



# Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

PRESIDENTE: *Ch.mo Prof. Raffaele De Caro*

## TESI DI LAUREA

EFFETTO DI UN DISPOSITIVO ROBOTICO AD END-EFFECTOR E DELLA  
REALTA' VIRTUALE PER IL TRATTAMENTO DELLA FUNZIONE  
DEAMBULATORIA, DOPO ICTUS: STUDIO LONGITUDINALE CONTROLLATO

(Effect of end-effector robot and virtual reality for the treatment of walking function,  
after stroke: longitudinal control study)

RELATORE: Dott. Andrea Turolla

LAUREANDO: Fabio Fantinato

Anno Accademico 2015-2016



## **Ringraziamenti**

*Ringrazio*

*Andrea Turolla che mi ha seguito nella realizzazione della tesi e mi ha dato  
l'opportunità di fare questa esperienza*

*Il team del Laboratorio di Cinematica e Robotica dell'Ospedale San Camillo di  
Venezia, in particolare Sergio, Salvatore e Giorgia che mi hanno seguito  
rispettivamente nel trattamento con dispositivo robotico ad end-effector, nel  
trattamento con Realtà Virtuale, nei calcoli statistici di questo studio*

*Ringrazio la mia famiglia che ha sempre creduto in me, incoraggiandomi nei momenti  
più difficili*

*I miei amici per i momenti di distrazione e i continui "in bocca al lupo" e "dai che ce  
la fai"*

*I miei compagni di corso e quelli incontrati durante il tirocinio per aver condiviso le  
fatiche e le soddisfazioni in questi 3 anni.*

*Gianluca, Emanuele, Francesca e Paola per aver condiviso il periodo di tirocinio in  
funzione della tesi*

# **Indice**

**Riassunto**

**Abstract**

**Introduzione** .....pag 1

**Capitolo 1: L'ictus e la neuroplasticità**.....pag 2

1.1 L'ictus.....pag 2

1.2 Epidemiologia.....pag 3

1.3 Neuroplasticità e meccanismi di recupero.....pag 4

**Capitolo 2: La riabilitazione del cammino**.....pag 8

2.1 Dal cammino fisiologico alle alterazioni del cammino post-ictus: caratteristiche dell'andatura emiparetica.....pag 9

2.2 Modalità terapeutiche nella riabilitazione del cammino e loro efficacia.....pag 13

2.2.1 Metodi tradizionali..... pag 13

2.2.2 Tecniche aumentative: robotica e realtà virtuale.....pag 16

**Capitolo 3: Obiettivi dello studio sperimentale**.....pag 22

**Capitolo 4: Materiali e metodi**.....pag 23

4.1 Il sistema di riabilitazione con dispositivo robotico ad end-effector (GT1).....pag 23

4.2 Il sistema di riabilitazione con realtà virtuale (VRRS).....pag 24

4.3 Popolazione dello studio.....pag 25

4.4 Outcome clinici.....pag 26

4.5 Metodi statistici.....pag 27

**Capitolo 5: Risultati**.....pag 29

**Capitolo 6: Discussione**.....pag 40

**Conclusione**.....pag 42

**Bibliografia**.....pag 43

## **Riassunto**

**Background:** L'ictus in Italia rappresenta la prima causa di disabilità dell'adulto. Circa un quarto dei pazienti con esiti di ictus, a distanza di tre mesi dall'evento acuto sono costretti ad usare la carrozzina. Nel 60% dei pazienti la qualità e quantità della deambulazione rimarrà deficitaria rispetto alla necessità richieste da una vita normale. Uno dei principali obiettivi della neuroriabilitazione dopo ictus è rendere il cammino sicuro, fluido e duraturo migliorando di conseguenza l'autonomia del paziente nelle ADL.

**Obiettivi dello studio:** Il primo obiettivo era verificare se il trattamento con dispositivo robotico a end-effector (Gait Trainer 1 - GT1) portasse dei benefici nei pazienti che hanno subito un ictus, senza aumentare la probabilità di eventi avversi, e valutare i cambiamenti significativi dopo tre settimane di trattamento. Il secondo obiettivo era verificare se sussistono differenze significative tra il recupero di pazienti in fase subacuta e quelli in fase cronica. Il terzo obiettivo era verificare se sussistono differenze significative tra il recupero di pazienti trattati con GT1 e pazienti trattati con realtà virtuale (VR).

**Materiali e metodi:** Studio longitudinale controllato svolto su un campione di 30 pazienti per quanto riguarda il GT1 (20 min di trattamento + 1 h terapia neuromotoria) e 19 pazienti per quanto riguarda VR (1 h di trattamento + 1 h terapia neuromotoria). Il trattamento è stato eseguito per 3 settimane presso l'ospedale IRCSS San Camillo. Sono state svolte delle valutazioni cliniche iniziali e finali attraverso cinque scale validate (i.e. Berg Balance Scale (BBS), Timed up and go (TUG), 10 Meters Walking Test (10MWT), 6 Minutes Walking Test (6MWT), Functional Ambulation Category (FAC), Barthel Index (BI). E' stata condotta un'analisi statistica descrittiva ed inferenziale.

**Risultati:** Nel campione del GT1 è stato riscontrato un miglioramento significativo in tutte le scale, sia in pazienti in fase subacuta sia in pazienti in fase cronica. Il campione dei pazienti che hanno svolto VR ha riportato miglioramenti significativi nella BBS, 10MWT, FAC. Il trattamento con GT1 ha portato ad un miglioramento significativamente maggiore della 10MWT rispetto al trattamento con VR.

**Conclusione:** Il trattamento della funzione deambulatoria con GT1 e VR ha un effetto positivo statisticamente significativo in pazienti con esiti di ictus. Questi due tipi di trattamento sono degli ottimi strumenti aggiuntivi associato alla fisioterapia tradizionale per il recupero del cammino.

## **Abstract**

**Background:** The stroke is the third cause of death and the first cause of disability, in the adult age in Italy. Has been estimated that incidence of stroke will double by 2020 due to aging of population. About a quarter of patients with stroke, are forced to use the wheelchair still three months after stroke. In 60% of patients the quality and quantity of gait will remain impaired with respect to the needs required to regain a normal life. One of the main objectives of neurorehabilitation after stroke is to make ambulation function independent, secure, fast, smooth and durable thereby improving patient autonomy in ADLs.

**Objectives:** The first aim was to verify whether treatment with end-effector robot (Gait Trainer 1 - GT1) is effective in patients who have had stroke, without increasing the likelihood of adverse events, after three weeks of treatment. The second aim was to verify whether there are significant differences between the recovery of patients in the subacute phase and the chronic phase. The third aim was to verify whether there are significant differences between the recovery of patients treated with GT1 and patients treated with virtual reality (VR).

**Materials and methods:** A controlled longitudinal study was carried out on a sample of 30 stroke patients treated with GT1 (20 min treatment + 1 h neuromotor therapy) and 19 stroke patients treated with VR (1 h of treatment + 1 h neuromotor therapy) recruited from 2012 to 2016. The treatment was performed for three weeks at the hospital IRCCS San Camillo, Venice. They were carried out the initial and final clinical evaluations through five validated scales (Berg Balance Scale (BBS), Timed up and go (TUG), 10 Meters Walking Test (10MWT), 6 Minutes Walking Test (6MWT), Functional Ambulation Category (FAC), Barthel Index (BI)). It was conducted a descriptive and inferential statistics analysis.

**Results:** In the whole sample of the GT1 group was found a significant improvement in all outcome measures. Positive effects were found both in subacute and in chronic patients. The sample of patients treated by VR has reported significant improvements in the BBS, 10MWT, FAC. The treatment with GT1 has led to a significantly greater improvement of 10MWT compared to treatment with VR.

**Conclusion:** The treatment of ambulatory function with GT1 and VR has a statistically significant positive effect in patients with stroke outcomes. These two types of treatment are excellent additional tools associated with the traditional physiotherapy for gait recovery.

## **Introduzione**

La capacità di camminare su due gambe svolge un ruolo chiave nello stile di vita dell'uomo da oltre 3 milioni di anni. Tale capacità ci ha consentito di entrare in relazione con l'ambiente e di acquisire innumerevoli abilità che altrimenti non sarebbero state possibili. La perdita del cammino è una delle più devastanti conseguenze dell'ictus, tanto che il recupero del cammino è stato riconosciuto come uno dei principali obiettivi riabilitativi dalla comunità scientifica internazionale. Durante i tirocini che ho svolto nell'arco di questi tre anni ho avuto la possibilità di incontrare e trattare persone colpite da ictus. Il desiderio di questi pazienti era quello di tornare a camminare il prima possibile per diventare autonomi come prima. Proprio questi pazienti hanno scaturito in me la voglia di approfondire la riabilitazione del cammino dopo un evento ictale, con tutti i metodi e gli strumenti a disposizione fino ad oggi. In questa tesi si sono approfonditi i meccanismi fisiologici di apprendimento e ri-apprendimento più efficaci, i meccanismi fisiologici del cammino e i meccanismi patologici e le conseguenti alterazioni del cammino dopo ictus. Si sono descritti i vari metodi tradizionali con le rispettive evidenze scientifiche. Si sono descritti inoltre, prendendo in considerazione le novità date dallo sviluppo tecnologico di questi ultimi decenni, i dispositivi robotici, in particolare il dispositivo robotico ad end-effector, e la realtà virtuale con le rispettive evidenze, esplicitando i principi neurofisiologici alla base dell'intervento e sottolineando le motivazioni per cui è indicata la presenza del fisioterapista durante il trattamento. Essendo pochi i lavori trovati in letteratura ho deciso di svolgere uno studio sperimentale sull'effetto di un dispositivo robotico a end-effector in pazienti con esiti di ictus, ho poi distinto gli effetti tra i pazienti in fase subacuta (< 6 mesi) e in fase cronica (> 6 mesi) per osservare eventuali differenze. Successivamente ho messo a confronto, attraverso le scale di valutazione in comune, l'effetto del dispositivo robotico ad end-effector con la realtà virtuale, per capire quale dei due sia più efficace, visto che in letteratura non esiste ancora uno studio di questo tipo. L'approfondimento di queste due tecniche aumentative mi ha permesso di trattare alcuni pazienti per comprendere in maniera adeguata le modalità di utilizzo del dispositivo robotico ad end-effector e della realtà virtuale. Con questa tesi non voglio descrivere i dispositivi robotici e la realtà virtuale come sostituti della fisioterapia tradizionale ma come strumenti aggiuntivi associati alla fisioterapia tradizionale per migliorare gli outcome e diminuire i tempi di assistenza di questi pazienti.



