



Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA
PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi*

TESI DI LAUREA

FATTORI PROGNOSTICI PER IL RECUPERO DELL'ARTO SUPERIORE DOPO ICTUS
Prognosis for arm motor recovery after stroke

RELATORE: prof. Andrea Turolla
Correlatrici: dott.ssa Silvia Salvalaggio
dott.ssa Luisa Cacciante

LAUREANDA: Chiara Zandonà

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	2
ABSTRACT.....	3
Capitolo 1 – INTRODUZIONE.....	4
1.1 Ictus e impairment motorio all’arto superiore.....	4
1.1.1 Definizione.....	4
1.1.2 Classificazione.....	4
1.1.3 Incidenza.....	5
1.1.4 Impairment dell’arto superiore	5
1.2 Riabilitazione: le modalità di priming.....	5
1.3 Prognosi.....	7
Capitolo 2 – OBIETTIVO DELLA RICERCA	8
Capitolo 3 – MATERIALI E METODI.....	9
3.1 Strategia di ricerca.....	9
3.2 Criteri di inclusione ed esclusione.....	9
3.3 Outcome e misure di outcome.....	9
3.4 Selezione degli studi.....	10
3.5 Estrazione dati	10
3.5.1 Inclusione di uno studio.....	10
3.5.2 Raccolta dati demografici e relativi all’intervento	11
3.5.3 Individuazione delle variabili predittive.....	11
Capitolo 4 – RISULTATI	12
4.1 Selezione degli studi.....	12
4.2 Popolazione	12
4.3 Intervento.....	12
4.4 Misure di outcome.....	13
4.5 Esiti del trattamento.....	14
4.6 Fattori prognostici	15
Capitolo 5 – DISCUSSIONE.....	16
Capitolo 6 – CONCLUSIONI.....	18
BIBLIOGRAFIA	19
ALLEGATI.....	25

RIASSUNTO

Introduzione: gli impairment senso-motori dell'arto superiore hanno un grande impatto nella vita dei pazienti con ictus e la riabilitazione riveste un ruolo centrale per il recupero delle funzionalità compromesse. In neuroriabilitazione vi sono tre principali modalità di trattamento riabilitativo: *priming*, *augmenting* e *task-oriented*. In particolare, le modalità di *priming* agiscono aumentando l'eccitabilità del tessuto nervoso e promuovendo così la capacità di adattamento plastico in risposta a stimoli ripetuti, come nella pratica di attività fisica. Per formulare una prognosi attendibile sul recupero dell'arto superiore dopo ictus è necessario valutare la presenza di caratteristiche cliniche (e.g. aspetti demografici, eziopatogenesi, impairment sensoriali o motori) o neurofisiologiche presenti prima della riabilitazione, che possano favorirlo.

Obiettivo: questo progetto di tesi è parte di una revisione sistematica più ampia condotta presso il Laboratorio di Tecnologie Riabilitative del San Camillo IRCCS (Venezia). L'obiettivo è quello di indagare i fattori prognostici del recupero della funzionalità dell'arto superiore nel paziente con esiti di ictus, in seguito al trattamento riabilitativo con modalità di *priming*.

Materiali e metodi: è stata condotta una ricerca nei seguenti database: PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane, CINHALL, Scopus. Sono stati inclusi studi longitudinali prospettici, studi osservazionali e *case series* di cui fosse reperibile il full text in lingua inglese. Ogni studio doveva indagare almeno una variabile motoria e la sua relazione con una misura del recupero della funzione dell'arto superiore, misurate prima e dopo un intervento riabilitativo con modalità di *priming* per il deficit all'arto superiore. I partecipanti sono stati classificati in *responder* e *non-responder* in riferimento a misure di cambiamento clinicamente importanti. Dagli articoli inclusi sono stati estratti dati relativi alle caratteristiche della popolazione e del trattamento riabilitativo. Infine, sono state indagate eventuali variabili predittive per il recupero.

Risultati: sono stati individuati 10748 studi, ridotti a 7388 con l'eliminazione dei duplicati. Dopo due processi di screening (i.e. titolo ed abstract, full text), sono stati inclusi 147 studi per l'estrazione dati, di cui 35 riguardanti la modalità di *priming*. Tra questi, la presenza di variabili predittive che potessero essere associate al trattamento (i.e., presenza di potenziali evocati motori (MEP) e l'integrità del tratto corticospinale) è stata indagata in tre studi. Di 398 pazienti, 189 e 209 sono risultati, rispettivamente, *responder* e *non-responder* al trattamento con modalità di tipo *priming*.

Conclusioni: la funzionalità e l'integrità del tratto corticospinale risultano essere associate al recupero motorio dell'arto superiore in pazienti con ictus, che hanno svolto riabilitazione con modalità di tipo *priming*.

ABSTRACT

Introduction: Sensorimotor impairment of the upper limb greatly impacts the life of stroke survivors and rehabilitation plays an important role in the recovery of functions. In neurorehabilitation there are three main modalities of rehabilitation treatment: priming, augmenting and task oriented. In particular, priming techniques act on the functional systems, increasing the excitability of the nervous system and thus promoting the ability to adapt plastically in response to repeated stimuli, such as the practice of physical activity. To formulate a reliable prognosis on the recovery of the upper limb after a stroke, it is necessary to evaluate the presence of clinical (e.g., demographic aspects, etiopathogenesis, sensory or motor impairments) or neurophysiological factors present before the rehabilitation, which may favour it.

Objective: This project is part of a wider systematic review carried out by the Laboratory of Rehabilitation Technologies at the San Camillo IRCCS (Venezia). The aim is to investigate the prognostic factors in the recovery of upper limb function in stroke survivors, undergoing rehabilitation treatment by priming modalities.

Materials and methods: The research was run in the following databases: EMBASE, Web of Science, Cochrane, CINAHL, Scopus. Longitudinal perspective studies, observational studies and case series with full text in English available were included. Each study needed to investigate at least one motor variable relative to a measurement of recovery of upper limb function, measured before and after a rehabilitation treatment with priming technique targeted to upper limb impairment. Participants were classified as responder or non-responder based on clinically important measures of change. Data relative to the characteristics of the population and the rehabilitation treatments were extracted from the included papers. Furthermore, any potential recovery predicting variables were investigated.

Results: Overall, 10748 studies were identified, reduced to 7388 after duplicates elimination. After two screening processes (i.e., title and abstract, full text), 147 studies were included for data extraction with 35 of them on priming technique. Among these, predicting variables likely linked to treatment effect (i.e., presence of MEP, corticospinal tract (CST) integrity) were investigated in 3 studies. Overall, 389 patients were included, with 189 and 209 identified as responder and non-responder to the treatment with priming technique, respectively.

Conclusion: In stroke survivors responding to priming rehabilitation modalities, integrity and functionality of the CTS were found to be linked with motor recovery of the upper limb.

Capitolo 1 – INTRODUZIONE

1.1 Ictus e impairment motorio all'arto superiore

1.1.1 Definizione

L'ictus è caratterizzato da deficit neurologici attribuiti ad un insulto focale di causa vascolare al sistema nervoso centrale. Il termine fa riferimento a condizioni quali infarto cerebrale, emorragia intracerebrale ed emorragia subaracnoidea. L'attacco ischemico transitorio (TIA), per la durata inferiore alle 24h, non rientra nella definizione di ictus. L'infarto cerebrale, in una recente *consensus conference* del 2013 (1), è stato definito come la “morte di cellule cerebrali, cellule del midollo spinale o cellule retiniche attribuibile ad ischemia, basato su:

1. evidenza patologica, di imaging o altra evidenza oggettiva di danno ischemico focale cerebrale, al midollo spinale o alla retina, in un definito compartimento vascolare; oppure
2. Evidenza clinica di danno ischemico focale cerebrale, al midollo spinale o alla retina basato su sintomi di durata $\geq 24h$ o sulla morte, con esclusione di altre cause.”

L'emorragia intracerebrale è stata definita come il “rapido sviluppo di segni clinici di disfunzioni neurologiche attribuibili ad una raccolta di sangue focale nel parenchima cerebrale o nel sistema ventricolare, non causate da traumi.” e l'emorragia subaracnoidea come “rapido sviluppo di disfunzione neurologica e/o mal di testa generati da un sanguinamento nello spazio subaracnoideo, non causato da traumi” (1).

1.1.2 Classificazione

L'ictus è classificato in due principali categorie:

- Ictus emorragico, causato da un sanguinamento che va a comprimere le strutture del Sistema Nervoso Centrale (SNC). L'ictus emorragico comprende il 15% dei casi. Un'ulteriore classificazione divide l'ictus emorragico in emorragia subaracnoidea ed emorragia intracerebrale. (2)
- Ictus ischemico, causato dall'ostruzione di un vaso sanguigno nel SNC e che rappresenta l'80% dei casi. La *Oxford Stroke Classification* (3) classifica l'ictus ischemico in base a evidenze cliniche e diagnostiche:
 - o *total anterior circulation infarct* (TACI) – infarto totale della circolazione anteriore
 - o *partial anterior circulation infarct* (PACI) – infarto parziale della circolazione anteriore
 - o *posterior circulation infarct* (POCI) – infarto della circolazione posteriore
 - o *lacunar anterior circulation infarct* (LACI) – infarto lacunare

1.1.3 Incidenza

Nel mondo, l'ictus è la seconda causa di morte dopo l'infarto e la terza causa di disabilità dopo le patologie neonatali e le patologie cardiache. (4) Da quanto pubblicato nel 2021 su *The Lancet* dal *Global Burden of Diseases Study* (GBD) è stimato che nel 2019, a livello globale, 12,22 milioni di persone siano state colpite da ictus, di cui 6,55 milioni hanno perso la vita e 143 milioni avranno anni di vita persi a causa della disabilità (*DALY*). I costi medici diretti e indiretti associati all'ictus sono molto alti e la disabilità associata è un fardello per le famiglie, in quanto il paziente non sarà in grado di svolgere indipendentemente le attività della vita quotidiana e tantomeno quelle economicamente produttive (4).

1.1.4 Impairment dell'arto superiore

Dopo l'ictus possono verificarsi compromissioni dell'arto superiore, quali: difficoltà di movimento e coordinazione, paresi, tono muscolare anormale e deficit di sensibilità (5). Queste alterazioni causano spesso difficoltà nello svolgere le attività della vita quotidiana e la maggior parte delle persone con compromissioni all'arto superiore avrà difficoltà croniche dopo l'ictus. La valutazione dell'arto superiore è fondamentale per determinare la prognosi e stabilire il trattamento riabilitativo, che deve tener conto dei differenti pattern di recupero per un miglior recupero della funzionalità dell'arto superiore (6–8).

1.2 Riabilitazione: le modalità di priming

L'intervento riabilitativo si basa su alcuni principi generali: stabilire un contatto tra l'equipe e l'assistito, analizzare i deficit comportamentali, effettuare misurazioni soggettive e oggettive delle compromissioni motorie e della funzione, stabilire se si tratta di recuperare una funzione o adattarla, programmare le dosi del trattamento e il setting adatto (9).

