handgrip strength is related to upper limb function after stroke. *Clin Rehabil*. 2004; 18(2):215–221.

Meron D., Hedger N., Garner M., Baldwin D. S. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2015

Michelle McDonnell Research Centre for Human Movement Control, The University of Adelaide, Action Research Arm Test, *Australian Journal of Physiotherapy* 2008 Vol. 54 –Australian Physiotherapy Association 2008

Moliadze V¹, Atalay D, Antal A, Paulus W. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul*. 2012 Oct;5(4):505-11. doi: 10.1016/j.brs.2011.11.004. Epub 2012 Feb 22.

- Monai, H., Ohkura, M., Tanaka, M., Oe, Y., Konno, A., Hirai, H., et al. (2016). Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nat. Commun.* 7:11100. doi: 10.1038/ncomms11100
- Mondino M, Bennabi D, Poulet E, Galvao F, Brunelin J, Haffen E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *World J Biol Psychiatry* 2014;15:261-75.
- Mons U, Muezzinler A, Gellert C, et al, for the CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults:meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015; 350: h1551.
- Monti A, F Cogliamarian, S Marceglia, R Ferrucci, F Mameli, S Mrakic-Spota, M Vergari, S Zago, A Priori. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:451-453 doi:10.1136/jnnp.2007.135277.
- Morris D, Taub E, Mark V. Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Eura Medicophys* 2006; 42: 257–68.
- Morris DM¹, Uswatte G, Crago JE, Cook EW 3rd, Taub E. The reliability of the wolf motor function test for assessing upper extremity after stroke. *EArch Phys Med Rehabil.* 2001 Jun;82(6):750-5
- Moss F, L. M. Ward, and W. G. Sannita, “Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, no. 2, pp. 267–281, 2004.
- Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 1995: 1279–327.
- Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1–31.
- Neyer JR, Greenlund KJ, Denny CH, et al. Prevalence of stroke—United States, 2005 [reprinted from *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 469–74]. *JAMA* 2007; 298: 279–81.
- Nijland RH, van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study. *Stroke* 2010;41:745-50.
- NINDS Stroke Genetics Network (SiGN); International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SiGN): a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):174-184.
- Nitsche M. A. and W. Paulus, Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation, Department of Clinical Neurophysiology, University of Goettingen, Germany, *Journal of Physiology* (2000), 527.3, pp. 633—639 633.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;
- Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016; 67: 63–69.
- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998; 91: 288–94.

Page SJ, Sisto S, Levine P, McGrath RE. Efficacy of modified constraint-induced movement therapy in chronic stroke: a single- blinded randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Jan;85(1):14-8.

Patrick D. Lyden, MD, and Gabriel T. Lau, BS, A Critical Appraisal of Stroke Evaluation and Rating Scales, *Stroke* Vol 22, No 11 November 1991

Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673–80.

Peter Langhorne, Julie Bernhardt, Gert Kwakkel, Stroke rehabilitation, *Lancet* 2011; 377: 1693–702.

Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet* 2014; 383: 1973–80.

Pirulli C¹, Fertoni A², Miniussi C³. On the Functional Equivalence of Electrodes in Transcranial Random Noise Stimulation. *Brain Stimul.* 2016 Jul-Aug;9(4):621-2. doi: 10.1016/j.brs.2016.04.005. Epub 2016 Apr 11.

Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim IH, di Bella P, Johnson G. Reliability and Validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin Rehabil.* 2005 Jun; 19(4):404-11.

Polanowska KE, Lesniak MM, Seniów JB, Czepiel W, Członkowska A. Anodal transcranial direct current stimulation in early rehabilitation of patients with post-stroke non-fluent aphasia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. Restoratory modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci.* 2009 Apr 22;29(16):5202-6.

Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD001920.

Pollock A, Farmer SE, Brady MC, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11: CD010820

Preeti Raghavan, MD, Department of Rehabilitation Medicine, Rusk Rehabilitation, New York University School of Medicine, New York, USA. Upper Limb Motor Impairment Post Stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015 November ; 26(4): 599–610.

Priori A Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol.* 2003 Apr;114(4):589-95.

Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport.* 1998 Jul 13;9(10):2257-60.

Priori, A., Hallett, M., Rothwell, J.C., 2009. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul.* 2 (4),241–245, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
Psychiatry 1987;50:177-182.

Raman G, Moorthy D, Hadar N, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 676–85.

Rankin L. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2:200 –215.

Renner CI, Bungert-Kahl P, et al. Change of strength and rate of rise of tension relate to functional arm recovery after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(9):1548–1556.

- Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):915-26. Epub 2008 Aug 21.
- Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1794-6
- Roorda LD, Houwink A, Smits W, Molenaar IW, Geurts AC Measuring upper limb capacity in poststroke patients: development, fit of the monotone homogeneity model, unidimensionality, fit of the double monotonicity model, differential item functioning, internal consistency, and feasibility of the stroke upper limb capacity scale, SULCS. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Feb;92(2):214-27.
- Rossi C¹, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):202-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x. Epub 2012 Mar 26.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. for the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007.
- Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, et al. From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 2005; 365: 256–65.
- Ruohonen J¹, Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol*. 2012 Oct;123(10):2006-9. doi: 10.1016/j.clinph.2012.02.082. Epub 2012 Apr 3.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064–89.
- Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3: CD000029.
- Schoen I, Fromherz P (2008) Extracellular stimulation of mammalian neurons through repetitive activation of Na_v channels by weak capacitive currents on a silicon chip. *J Neurophysiol* 100:346–357
- Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):819-24. Epub 2004 Mar 4.
- Scott E Kasner, Clinical interpretation and use of stroke scales, *Lancet Neurol* 2006; 5: 603–12
- Smania N, Paolucci S, Tinazzi M, et al. Active finger extension: a simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. *Stroke* 2007;38:1088-90.
- SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento, luglio 2016
- Stecco A, Stecco C, et al. Peripheral mechanisms of spasticity and treatment implications. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*. 2014
- Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017 Oct;16(10):826-836.

Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD000197.

Suemoto CK, Apolinario D, Nakamura-Palacios EM, Lopes L, Leite RE, Sales MC, et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimul* 2014;7:308-13.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81

Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Zito G, Pasqualetti P, Ghazaryan A, et al. Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. *J Neurol* 2014;261:1552-8.

Terney D¹, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci*. 2008 Dec 24;28(52):14147-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4248-08.2008.

Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2351-5.

Tyson SF, Chillala J, et al. Distribution of weakness in the upper and lower limbs post-stroke. *Disabil Rehabil*. 2006; 28(11):715-719.

Valentino F, Cosentino G, Brighina F, Pozzi NG, Sandrini G, Fierro B, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study. *Mov Disord* 2014;29:1064-9.

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.

Virgil Mathiowetz, Gloria Volland, Naney Kashman, Karen Weber; Adult Norms for the Box and Block Test of Manual Dexterity; June 1985, Volume 39, Number 6

Wade DT, Hewer RL: Functional abilities after stroke: Measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Feb;50(2):177-82.

Wagner JM, Lang CE, et al. Sensorimotor impairments and reaching performance in subjects with poststroke hemiparesis during the first few months of recovery. *Phys Ther*. 2007; 87(6):751-765.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.

Watkins CL, Leathley MJ, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil*. 2002; 16(5):515-522.

Wolf S, Thompson P, Winstein C, et al. The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke* 2010; 41: 2309-15.

Wolf S, Winstein C, Miller J, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2095-104.

Wolf SL¹, Catlin PA, Ellis M, Archer AL, Morgan B, Piacentino A. Assessing Wolf motor function test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke*. 2001 Jul;32(7):1635-9.

Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2013; 128: 1656–66.

Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435–43.

Zeiler SR, Hubbard R, Gibson EM, et al. Paradoxical motor recovery from a first stroke after induction of a second stroke: reopening a postischemic sensitive period. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30: 794–800.

Zhang C, Qin YY, Chen Q, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* 2014; 174: 669–77.

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998) Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51:1320–1324.

Sitografia

www.bipolarnews.org/tag=tdcs

www.aito.it

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733022

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303912002976

www.who.int/topics/cerebrovascular_accident