## **Capitolo 1: L'ictus e la neuroplasticità**

### **1.1 L'ictus**

L'ictus (stroke, in inglese) è una delle principali cause di disabilità e morte in tutto il mondo. Il termine latino "ictus" e il termine inglese "stroke" hanno lo stesso significato di "colpo", un termine che rappresenta ciò che avviene nel cervello del paziente al momento della lesione. La parola "stroke" è stata ufficialmente introdotta in medicina nel 1689 da William Cole in *A Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequencies of Apoplexies*. Prima di Cole il termine comune per indicare le lesioni cerebrali acute non traumatiche era "apoplexy". Dal 1987 la World Health Organization (WHO) ha definito l'ictus come *"una sindrome caratterizzata dall'improvviso e rapido sviluppo di sintomi e segni riferibili a deficit focale e/o globale delle funzioni cerebrali, che persistono per più di 24 ore o che portano alla morte, non attribuibile ad altra causa apparente se non quella vascolare"*. [1] La stessa definizione è riportata nelle linee guida italiane SPREAD 2012. [2] Lo Stroke Council of the American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA), ha ritenuto superata tale definizione per molteplici ragioni. La diagnosi di ictus non dovrebbe essere basata solo su segni e/o sintomi ma anche su evidenze neuropatologiche e di neuroimaging. La definizione inoltre dovrebbe includere solo l'ischemia focale e non la globale essendo che tra le due ci sono differenze nella presentazione clinica, nella neurofisiologia, nella prognosi e nel trattamento. Inoltre nella definizione dovrebbero essere considerati come tessuto del sistema nervoso centrale il cervello e il midollo e non nervi cranici e periferici i quali facendo parte del sistema nervoso periferico presentano meccanismi di ischemia, recupero e trattamento differenti. In base ai nuovi studi e alle nuove tecnologie di imaging, nel 2013 è stata quindi proposta tale definizione: *"Central Nervous System infarction is brain, spinal cord, or retinal cell death attributable to ischemia, based on: 1. Pathological, imaging, or other objective evidence of cerebral, spinal cord, or retinal focal ischemic injury in a defined vascular distribution; or 2. Clinical evidence of cerebral, spinal cord, or retinal focal ischemic injury based on symptoms persisting  $\geq$  24 hours or until death, and other etiologies excluded. CNS infarction include hemorrhagic infarctions"*. La diagnosi di ictus, quindi, è fondata non solo sull'evidenza clinica ma anche sulla base della neurofisiologia e della neuroimaging del tessuto. [1] L'ictus si verifica quando a livello cerebrale subentra una scarsa perfusione sanguigna. A causa della scarsa perfusione e quindi dello scarso apporto di ossigeno alle cellule queste ultime iniziano a morire dopo pochi minuti. In base

all'evento scatenante, si distinguono due forme di ictus: l'ictus ischemico e l'ictus emorragico. L'ictus ischemico avviene a causa di una ostruzione a livello di una arteria cerebrale che porta sangue ossigenato al cervello. L'ictus ischemico può essere diviso a sua volta in altri tre tipi: aterotrombotico, cardioembolico e lacunare. L'ictus aterotrombotico definito anche malattia dei grossi vasi è causato da un trombo (placca aterosclerotica) che si forma in sede andando ad ostruire progressivamente l'arteria che porta il sangue al cervello. L'ictus embolico invece è causato da un coagulo di sangue o una placca che si stacca da un altro distretto vascolare (embolo) e viaggia attraverso il flusso sanguigno arrivando ad ostruire un'arteria del cervello. L'ictus lacunare è causato dall'occlusione di un'arteriola con conseguente infarto di piccole dimensioni nelle sedi di distribuzione dei vasi penetranti (talamo, capsula interna, ponte). L'ictus emorragico è causato da una rottura di un'arteria non traumatica che porta sangue al cervello. L'ictus emorragico si divide principalmente in due tipi in base alla sede di sanguinamento: ictus intraparenchimale e subaracnoideo. Nell'ictus intraparenchimale lo stravasamento di sangue conseguente alla rottura dell'arteria avviene nel parenchima cerebrale e nei ventricoli. Nell'ictus subaracnoideo la perdita di sangue o la rottura dell'arteria avviene nello spazio subaracnoideo. [1] [3] [4] [5] In pazienti con esiti di ictus ischemico con ostruzione di un grande vaso 120 milioni di neuroni, 830 miliardi di sinapsi e 714 km di fibre mieliniche vanno perse ogni ora. In ogni minuto 1,9 milioni di neuroni, 14 miliardi di sinapsi e 12 km di fibre mieliniche sono distrutte. Comparato con la perdita fisiologica di neuroni dovuta all'invecchiamento, il cervello invecchia di 3,6 anni ogni ora senza trattamento. Si può quindi capire l'importanza di un intervento tempestivo dato il ritmo di perdita di circuiti neuronali. [6] Risulta inoltre evidente il peso che l'ictus pone sul sistema sanitario nazionale italiano ed è quindi necessario trovare nuove strategie riabilitative da poter aggiungere a quelle già a disposizione, affinché l'ictus possa diventare un problema meno grave per i pazienti che ne sono stati colpiti, diminuendone la percentuale di disabilità permanente e garantendo una qualità di vita migliore. [7]

## **1.2 Epidemiologia**

L'ictus cerebrale rappresenta nei paesi industrializzati, compresa l'Italia, la terza causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori e la prima causa di disabilità dell'adulto, comprendendo i disordini del cammino. [8] [9] Si stima che 15 milioni di persone soffrano di ictus ogni anno in tutto il mondo. La mortalità annua a causa di ictus

è stimata intorno ai 5 milioni di persone in tutto il mondo. Il 50% dei pazienti post ictus hanno bisogno di assistenza da parte di altre persone nelle loro attività della vita quotidiana. Gli effetti di un ictus possono essere percepiti come multidimensionali impattando vari aspetti della vita del paziente. La disabilità del cammino influenza in modo significativo la mobilità generale e le ADL del paziente. [8] The World Health Organization (WHO) ha stimato che in Europa gli eventi di ictus aumenteranno del 30% tra il 2000 e il 2025. [10] [11] Nelle Linee guida Italiane sull'ictus cerebrale del 2012 (SPREAD 2012) viene riportato che in Italia l'ictus causa il 10-12% di tutti i decessi per anno, e rappresenta la principale causa d'invalidità. Il tasso di prevalenza di ictus nella popolazione anziana (età 65-84 anni) italiana è del 6,5%, più alto negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%). L'incidenza dell'ictus aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo il valore massimo negli ultra ottantacinquenni, infatti il 75% degli ictus si riscontra in soggetti di oltre 65 anni. Data questa incidenza, si calcola che in Italia l'evoluzione demografica porterà all'aumento dei casi di ictus fino a raddoppiare entro il 2020 [2]. Il tasso di mortalità dopo un mese dall'evento varia da 18,1% a 33,0% mentre quello ad un anno ammonta a circa il 40%. [8] L'ictus ischemico rappresenta la forma più frequente di ictus (80%), mentre l'emorragico intraparenchimale riguarda il 15-20% e l'emorragico subaracnoideo circa il 3%. [2] [5] Esiste una relazione tra il sesso e il tipo di ictus: l'ictus ischemico colpisce soggetti con età media superiore a 70 anni, più spesso uomini che donne; quello emorragico intraparenchimale colpisce soggetti leggermente meno anziani, sempre con lieve prevalenza per il sesso maschile; l'emorragia subaracnoidea colpisce più spesso soggetti di sesso femminile, di età media sui 50 anni circa. Ogni anno in Italia (dati ricavati dalla popolazione nel 2001) si verificano circa 196000 ictus, di cui l'80% sono nuovi episodi e il 20% recidive, che colpiscono soggetti precedentemente affetti. Ad un anno dall'evento acuto, un terzo circa dei soggetti sopravvissuti ad un ictus presenta un grado di disabilità che li rende totalmente dipendenti. Il numero di soggetti che hanno avuto un ictus e ne sono sopravvissuti, con esiti più o meno invalidanti è stimato in circa 913000. [2]

### **1.3 Neuroplasticità e meccanismi di recupero**

La corteccia cerebrale è un insieme di cellule neuronali che sono altamente interconnesse tra di loro. [12] A livello cellulare, i circuiti neuronali sono formati da connessioni sinaptiche tra assoni e dendriti. Questi circuiti hanno il potenziale per un gran numero di

possibili combinazioni che consentono una grande flessibilità cerebrale. [13] Nel passato si riteneva che le vie nervose fossero fisse e immutabili una volta completato lo sviluppo cerebrale, ma è stato dimostrato da numerosi studi che il recupero delle funzioni motorie compromesse dall'ictus è correlato ad un cambiamento dell'organizzazione delle aree cerebrali adiacenti a quelle lese. Infatti è ormai noto che il cervello è in grado di riorganizzarsi attraverso fenomeni di neuroplasticità e di attivazione di aree che erano silenti prima della lesione grazie alla formazione di nuove connessioni nervose. [13] [14] La neuroplasticità è la capacità del Sistema Nervoso Centrale di andare incontro a modificazioni strutturali e funzionali tramite processi specifici (e.g. sprouting dei dendriti, sinaptogenesi, produzione di fattori neurotrofici) in risposta ad eventi fisiologici, stimoli ambientali ed eventi patologici. [15] Il cervello subisce una riorganizzazione fisiologica e neuroanatomica spontanea in seguito alla lesione. [16] Si può quindi capire che nelle lesioni corticali la plasticità è molto importante ed è alla base del recupero. La neuroplasticità però non è sempre un fattore positivo. Essa può portare a benefici o a fenomeni maladattivi. Questo concetto è denominato "*rilevanza funzionale della neuroplasticità*". Ha luogo infatti una competizione sinaptica tra i neuroni integri per andare ad occupare i terminali sinaptici rimasti vacanti, formando connessioni nuove ma magari anomale. In questo sarebbero favoriti i neuroni più vicini topograficamente e non necessariamente quelli più adatti dal punto di vista funzionale. Data la sua influenza sui processi di apprendimento e recupero della funzione, il fisioterapista deve essere in grado di evitare la funzione maladattiva facilitando la neuroplasticità nel recupero, facendo trovare al paziente la strategia corretta e dando stimoli adeguati. [13] Il recupero motorio dopo un ictus è caratterizzato da una prima fase di shock in cui il SNC leso risponde tramite la formazione di edema che circonda la lesione e tramite la diaschisi, un processo che determina un'inibizione dell'attività a livello delle sinapsi (diminuzione del metabolismo dei neuroni e del flusso sanguigno...) per proteggere le strutture funzionalmente connesse alle strutture lesionate. Essa avviene con lo scopo di difendere alcune aree cerebrali da un sovraccarico di informazioni difficilmente sopportabili per il SNC. Se si sottoponessero nell'immediato i tessuti in diaschisi ad un eccessivo sovrutilizzo ciò provocherebbe un incremento del danno. Inizia quindi il recupero spontaneo funzionale del SNC consistente in tre fasi, in parte sovrapposte: 1) riduzione della diaschisi e dell'edema, attivazione della genesi cellulare e riparazione cellulare, riperfusione grazie all'angiogenesi della regione circostante la lesione che soffre per il