Una recente classificazione degli interventi data da Pomeroy et al. (9), divide i trattamenti in tre categorie:

- 1) *Priming techniques*: agiscono sul sistema funzionale aumentando l'eccitabilità del sistema motorio colpito e ne promuovono la capacità plastica in risposta alla successiva pratica di attività fisica.
- 2) *Augmenting techniques*: consistono nel fornire stimolazioni ad alto dosaggio, alta intensità e *feedback* al paziente (e.g. robotica, realtà virtuale).
- 3) *Task-oriented techniques*: consistono nel trasferimento di quanto appreso in condizioni riconducibili all'ambiente reale.

Le modalità di *priming* si basano sul presupposto che utilizzare una strategia di intervento prima o contemporaneamente ad un'altra strategia porti ad un miglioramento dell'attività neurale durante il

training motorio, attraverso un aumento dell'eccitabilità e/o della normalizzazione dell'inibizione (10).

Le modalità di *priming* preparano quindi il sistema sensomotorio per la pratica motoria e le più utilizzate sono:

- **Stimolazione tattile, mobilizzazione dei tessuti molli e movimenti passivi:** metodi che forniscono un input sensoriale che richiama l'attenzione del paziente sull'arto paretico. I movimenti passivi hanno un effetto simile, fornendo anch'essi un feedback sensoriale al sistema motorio.
- **Immagine motoria e immagine visiva:** tecniche che possono essere usate per generare input somatosensoriali e visivi al sistema motorio. Grazie a studi di *neuroimaging* (11–13) vi sono evidenze che immaginazione motoria e stimolazione visiva possono attivare aree neuronali nel sistema motorio. Questi segnali possono essere descritti come pianificazione del gesto senza esecuzione. La pianificazione del gesto a livello immaginativo promuove pattern di attivazione fisiologici nei circuiti della corteccia motoria, che possono essere sia direttamente danneggiati dalla lesione, sia funzionalmente compromessi a causa di un danno al tratto corticospinale. In questo modo, si promuove il mantenimento di modelli anticipatori potenzialmente inibiti a causa del mancato feedback sensoriale, dovuto alla mancanza di movimento.
- **Action observation e mirror therapy:** tecniche che usano l'input visivo per indurre *priming*. Il paziente osserva filmati di movimenti specifici o compiti svolti dal terapista o con proprio arto non-paretico, che vengono riflessi in uno specchio posto sulla linea mediana del corpo.
- **rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation:** rTMS è una tecnica non invasiva che prevede la somministrazione di brevi stimoli magnetici sul cranio, che attivano la sottostante corteccia per effetto elettromagnetico. Possono essere usati a bassa frequenza (1Hz) per 15 minuti o più, oppure ad alte frequenze (10 – 50Hz) per tempi brevi, come 3s. La rTMS può aumentare o diminuire l'eccitabilità della corteccia sottostante, a seconda della frequenza e del pattern dello stimolo. Un possibile utilizzo futuro della rTMS potrebbe essere rivolto alla stimolazione della motoria corteccia prima a fini riabilitativi.
- **TDCS – transcranial direct current stimulation:** è un'altra tecnica non invasiva per stimolare la corteccia cerebrale. La TDCS prevede il passaggio di una corrente a bassa intensità (1 o 2 mA) tra due elettrodi posti sul cranio, per una durata di 10-30 minuti. In questo modo, i neuroni sottostanti vengono polarizzati, quindi essere eccitati o inibiti a seconda della polarità dell'elettrodo soprastante.

- **Agenti farmacologici:** alcuni agenti farmacologici (e.g. inibitori della noradrenalina, anfetamine) (14), possono modificare l'eccitabilità neuronale costituendo di per sé un trattamento medico, che associato a trattamento riabilitativo può amplificarne l'effetto.

1.3 Prognosi

La prognosi è una previsione del probabile outcome di una malattia, basata sulla condizione dell'individuo e sul decorso della malattia osservato in situazioni simili (15).

Nella revisione sistematica del 2012 di Coupar et al., gli autori si propongono di indentificare le variabili che possano aiutare a formulare una prognosi attendibile sul recupero dell'arto superiore, categorizzandole secondo l'ICF (7). Queste informazioni sarebbero utili sia ai clinici che ai ricercatori per ottimizzare la riabilitazione, identificare gli interventi più adeguati e per condividere con i pazienti gli outcome attesi. I fattori prognostici per il recupero dell'arto superiore dopo ictus individuati nella revisione sono stati organizzati in cinque macrocategorie:

- **fattori demografici:** sesso, età, tempo trascorso dall'evento
- **grado di severità dell'ictus** (globale): disabilità generale, tipo di ictus, compromissione globale, estensione della lesione, incontinenza urinaria
- **grado di compromissione focale:** misura del grado di compromissione dell'arto superiore, misura del grado di compromissione della funzione dell'arto superiore, compromissione dell'arto inferiore
- **cofattori:** emisfero colpito, sensibilità dell'arto superiore, percezione e capacità cognitiva, localizzazione dell'ictus, complicazioni alla spalla, compromissioni della vista, equilibrio da seduto, deficit dell'eloquio, lato dominante, sensibilità, comorbilità
- **fattori neurofisiologici:** presenza di potenziali motori evocati (MEP) validi, integrità del tratto corticospinale (7)

Nella revisione di Coupar et al.(7), come in generale nella letteratura sulla prognosi del recupero motorio dopo ictus, vengono evidenziati i fattori prognostici per il recupero, non considerando come l'intervento riabilitativo possa favorire, sfavorire o modificare il recupero nel caso di compromissioni dell'arto superiore dopo ictus.

Capitolo 2 – OBIETTIVO DELLA RICERCA

Questo progetto di tesi è parte di una revisione sistematica della letteratura più vasta ad opera di un'equipe del Laboratorio di Tecnologie Riabilitative del San Camillo IRCCS di Venezia.

L'obiettivo è di sintetizzare le evidenze presenti in letteratura e di investigare i fattori prognostici per il recupero della funzione dell'arto superiore dopo un ictus, in relazione all'intervento riabilitativo svolto. In particolare, questo elaborato prenderà in considerazione i trattamenti svolti con modalità di *priming*.

Capitolo 3 – MATERIALI E METODI

Questa revisione della letteratura nasce e viene avviata nel luglio 2021, il cui protocollo è disponibile online su PROSPERO (CRD42021258188, https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021258188).

Gli studi sono stati individuati a partire dal PEO (Popolazione, Esposizione, Outcome):

- Popolazione: soggetti con impairment all'arto superiore a seguito di ictus
- Esposizione: riabilitazione dell'arto superiore
- Outcome: funzione motoria dell'arto superiore

3.1 Strategia di ricerca

Per questa revisione sono stati interrogati i seguenti database: PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane, CINAHL, Scopus. Sono state elaborate e lanciate stringhe di ricerca (Allegato 1) adattate a ciascun database. Si è proseguito con l'eliminazione dei duplicati, effettuata con il software EndNote (16).

3.2 Criteri di inclusione ed esclusione

In questa revisione sono stati inclusi studi longitudinali prospettici, studi osservazionali e *case series* di cui fosse reperibile il full text in lingua inglese. Ogni studio doveva indagare almeno una misura di outcome, misurata all'inizio, e la sua relazione con una misura del recupero della funzione dell'arto superiore, misurata in seguito all'intervento riabilitativo.

Tra le due misurazioni doveva essere proposto al paziente un intervento riabilitativo per il deficit all'arto superiore. Inoltre, dai full-text doveva essere possibile estrarre il numero dei pazienti *responder* e *non-responder*, definiti come coloro che superano o non superano il *Minimally Clinically Important Difference (MCID)* nella misura di outcome primario.

Sono stati esclusi studi con disegno diverso dal longitudinale prospettico, studi di neuroimaging e studi in cui non vi fosse un intervento riabilitativo.

3.3 Outcome e misure di outcome

Gli outcome considerati sono: funzione motoria dell'arto superiore, sensibilità, forza, dolore alla spalla, spasticità e sono state utilizzate le seguenti misure di outcome: Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity (FMA-UE) (17), Action Research Arm Test (ARAT) (18), Wolf Motor Function Test (19), Jebsen Hand Function Test (20), Motricity Index (MI) (21), Medical Research Council scale (MRC) (22), Reaching Performance Scale (RPS) (23), Box and Blocks Test (BBT) (24), Nine Hole Peg Test (NHPT) (25), Fugl-Meyer sensation (17), Nottingham Sensory Assessment (26), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (27), Functional Independence Measure (FIM) (28), Modified

Ashworth Scale (MAS) (29), Barthel Index (BI) (30), Scandinavian Stroke Scale (SSS) (31), Tardieu Scale (32) e Visual Analogic Scale (VAS) (33).

3.4 Selezione degli studi

A partire dai records individuati dalla strategia di ricerca è cominciato il primo processo di screening, eseguito utilizzando il software Rayyan (34). In questa prima fase, titoli ed abstract sono stati analizzati da una coppia di revisori in cieco, che dovevano decidere se l'articolo sarebbe stato incluso, escluso o se ci fosse un dubbio rispetto alla decisione di inclusione/esclusione. Un terzo revisore ha risolto eventuali conflitti e dubbi. Per l'analisi dei full-text, gli articoli inclusi nella prima parte di screening di titoli e abstract sono stati divisi in tre categorie secondo la modalità di trattamento *priming*, *augmenting*, *task-oriented*, e sono stati sottoposti al medesimo processo di screening in doppio cieco.

3.5 Estrazione dati

L'estrazione dati è avvenuta contemporaneamente allo *screening* dei full text.

3.5.1 Inclusione di uno studio

Per l'inclusione di uno studio e l'estrazione dati, si è proseguito compilando una tabella con le seguenti informazioni:

1. **Titolo e anno di pubblicazione dello studio**
2. **Disegno sperimentale:** inclusione degli studi con disegno a singola coorte ed esclusione di quelli con gruppo di controllo.
3. **Presenza di almeno una scala specifica da cui imputare *responder* e *non responder*.**
In caso di mancanza di una scala adatta, lo studio è stato escluso.
4. **Per imputare *responder* e *non responder*:**
 - a. Se erano presenti più scale, la scelta è ricaduta sulla misura indicata come outcome primario
 - b. Se, rispetto a quelle richieste nella tabella, nel paper erano presenti più scale, ma non la misura di outcome primario, è stata scelta quella con MCID noto in letteratura.
 - c. Se nell'articolo c'era più di una scala utilizzata come outcome primario, è stata data precedenza a Fugl-Meyer Assessment – Upper Extremity (FMA-UE) e Action Research Arm Test (ARAT).
5. **Individuazione di *responder* e *non responder* – in due modalità:**
 - a. Raggiungimento della MCID:
 - Dichiarata nel paper

- Nota in letteratura
 - Variazione tra pre e post-trattamento maggiore o uguale al 10% della differenza possibile della scala
- b. Frequenze dei *responder*: l'articolo esplicitava il numero di *responder* o la percentuale sul totale della popolazione

Nel caso in cui fosse stato impossibile individuare *responder* e *non responder*, si è proseguito con l'esclusione dello studio.