danno ma che può essere recuperata (zona di penombra ischemica); 2) modifica delle proprietà dei percorsi neuronali esistenti; 3) plasticità neuronatomica che porta alla formazione di nuove connessioni neuronali. I processi alla base della seconda e terza fase della riorganizzazione cerebrale sono coinvolti anche nell'apprendimento normale ed è stato riconosciuto che il miglioramento funzionale dopo una lesione del sistema nervoso centrale è un processo di riapprendimento motorio. [12] [14] Tramite i progressi nella imaging funzionale dell'attività cerebrale in pazienti con ictus (PET, EEG e fMRI) si è rivelato che nella prima fase del processo di recupero dopo ictus, vi è una maggiore attivazione delle aree motorie in entrambi gli emisferi, ma è sostanzialmente più pronunciata sul lato controlesionale. L'attivazione controlesionale è spesso ridotta nella fase successiva del recupero. Anche se non vi è ancora un consenso generale sembra che il miglior recupero sia associato ad un reclutamento precoce delle aree motorie supplementari sul lato ipsilesionale, mentre una persistente attivazione della corteccia prefrontale e parietale controlesionale prevede una ripresa più lenta e meno completa. Uno studio recente ha dimostrato attraverso la risonanza magnetica funzionale che il modello di attivazione cerebrale presente nella prima fase dopo l'ictus potrebbe essere predittivo del successivo recupero delle funzioni motorie. [12] [14] L'obiettivo della neuroriabilitazione è quello di sfruttare il più possibile e in modo adeguato le potenzialità di apprendimento di ciascun paziente con lo scopo di favorire il miglior recupero possibile, tenendo conto di determinate tempistiche. La reazione acuta alla lesione avviene nelle prime ore con modifiche del flusso sanguigno del metabolismo neuronale, edema e infiammazione [14], la fase di shock cerebrale dura 2-3 giorni, ma già dopo poche ore hanno inizio i processi di recupero spontaneo. La maggior parte del recupero si verifica nelle prime 6-8 settimane. Intorno ai 3 mesi il recupero spontaneo raggiunge un plateau, rappresentando quindi una fase stabile ma ancora modificabile, e diminuisce ulteriormente entro i 6 mesi dall'ictus. [17] Studi dimostrano la presenza di neuroplasticità funzionale e strutturale nella corteccia sensitivo-motoria anche in pazienti cronici ( $\geq 6$  mesi dall'ictus). [18] [19] Il cervello, incluso il sistema motorio, impara dalla ripetizione. Studi hanno dimostrato che la ripetizione di un esercizio pratico può portare a cambiamenti nelle rappresentazioni corticali dei distretti corrispondenti attivati durante l'esecuzione del compito, cambiamenti che si mantengono nel lungo termine. [20] Studi successivi hanno evidenziato che la mappa motoria della corteccia motoria primaria cambia in risposta ad un allenamento task-specific. Eseguire un allenamento ripetuto e

compito specifico induce effetti duraturi per quanto riguarda l'apprendimento motorio e una riorganizzazione corticale specifica delle aree utilizzate in quel determinato compito. C'è una forte evidenza per gli interventi neuroriabilitativi in tutte le fasi post ictus basati su trattamenti ad alta ripetitività task-oriented e task-specific. [11] Uno dei compiti principali del fisioterapista è quello di stimolare la neuroplasticità attraverso attività specifica (task specific physiotherapy) e proponendo un ambiente stimolante al paziente. La capacità di adattarsi in risposta ai cambiamenti ambientali e la capacità di imparare dall'esperienza è la proprietà fondamentale della neuroplasticità del tessuto nervoso e costituisce la base per l'apprendimento sia fisiologico che post-lesione. [14] Questa capacità del SNC di apprendere dall'esercizio e dall'esperienza è nota come motor learning (apprendimento motorio), coinvolgente diverse aree cerebrali come il cervelletto, i gangli della base, la corteccia parietale, premotoria e motoria. [21] L'apprendimento motorio è influenzato dall'intensità e dalla ripetizione dell'esercizio, dalla progressione della difficoltà e dalla variabilità della proposta affinché tale competenza venga generalizzata e applicata in un altro compito o contesto. [22] Anche la motivazione e l'attenzione sono necessari affinché si verifichi l'apprendimento. La neuroriabilitazione si basa quindi su questi principi per influenzare il recupero motorio dopo una lesione ictale. [21] Oltre all'allenamento finalizzato ad un compito specifico, è necessario porre l'attenzione al contesto, svolgendo attività con un ambiente ricco di feedback adeguati nel favorire l'apprendimento ed il recupero motorio. [15] [17] Il SNC si attiva per organizzare ogni parte del movimento. Esso è una struttura complessa descritta come modello computazionale che viene coinvolto in processi mediati dal controllo del movimento a feedback e a feedforward. L'esecuzione del movimento parte con la programmazione anticipatoria del sistema feed-forward che pianifica l'obiettivo, ipotizza la traiettoria del movimento finale dell'end-effector e predice le conseguenze sensoriali; si attiva quindi la corteccia motoria che determina il movimento. Si attiva poi il sistema feedback che raccoglie le informazioni sensoriali derivanti dall'esecuzione del movimento e le confronta con le previsioni fatte dal sistema feedforward precedentemente. Per apprendere per la prima volta il paziente utilizza i feedback, ossia informazioni provenienti da diversi recettori sensoriali durante e dopo il movimento. Esistono fondamentalmente due tipi di feedback: intrinseci ed estrinseci. I feedback intrinseci provengono dal sistema muscolo-scheletrico (e.g. visivo, tattile, propriocettivo, uditivo). Quelli estrinseci provengono dall'ambiente che circonda il paziente (e.g.

biofeedback artificiali grafico visivo e/o uditivo, comandi verbali). I feedback estrinseci sono molto vantaggiosi se il sistema sensoriale del paziente è danneggiato. Per apprendere, il sistema motorio risponde a tre tipi di apprendimento: non supervisionato, supervisionato, rinforzato. L'apprendimento non supervisionato è determinato dalla quantità delle ripetizioni del movimento che si desidera acquisire. Questo processo avviene a livello della corteccia motoria. L'apprendimento supervisionato avviene grazie alla presenza del teacher che permette di far organizzare il movimento sulla base di ciò che il paziente vede ed impara. Esso avviene a livello dei circuiti cerebellari. L'apprendimento rinforzato si basa su due tipi di feedback estrinseci: la conoscenza del risultato (informazioni sul successo dell'azione) e della performance (informazioni riguardanti l'azione svolta). In questo apprendimento sono coinvolti i gangli della base. Non ci sono ancora sufficienti evidenze per dire che un tipo di feedback sia meglio dell'altro. [22] I nuovi approcci riabilitativi si stanno quindi focalizzando nello sviluppo di metodi e tecniche che permettono e facilitano la riorganizzazione neuronale al fine di recuperare la funzione motoria. Recentemente si sono identificati attraverso alcune ricerche sperimentali sugli animali anche dei modulatori farmacologici della neuroplasticità. Questi tipi di composti, che promuovono il recupero della funzione dopo l'ictus stimolando la neuroplasticità, sono in fase di sperimentazione in studi clinici. [14]

## **Capitolo 2: La riabilitazione del cammino dopo ictus**

Nei pazienti che hanno avuto un episodio di ictus subentrano vari disturbi; proprio per questo motivo essi necessitano di riabilitazione in più aree a causa delle molteplici limitazioni. [23] Le principali caratteristiche osservate nei pazienti emiparetici sono: ipostenia muscolare, tono muscolare alterato, limitazioni articolari, aumento della tensione del SNC, trasferimento di carico alterato, aggiustamenti posturali e reazioni di equilibrio alterati, reclutamento scoordinato delle varie componenti del pattern, deficit di sensibilità. [24] [25] Circa un quarto dei pazienti con esiti di ictus, a distanza di tre mesi dall'evento acuto sono costretti ad usare la carrozzina. Nel 60% di questi la qualità e quantità della deambulazione rimarrà in qualche modo deficitaria rispetto alla necessità richieste da una vita normale. Risulta quindi evidente l'importanza di un trattamento intensivo anche per gli arti inferiori. [20] [26] [27] I bisogni primari delle persone colpite da ictus includono essere in grado di camminare autonomamente e gestirsi nelle attività quotidiane. Obiettivo della neuroriabilitazione dopo ictus è quello di ripristinare,

migliorare e mantenere le funzioni del paziente dandogli più autonomia possibile; per quanto riguarda il cammino renderlo indipendente, sicuro, veloce, fluido, economico e duraturo. [20] [27] La funzione deambulatoria dopo ictus è un fattore importante per determinare la capacità del paziente di svolgere autonomamente le attività della vita quotidiana. [28] Il recupero del cammino, quindi, è uno dei principali obiettivi nella riabilitazione dei pazienti con ictus e contribuisce in modo significativo ad un miglioramento dell'indipendenza del paziente. [29] Attualmente la riabilitazione del cammino è in gran parte basata su metodi tradizionali e tecniche specifiche (immagine motoria, mirror therapy, balance training, circuit class training, rhythmic gait cueing ...). L'approccio robotico e della realtà virtuale sono ancora marginalmente impiegati. [11]

## **2.1 Dal cammino fisiologico alle alterazioni del cammino post-ictus: caratteristiche dell'andatura emiparetica**

Il cammino fisiologico umano è un insieme complesso e fluido di movimenti, che richiede l'attività sincrona di diversi sistemi del corpo: muscolare, sensoriale, visivo, vestibolare, uditivo, cerebellare e gangli della base. I disturbi che si osservano nei pazienti post ictus possono influenzare in modo significativo la loro capacità di deambulazione. [6] Studi mostrano che l'equilibrio del tronco è un fattore determinante nella deambulazione e nella funzione motoria del paziente cronico. [30] Le modalità con cui questi deficit si combinano dipendono da molti fattori, come ad esempio la sede, l'entità della lesione e le capacità fisiologiche del paziente. Il controllo motorio relativo alla deambulazione è intimamente associato alla funzionalità e integrità del SNC. [31] [32] La deambulazione è il risultato di interazioni dinamiche tra un programma centrale e meccanismi di feedback. Il programma centrale si basa su un circuito spinale, formato dai CPGs che sono reti di cellule nervose in grado di generare il pattern del cammino fisiologico, e su varie vie discendenti dai centri sovraspinali che possono innescare il cammino, fermare e far cambiare direzione al paziente attraverso il sistema muscolo scheletrico, effettore del movimento. I feedback provengono dai muscoli, dalle afferenze cutanee, dagli organi di senso (e.g. vista, udito, sistema vestibolare) e danno la possibilità di adattare dinamicamente il tipo di locomozione alla situazione ambientale. In pazienti post-ictus, la funzione della corteccia cerebrale è compromessa, mentre quella del midollo spinale è conservata. Quindi, la capacità di generare informazioni del midollo spinale richiesta per camminare può essere utilizzata attraverso movimenti specifici indirizzati alla



riorganizzazione della corteccia per la funzione deambulatoria. [33] Quando un paziente è affetto da ictus cerebrale le alterazioni del controllo motorio rendono la comprensione dei meccanismi del cammino più complessa. Troppo spesso queste alterazioni soprattutto dell'arto inferiore sono superficialmente valutate. Non è raro che i medici facciano una diagnosi in parte sbagliata, rivolgendo la loro attenzione ai cambiamenti secondari, che sono spesso quelli più evidenti. Di conseguenza la causa primaria della disabilità passa inosservata. In questi casi i pazienti sono sottoposti a trattamenti che in realtà non trattano il problema. Si dovrà quindi valutare singolarmente ogni articolazione e successivamente comprendere l'influenza che hanno l'una sull'altra. Per esempio una eccessiva flessione di ginocchio può influenzare l'articolazione dell'anca o può portare a cambiamenti posturali del tronco. [34] E' molto importante per i fisioterapisti essere in grado di valutare e trattare i deficit della deambulazione nei pazienti emiparetici nel modo adeguato. Proprio per questo motivo si devono conoscere le anomalie dell'andatura emiparetica, le loro cause e le loro conseguenze e si deve essere in grado di offrire i mezzi per la loro risoluzione o riduzione. Un soggetto disabile in seguito ad ictus cammina più lentamente, utilizzando lunghezze dei passi non proporzionate, con rapporti temporali delle fasi di oscillazione-appoggio alterati e a parità di distanza percorsa, consuma più energia rispetto ad un soggetto che cammina normalmente. L'insieme delle disfunzioni dell'andatura nei pazienti emiparetici (e.g. controllo motorio compromesso, rigidità, schemi anormali di movimento con perdita del controllo selettivo, alterate reazioni posturali, integrazione distorta delle informazioni sensitive) dà luogo alla perdita del controllo preprogrammato dei movimenti automatici della deambulazione. Descriveremo ora le principali alterazioni che si verificano in ciascuna fase dell'andatura del paziente emiparetico dividendo il ciclo del passo nelle fasi descritte da Perry et al. [35]