Per ogni scala considerata è stato riportato il numero di partecipanti allo studio e, tra essi, il numero di *responder*, cioè coloro che hanno avuto un miglioramento clinicamente significativo, e i *non responder*.

3.5.2 Raccolta dati demografici e relativi all'intervento

Una volta che lo studio è stato incluso, si è proseguito con la raccolta dei dati relativi alla popolazione e all'intervento riabilitativo, quali età media, sesso e caratteristiche dell'ictus (i.e., tempo trascorso dall'evento, emilato colpito, eziologia dell'ictus ed eventuale punteggio alla *National Institute of Health Stroke Scale* alla baseline). Per quanto riguarda l'intervento sono state riportate la dose e la tipologia dello stesso.

3.5.3 Individuazione delle variabili predittive

È stata selezionata una variabile come predittiva nel caso in cui:

- Gli autori avessero esplicitato la variabile predittiva ai fini del recupero;
- La variabile fosse stata confermata come predittiva a seguito di metodi di analisi statistica (e.g. *regression model, classification and regression trees, machine learning methods of regression*).

Dopo aver individuato nel testo la variabile predittiva, in tabella si è riportata la descrizione della natura della variabile predittiva, tra quelle ricavate dalla revisione di Coupar et al. (7).

Capitolo 4 – RISULTATI

4.1 Selezione degli studi

Dalla ricerca sono stati ottenuti 10748 record da 6 database. Gli item sono divenuti 7387 dopo l'eliminazione dei duplicati. Successivamente si è proseguito con il primo processo di screening di titoli ed abstract, che ha portato il numero dei record inclusi a 608. Per l'analisi dei full-text, gli articoli inclusi nella prima parte di screening sono stati divisi in tre categorie secondo la modalità di trattamento: *priming*, *augmenting*, *task-oriented*. In questo progetto di tesi sono stati considerati i full-text degli articoli appartenenti alla categoria *priming*.

Per il seguente processo di inclusione si è proseguito con la lettura dei full-text e, contemporaneamente, con l'estrazione dei dati, in modo che l'inclusione dello studio fosse conseguente alla presenza dei dati necessari. Sono stati inclusi 35 articoli, la cui descrizione è stata riportata nelle tabelle sinottiche (Allegato 2). Il processo di screening è descritto nel *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram* (35) (Tabella 1).

4.2 Popolazione

Gli studi inclusi analizzano una popolazione di 398 persone: 236 uomini e 145 donne. L'età media è $59,13 \pm 11$ anni. Otto articoli non fanno riferimento alla tipologia di ictus, se ischemico o emorragico, (36–43) e sei all'emisoma colpito (36,44–48). Per quanto riguarda il tempo trascorso dall'ictus, il trattamento è stato effettuato in fasi diverse: in sei studi i pazienti, per un totale di 34 partecipanti, erano in fase subacuta (i.e. < 6 mesi), (38,43,45,46,49,50), negli altri articoli, i 364 soggetti erano in fase cronica (i.e. > 6 mesi).

4.3 Intervento

Negli articoli inclusi, le *priming techniques* utilizzate sono: stimolazioni del nervo vago (44,47), iniezioni di tossina botulinica (36,40,40,45,48,51–54), stimolazione magnetica transcranica (TMS) (51,55–59), uso di ortesi dinamiche (43,60), somministrazione di agenti farmacologici (57,58,61), training propriocettivo (46), *mental practice* (62), immagine visiva e motoria (41,42,48,49,63,64), elettrostimolazione (39,62,65–67). La maggior parte degli studi inclusi associa tra loro più modalità di *priming* (39,44,48,49,51,52,54,57,58,62), oppure associa al trattamento con modalità di *priming* la terapia occupazionale e/o il trattamento convenzionale (35,38,40,42,44,47,49,51,52,54,55,57,58,60, 66–68). La media della dose di trattamento totale, esclusi gli articoli in cui non è indicata (36,45,54), è di 35h 43', compresa tra un valore minimo di una singola somministrazione (70) ed un valore massimo di 180h (61).

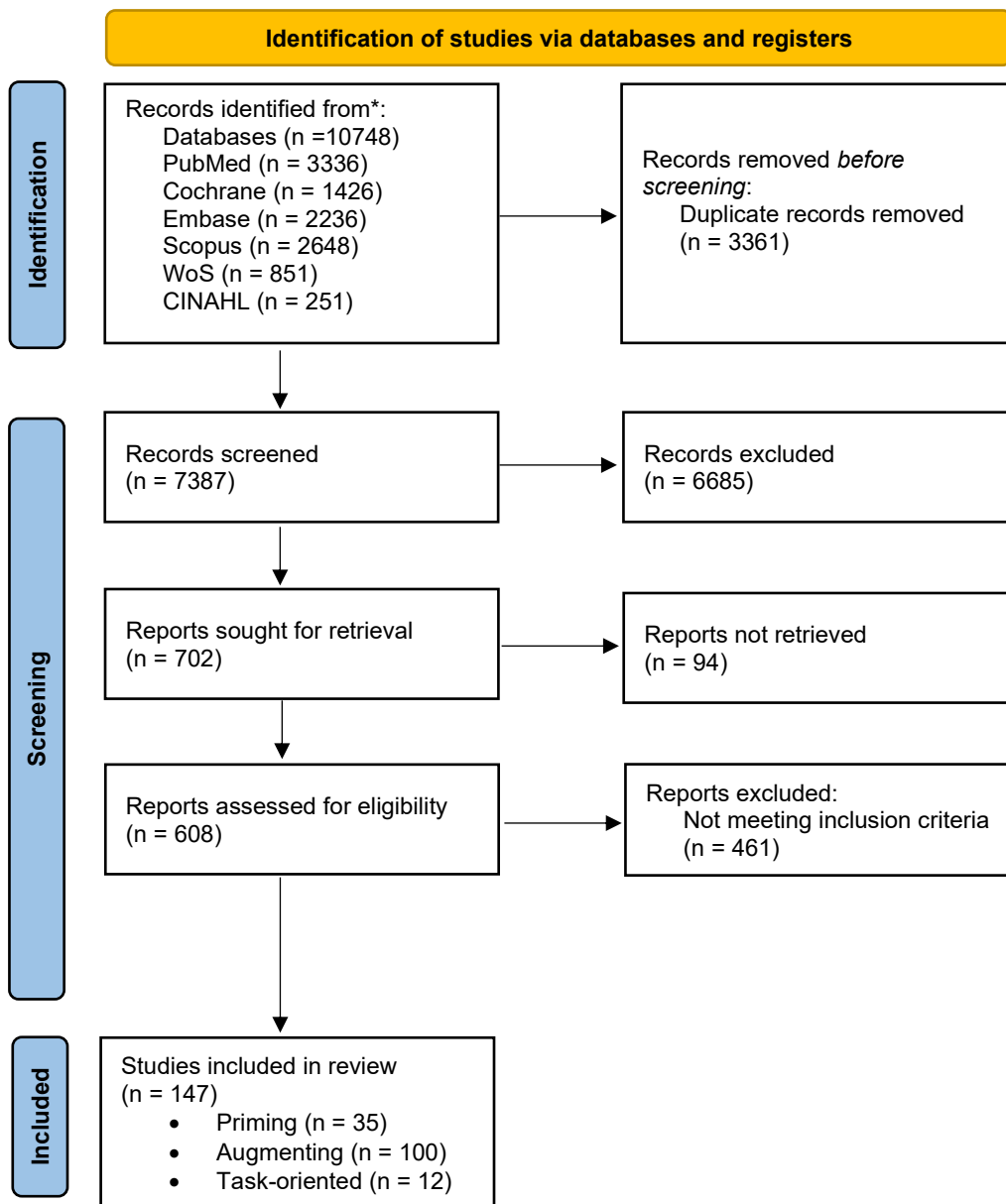


Tabella 1. Flow chart del processo di selezione e inclusione degli studi

4.4 Misure di outcome

Nell'analisi di ciascun articolo sono state identificate le misure di outcome riguardanti la funzione motoria dell'arto superiore, sensibilità, forza, dolore alla spalla e spasticità. Nello specifico le misure di outcome utilizzate sono (Tabella 2):

- *Action Research Arm Test* (ARAT) (18) – utilizzata per valutare la coordinazione, l'abilità e la funzione dell'arto superiore. La MCID è di 6 punti e la scala è outcome primario in 10 studi. (36,38,39,42,43,47,49,54,66,70).
- *Barthel Index* (BI) (30) – valuta lo svolgimento delle ADL. La MCID è di 2 punti e la scala è outcome primario in uno studio (64)

- *Fugl Meyer Assessment – Upper Extremity* (FMA-UE) (17) – utilizzata per misurare la funzione motoria e articolare. La MCID è di 5 punti e la scala è outcome primario in 18 studi (37,44,50–52,55–63,65,67–69).
- *Modified Ashworth Scale* (MAS) (29) – utilizzata per la valutazione della spasticità. La variazione del 10% della differenza possibile della scala corrisponde a 0,4 punti e la scala è outcome primario in 3 studi (40,48,53).
- *Motricity Index* (MI) (21) – utilizzata per misurare la forza negli arti. La variazione del 10% della differenza possibile della scala corrisponde a 10 punti e la scala è outcome primario in uno studio (41).
- *Medical Research Council scale* (MRC) (22) – utilizzata per misurare la forza muscolare. La variazione del 10% della differenza possibile della scala corrisponde a 0,5 punti per ogni distretto e la scala è outcome primario in uno studio (46).
- *Visual Analogic Scale* (VAS) (33) – utilizzata per la valutazione del dolore. La variazione del 10% della differenza possibile della scala corrisponde a 1 punto e la scala è outcome primario in uno studio (45).

4.5 Esiti del trattamento

Dopo compilazione delle tabelle di estrazione dati, il numero totale dei *responder* è stato di 189 pazienti, mentre i *non responder* sono stati 209 (Tabella 2).

<i>Misura di outcome</i>	<i>N. studi</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Responder</i>	<i>Non-responder</i>
ARAT	10	101	37	64
BI	1	21	9	12
FMA-UE	18	221	99	122
MAS	3	39	34	5
MI	1	5	1	4
MRC	1	6	4	2
VAS	1	5	5	0
Totale	35	398	189	209

Tabella 2 - ARAT: Action Research Arm Test, BI: Barthel Index, FMA-UE: Fugl-Meyer Assessment – Upper Limb, MAS: Modified Ashworth Scale, MI: Motricity Index, MRC: Medical Research Council Scale, VAS: Visual Analogic Scale.

4.6 Fattori prognostici

Gli studi che indagano e riportano fattori prognostici sono tre: Chang 2016 (55), Von Lewinsky 2009 (66) e Yuan 2021 (63). I fattori indagati sono rispettivamente la presenza di MEP, la gravità dell'*impairment* motorio alla baseline e l'integrità del tratto corticospinale in relazione alla performance motoria.

Capitolo 5 – DISCUSSIONE

I record iniziali erano 10748, e questo evidenzia che in letteratura il numero di studi di intervento è consistente. Tuttavia, sono ancora pochi gli studi che, oltre a valutare gli esiti di un intervento, valutano quali siano i fattori prognostici ad esso correlati. Infatti, solamente 3 articoli su 35 inclusi hanno investigato fattori clinici presenti alla baseline associati al recupero motorio dell'arto superiore. Il lavoro di analisi dei full text svolto su 149 articoli mostra come, ad oggi, gli articoli di rado riportino chiaramente informazioni quali il numero dei pazienti che hanno risposto al trattamento, i dati dei singoli pazienti o dati riguardanti il trattamento, tanto che gli studi finali inclusi si sono ridotti a 35. Una delle scale più utilizzate è risultata essere la FMA-UE, la quale misura l'impairment della funzione motoria che nell'*International Classification of Functioning (ICF)* appartiene al dominio delle "funzioni e strutture del corpo".

La seconda misura di outcome più utilizzata è l'ARAT, che è outcome primario in dieci studi e rileva le abilità del paziente nel dominio ICF delle "attività". Le altre misure di outcome sono meno rappresentate e sono MAS, MI, MRC e VAS che misurano costrutti funzionali appartenenti al dominio delle "funzioni e strutture del corpo" e BI, che misura costrutti sia nel dominio delle "funzioni e strutture del corpo" che nel dominio delle "attività".

Poiché non è ancora terminata l'analisi statistica dei dati, non è possibile fare inferenze statistiche riguardo al numero di *responder* (n=189) e di *non responder* (n=209), ma si possono sottolineare alcuni aspetti rilevanti.

Gli articoli hanno una numerosità campionaria non molto elevata: al massimo 62 partecipanti (55). Il dosaggio ha un *range* di variazione che prevede come dose minima una singola somministrazione (70) e come dose massima 180h di trattamento (61), con una media di 35h e 43 minuti. Questa grande variabilità non permette di confrontare i tipi di intervento.

I trattamenti che si ritrovano riportati nel maggior numero di articoli sono:

- l'iniezione di tossina botulinica con associato trattamento con terapia occupazionale, mobilizzazione passiva o fisioterapia convenzionale (36,40,45,48,52–54)
- l'applicazione della TMS in combinazione con terapia occupazionale o fisioterapia convenzionale, seppur con alcune differenze in più legate all'intensità della corrente (55,56,59).

Per gli altri studi la tipologia di trattamento è molto differenziata ed è difficile raggrupparli in modalità omogenee.

Infine, poiché dei 35 articoli inclusi, solo 3 hanno indagato fattori predittivi del recupero, si può concludere che il campo di studio della prognosi associata all'effetto di un intervento è ancora in una

fase molto precoce: altre revisioni sistematiche precedenti, come lo studio di Coupar et al. (7), indagano fattori predittivi legati al recupero spontaneo, ma non alla sua relazione con l'intervento riabilitativo. Questi tre studi hanno individuato delle misure strumentali di funzionalità ed integrità strutturale del tratto corticospinale quali fattori predittivi, evidenziando come il mantenimento della funzionalità del comportamento motorio volontario sia fortemente legato al mantenimento delle funzioni neurofisiologiche. Gli stessi studi sembrano suggerire che l'utilizzo di metodiche strumentali (e.g. TMS, MRI) permettano di rilevare più efficacemente eventuali associazioni tra una variabile potenzialmente predittiva e l'outcome di risposta. Tuttavia, in ambito riabilitativo non è sempre possibile avere a disposizione questi esami strumentali per l'indagine di parametri fisiologici, sebbene siano descritti anche dalla revisione di Coupar et al. come fattori prognostici strettamente associati ad un recupero della funzione motoria dell'arto superiore dopo un ictus.

Capitolo 6 – CONCLUSIONI

In questo progetto di tesi sono stati analizzati studi con trattamento in modalità di *priming*, la cui analisi è parte di una revisione sistematica della letteratura più ampia, che ha come obiettivo la ricerca di fattori predittivi per il recupero della funzione dell'arto superiore dopo ictus, in relazione all'intervento riabilitativo svolto.

Dai risultati ottenuti si nota come in letteratura prevalgano gli studi di intervento rispetto a quelli di prognosi ed è stata messa in luce la necessità di una metodologia comune della descrizione degli studi di intervento. Si rileva anche come non ci sia un uso univoco della stessa modalità di *priming* per il trattamento dell'impairment motorio all'arto superiore dopo un ictus e che spesso queste modalità vengano utilizzate in associazione ad altre tipologie di trattamento (i.e. augmenting e task-oriented). L'integrità funzionale e strutturale del tratto corticospinale si riconferma essere un fattore associato al recupero motorio dell'arto superiore, sia negli studi di indagine del recupero spontaneo (7), sia negli studi relativi all'intervento riabilitativo con modalità di *priming*.

Conoscere i fattori prognostici che determinano il recupero funzionale e motorio dell'arto superiore sarebbe utile per guidare le scelte terapeutiche più appropriate per i pazienti, così da stratificare i pazienti in base alle potenzialità di recupero, per differenziare il recupero indotto dalla riabilitazione da quello indotto dal recupero spontaneo ed infine per informare sia i clinici che i pazienti relativamente alle prospettive di recupero.

BIBLIOGRAFIA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. luglio 2013;44(7):2064–89.
2. Parmar PP author P. Stroke: classification and diagnosis [Internet]. *The Pharmaceutical Journal*. [citato 15 luglio 2022]. Disponibile su: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/stroke-classification-and-diagnosis>
3. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Bamford DJ. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 22 giugno 1991;337(8756):1521–6.
4. Han JM, Jang BH. Educational interventions for promoting stroke literacy in the general public. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [citato 7 luglio 2022];(9). Disponibile su: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014640/full?highlightAbstract=rehabilit%7Crehabilitation%7Cstroke%7Cstrok>
5. Cirstea MC, Levin MF. Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain*. 1 maggio 2000;123(5):940–53.
6. Doyle S, Bennett S, Fasoli SE, McKenna KT. Interventions for sensory impairment in the upper limb after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 giugno 2010;2010(6):CD006331.
7. Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. aprile 2012;26(4):291–313.
8. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, English C, Ali M, Churilov L, et al. Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. luglio 2017;12(5):451–61.
9. Pomeroy V, Aglioti SM, Mark VW, McFarland D, Stinear C, Wolf SL, et al. Neurological Principles and Rehabilitation of Action Disorders: Rehabilitation Interventions. *Neurorehabil Neural Repair*. giugno 2011;25(5 0):33S-43S.
10. da Silva ESM, Ocamoto GN, Santos-Maia GLD, de Fátima Carreira Moreira Padovez R, Trevisan C, de Noronha MA, et al. The Effect of Priming on Outcomes of Task-Oriented Training for the Upper Extremity in Chronic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. giugno 2020;34(6):479–504.
11. Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. aprile 2009;23(3):209–17.
12. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol*. agosto 2009;8(8):741–54.
13. Page SJ, Levine P, Leonard A. Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Stroke*. aprile 2007;38(4):1293–7.

14. Stoykov ME, Madhavan S. Motor Priming in Neurorehabilitation. *J Neurol Phys Ther.* gennaio 2015;39(1):33–42.
15. Prognosis - MeSH - NCBI [Internet]. [citato 15 luglio 2022]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=prognosis>
16. EndNote | The best reference management tool [Internet]. [citato 22 luglio 2022]. Disponibile su: <https://endnote.com/>
17. Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/fugl-meyer-assessment-motor-recovery-after-stroke>
18. Action Research Arm Test [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/action-research-arm-test>
19. Wolf Motor Function Test [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/wolf-motor-function-test>
20. Jebsen Hand Function Test [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/jebsen-hand-function-test>
21. Motricity Index [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/motricity-index>
22. Manual Muscle Test [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/manual-muscle-test>
23. Levin MF, Desrosiers J, Beauchemin D, Bergeron N, Rochette A. Development and validation of a scale for rating motor compensations used for reaching in patients with hemiparesis: the reaching performance scale. *Phys Ther.* gennaio 2004;84(1):8–22.
24. Box and Block Test [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/box-and-block-test>
25. Nine-Hole Peg Test [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/nine-hole-peg-test>
26. Nottingham Assessment of Somato-Sensations [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/nottingham-assessment-somato-sensations>
27. National Institutes of Health Stroke Scale [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/national-institutes-health-stroke-scale>
28. Functional Independence Measure [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/functional-independence-measure>
29. Ashworth Scale / Modified Ashworth Scale [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/ashworth-scale-modified-ashworth-scale>

30. Barthel Index [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/barthel-index>
31. Stubbs PW, Mortensen J. Clinimetrics: The Scandinavian Stroke Scale. *J Physiother.* aprile 2020;66(2):132.
32. Tardieu Scale/Modified Tardieu Scale [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/tardieu-scalemodified-tardieu-scale>
33. Visual Analog Scale [Internet]. Shirley Ryan AbilityLab. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/visual-analog-scale>
34. Rayyan – Intelligent Systematic Review - Rayyan [Internet]. [citato 21 luglio 2022]. Disponibile su: <https://www.rayyan.ai/>
35. PRISMA [Internet]. [citato 15 settembre 2022]. Disponibile su: <https://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
36. Pandyan AD, Vuadens P, van Wijck FMJ, Stark S, Johnson GR, Barnes MP. Are we underestimating the clinical efficacy of botulinum toxin (type A)? Quantifying changes in spasticity, strength and upper limb function after injections of Botox to the elbow flexors in a unilateral stroke population. *Clin Rehabil.* settembre 2002;16(6):654–60.
37. Sun Y, Ledwell NMH, Boyd LA, Zehr EP. Unilateral wrist extension training after stroke improves strength and neural plasticity in both arms. *Exp Brain Res.* luglio 2018;236(7):2009–21.
38. Hunter SM, Crome P, Sim J, Pomeroy VM. Effects of mobilization and tactile stimulation on recovery of the hemiplegic upper limb: a series of replicated single-system studies. *Arch Phys Med Rehabil.* ottobre 2008;89(10):2003–10.
39. Mann G, Taylor P, Lane R. Accelerometer-triggered electrical stimulation for reach and grasp in chronic stroke patients: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair.* ottobre 2011;25(8):774–80.
40. Posteraro F, Crea S, Mazzoleni S, Berteanu M, Ciobanu I, Vitiello N, et al. Technologically-advanced assessment of upper-limb spasticity: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med.* agosto 2018;54(4):536–44.
41. Prasad G, Herman P, Coyle D, McDonough S, Crosbie J. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 14 dicembre 2010;7:60.
42. Simmons L, Sharma N, Baron JC, Pomeroy VM. Motor imagery to enhance recovery after subcortical stroke: who might benefit, daily dose, and potential effects. *Neurorehabil Neural Repair.* ottobre 2008;22(5):458–67.
43. Stuck RA, Marshall LM, Sivakumar R. Feasibility of SaeboFlex upper-limb training in acute stroke rehabilitation: a clinical case series. *Occup Ther Int.* settembre 2014;21(3):108–14.