- Contatto iniziale: il cammino umano è caratterizzato dal contatto del tallone con una dorsiflessione della caviglia e nessuna altra specie presenta un tale schema di deambulazione. [32] Spesso il paziente manca dell'appoggio di tallone come modalità di contatto con il suolo con conseguente difficoltà nella propulsione del corpo in avanti. Si ha quindi un appoggio di pianta o avampiede. Ciò può essere dovuto ad una inadeguata dorsiflessione della caviglia [33] o ad una incompleta estensione del ginocchio o ad entrambe. L'insufficiente dorsiflessione può essere dovuta ad eccessiva attività dei muscoli flessori plantari, precoce attivazione del tricipite surale. L'alterata dorsiflessione della caviglia e l'incompleta estensione di ginocchio possono essere causate da

sovrapposizione di schemi motori che impediscono la combinazione tra flessione d'anca, dorsiflessione di caviglia ed estensione di ginocchio. L'incompleta estensione del ginocchio può essere dovuta ad un'eccessiva attività dei muscoli della loggia posteriore della coscia o ad una ridotta escursione articolare. [35]

- Risposta di adattamento al carico: normalmente in questa fase ci dovrebbe essere una rapida flessione plantare passiva frenata dal tibiale anteriore e dai muscoli estensori del piede. Questo aiuta la progressione in avanti del corpo. Ci dovrà essere inoltre la flessione del ginocchio, dovuta alla tibia che si muove in avanti più velocemente della coscia, che serve ad attenuare l'impatto del carico sull'arto. Varismo ed equinismo sono problemi che si presentano frequentemente. Il contatto effettuato con l'avampiede (eccessiva flessione plantare) crea un problema durante lo spostamento del peso sull'arto. [6] Siccome la tibia non può effettuare una dorsiflessione, il carico che grava sull'avampiede forza la tibia all'indietro, creando una spinta contraria all'estensione del ginocchio, che impedisce la progressione in avanti. Il varismo è provocato da una prolungata attività del muscolo tibiale anteriore, da una prematura azione del soleo o da una iperattività degli adduttori. Si crea così una superficie instabile per sostenere il peso. Quando il contatto con l'avampiede è associato ad intensa attività dei muscoli preposti alla flessione plantare, può rendersi evidente una iperestensione di ginocchio. Le alterazioni in questa fase del cammino possono essere dovute a debolezza del muscolo quadricipite con conseguente flessione del ginocchio eccessiva; spasticità del muscolo quadricipite la quale con l'iniziale avvio della flessione porta ad una risposta ipertonica e conseguente estensione del ginocchio prematura; eccessiva flessione plantare data dalla spasticità dei muscoli flessori plantari o del muscolo soleo; mancata effettuazione del contatto iniziale con il retropiede, che va ad inibire o bloccare il meccanismo di rotolamento della tibia sul piede durante il caricamento del peso. [35] La durata della flessione del ginocchio in questa fase nei pazienti post ictus ha valori medi che si trovano nel range da 4,7% al 10,3% del ciclo del cammino. Questi valori sono inferiori al range del cammino fisiologico, dove i valori si aggirano intorno al 15% del ciclo del passo. Una alterazione importante della risposta al carico causata dalla alterata cinematica angolare dell'articolazione altera in maniera importante i prerequisiti per un normale schema del passo. [34]

- Fase intermedia di appoggio: essa rappresenta il momento in cui il peso corporeo grava su di un solo arto. In questa fase la caviglia si muove in flessione plantare di 15° ad una

flessione dorsale di 10°, la velocità con cui avviene questo movimento è controllata da una contrazione eccentrica del soleo. Ci sarà un avanzamento della tibia controllato dal gastrocnemio. C'è una attivazione del quadricipite e una attivazione degli estensori d'anca come risposta adattiva al carico che poi diventa un fenomeno passivo come risultato dell'estensione del ginocchio. Una intensa abduzione d'anca si verifica per mantenere l'allineamento della pelvi, quando l'arto controlaterale non è sostenuto. L'assenza di movimento di dorsiflessione della caviglia durante questa fase rappresenta una delle principali cause di compromissione dell'andatura. Ciò è causato da una eccessiva attività muscolare in plantiflessione. I pazienti che non hanno un adeguato grado di dorsiflessione di caviglia utilizzano delle modalità di compensazione nel posizionare il loro peso corporeo sull'avampiede. Alcuni iperestendono il ginocchio, altri portano il tronco in avanti. In ambedue i casi la pelvi è retratta e spinta indietro rispetto a ginocchio e caviglia, tutto ciò dà luogo al caratteristico passo più corto dell'arto sano. Altro problema a livello di caviglia è l'inadeguato controllo del muscolo soleo che dà luogo ad un avanzamento incontrollato della tibia. I pazienti che non hanno un adeguato controllo del quadricipite compensano evitando la flessione di ginocchio e mantenendo il ginocchio in estensione in qualunque fase di appoggio, dato che questo movimento porta ad instabilità. A livello dell'anca i problemi principali sono l'inadeguato controllo del movimento di estensione d'anca per mantenere la postura eretta del tronco e l'inadeguato controllo dell'abduzione d'anca per prevenire l'inclinazione controlaterale della pelvi. Alcuni pazienti compensano inclinandosi lateralmente verso l'arto portante. [35]

- Fase terminale di appoggio: normalmente il peso si sposta in avanti rispetto al piede portante, con il tallone non in contatto con il suolo e la caviglia in posizione neutra in seguito all'azione del soleo e del gastrocnemio. Una forte attività degli abduttori continua a sostenere la pelvi. In questa fase sono tre i deficit funzionali principali. Il primo è l'incapacità di spostare il peso corporeo sull'avampiede dovuto ad eccessiva attività muscolare. Il secondo è il controllo inadeguato dei muscoli del polpaccio che non danno la possibilità di estensione del ginocchio. Il terzo è l'inclinazione controlaterale della pelvi dovuta ad una inadeguata attività dei muscoli abduttori d'anca. [35]

- Fase di pre-oscillazione: il contatto del piede controlaterale con il suolo dà inizio a questo periodo di doppio appoggio. L'arto portante viene gradualmente scaricato dal peso, mentre il ginocchio subisce una flessione di 35° e la caviglia una flessione plantare di 20°. I disturbi più frequenti sono una limitata o assente flessione del ginocchio a causa

di una incapacità di portare avanti il peso corporeo ed una estensione attiva del ginocchio dovuta all'inadeguato controllo dei muscoli del polpaccio o del quadricipite. [35]

- Fase iniziale di oscillazione: l'anca e il ginocchio si flettono ulteriormente di 20° per iniziare l'avanzamento dell'arto. Il problema più frequente è lo strisciamento delle dita del piede, che è dovuto più spesso ad una inadeguata flessione del ginocchio o dell'anca o di entrambe. I pazienti tentano di compensare circumducendo l'arto (anca in abduzione, ginocchio esteso e piede plantiflesso) o inclinando il loro tronco all'indietro o verso l'arto portante. [6] L'inadeguata flessione di ginocchio e d'anca sono dovute ad insufficiente azione dei muscoli flessori o perché lo steppage impedisce questo movimento. [35]

- Fase intermedia di oscillazione: in questa fase l'arto continua ad avanzare grazie ai flessori d'anca e ai dorsiflessori di caviglia che portano questa in posizione neutra permettendo al ginocchio di diminuire passivamente la flessione a 30°. La tibia si troverà in posizione verticale e il piede lievemente spostato in avanti rispetto al piede portante. Il problema è l'inadeguata flessione dorsale per liberare il piede. Le cause sono l'alterata attività dei muscoli dorsiflessori ed estensori della caviglia. Se il paziente ha un adeguato controllo dei flessori di ginocchio cercherà di portare il ginocchio più in alto. [6]

- Fase terminale di oscillazione: in questa fase la pelvi continua a rotare in avanti e c'è una estensione attiva del ginocchio fatta dal quadricipite. I muscoli flessori del ginocchio si contraggono per evitare una eccessiva flessione d'anca ed evitare l'iperestensione del ginocchio bilanciando l'azione del quadricipite. I pazienti con controllo motorio stereotipato non sono in grado di mantenere la flessione dell'anca e caviglia con l'estensione del ginocchio. Quindi essi toccano il suolo con postura in semiflessione e caviglia in flessione plantare. I passi in questo modo saranno più corti e i pazienti si trovano in una posizione per iniziare a sorreggere il peso che richiede una maggiore azione muscolare. Questi pazienti tendono a compensare flettendo il ginocchio controlaterale e dorsiflettendo la caviglia creando una disfunzione dell'arto non coinvolto. La non completa estensione di ginocchio può essere causata da un inadeguato controllo del quadricipite o dei muscoli della loggia posteriore della coscia. [35]

## **2.2 Modalità terapeutiche per trattare il cammino e loro efficacia**

### **2.2.1 Metodi tradizionali**

L'emiplegia è una delle principali menomazioni dopo l'ictus e contribuisce in modo significativo alla riduzione della performance del passo. Molti metodi sono stati creati per

la riabilitazione del paziente neurologico. Andremo ora a descrivere il principio su cui si basano i principali metodi utilizzati nella riabilitazione del passo, analizzandone l'efficacia.