44. Baig SS, Falidas K, Laud PJ, Snowdon N, Farooq MU, Ali A, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Upper Limb Repetitive Task Practice May Improve Sensory Recovery in Chronic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* dicembre 2019;28(12):104348.
45. Castiglione A, Bagnato S, Boccagni C, Romano MC, Galardi G. Efficacy of intra-articular injection of botulinum toxin type A in refractory hemiplegic shoulder pain. *Arch Phys Med Rehabil.* luglio 2011;92(7):1034–7.
46. Kiper P, Baba A, Agostini M, Turolla A. Proprioceptive Based Training for stroke recovery. Proposal of new treatment modality for rehabilitation of upper limb in neurological diseases. *Arch Physiother.* 2015;5:6.
47. Redgrave JN, Moore L, Oyekunle T, Ebrahim M, Falidas K, Snowdon N, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Concurrent Upper Limb Repetitive Task Practice for Poststroke Motor Recovery: A Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* luglio 2018;27(7):1998–2005.
48. Santamato A, Panza F, Filoni S, Ranieri M, Solfrizzi V, Frisardi V, et al. Effect of botulinum toxin type A, motor imagery and motor observation on motor function of hemiparetic upper limb after stroke. *Brain Inj.* 2010;24(9):1108–12.
49. Patel J, Qiu Q, Yarossi M, Merians A, Massood S, Tunik E, et al. Exploring the impact of visual and movement based priming on a motor intervention in the acute phase post-stroke in persons with severe hemiparesis of the upper extremity. *Disabil Rehabil.* luglio 2017;39(15):1515–23.
50. Shibata T, Urata A, Kawahara K, Furuya K, Ishikuro K, Hattori N, et al. Therapeutic Effects of Diagonal-Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Recovery in Acute Stroke: A Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* ottobre 2020;29(10):105107.
51. Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, et al. Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med.* marzo 2012;48(1):47–55.
52. Saita K, Morishita T, Hyakutake K, Fukuda H, Shiota E, Sankai Y, et al. Combined therapy using botulinum toxin A and single-joint hybrid assistive limb for upper-limb disability due to spastic hemiplegia. *J Neurol Sci.* 15 febbraio 2017;373:182–7.
53. Veverka T, Hlušík P, Otruba P, Hok P, Opavský R, Zapletalová J, et al. Cortical somatosensory processing after botulinum toxin therapy in post-stroke spasticity. *Medicine (Baltimore).* 25 giugno 2021;100(25):e26356.
54. Zoghi M, Hafezi P, Amatya B, Khan F, Galea MP. Intracortical Circuits in the Contralesional Primary Motor Cortex in Patients With Chronic Stroke After Botulinum Toxin Type A Injection: Case Studies. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:342.
55. Chang WH, Uhm KE, Shin YI, Pascual-Leone A, Kim YH. Factors influencing the response to high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with subacute stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 21 settembre 2016;34(5):747–55.
56. Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke

patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res.* dicembre 2010;33(4):339–45.

57. Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj.* 2011;25(5):496–502.
58. Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, Momosaki R, Okuma R, Watanabe S, et al. Therapeutic administration of atomoxetine combined with rTMS and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a case series study of three patients. *Acta Neurol Belg.* marzo 2016;116(1):31–7.
59. Yamada N, Kakuda W, Kondo T, Shimizu M, Mitani S, Abo M. Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study. *Int J Rehabil Res.* dicembre 2013;36(4):323–9.
60. Yang YS, Emzain ZF, Huang SC. Biomechanical Evaluation of Dynamic Splint Based on Pulley Rotation Design for Management of Hand Spasticity. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2021;29:683–9.
61. Lee HB, Park SW, Kim IK, Kim JH, Kim DY, Hwang KC. Adipose tissue derived stromal vascular fraction as an adjuvant therapy in stroke rehabilitation: Case reports. *Medicine (Baltimore).* 21 agosto 2020;99(34):e21846.
62. Page SJ, Levine P, Hill V. Mental practice--triggered electrical stimulation in chronic, moderate, upper-extremity hemiparesis after stroke. *Am J Occup Ther.* febbraio 2015;69(1):6901290050p1-8.
63. Yuan K, Wang X, Chen C, Lau CCY, Chu WCW, Tong RKY. Interhemispheric Functional Reorganization and its Structural Base After BCI-Guided Upper-Limb Training in Chronic Stroke. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* novembre 2020;28(11):2525–36.
64. Lu RR, Zheng MX, Li J, Gao TH, Hua XY, Liu G, et al. Motor imagery based brain-computer interface control of continuous passive motion for wrist extension recovery in chronic stroke patients. *Neurosci Lett.* 23 gennaio 2020;718:134727.
65. Yamamoto T, Katayama Y, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Kobayashi K, et al. Changes in motor function induced by chronic motor cortex stimulation in post-stroke pain patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(6):381–9.
66. von Lewinski F, Hofer S, Kaus J, Merboldt KD, Rothkegel H, Schweizer R, et al. Efficacy of EMG-triggered electrical arm stimulation in chronic hemiparetic stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2009;27(3):189–97.
67. Yamada N, Kakuda W, Kondo T, Shimizu M, Sageshima M, Mitani S, et al. Continuous theta-burst stimulation combined with occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study. *Acta Neurol Belg.* dicembre 2014;114(4):279–84.
68. Chen JL, Schlaug G. Increased resting state connectivity between ipsilesional motor cortex and contralesional premotor cortex after transcranial direct current stimulation with physical therapy. *Sci Rep.* 16 marzo 2016;6:23271.

69. Sugg K, Müller S, Winstein C, Hathorn D, Dempsey A. Does Action Observation Training With Immediate Physical Practice Improve Hemiparetic Upper-Limb Function in Chronic Stroke? *Neurorehabil Neural Repair*. ottobre 2015;29(9):807–17.
70. Muir KW, Bulters D, Willmot M, Sprigg N, Dixit A, Ward N, et al. Intracerebral implantation of human neural stem cells and motor recovery after stroke: multicentre prospective single-arm study (PISCES-2). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. aprile 2020;91(4):396–401.

ALLEGATI

Allegato 1 – STRINGHE DI RICERCA

PUBMED

#1 ("cohort studies"[MeSH Terms] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "prognosis"[MeSH Terms] OR "follow up studies"[MeSH Terms] OR "predictive value of tests"[MeSH Terms] OR ("exp"[TIAB] AND "prognosis"[MeSH Terms]) OR ("prognos*" [TIAB] OR "predict*" [TIAB]) OR ("followup"[Title/Abstract] OR "follow-up"[TIAB] OR ("study"[Title/Abstract] OR ("studies"[TIAB] OR "study"[TIAB] OR "studying"[TIAB]))) OR "models, statistical"[MeSH Terms])

AND

#2 ("Stroke"[Mesh] OR ("Stroke, Lacunar"[Mesh] OR "Hemorrhagic Stroke"[Mesh] OR "Embolic Stroke"[Mesh] OR "Thrombotic Stroke"[Mesh] OR "Ischemic Stroke"[Mesh] OR "Infarction, Posterior Cerebral Artery"[Mesh] OR "Brain Stem Infarctions"[Mesh] OR "Infarction, Middle Cerebral Artery"[Mesh] OR "Infarction, Anterior Cerebral Artery"[Mesh] OR "stroke"[tiab] OR "poststroke"[tiab] OR "post-stroke"[tiab] OR "cerebrovasc*" [tiab] OR (("brain"[MeSH Terms] OR "brain"[tiab] OR "brains"[tiab]) AND "next"[tiab] AND "vasc*" [tiab]) OR (("cerebrally"[tiab] OR "cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[tiab] OR "cerebral"[tiab] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[tiab]) AND "next"[tiab] AND "vasc*" [tiab]) OR "cva"[tiab] OR "apoplex*" [tiab] OR "SAH"[tiab])

AND

#3 Adult[Mesh] OR Adult[TIAB]

AND

#4 (((((((((((((((((((upper extremit*[Title/Abstract] OR (upper extremity[MeSH Terms])) OR (arm[MeSH Terms])) OR (arm[Title/Abstract])) OR (shoulder[MeSH Terms])) OR (elbow[MeSH Terms])) OR (elbow joint[MeSH Terms])) OR (forearm[MeSH Terms])) OR (hand[MeSH Terms])) OR (wrist[MeSH Terms])) OR (wrist joint[MeSH Terms])) OR (fingers[MeSH Terms])))) OR (forearm*[Title/Abstract])) OR (hand*[Title/Abstract])) OR (hand[MeSH Terms])) OR (wrist*[Title/Abstract]))

AND

#5 (((rehabilitation[MeSH Terms]) OR (physical and rehabilitation medicine[MeSH Terms])) OR (rehabilitation[Title/Abstract])) OR (“physical rehabilitation medicine”[Title/Abstract]))

AND

#6 ("muscle spasticity"[MeSH Terms] OR "muscle spasticity"[TIAB] OR "spastic*"[TIAB] OR "motor skills"[MeSH Terms] OR "Motor skills"[TIAB] OR "Motor"[TIAB] OR "functional*"[TIAB] OR "functioning"[TIAB] OR "functionings"[TIAB] OR "functions"[TIAB] OR "physiology"[MeSH Terms] OR "physiology"[TIAB] OR "function"[TIAB] OR "recoveries"[TIAB] OR "recovery"[TIAB] OR "recovery of function"[MeSH Terms] OR "recovery of function"[TIAB] OR "sensation"[MeSH Terms] OR "sensate"[TIAB] OR "sensation"[TIAB] OR "sensations"[TIAB] OR "muscle strength"[MeSH Terms] OR "muscles"[MeSH Terms] OR "muscles"[TIAB] OR "muscle"[TIAB] OR "strength"[TIAB] OR "muscle strength"[TIAB] OR "shoulder pain"[MeSH Terms] OR "evoked potentials, motor"[MeSH Terms] OR "Evoked Potentials"[TIAB] OR "motor evoked potentials"[TIAB] OR "evoked potentials motor"[TIAB] OR "evoked potentials, somatosensory"[MeSH Terms] OR "somatosensory evoked potentials"[TIAB] OR "evoked potentials somatosensory"[TIAB] OR "Neuroimaging"[MeSH Terms] OR "Functional Neuroimaging"[MeSH Terms] OR "Diffusion Tensor Imaging"[MeSH Terms] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[MeSH Terms] OR "Magnetic Resonance Imaging"[MeSH Terms] OR "Brain Mapping"[MeSH Terms] OR "Neuroimaging"[TIAB] OR "Functional Neuroimaging"[TIAB] OR "Diffusion Tensor Imaging"[TIAB] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[TIAB] OR "Magnetic Resonance Imaging"[TIAB] OR "Brain Mapping"[TIAB] OR "Brain Mapping"[Title/Abstract] OR "imaging*"[TIAB])

#7 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6

COCHRANE

- #1 MeSH descriptor: [Cohort Studies] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Incidence] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Prognosis] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Follow-Up Studies] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] this term only