- Bobath o Neurodevelopmental Therapy: è un approccio problem-solving per pazienti con problemi di movimento, di funzione e di controllo posturale a causa di una lesione del SNC. Il compito del fisioterapista è di facilitare il paziente, inibendo l'aumento del tono muscolare e favorendo l'esecuzione di attività funzionali. Questo approccio parte dal tronco per progredire verso i segmenti più distali. [6] E' il concetto di trattamento più accettato e usato in Europa per la riabilitazione del paziente post ictus. Tuttavia la sua maggiore efficacia rispetto agli altri metodi non è stata ancora dimostrata. Boudewijn et al hanno svolto una ricerca sistematica in letteratura nel 2009 dove sono stati selezionati 16 studi RCT. Dai risultati analizzati non è emersa evidenza di maggior efficacia dell'approccio Bobath nel controllo motorio e sensitivo degli arti inferiori, nella destrezza motoria, nella mobilità, nelle ADL, nella qualità di vita rispetto alla fisioterapia tradizionale. Tuttavia evidenze limitate sono state riscontrate nel controllo dell'equilibrio. [36] Uno studio RCT del 2016 ha valutato l'effetto del metodo Bobath sul controllo del tronco, sulle capacità funzionali, sull'equilibrio e sul cammino. Il gruppo studio è stato trattato con metodo Bobath mentre il gruppo controllo con fisioterapia tradizionale (stretching, rinforzo muscolare, mobilizzazione passiva, esercizi a tappeto). I pazienti sono stati trattati per 12 settimane, 3 volte alla settimana, 1 ora al giorno. Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti nella TUG. Il gruppo studio ha avuto miglioramenti significativi per quanto riguarda BBS e TWT10. Gli autori hanno concluso che il gruppo trattato con Bobath ha avuto miglioramenti della performance del tronco, dell'equilibrio e della deambulazione maggiori rispetto al gruppo trattato con terapia convenzionale. [37] In uno studio randomizzato si è potuto notare che i 4 parametri del cammino presi in considerazione nella valutazione (velocità, lunghezza del passo, passi al minuto, simmetria) dopo 3 settimane di trattamento del cammino in pazienti emiparetici in fase subacuta sono aumentati significativamente nel gruppo trattato con stimolazioni uditive ritmiche rispetto al gruppo trattato con Bobath. [38] Si sono riscontrati miglioramenti nei parametri di velocità, cadenza e lunghezza del passo, in pazienti dopo due settimane di trattamento con Bobath. [6] [23] Uno studio che comparava il GT1 al metodo Bobath nella riabilitazione del passo di pazienti in fase cronica ha trovato miglioramenti (misurati

con scale quali BBS, FAC, BI, TUG, 6MWT, 10MWT) simili in entrambi i gruppi. Solo i pazienti trattati con GT1 hanno mantenuto il passo funzionale dopo 3 mesi. [39]

- PNF (facilitazione propriocettiva neuromuscolare): Si basa su schemi a spirale e diagonali dei movimenti per ottenere un normale movimento e una migliore performance motoria con l'aumento del reclutamento di unità motorie. In letteratura si è osservato che l'effetto del PNF paragonato a TTBWS in pazienti con ictus cronico porta a risultati simili nel migliorare la funzione motoria e la simmetria del passo [40]. Un programma basato sul metodo PNF migliora il recupero motorio di pazienti cronici ma non sembra avere efficacia per il ripristino dell'andatura emiparetica. [41] Nel trattamento di pazienti con ictus cronico in acqua con PNF si sono visti miglioramenti maggiori misurati con scale TUG e Berg Balance Scale rispetto a pazienti trattati con PNF a secco. [42] [43]

- Perfetti method: molto utilizzato in Italia, esso è basato sulla teoria neurocognitiva che ritiene che la qualità del recupero dipenda dal tipo di processi cognitivi attivati (e.g. attenzione, memoria, percezione, intenzionalità) e dalla modalità della loro attivazione. Il SNC organizza una sequenza motoria, in questo caso il cammino, che lo mette in rapporto con il suolo e il suolo manda le informazioni al SNC. Come tutte le tecniche basate sull'apprendimento motorio, Perfetti non può essere attuato senza un certo grado di conservazione cognitiva che possa consentire al paziente di collaborare. Uno studio del 2016 ha messo a confronto PNF e Metodo Perfetti. Si sono verificati risultati simili significativi nel miglioramento dell'arto inferiore, misurati con 6MWT, MI, BI. Questo articolo conclude dicendo che si è trovato un effetto significativo di tempo ma non di tecnica nell'influenzare il processo di recupero nella fase acuta. Questo studio, inoltre, ritiene che qualsiasi intervento che accelera il recupero funzionale è correlato ad un risultato migliore. Un programma di riabilitazione precoce e più intensa nella fase acuta è connesso ad un duraturo e buon recupero del cammino e delle ADL secondo il concetto "*time is brain recovery*". [44]

- Carr e Shepherd: questo metodo è basato sul motor relearning program (MRP) si ipotizza che i soggetti lesionati imparano nello stesso modo degli individui sani, che la postura e il movimento sono interconnessi e che attraverso opportuni input sensoriali è possibile modulare la risposta motoria ad una attività. Inizialmente ci si focalizza sulle componenti del movimento che non possono essere eseguite, poi vengono introdotti compiti funzionali, proponendo infine la generalizzazione di questa formazione nelle attività della vita quotidiana. MRP è basato su teorie del movimento della scienza

contemporanea. Esso ritiene che la pratica di specifiche attività motorie portano alla capacità di eseguire un compito. La pratica del compito specifico e i feedback aiutano a ritrovare le funzioni motorie perse. È un approccio task-oriented per migliorare il controllo motorio concentrandosi sul riapprendimento delle attività quotidiane. Uno studio riporta il miglioramento del cammino da parte di pazienti cronici dopo aver praticato compiti funzionali coinvolgenti gli arti inferiori tre volte alla settimana per quattro settimane. [45] Un confronto tra questo metodo e il Bobath non ha visto differenze statisticamente significative per quanto riguarda il cammino di pazienti anche se l'articolo conclude dando la preferenza alla fisioterapia con strategie task-oriented rappresentate da MRP rispetto alla fisioterapia con facilitazioni ed inibizioni rappresentata dal metodo Bobath. [46] E' stato inoltre osservato che il trattamento del cammino con TTBWS (treadmill with body weight support) in pazienti in fase subacuta è comparabile al trattamento del cammino con MRT (motor relearning programme) dopo due mesi di trattamento cinque volte alla settimana. [47] In uno studio randomizzato controllato è stato osservato un miglioramento maggiore nei pazienti trattati con MRP rispetto a pazienti trattati con terapia tradizionale per quanto riguarda la BBS, FIM e IADL, mentre non ci sono stati miglioramenti significativi per la TUG. [48] Ci sono evidenze insufficienti per concludere che un approccio fisioterapico sia più efficace rispetto ad un altro nel recupero della funzione dell'arto inferiore in seguito a ictus. [49]

### **2.2.2 Tecniche aumentative: robotica e realtà virtuale**

Il trattamento manuale tradizionale della deambulazione risulta avere delle limitazioni sia per il fisioterapista (faticoso) sia per il paziente (limitato nel tempo e schema del passo non ottimale). Proprio per questo motivo si stanno studiando nuovi strumenti che vadano a facilitare il lavoro del fisioterapista e ottimizzare il lavoro del paziente. Tra queste nuove tecniche rientrano i dispositivi robotici e la realtà virtuale.

1) I dispositivi robotici per il trattamento del cammino sono stati proposti come trattamento aggiuntivo per il recupero della funzione deambulatoria. Grazie alla crescita della ricerca sulla robotica riabilitativa e ai notevoli sviluppi della tecnologia robotica con nuovi approcci computazionali e componenti elettromeccanici più sofisticati, negli ultimi decenni si è visto un sempre maggior utilizzo dei dispositivi robotici nella neuroriabilitazione, soprattutto in centri clinici specializzati. [26] [50] Un robot è definito come *re-programmable, multi-functional manipulator designed to move material, parts,*

*or specialized devices through variable programmed motions to accomplish a task.* Come spiegato precedentemente, la neuroplasticità è il meccanismo alla base dei miglioramenti degli outcome funzionali dopo l'ictus. Pertanto in neuroriabilitazione è fondamentale l'uso efficace della neuroplasticità per il recupero funzionale. Attraverso i dispositivi robotici si cerca di sfruttare la neuroplasticità attraverso i principi di *task specific training*, *high-dose intensive training* e *repetitive practise of specific functional tasks*. Il miglioramento della funzione deambulatoria dopo una lesione cerebrale richiede un approccio riabilitativo precoce e intensivo; il recupero è infatti fortemente correlato con l'intensità del trattamento e specificità del compito. Inoltre i movimenti ripetitivi finalizzati all'esecuzione di un compito motorio più o meno complesso, possono aiutare i pazienti a recuperare la funzione motoria, a migliorare il reclutamento di unità motorie e la coordinazione del movimento, favorire l'apprendimento di nuove strategie motorie e prevenire le complicanze secondarie al non utilizzo dell'arto. Queste proprietà rendono la terapia robotica una promettente nuova tecnologia per la riabilitazione di pazienti con disturbi motori causati da ictus. [26] I principali tipi di dispositivi robotici terapeutici usati per il trattamento della funzione deambulatoria sono il treadmill training with body weight support (TTBWS), il dispositivo robotico ad end-effector (GT1), l'esoscheletro elettromeccanico (Lokomat), l'Haptic Walker e il G-EO-System.

- TTBWS: è il dispositivo più semplice tra quelli citati. Esso è composto da un treadmill (tappeto scorrevole) associato allo scarico del peso. Può essere selezionata solo la percentuale di peso e la velocità del cammino. Con esso veniva consentito per la prima volta l'uso di un sistema di supporto parziale del peso corporeo del paziente, anticipando temporalmente l'inizio della terapia rispetto ai metodi tradizionali. Esistono però dei problemi associati all'uso di questo dispositivo, che riguardano soprattutto la necessità di impiegare due terapisti che siano contemporaneamente impiegati nel controllo del bacino e dell'arto inferiore paretico. [51] Come risultato, si ha spesso un esercizio riabilitativo poco intenso e quindi meno efficace in termini di recupero. Uno studio RTC condotto da Barbeau H. et al. afferma che la riabilitazione del cammino con supporto di una percentuale del peso corporeo per 6 settimane, in soggetti gravemente colpiti dall'ictus cerebrale, risulta in un cammino e una capacità posturale migliori rispetto all'allenamento in pazienti portanti il proprio peso corporeo durante la terapia tradizionale. Appare, quindi, che i soggetti con maggiore deficit nel cammino e quelli più anziani traggano maggior beneficio dalla riabilitazione locomotoria con sistema di supporto del carico



corporeo. [52] Un altro studio condotto da Hesse et al, invece, non è riuscito a dimostrare differenze significative in termini di velocità ed indipendenza nella deambulazione, confrontando pazienti trattati con TTBWS e pazienti trattati con la sola terapia convenzionale. [53] Una revisione Cochrane del 2014 ha concluso dicendo che non ci sono miglioramenti significativi del cammino autonomo rispetto ai pazienti trattati con terapia tradizionale. Si è visto un miglioramento per quanto riguarda la velocità e la resistenza nei pazienti trattati con TTBWS. Pazienti che sono già in grado di camminare sembrano avere effetti migliori e duraturi rispetto a pazienti che non sono ancora in grado di camminare. [54] Yen et al in uno studio del 2008 hanno osservato che associare TTBWS alla fisioterapia tradizionale aumenta la performance motoria, migliora lunghezza e velocità del passo e induce cambiamenti nell'eccitabilità della corteccia motoria in pazienti con stroke cronico. [55] Uno studio del 2012 confronta TTBWS alla terapia tradizionale e conclude che entrambe le strategie portano a un significativo recupero del cammino e i risultati ottenuti dalle due metodiche sono simili. [56] In una revisione del 2014 di Mehrholz T. et al è stato notato che pazienti post stroke che hanno ricevuto un trattamento con treadmill con o senza supporto del peso non hanno avuto un miglioramento maggiore significativo dell'attività del cammino autonomo rispetto a pazienti che non hanno ricevuto il trattamento con treadmill. Si sono notati però dei miglioramenti della velocità e della resistenza del cammino. [57]