- #6 ("prognos*" OR "predict*" OR "follow-up" OR "follow up")
- #7 ("follow-up" OR "study" OR "studies"):ti,ab,kw
- #8 MeSH descriptor: [Models, Statistical] this term only
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Stroke, Lacunar] this term only
- #12 MeSH descriptor: [Hemorrhagic Stroke] this term only
- #13 MeSH descriptor: [Embolic Stroke] this term only
- #14 MeSH descriptor: [Thrombotic Stroke] this term only
- #15 MeSH descriptor: [Infarction, Posterior Cerebral Artery] this term only
- #16 MeSH descriptor: [Infarction, Middle Cerebral Artery] this term only
- #17 MeSH descriptor: [Infarction, Anterior Cerebral Artery] this term only
- #18 MeSH descriptor: [Brain Stem Infarctions] explode all trees
- #19 MeSH descriptor: [Brain Infarction] this term only
- #20 MeSH descriptor: [Brain] explode all trees
- #21 MeSH descriptor: [Cerebrum] explode all trees
- #22 ("stroke" OR "poststroke" OR "post-stroke" OR "cerebrovasc*" OR "brain" OR "brains" OR "next" OR "vasc*" OR "cerebrally" OR "cerebrum" OR "cerebral" OR "cva" OR "apoplex*" OR "SAH"):ti,ab,kw
- #23 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
- #24 MeSH descriptor: [Adult] this term only
- #25 ("adult")
- #26 #24 OR #25
- #27 MeSH descriptor: [Upper Extremity] explode all trees
- #28 MeSH descriptor: [Arm] this term only

- #29 MeSH descriptor: [Shoulder] this term only
- #30 MeSH descriptor: [Elbow] this term only
- #31 MeSH descriptor: [Elbow Joint] this term only
- #32 MeSH descriptor: [Forearm] this term only
- #33 MeSH descriptor: [Hand] this term only
- #34 MeSH descriptor: [Wrist] this term only
- #35 MeSH descriptor: [Wrist Joint] this term only
- #36 MeSH descriptor: [Fingers] this term only
- #37 ("upper-extremity" OR "upper extremity" OR "arm" OR "shoulder" OR "elbow" OR "elbow joint" OR "forearm" OR "hand" OR "hands" OR "wrist" OR "wrist joint" OR "fingers" OR "axilla*" OR "forearm*" OR "wrist*"):ti,ab,kw
- #38 #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
146869
- #39 MeSH descriptor: [Rehabilitation] explode all trees
- #40 MeSH descriptor: [Physical and Rehabilitation Medicine] explode all trees
- #41 ("rehabilitation" OR "physical rehabilitation medicine"):ti,ab,kw
- #42 #39 OR #40 OR #41
- #43 MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] this term only
- #44 MeSH descriptor: [Motor Skills] this term only
- #45 ("muscle spasticity" OR "spastic*" OR "motor skills" OR "motor" OR "functional*" OR "functioning" OR "functionings" OR "functions")
- #46 MeSH descriptor: [Physiology] explode all trees
- #47 MeSH descriptor: [Recovery of Function] this term only
- #48 ("physiology" OR "function" OR "recoveries" OR "recovery" OR "recovery of function")
- #49 MeSH descriptor: [Sensation] explode all trees
- #50 ("sensation" OR "sensate" OR "sensations")

- #51 MeSH descriptor: [Muscle Strength] explode all trees
- #52 MeSH descriptor: [Muscles] explode all trees
- #53 ("muscles" OR "muscle" OR "strength" OR "muscle strength")
- #54 MeSH descriptor: [Shoulder Pain] this term only
- #55 MeSH descriptor: [Evoked Potentials, Motor] explode all trees
- #56 MeSH descriptor: [Evoked Potentials, Somatosensory] explode all trees
- #57 ("evoked potentials" OR "motor evoked potentials" OR "evoked potentials motor" OR "somatosensory evoked potentials" OR "evoked potentials somatosensory")
- #58 MeSH descriptor: [Neuroimaging] explode all trees
- #59 MeSH descriptor: [Functional Neuroimaging] explode all trees
- #60 MeSH descriptor: [Diffusion Tensor Imaging] this term only
- #61 MeSH descriptor: [Diffusion Magnetic Resonance Imaging] explode all trees
- #62 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees
- #63 MeSH descriptor: [Brain Mapping] explode all trees
- #64 ("neuroimaging" OR "functional neuroimaging" OR "diffusion tensor imaging" OR "diffusion magnetic resonance imaging" OR "magnetic resonance imaging" OR "brain mapping" OR "imaging*")
- #65 ("brain mapping"):ti,ab,kw
- #66 #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65
- #67 #9 AND #23 AND #26 AND #38 AND #42 AND #66

EMBASE

#1 'cohort studies'/exp OR 'cohort studies' OR 'incidence'/exp OR 'incidence' OR 'prognosis'/exp OR 'prognosis' OR 'follow up studies'/exp OR 'follow up studies' OR 'predictive value of tests'/exp OR 'predictive value of tests' OR ('exp':ti,ab AND ('prognosis'/exp OR 'prognosis')) OR 'prognos*':ti,ab

OR 'predict*':ti,ab OR 'followup':ti,ab OR 'follow-up':ti,ab OR 'studies':ti,ab OR 'study':ti,ab OR 'studying':ti,ab OR 'models, statistical'/exp OR 'models, statistical'

AND

#2 ("Stroke"/de) OR ("Stroke, Lacunar"/de OR "Hemorrhagic Stroke"/de OR "Embolic Stroke"/de OR "Thrombotic Stroke"/de OR "Ischemic Stroke"/de OR "Infarction, Posterior Cerebral Artery"/de OR "Brain Stem Infarctions"/de OR "Infarction, Middle Cerebral Artery"/de OR "Infarction, Anterior Cerebral Artery"/de OR "stroke":ti,ab OR "poststroke":ti,ab OR "post-stroke":ti,ab OR "cerebrovasc*":ti,ab OR (("brain"/de OR "brain":ti,ab OR "brains":ti,ab) AND "next":ti,ab AND "vasc*":ti,ab) OR (("cerebrally":ti,ab OR "cerebrum"/de OR "cerebrum":ti,ab OR "cerebral":ti,ab OR "brain"/de OR "brain":ti,ab) AND "next":ti,ab AND "vasc*":ti,ab) OR "cva":ti,ab OR "apoplex*":ti,ab OR "SAH":ti,ab)

AND

#3 Adult/de OR Adult:ti,ab

AND

#4 (((((((((((((((((((upper extremit*':ti,ab) OR (upper extremity/de)) OR (arm/de)) OR (arm:ti,ab)) OR (shoulder/de)) OR (elbow/de)) OR (elbow joint/de)) OR (forearm/de)) OR (hand/de)) OR (wrist/de)) OR (wrist joint/de)) OR (fingers/de))) OR (forearm*':ti,ab)) OR (hand*':ti,ab)) OR (hand/de))) OR (wrist*':ti,ab))

AND

#5 (((rehabilitation/de) OR (physical and rehabilitation medicine/de)) OR (rehabilitation:ti,ab)) OR ("physical rehabilitation medicine":ti,ab))

AND

#6 ("muscle spasticity"/de OR "muscle spasticity":ti,ab OR "spastic*":ti,ab OR "motor skills"/de OR "Motor skills":ti,ab OR "Motor":ti,ab OR "functional*":ti,ab OR "functioning":ti,ab OR "functionings":ti,ab OR "functions":ti,ab OR "physiology"/de OR "physiology":ti,ab OR "function":ti,ab OR "recoveries":ti,ab OR "recovery":ti,ab OR "recovery of function"/de OR "recovery of function":ti,ab OR "sensation"/de OR "sensate":ti,ab OR "sensation":ti,ab OR "sensations":ti,ab OR "muscle strength"/de OR "muscles"/de OR "muscles":ti,ab OR "muscle":ti,ab OR "strength":ti,ab OR "muscle strength":ti,ab OR "shoulder pain"/de OR "evoked potentials, motor"/de OR "Evoked Potentials":ti,ab OR "motor evoked potentials":ti,ab OR "evoked potentials

motor":ti,ab OR "evoked potentials, somatosensory"/de OR "somatosensory evoked potentials":ti,ab OR "evoked potentials somatosensory":ti,ab OR "Neuroimaging"/de OR "Functional Neuroimaging"/de OR "Diffusion Tensor Imaging"/de OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"/de OR "Magnetic Resonance Imaging"/de OR "Brain Mapping"/de OR "Neuroimaging":ti,ab OR "Functional Neuroimaging":ti,ab OR "Diffusion Tensor Imaging":ti,ab OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging":ti,ab OR "Magnetic Resonance Imaging":ti,ab OR "Brain Mapping":ti,ab OR "Brain Mapping":ti,ab OR "imaging*":ti,ab)

#7 = #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY("cohort studies" OR "incidence" OR "prognosis" OR "follow up studies" OR "predictive value of tests" OR "prognosis") OR TITLE-ABS-KEY("prognos*") OR TITLE-ABS-KEY("predict*") OR TITLE-ABS-KEY("followup" OR "follow-up") OR "study" OR TITLE-ABS-KEY ("studies" OR "study" OR "studying") OR "models, statistical"

AND

TITLE-ABS-KEY ("Stroke" OR "stroke, lacunar" OR "Hemorrhagic Stroke" OR "Embolic Stroke" OR "Thrombotic Stroke" OR "Ischemic Stroke" OR "infarction, posterior cerebral artery" OR "Brain Stem Infarctions" OR "infarction, middle cerebral artery" OR "infarction, anterior cerebral artery" OR "Stroke" OR "poststroke" OR "post-stroke" OR "cerebrovasc*") OR TITLE-ABS-KEY ("brain" OR "brain" OR "brains" OR "brains") OR TITLE-ABS-KEY ("cerebrally" OR "cerebrum" OR "cerebrum" OR "cerebral" OR "brain" OR "brain" OR "apoplex*" OR "SAH")

AND

TITLE-ABS-KEY ("adult" OR "adults")

AND

TITLE-ABS-KEY ("upper extremit*" OR "upper extremity" OR "arm" OR "shoulder") OR TITLE-ABS-KEY ("elbow" OR "elbow joint") OR TITLE-ABS-KEY ("forearm" OR "hand" OR "wrist" OR "wrist joint" OR "fingers" OR "forearm*" OR "hand*" OR "hand" OR "wrist*")

AND

TITLE-ABS-KEY ("rehabilitation" OR "physical and rehabilitation medicine" OR "rehabilitation" OR "physical rehabilitation medicine")

AND

TITLE-ABS-KEY ("muscle spasticity" OR "muscle spasticity" OR "spastic*") OR TITLE-ABS-KEY ("Motor skills" OR "Motor skills" OR "Motor") OR TITLE-ABS-KEY ("functional*" OR "functioning" OR "functionings" OR "functions") OR TITLE-ABS-KEY ("physiology" OR "function" OR "recoveries" OR "recovery" OR "recovery of function") TITLE-ABS-KEY ("sensation" OR "sensate" OR "sensations" OR "muscle strength" OR "muscles" OR "muscle" OR "strength" OR "muscle strength" OR "shoulder pain") OR TITLE-ABS-KEY ("evoked potentials, motor" OR "Evoked Potentials" OR "motor evoked potentials" OR "evoked potentials motor" OR "evoked potentials, somatosensory" OR "somatosensory evoked potentials" OR "evoked potentials somatosensory") OR TITLE-ABS-KEY ("Neuroimaging" OR "Functional Neuroimaging" OR "Diffusion Tensor Imaging" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "Brain Mapping" OR "Neuroimaging" OR "Functional Neuroimaging" OR "Diffusion Tensor Imaging" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "Brain Mapping" OR "imaging*")