- GT1: essendo il dispositivo oggetto dello studio sperimentale verrà descritto in modo dettagliato successivamente. Una revisione sistematica con metanalisi di studi randomizzati ha concluso dicendo che i pazienti che possono camminare hanno benefici migliori nella velocità (10MWT) e nella distanza (6MWT) rispetto a pazienti non trattati con GT1. [58] Hesse et al hanno osservato un miglioramento dei pazienti in fase acuta nell'abilità deambulatoria e nelle ADL dopo 4 settimane di trattamento rispetto a pazienti trattati con terapia tradizionale [59]. Uno studio RTC riporta i benefici nella velocità e nella durata del cammino in pazienti subacuti dopo 4 settimane di trattamento. Questo articolo riporta anche la non evidenza del beneficio dato da un sistema ad esoscheletro. [60] Uno studio caso controllo condotto da Bragoni et al dell'Istituto di Ricerca Fondazione Santa Lucia (Roma) ha concluso che l'utilizzo del GT1 in fase subacuta sembra essere un valido strumento aggiuntivo alla terapia convenzionale nel miglioramento del recupero motorio, in particolare della deambulazione e del controllo del tronco. [61] Uno studio che paragona pazienti trattati con Bobath e pazienti trattati con

GT1 ha visto miglioramenti in entrambi i gruppi ma i pazienti trattati con GT1 hanno mantenuto il miglioramento anche dopo 3 mesi. [62] Pazienti in fase subacuta trattati con GT1 o con GT1 e FES (functional electrical stimulation) hanno avuto miglioramenti significativi dopo 4 settimane di trattamento e dopo 6 mesi di follow up rispetto ai pazienti trattati con terapia tradizionale. [63] Sembra che l'end-effector abbia maggiori effetti benefici (rilevato una più alta percentuale di cammino indipendente) rispetto a un dispositivo con esoscheletro. [64] Un RTC della DEGAS condotto da Pohl M. et al ha confrontato un gruppo di pazienti che ha ricevuto 20 minuti di trattamento della deambulazione con GT1 e 25 minuti di fisioterapia tradizionale, con un gruppo che ha avuto un trattamento di 45 minuti di fisioterapia tradizionale ogni giorno per quattro settimane. Si sono valutate le scale Barthel e FAC, e variabili della velocità del passo, resistenza, mobilità e forza dell'arto inferiore. In base ai dati trovati si è concluso che il trattamento intensivo con GT1 associato alla fisioterapia determina un significativo miglioramento duraturo nella capacità deambulatoria e nelle ADL in pazienti subacuti rispetto alla sola fisioterapia tradizionale. [65] Uno studio riporta i risultati preliminari di un miglioramento della capacità deambulatoria e dell'attivazione muscolare di pazienti cronici in sedia a rotelle trattati con GT1 per 4 settimane. [66] In una revisione sistematica Cochrane condotta da Mehrholz J. et al si arriva alla conclusione che l'uso del GT1, in combinazione con la fisioterapia, offre risultati migliori che non la sola fisioterapia, per quanto concerne il ripristino della funzione deambulatoria nei pazienti emiparetici. Si è stimato che grazie all'adozione del GT1 un paziente su quattro poteva evitare la costrizione in sedia a rotelle. [67]

- Lokomat: è un esoscheletro robotizzato controllato elettronicamente con un sistema di allevio del peso e un tappeto rotante. I supporti si applicano agli arti inferiori e forniscono un'assistenza alle gambe, che può essere diversificata in un arto rispetto all'altro, e un controllo diretto della cinematica delle singole articolazioni dell'arto inferiore. Velocità, lunghezza del passo, escursione delle articolazioni di anca e ginocchio sono fra i parametri del cammino modificabili nell'arco della riabilitazione con Lokomat. La sua costruzione è più complessa e più costosa di quella dell'end-effector. [51] [68] Il principio a esoscheletro duplica la struttura del corpo, agendo tramite dei motori su ogni singola articolazione interessata. Questo dispositivo valuta e misura i vari parametri del movimento (angoli articolari, lunghezza del passo...) e fornisce, sotto forma di feedback visivo, informazioni di ritorno al paziente, che possono essere utilizzate per modificare i

movimenti attivati ed apprendere una migliore abilità motoria deambulatoria. L'attività del paziente con i relativi dati vengono visualizzati su un PC per un controllo da parte del fisioterapista della prestazione del paziente e possono essere salvati in un file per un'analisi successiva consentendo un confronto oggettivo tra le varie sessioni di trattamento. [50] Uno studio ha confrontato il trattamento di pazienti in fase subacuta con Lokomat o con terapia Bobath. Si sono riscontrati miglioramenti in entrambi i casi. Per quanto riguarda il gruppo trattato con Lokomat si sono notati maggiori miglioramenti nell'indipendenza funzionale e nella velocità del passo misurate rispettivamente con FIM e 10MWT indicando quindi un maggior vantaggio nelle ADL. Il gruppo controllo invece ha mostrato miglioramento maggiore nella resistenza del cammino misurata con 6MWT. [69] Uno studio RTC conclude dicendo che i pazienti in fase subacuta trattati con Lokomat e fisioterapia per 6 settimane hanno avuto benefici migliori rispetto pazienti trattati solo con fisioterapia tradizionale. [70] Un RTC del 2015 riporta la conclusione che i pazienti subacuti trattati con Lokomat non hanno risultati significativi maggiori dei pazienti trattati con terapia tradizionale. [71]

-Haptic Walker: esso rappresenta l'evoluzione del GT1 ed è il primo dispositivo a effetto finale con traiettorie programmabili in modo libero. Il dispositivo permette di svolgere trattamenti diversificati, come la simulazione del cammino in un terreno sconnesso, la salita e la discesa di scale. Il piede è sempre in contatto con la pedana, la quale può muoversi nei tre gradi di libertà (spostamento orizzontale, verticale, rotazione). Le pedane, grazie a dei sensori raccolgono inoltre informazioni sulle forze scambiate tra piedi e suolo. Il meccanismo di supporto del peso corporeo aiuta il paziente a mantenere la posizione eretta e a controllare il centro di massa. Il successore di questo dispositivo è il G-EO-System. Hesse et al. hanno riportato in un loro studio che i pazienti subacuti trattati con dispositivo robotico che simula il cammino e la salita e discesa delle scale, hanno avuto miglioramenti significativi della FAC, della velocità e della lunghezza del passo rispetto a pazienti trattati con terapia tradizionale. [72] Questi sofisticati dispositivi elettromeccanici (GT1, Lokomat...) possono simulare la mano esperta del fisioterapista che guida l'arto paretico nell'esecuzione fluida di un movimento, evitando brusche interruzioni e fornendo una minima assistenza quando necessario. [26] Pazienti post stroke che ricevono un trattamento combinato con dispositivo robotico e fisioterapia hanno più probabilità di raggiungere il cammino autonomo rispetto ai pazienti che non vengono trattati con dispositivo robotico. In modo particolare i pazienti a tre mesi

dall'ictus o pazienti che non sono in grado di camminare sembrano beneficiare di più da questo tipo di intervento con dispositivo robotico. [73]

2) Virtual reality: il sistema di riabilitazione tramite VR è un approccio recente che consiste in simulazioni interattive uomo-computer create grazie a un software. I pazienti interagiscono con le immagini proiettate, manovrano oggetti virtuali ed eseguono attività funzionali immergendosi in questo ambiente che simula il mondo reale. [74] La realtà virtuale e i nuovi giochi interattivi sono nuovi tipi di terapia somministrati a pazienti che hanno avuto ictus. La terapia prevede l'utilizzo di programmi informatici progettati per simulare gesti della vita quotidiana in un ambiente realistico e tridimensionale. [75] Dei sensori vengono posizionati sui segmenti corporei di interesse e grazie a un campo magnetico emanato da un'antenna il computer è in grado di rilevarli. La posizione del sensore è rappresentata sullo schermo e il paziente tramite questa interfaccia potrà eseguire determinati compiti in un ambiente tridimensionale. Inoltre il paziente riuscirà a muoversi con più precisione grazie a feedback visivi, uditivi o della qualità del gesto (augmented feedback). Può essere inoltre rappresentata la traiettoria ideale da eseguire o un teacher che mostra come deve essere svolto il movimento in maniera fluida. [76] La realtà virtuale combina l'osservazione dell'azione con la ripetitività del compito specifico fornendo i feedback correttivi; essa promuove un maggior numero di ripetizioni degli esercizi rispetto alla terapia tradizionale e facilita la riorganizzazione corticale. [77] In genere ci sono due tipi di realtà virtuale: immersiva e non immersiva. La realtà virtuale è immersiva quando è in grado di creare una totale immersione sensoriale nell'ambiente tridimensionale generato dal computer. Questa sensazione viene generata mediante dispositivi di visualizzazione, normalmente un casco (Head Mounted Display), capace di visualizzare in 3D gli ambienti generati dal computer e di isolare il paziente dall'ambiente esterno. Sono presenti inoltre sensori di posizione che rilevano i movimenti del paziente e li trasmettono in tempo reale al computer in modo che questo possa modificare l'immagine tridimensionale in base al punto di vista del paziente. La realtà virtuale non immersiva invece sostituisce il casco con un monitor dove vengono proiettate le immagini 3D dei movimenti che compie il paziente. In questo tipo di realtà virtuale non avviene la completa estraniamento dall'ambiente esterno. Vengono sensorizzati principalmente due tipologie di effettori: l'effettore finale, in cui il sensore è collegato all'arto in trattamento; gli effettori di compenso, in cui i sensori sono collegati ad altre parti del corpo per aiutare il paziente a limitare i movimenti compensatori, richiedendogli così un controllo migliore.