WEB OF SCIENCE

#1 TS=("cohort studies" OR "incidence" OR "prognosis" OR "follow up studies" OR "predictive value of tests" OR "prognos*" OR "predict*" OR "followup" OR "follow-up" OR "study" OR "studies" OR "studying" OR "models, statistical")

AND

#2 TS=("cerebrovascular disorders" OR "basal ganglia cerebrovascular disease" OR "brain ischemia" OR "carotid artery diseases" OR "intracranial arterial diseases" OR "intracranial arteriovenous malformations" OR "intracranial embolism and thrombosis" OR "intracranial hemorrhages" OR stroke OR "brain infarction" OR "brain injuries" OR "brain injury, chronic" OR stroke* OR cva OR poststroke OR poststroke OR cerebrovasc* OR "cerebral vascular" OR cerebral OR cerebellar OR brain* OR vertebrobasilar near/5 infarct* OR isch?emi* OR thrombo* OR emboli*)

OR apoplexy OR cerebral OR brain OR subarachnoid near/5 haemorrhage OR hemorrhage OR haematoma OR hematoma OR bleed*)

AND

#3 TS=("adult" OR "adults")

AND

#4 TS=("upper extremit*" OR "arm" OR "arms" OR "shoulder" OR "shoulders" "elbow" OR "elbow joint" OR "forearm" OR "hand" OR "wrist" OR "wrist joint" OR "fingers" OR "forearm*" OR "hand*" OR "wrist*" OR "elbows")

AND

#5 TS=("rehabilitation" OR "physical and rehabilitation medicine" OR "rehabilitation" OR "physical rehabilitation medicine")

AND

#6 TS=("muscle spasticity" OR "spastic*" OR "Motor skills" OR "Motor" OR "functional*" OR "functioning" OR "functionings" OR "functions" OR "physiology" OR "function" OR "recoveries" OR "recovery" OR "recovery of function" OR "sensation" OR "sensate" OR "sensations" OR "muscle strength" OR "muscles" OR "muscle" OR "strength" OR "shoulder pain" OR "evoked potentials, motor" OR "Evoked Potentials" OR "motor evoked potentials" OR "evoked potentials motor" OR "evoked potentials, somatosensory" OR "somatosensory evoked potentials" OR "evoked potentials somatosensory" OR "Neuroimaging" OR "Functional Neuroimaging" OR "Diffusion Tensor Imaging" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "Brain Mapping" OR "Neuroimaging" OR "Functional Neuroimaging" OR "Diffusion Tensor Imaging" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "Brain Mapping" OR "imaging*")

#7 = (#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6)

CINAHL

MH cohort studies OR MH incidence OR MH prognosis OR MH follow up studies OR MH predictive value of tests OR MH prognosis OR TI prognos* OR AB prognos* OR TI predict* OR AB predict* OR TI followup OR AB followup OR TI follow-up OR AB follow-up OR TI study OR AB study OR TI studies OR AB studies OR MH models, statistical

AND

MH Stroke OR MH Stroke, Lacunar OR MH Hemorrhagic Stroke OR MH Embolic Stroke OR MH Thrombotic Stroke OR MH Ischemic Stroke OR MH Infarction, Posterior Cerebral Artery OR MH Brain Stem Infarctions OR MH Infarction, Middle Cerebral Artery OR MH Infarction, Anterior Cerebral Artery OR TI stroke OR AB stroke OR TI poststroke OR AB poststroke OR OR TI cerebrovasc* OR AB cerebrovasc* OR MH brain OR TI brain OR AB brain OR TI brains OR AB brains OR TI cerebrally OR AB cerebrally OR MH cerebrum OR TI cerebrum OR AB cerebrum OR TI cerebral OR AB cerebral OR TI cva OR AB cva OR TI apoplex* OR AB apoplex* OR TI SAH OR AB SAH

AND

MH Adult OR TI Adult OR AB Adult

AND

TI upper extremit* OR AB upper extremit* OR MH upper extremity OR MH arm OR TI arm OR AB arm OR MH shoulder OR MH elbow OR MH elbow joint OR MH forearm OR MH hand OR MH wrist OR MH wrist joint OR MH fingers OR TI forearm OR AB forearm OR TI hand* OR AB hand* OR MH hand OR TI wrist* OR AB wrist*

AND

MH rehabilitation OR TI rehabilitation OR AB rehabilitation

AND

MH muscle spasticity OR TI muscle spasticity OR muscle spasticity OR AB muscle spasticity OR TI spastic OR AB spastic OR MH motor skills OR TI Motor skills OR AB motor skills OR TI Motor OR AB motor OR TI functional* OR AB functional OR TI functioning OR AB functioning OR TI functionings OR AB functionings OR TI functions OR AB functions OR MH physiology OR TI physiology OR AB physiology OR TI function OR AB function OR recoveries OR TI recovery OR AB recovery OR MH recovery of function OR TI recovery of function OR AB recovery of function OR MH sensation OR TI sensation OR AB sensation OR TI sensations OR AB sensations OR MH muscle strength OR MH muscles OR TI muscles OR AB muscles OR TI muscle OR AB muscle TI strength OR AB strength OR TI muscle strength OR AB muscle strength OR MH shoulder pain OR MH evoked potentials, motor OR TI Evoked Potentials OR AB Evoked Potentials OR TI motor evoked potentials OR AB motor evoked potentials OR TI evoked potentials motor OR AB evoked potentials motor OR MH evoked potentials, somatosensory OR TI somatosensory evoked potentials

OR AB somatosensory evoked potentials OR TI evoked potentials somatosensory OR AB evoked potentials somatosensory OR MH Neuroimaging OR MH Functional Neuroimaging OR MH Diffusion Tensor Imaging OR MH Diffusion Magnetic Resonance Imaging OR MH Magnetic Resonance Imaging OR MH Brain Mapping OR TI Neuroimaging OR AB Neuroimaging OR TI Functional Neuroimaging OR AB Functional Neuroimaging OR TI Diffusion Tensor Imaging OR AB Diffusion Tensor Imaging OR TI Diffusion Magnetic Resonance Imaging OR AB Diffusion Magnetic Resonance Imaging OR TI Magnetic Resonance Imaging OR AB Magnetic Resonance Imaging OR TI Brain Mapping OR AB Brain Mapping OR TI Brain Mapping OR AB Brain Mapping OR TI imaging* OR AB imaging*

#7 = (MH cohort studies OR MH incidence OR MH prognosis OR MH follow up studies OR MH predictive value of tests OR MH prognosis OR TI prognos* OR AB prognos* OR TI predict* OR AB predict* OR TI followup OR AB followup OR TI follow-up OR AB follow-up OR TI study OR AB study OR TI studies OR AB studies OR MH models, statistical) AND (MH Stroke OR MH Stroke, Lacunar OR MH Hemorrhagic Stroke OR MH Embolic Stroke OR MH Thrombotic Stroke OR MH Ischemic Stroke OR MH Infarction, Posterior Cerebral Artery OR MH Brain Stem Infarctions OR MH Infarction, Middle Cerebral Artery OR MH Infarction, Anterior Cerebral Artery OR TI stroke OR AB stroke OR TI poststroke OR AB poststroke OR OR TI cerebrovasc* OR AB cerebrovasc* OR MH brain OR TI brain OR AB brain OR TI brains OR AB brains OR TI cerebrally OR AB cerebrally OR MH cerebrum OR TI cerebrum OR AB cerebrum OR TI cerebral OR AB cerebral OR TI cva OR AB cva OR TI apoplex* OR AB apoplex* OR TI SAH OR AB SAH) AND (MH Adult OR TI Adult OR AB Adult) AND (TI upper extremit* OR AB upper extremit* OR MH upper extremity OR MH arm OR TI arm OR AB arm OR MH shoulder OR MH elbow OR MH elbow joint OR MH forearm OR MH hand OR MH wrist OR MH wrist joint OR MH fingers OR TI forearm OR AB forearm OR TI hand* OR AB hand* OR MH hand OR TI wrist* OR AB wrist*) AND (MH rehabilitation OR TI rehabilitation OR AB rehabilitation) AND (MH muscle spasticity OR TI muscle spasticity OR muscle spasticity OR AB muscle spasticity OR TI spastic OR AB spastic OR MH motor skills OR TI Motor skills OR AB motor skills OR TI Motor OR AB motor OR TI functional* OR AB functional OR TI functioning OR AB functioning OR TI functionings OR AB functionings OR TI functions OR AB functions OR MH physiology OR TI physiology OR AB physiology OR TI function OR AB function OR recoveries OR TI recovery OR AB recovery OR MH recovery of function OR TI recovery of function OR AB recovery of function OR MH sensation OR TI sensation OR AB sensation OR TI sensations OR AB sensations OR MH muscle strength OR MH muscles OR TI muscles OR AB muscles OR TI muscle OR AB muscle TI strength OR AB strength OR TI muscle strength OR AB muscle strength OR MH shoulder pain OR MH evoked potentials, motor OR TI

Evoked Potentials OR AB Evoked Potentials OR TI motor evoked potentials OR AB motor evoked potentials OR TI evoked potentials motor OR AB evoked potentials motor OR MH evoked potentials, somatosensory OR TI somatosensory evoked potentials OR AB somatosensory evoked potentials OR TI evoked potentials somatosensory OR AB evoked potentials somatosensory OR MH Neuroimaging OR MH Functional Neuroimaging OR MH Diffusion Tensor Imaging OR MH Diffusion Magnetic Resonance Imaging OR MH Magnetic Resonance Imaging OR MH Brain Mapping OR TI Neuroimaging OR AB Neuroimaging OR TI Functional Neuroimaging OR AB Functional Neuroimaging OR TI Diffusion Tensor Imaging OR AB Diffusion Tensor Imaging OR TI Diffusion Magnetic Resonance Imaging OR AB Diffusion Magnetic Resonance Imaging OR TI Magnetic Resonance Imaging OR AB Magnetic Resonance Imaging OR TI Brain Mapping OR AB Brain Mapping OR TI Brain Mapping OR AB Brain Mapping OR TI imaging* OR AB imaging*)

Allegato 2 – TABELLE SINOTTICHE

Author (year)	Demographic (Age, sex)	Stroke characteristic (Time from lesion, etiology, affected side)	Primary outcome measure (MCID)	N tot (N responder N non-responder)	Exposure (Intervention)	Dose (tot h)	Predictive factor
Baig 2019	64.2 ± 7.1 10M 2 F	1.29 [0.7-3.4] yy 12 isch 0 hemo NA R NA L	FMA-UE	12 (10 – 2)	18 x 1h sessions over 6 weeks with at least 300 repetition of functional arm movement and transcutaneous vagal nerve stimulation (taVNS) at maximum tolerated intensity.	18 h	NA
Castiglione 2011	63.8 ± 5.1 4 M 1F	3.8 ± 0.8 mm 4 isch 1 hemo NA R NA L	VAS	5 (5-0)	One botulinum toxin A injection + standard rehabilitation (not specified)	Single time dose	NA
Chang 2016	56.7 ± 13.0 32M 30F	16.3 ± 6.9 mm 42 isch 20 hemo 34 R 28 L	FMA-UE	62 (20-42)	10 x 3h sessions of rTMS over 2 ww + conventional therapy	30 h	Presence of MEP
Chen 2016	57.4 ± 12.9 3M 2F	11.4 ± 6.5 mm 5 isch 0 hemo 2 R 3 L	FMA-UE	5 (5-0)	10 x 1h sessions of PT/OT + for the first 30' application of bihemispheric tDCS	10h	NA
Hunter 2008	74.8 ± 7.6 4M 2F	62.0 ± 22.7 dd NA 3 R 3 L	ARAT	6 (5-1)	mobilization and tactile stimulation to the paretic arm and hand 1h x day x 6 ww	42h	NA
Kakuda 2010	55 ± 17 10M 5F	57 ± 55 mm 6 isch 9 hemo 9 R 6 L	FMA-UE	15 (6-9)	intensive TMS + OT among 15 days	51 h	NA
Kakuda 2011	61 ± 4.5 3M 2F	64 ± 57 mm 1 isch 4 hemo 3 R 2 L	FMA-UE	5 (1-4)	20 min of low-frequency rTMS to the contralesional hemisphere, 60-min one-on-one training session and 60 mins of self-exercise. Levodopa	51h 30'	NA

					administration until 4 weeks after the discharge		
Kakuda 2012	54.9 ± 9.2 10M 4F	87.1 ± 48.2 mm 5 isch 9 hemo 8 R 6 L	FMA-UE	14 (5-9)	injection of BoNTA + 2 ww later. 22 sessions: 11 x 20' of LF-rTMS and 11 x 120' intensive OT (60' one to one. 60' self-training) over 15 days (once a day)	25h 40'	NA
Kinoshita 2016	55 ± 8 1M 2F	23.7 ± 11.7 mm 3 isch 0 hemo 2 R 1 L	FMA-UE	3 (2-1)	therapy with atomoxetine taken every day. 2 ww later, 44 sessions 22 x 20' of LF-rTMS and 22 x 120' of intensive OT (60' one to one. 60' self-training) over 15 days (twice a day)	51h 20'	NA
Kiper 2015	65.7 ± 8.7 3M 3F	4.1 ± 1.5 mm 5 isch 1 hemo NA R NA L	MRC	6 (4-2)	1h/day x 5dd/ww x 3ww of proprioceptive based training (exercises executed synchronously with unaffected limb and verbal feedback)	15h	NA
Lee 2020	38.7 ± 2.5 3M 0F	14.3 ± 3.5 mm 0 isch 3 hemo 2 R 1 L	FMA-UE	3 (1-2)	injection of adipose stromal cells + physical and occupational therapy more than 3 hours a day for 2 months or more	180h	NA
Lu 2020	47.4 ± 14.8 19M 2F	14.2 ± 9.2 mm 9 isch 12 hemo 12 R 9 L	BI	21 (9-12)	20 sessions x 4 separate 10' trials of BCI drive CPM training over 6 ww	13h 20'	NA
Mann 2011	57.9 ± 14.4 10M 5F	4.1 ± 3.6 yy NA 5 R 10 L	ARAT	15 (11-4)	4 ww baseline + 2 ww of cyclic stimulation exercise to elbow and forearm extensor muscles (10' x 2 daily for the first 5 dd; 15' x 2 daily from day 5 to 10; 20' x 2 daily from 11 to 14) + 10	410'	NA

					ww of triggered stimulation to practice functional reaching.		
Muir 2020	62.4 ± 10.8 13M 10F	7 mm 23 isch 0 hemo 9R 14L	ARAT	23 (7-16)	Human neural stem cell implantation	Single time dose	NA
Page 2015	43.7 ± 6.43 1M 4F	56.5 ± 42.2 mm 5 isch 0 hemo 4R 1L	FMA-UE	5 (3-2)	1 h gg x 8 ww of mental practice + electrical stimulation	80h	NA
Pandyan 2002	NA 8M 6F	46.9 (12-96) mm NA NA R NA L	ARAT	14 (1-13)	botulinum toxin A + conventional PT	Single time dose	NA
Patel 2017	58 ± 7 4M 1F	12.8 ± 8.96 dd 5 isch 0 hemo 3R 2L	ARAT	5 (1-4)	visual priming task (i.e., flecion of the unaffected index) + extension task made by exoskeleton	8h	NA
Posteraro 2018	61 ± 25 3M 2F	26.6 ± 16.04 mm NA 5R 0L	MAS (biceps)	5 (4-1)	Botulinum toxin + passive mobilization in elbow flexion-extension (45'/day x 10 dd)	7h 30'	NA
Prasad 2010	58.6 ± 8.98 4M 1F	28 ± 15.4 mm NA 2R 3L	MI	5 (1-4)	motor imagery + physical practice 2session/w x 6 ww	12h	NA
Redgrave 2018	64.5 ± 6.9 10M 2F	1.6 ± yy *median 12 isch 0 hemo NA R NA L	ARAT	12 (3-9)	transcutaneous auricular device stimulating vagus nerve through positioning on the earpiece that contacted the concha increasing the amplitude.18 sessions over 6 ww	18h	NA
Saita 2017	60.6 ± 8.4 3M 4F	35.0 ± 44.0 mm 3 isch 4 hemo 2R 5L	FMA-UE	7 (2-5)	BTX-A injection + robot assisted rehabilitation 60' per session, 10 times a week 2 ww + occupational therapy	20h	NA
Santamato 2010	61.2 ± 7.3 2M 1F	6.3 ± 3.0 mm 0 isch 3 hemo NA R NA L	MAS	3 (3-0)	intensive rehabilitation program (1h x 3times/w x 12ww) + BTX-A injection + program of	58h 30'	NA

					motor imagery and motor observation 45' each day x1 month		
Shibata 2020	68.2 ± 29.1 4M 1F	12.8 ± 7.0 dd 3 isch 2 hemo 2R 3L	FMA-UE	5 (5-0)	40 sessions of 20' d-tDCS in 4 ww. + 40' one-to-one training 5 day/w x 2 ww (when in acute hospital) + 80' one-to-one training everyday x 2ww (at the convalescent hospital)	38h 40'	NA
Simmons 2008	67.8 ± 13.9 4M 2F	19.2 ± 21.1 mm NA 4R 2L	ARAT	6 (1-5)	10 sessions of Motor Imagery Therapy lasting 70' (30' working + 10' resting + 30' working)	11h 40'	NA
Stuck 2014	70.1 ± 15.2 4M 4F	23.4 ± 13.9 dd NA 3R 5L	ARAT	8 (7-1)	3x20' a day SaeboFlex training + routine therapy in the hospital and at home (therapist or self-directed) x12 ww	80h	NA
Sugg 2015	68.9 ± 6.0 7M 7F	8.8 ± 10.8 yy 9 isch 5 hemo 8R 6L	FMA-UE	14 (14-0)	2ww of relaxation sham and physical practice and 2ww of action observation training+immediate physical practice. Duration 60' and 90' depending on the participant and task required. 3 sessions/w	12h-18h	NA
Sun 2018	NA 6M 18F	128.4 ± 67.6 mm NA 11 R 13 L	FMA-UE	24 (4-20)	5ww x 3 sessions per week (2 at home, 1 in lab) 5 sets x5 rep x5s maximal wrist extension contraction in the less affected arm (3" break between contractions, 2' between sets = 667"). Warm up session: (351") 3 sets x 5 repetition x 5" wrist extension contraction	4h 14'	NA
Veverka 2021	59 ± 15 20M 11F	20 ± 27 mm 31 isch 0 hemo	MAS	31 (27-4)	1h of inpatient rehabilitation following botulinum injections	20h	NA

		17R 14L			to the affected spastic upper limb 5 times per week		
Von Lewinski 2009	57 ± 17 4M 5F	50 ± 41 mm 9 isch 0 hemo 5R 4L	ARAT	9 (1-8)	8 weeks of daily 40 minutes multi-channel EMG-ES of the affected arm with training of task-orientated movements	26h 40'	Presence of MEP/TMS and UL impairment at T0
Yamada 2013	62.8 ± 4.9 NA	84.3 ± 87.2 mm 4 isch 4 hemo 5R 3L	FMA-UE	8 (5-3)	10 sessions of combination therapeutic protocol comprising 40-min bihemispheric rTMS, 120-min one-to-one training. and 120-min self-training.	46h 40'	NA
Yamada 2014	62 ± 11.1 7M 3F	95.7 ± 70.2 mm 8 isch 2 hemo 5R 5L	FMA-UE	10 (5-5)	13 sessions of 160-s cTBS (continuous theta burst stimulation) applied to the non-lesional hemisphere plus intensive occupational therapy comprising 120-min one-to-one training and 120-min self-training during 15-day hospitalization.	52h 26'	NA
Yamamoto 2011	59.3 ± 7.8 5M 1F	42 ± 25 mm 0 isch 6 hemo 4R 2L	FMA-UE	6 (3-3)	motor cortex stimulation with the use of implanted epidural electrodes	285 daily min (mean)	NA
Yang 2021	48.88 ± 14.27 NA	30.5 ± 15.68 mm 4 isch 4 hemo 5R 3L	FMA-UE	8 (2-6)	Dynamic splint. 3h/d for 4 ww	84h	NA
Yuan 2021	54 ± 8 13M 1F	4.23 ± 3.14 yy 6 isch 8 hemo 5R 9L	FMA-UE	14 (6-8)	20-session motor imagery-computer guided hand training	100 repetitive hand opening/closing tasks	CST integrity related to motor improvement
Zoghi 2020	59.6 ± 15.9 2M 2F	9 ± 6 yy 2 isch 2 hemo	ARAT	4 (0-4)	After botulinum toxin A injection at upper limb (forearm	NA	NA

		0 R 4L			muscles), patients attended for 12 weeks rehabilitation in a centre which uses computer-controlled devices uses		
--	--	--------	--	--	---	--	--

ARAT: Action Research Arm Test; BCI: Brain Computer Interface; BI: Barthel Index; BotT-A, BTX-A: botulinum toxin A; c-TBS: continuous Theta Burst Stimulation; CPM: Continuous Passive Movement; CST: Cortico-Spinal Tract; d-tDCS: diagonal transcranial Direct Current Stimulation; dd: days; EEG: electroencephalogram; EMG-ES: electromyography-triggered electrostimulation; F: female; FMA-UE: Fugl-Meyer assessment-upper extremity; hemo: haemorrhagic; isch: ischemic; L: left; LF-rTMS: Low Frequency-repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; M: male; mm: months; MAS: Modified Ashworth Scale; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MI: Motricity Index; MRC: Medical Research Council scale; NA: not applicable/not assessed/not available; OT: Occupational Therapy; PT: Physical Therapy; R: right; rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; ta-VNS: transcutaneous Vagal Nerve Stimulation; tDCS: transcranial Direct Current Stimulation; TMS: Transcranial Magnetic Stimulation; VAS: Visual Analogic Scale; ww: weeks; yy: year.