[15] Alcune revisioni sistematiche supportano l'efficacia della VR sul recupero motorio sia delle funzioni che delle attività dell'arto inferiore, se confrontato alla riabilitazione tradizionale, anche se ancora molti studi servono per capire pienamente quale tipo di VR e quali modalità di trattamento siano più efficaci. [78] [79] Una revisione sistematica Cochrane del 2015 afferma che ci sono evidenze insufficienti per trarre conclusioni sull'efficacia della realtà virtuale sulla velocità del passo. [75] Una revisione sistematica del 2015 ha preso in considerazione 15 RTC concludendo che la fisioterapia standard associata a VR mostra un significativo beneficio per quanto riguarda la mobilità misurata con TUG, aumentando inoltre la motivazione e il coinvolgimento del paziente nel percorso riabilitativo. Mentre pochi studi e quindi insufficienti evidenze hanno riportato l'efficacia nella velocità e nell'equilibrio. [80] Una revisione sistematica del 2014 ha riportato l'efficacia della VR associata alla terapia convenzionale in pazienti cronici nel migliorare la velocità del passo rispetto al trattamento senza VR. [81] Una recente revisione e metanalisi di De Rooij et al ha concluso che il trattamento con VR associato alla fisioterapia tradizionale è molto più efficace rispetto al trattamento senza VR, ed essa può avere un impatto positivo su vari aspetti del cammino oggettivati dalla velocità del passo, dalla BBS e dalla TUG. [82] Le prove di efficacia della realtà virtuale nella riabilitazione post ictus sono limitate con molti studi sottodimensionati e mancanti del controllo. Tuttavia rappresenta una alternativa potenzialmente efficace per promuovere il recupero motorio e facilitare il recupero delle funzioni. [12]

### **Capitolo 3: Obiettivi dello studio sperimentale**

**3.1 Obiettivo primario:** L'obiettivo primario dello studio era verificare se il trattamento con dispositivo robotico ad end-effector portasse dei benefici nei pazienti che hanno subito un ictus, senza aumentare la probabilità di eventi avversi, e valutare gli eventuali cambiamenti significativi nelle valutazioni cliniche dopo tre settimane di trattamento.

**3.2 Obiettivo secondario:** L'obiettivo secondario era verificare se sussistono differenze significative tra il recupero di pazienti in fase subacuta (< 6 mesi dall'evento ictale) e quelli in fase cronica (> 6 mesi dall'evento ictale).

**3.3 Obiettivo terziario:** L'obiettivo terziario era verificare se sussistono differenze significative tra il recupero di pazienti trattati con dispositivo robotico ad end-effector e pazienti trattati con realtà virtuale attraverso le scale che queste due tecniche aumentative hanno in comune.

## Capitolo 4: Materiali e Metodi

### 4.1 Il Sistema di riabilitazione con dispositivo robotico ad end-effector (GT1)

Questo tipo di dispositivo elettromeccanico è stato progettato ed applicato dal Dott. S. Hesse in varie disabilità derivanti da patologie neurologiche, tra le quali l'ictus, le lesioni vertebrali, i traumi cranici e le patologie neurodegenerative (come la M. di Parkinson). Il dispositivo segue il principio dell'effettore finale, cioè in una catena cinematica articolata è presente un elemento terminale (o effettore finale) opportunamente predisposto per lo svolgimento di compiti predeterminati. Il GT1 (Figura 1) permette ai pazienti di effettuare un esercizio ripetitivo compito specifico, con movimenti simili al cammino. Sono presenti due pedane mobili che vincolano i piedi del paziente riproducendo le fasi del cammino fisiologico, nelle corrette proporzioni di oscillazione (swing) ed appoggio (stance), nel



Figura 2. Dispositivo robotico a end-effector

rapporto di 40% e 60%, con una reale elevazione del piede in fase di oscillazione e un reale approccio di tallone (Figura 2). Un sistema di spinta regolabile si adatta ai movimenti del paziente e va a controllare contemporaneamente l'assetto del baricentro sia sul piano verticale che su quello orizzontale. Un'altra caratteristica importante del dispositivo è il sistema di cinture di sicurezza collegate alla struttura metallica a supporto del paziente e dei suoi movimenti. Altre caratteristiche importanti di questo dispositivo sono la possibilità di regolare lo sgravio del peso, la possibilità di regolare la velocità (massimo 2 km/h) e la lunghezza del passo in base alle capacità individuali del paziente. Ciò permette al fisioterapista di adattare il

trattamento di quella giornata in base alle condizioni del paziente e ai suoi progressi. Il dispositivo è munito anche di una seggiolino estraibile che, posto posteriormente al paziente, può essere utile in situazioni in cui il paziente è troppo stanco per proseguire e ha bisogno di una

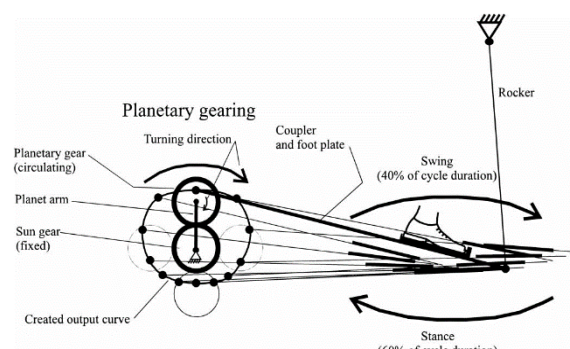


Figura 1. Meccanismo che simula le fasi di swing e la fase di stance con un rapporto di 40% e 60%

pausa. Il GT1 permette di svolgere la deambulazione in condizioni di sgravio del peso corporeo ed è utile a stimolare precocemente le abilità motorie residue del paziente che non ha ancora recuperato la forza fisica e la capacità di equilibrio necessarie a esercitarsi nel cammino vero e proprio. I parametri raccolti dal dispositivo (ad esempio, durata del trattamento, numero di passi, lunghezza del passo) possono essere utilizzati per fornire un'indicazione della prestazione del paziente e consentire il confronto oggettivo tra le varie sessioni di trattamento. Il GT1 permette di eseguire un esercizio di intensità maggiore rispetto alla rieducazione tradizionale, ottenendo una maggior distanza percorsa ed una significativa riduzione del consumo metabolico e dell'affaticamento di paziente e fisioterapista. Il fisioterapista ha il compito di mettere in modo corretto l'imbrago, aumentare o diminuire lo sgravio del peso, la lunghezza e la velocità del passo in base al paziente. Deve inoltre dare feedback sulla corretta posizione dei segmenti corporei laddove il sistema del GT1 non riesce a correggere. Deve controllare la flessione ed estensione del ginocchio e dell'anca. Nel caso il paziente si senta stanco il fisioterapista deve aiutarlo a sedersi nel seggiolino in dotazione del GT1 per poi fargli riprendere il trattamento.

#### **4.2 Il sistema di riabilitazione con realtà virtuale (VRRS)**

Questo tipo di sistema riabilitativo è chiamato "EVO 4-Virtual Reality Rehabilitation System" (Figura 3). I pazienti hanno una postazione di lavoro connessa al computer e ad un sistema di analisi del movimento della traiettoria in 3D. Un sensore (effettore finale) permette di visualizzare il movimento dell'arto inferiore nell'ambiente virtuale su uno schermo grazie a un proiettore LCD ad alta risoluzione che proietta lo scenario virtuale su uno schermo a parete di circa 1 metro. Il segnale è trasmesso tramite un'antenna che genera un campo magnetico in cui sono immersi i sensori di movimento posizionati sul paziente (sistema di acquisizione cinematica magnetica). I sensori vengono posizionati sul paziente e le informazioni sulla posizione dell'end-effector vengono raccolte ed elaborate dal computer, il quale li proietta in una scena virtuale nello schermo. Durante il trattamento



**Figura 3.** EVO 4-Virtual Reality Rehabilitation System

il paziente può svolgere esercizi sia da posizione eretta che seduta con piedi appoggiati a terra. Il paziente si deve collocare ad una distanza di circa 50 cm dall'antenna per restare all'interno del campo magnetico. La stanza in cui si svolge il trattamento non deve essere troppo illuminata per evitare distrazioni date dagli stimoli ambientali nei confronti del paziente. Un sensore che funge da end-effector del movimento dell'arto inferiore viene posto a livello del distretto scelto per il movimento e che si vuole rappresentare virtualmente (che può essere l'anca, il ginocchio o il piede). Il sensore viene inserito dentro a delle apposite fasce applicabili ai distretti corporei presi in considerazione. E' possibile applicare oltre al sensore end-effector anche sensori di compenso. Raggiunto il punto di partenza e di arrivo del movimento eseguito, viene fornito un feedback uditivo, che può anche descrivere la performance eseguita utilizzando termini quali: puoi migliore, buono, ottimo, quasi perfetto, perfetto. Può essere inoltre introdotto la visualizzazione di un maestro virtuale che esegue il movimento corretto che il paziente deve eseguire (apprendimento supervisionato). Il paziente riceve feedback interattivi e in tempo reale durante l'esecuzione degli esercizi. Si dovrà però moderare l'utilizzo dei feedback, evitando che questi vadano a sostituirsi al feedback proprio della persona creando quindi una dipendenza da feedback esterno. Il fisioterapista ha il compito di scegliere il tipo e la modalità di esercizio a seconda delle capacità del paziente, aumentando o diminuendo le difficoltà in base alla risposta del paziente. Inoltre fornisce le informazioni riguardanti gli errori compiuti e le modalità corrette per eseguire il movimento, dà quindi dei feedback laddove il sistema RV non è in grado di dare; controlla inoltre la postura e i movimenti compensatori del paziente evitandone possibili cadute.

#### **4.3 Popolazione dello studio**

È stato condotto inizialmente uno studio clinico longitudinale riguardante il trattamento con GT1. Il campione scelto comprende un totale di 30 pazienti ricoverati presso il Dipartimento di Neuroriabilitazione dell'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo, Lido di Venezia, arruolati dal 2012 a settembre 2016. La popolazione verrà descritta in maniera dettagliata nei risultati. Il consenso informato è stato presentato e accettato da tutti i pazienti. I criteri di inclusione erano: un singolo episodio di ictus ischemico o emorragico, età maggiore di 18 anni, trattamento > 12 sedute, sufficiente controllo del tronco (requisito minimo è la capacità di mantenere la stazione seduta a bordo letto, anche se con aiuto), non eccessivo ipertono (Ashworth < 3), assenza di gravi contratture muscolari,



assenza di blocchi articolari, minima resistenza fisica allo sforzo. I criteri di esclusione erano: fratture non stabilizzate, presenza di patologie articolari o traumi recenti a carico dell'arto inferiore, presenza di afasia globale o neglect o gravi disturbi cognitivi, presenza di altre patologie neurologiche concomitanti, epilessia farmaco resistente, presenza di completa emiplegia, diagnosi di trauma cranico, gravi problemi di sensibilità. I pazienti sono poi stati divisi in due sottogruppi, rispettivamente in subacuti (n=10) e cronici (n=20). Il trattamento con GT1 è stato svolto per 20 minuti al giorno, 5 giorni alla settimana per 3 settimane (15 sedute totali, di cui la prima e l'ultima sono state utilizzate per la valutazione iniziale e finale). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'ulteriore ora di trattamento convenzionale in palestra. È stato poi creato un gruppo di pazienti trattati con VR (n=19), rientranti negli stessi criteri di inclusione-esclusione, che sono stati reclutati dal 2011 a settembre 2015 e hanno svolto trattamenti di 1 ora al giorno, 5 giorni alla settimana, per 3 settimane (15 sedute). Anch'essi sono stati sottoposti ad un'ulteriore ora di trattamento in palestra. Il gruppo GT1 e VR sono stati poi confrontati.

#### **4.4 Outcomes clinici**

I pazienti sono stati valutati clinicamente utilizzando le scale sottoriportate, che sono state somministrate prima di iniziare la terapia (PRE) e alla fine della terapia (POST):

- Berg Balance Scale (BBS): E' una scala clinica ritenuta il reference standard per quanto riguarda la valutazione dell'equilibrio statico e dinamico. La valutazione completa comprende 14 compiti. La scala include 5 gradi per ogni compito, dove 0 indica l'incapacità di svolgere la richiesta e 4 la totale capacità di svolgerla in maniera corretta e indipendente. Il punteggio massimo è di 56 punti. La fascia da 0-20 punti ha un alto rischio di cadute, da 21-40 medio rischio di cadute e da 41-56 basso rischio di cadute.
- Timed Up and Go Test (TUG): è un test dal quale si può ricavare il rischio di cadute, i progressi nel recupero delle funzioni di equilibrio, del cammino e dei passaggi seduto-stazione eretta e stazione eretta-seduto. Il paziente inizia in posizione seduta su una sedia con braccioli. Al via del fisioterapista il paziente si alza dalla sedia in piedi e cammina per 3 metri, si gira e torna indietro verso la sedia sedendosi. Il tempo si ferma quando il paziente è seduto. Il paziente se necessario può utilizzare un opportuno ausilio, ciò dovrà essere annotato. Il

fisioterapista con un cronometro annoterà il tempo che il paziente ha impiegato per svolgere il test.

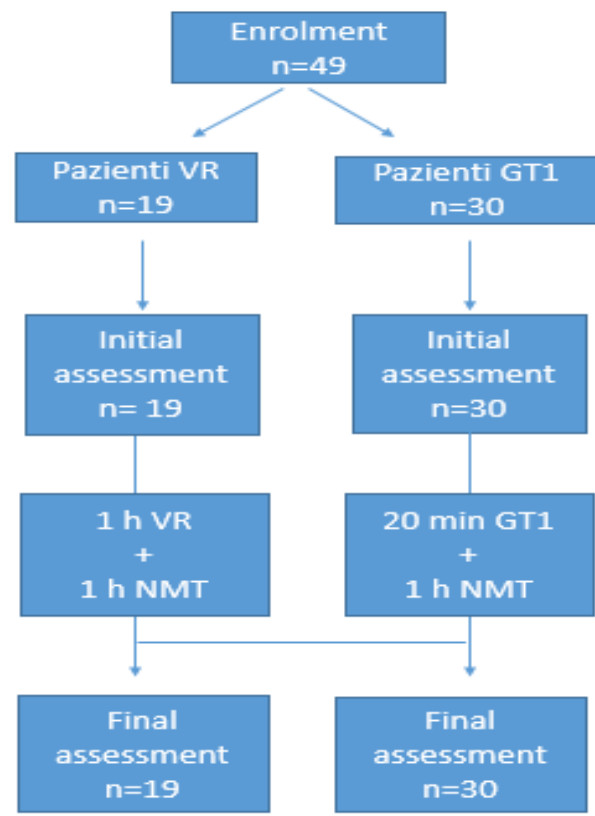
- 10 Meters Walking Test (10MWT): E' un test che valuta la velocità del cammino nel percorrere 10 metri. Il paziente sceglie la velocità e un opportuno sostegno se necessario. Si invita il paziente a camminare in linea retta per la distanza specificata. Si annota il tempo impiegato a compiere il percorso. Esso è quello più utilizzato in letteratura.
- 6 Minutes Walking Test (6MWT): E' un test che valuta la capacità aerobica e la resistenza del paziente. Si annota la distanza percorsa dal paziente in metri nell'arco di tempo indicato, in questo caso 6 minuti. Il paziente sceglie la velocità e opportuno sostegno se necessario. Si crea un percorso rettilineo di 30 metri delimitato all'inizio e alla fine da due coni e si invita il paziente a camminare in linea retta e girare a livello del cono. Esso è quello più utilizzato in letteratura.
- Functional Ambulation Category (FAC): E' una scala che valuta la capacità di autonomia nel cammino. La capacità deambulatoria è valutata con un punteggio che va da 0 a 5, dove 0 indica la totale dipendenza e 5 la completa autonomia. Dal punteggio ottenuto si può dedurre la quantità di sostegno che il paziente richiede quando si cammina e in che tipo di superfici è in grado di camminare.
- Barthel Index: è una scala che misura il grado di assistenza richiesta dal paziente in base a 10 item riguardanti mobilità e attività della vita quotidiana. Ad ogni item viene assegnato un punteggio di valore variabile a seconda dell'item stesso. In questo caso si sono tenuti in considerazione gli item riguardanti la mobilità (il trasferimento sedia-letto, la deambulazione e il salire le scale). Il punteggio massimo è di 40 punti

Per quanto riguarda la valutazione clinica dei pazienti trattati con realtà virtuale le scale in comune somministrate sono: la BBS, il 10MWT, la FAC

#### **4.5 Metodi statistici**

I dati raccolti dalle valutazioni pre e post trattamento sono stati raccolti in un foglio Excel al fine di creare un database utilizzato per l'analisi descrittiva e l'analisi inferenziale con il programma di analisi statistica Rstudio. Per prima cosa i dati sono stati analizzati descrittivamente riportando per ciascuna variabile presa in considerazione i valori pre e

post trattamento rispetto ai seguenti indicatori statistici: media, deviazione standard, minimo, 1° quartile, mediana, 3° quartile, massimo. La distribuzione delle variabili a inizio e fine trattamento sono state rappresentate e messe a confronto con dei grafici box-plot o istogrammi. Nell'analisi interferenziale sono stati svolti il test di Shapiro-test per definire la normalità dei dati. A seconda della distribuzione dei dati è stato applicato il t-test in caso di normalità o il Wilcoxon-test in caso di non normalità per definire la significatività statistica nel confronto tra i valori iniziali e quelli finali. Il livello della significatività statistica è stato fissato per  $p < 0,05$ . E' stata effettuata una prima analisi inferenziale intragruppo delle valutazioni iniziali e finali dei pazienti trattati con GT1 e per quelli trattati con VR, per valutare se i miglioramenti erano statisticamente significativi. E' stata fatta poi la stessa analisi per i due sottogruppi subacuti e cronici trattati con GT1, confrontando inoltre i miglioramenti. Infine è stata fatta un'analisi intergruppo delle valutazioni iniziali per vedere se i dati dei due gruppi fossero confrontabili, e finali per vedere se il trattamento con GT1 risultasse più efficace del trattamento con VR. Sono stati inoltre confrontati i miglioramenti di ciascun gruppo. L'intervento è riassunto nello schema sottostante (Figura 4).



**Figura 4. Flow chart. Rappresentazione grafica dello studio**

## Capitolo 5: Risultati

### 5.1 Analisi descrittiva e inferenziale degli outcomes clinici del trattamento con GT1

Per lo studio sono stati arruolati 30 pazienti, che rientravano nei criteri di inclusione ed esclusione. L'età media era di 59,50 anni (età minima 34, età massima 84). Il gruppo è composto da 20 maschi e 10 femmine, 21 con diagnosi di ictus ischemico e 9 con diagnosi di ictus emorragico. Il lato lesionato era distribuito omogeneamente, 15 nell'emisfero destro e 15 nell'emisfero sinistro. La distanza media dall'evento ictale è di 13,64 mesi (distanza minima 0,97, distanza massima 105). Dei 30 pazienti, 11 si trovavano in fase subacuta e 19 in fase cronica. La Tabella 1 riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati a inizio e a fine trattamento. Come riportano in Tabella 2 le medie statistiche delle differenze tra pre e post trattamento indicano che ci sono stati miglioramenti per ogni scala presa in considerazione.

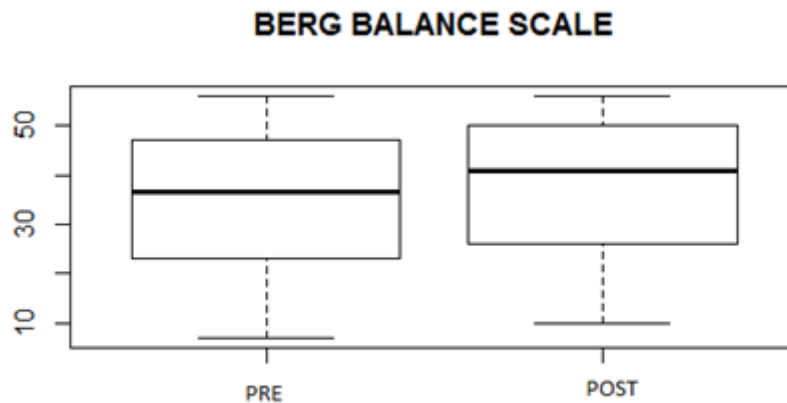
| Outcome      | PRE<br>m(SD)    | M [Q1-Q3]          | POST<br>m(SD)    | M[Q1-Q3]             | P-value   |
|--------------|-----------------|--------------------|------------------|----------------------|-----------|
| <b>BBS</b>   | 35,53(14,8782)  | 36,50[24,00-47,00] | 38,47(13,94752)  | 41,00[27,00-50,00]   | 1,715e-05 |
| <b>TUG</b>   | 38,70(27,27402) | 30,00[18,00-45,75] | 30,7(20,90562)   | 25,5[14,5-38,5]      | 1,751e-06 |
| <b>10MWT</b> | 38,37(30,6217)  | 29,50[19,00-48,75] | 30,23(25,48791)  | 21,50[13,25-37,00]   | 3,529e-05 |
| <b>6MWT</b>  | 138,5(97,42716) | 112,5[64,0-190,5]  | 182,30(118,5357) | 132,00[99,75-252,20] | 1,82e-06  |
| <b>FAC</b>   | 3,10(0,9948141) | 3,00[2,00-3,75]    | 3,3(1,149213)    | 3,0[2,0-4,0]         | 0,01966   |
| <b>BI</b>    | 30,17(9,329535) | 30,00[21,25-40,00] | 31,33(9,643055)  | 30,00[25,00-40,00]   | 0,02627   |

**Tabella 1. Analisi degli outcomes clinici prima e dopo trattamento con GT1.** BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10 Meters Walking Test; 6MWT: 6 Minutes Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category; BI: Barthel Index. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD) e come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. Per il confronto infragruppo è stato utilizzato il Wilcoxon-Test e la soglia di significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .

| Outcome      | m(SD)            | Min-Max            | M[Q1-Q3]                   |
|--------------|------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>BBS</b>   | 2,933(2,638355)  | 0,000-11,000       | 2,000[1,250-3,750]         |
| <b>TUG</b>   | -8,0(9,479561)   | (-39,0)-(-1,0)     | -3,5[(-10,0)-(2,0)]        |
| <b>10MWT</b> | -8,133(9,640909) | (-33,000)-(-7,000) | -4,000[(-14,750)-(-1,250)] |
| <b>6MWT</b>  | 43,80(45,47936)  | 3,00-167,00        | 32,50[12,25-46,25]         |
| <b>FAC</b>   | 0,2(0,4068381)   | 0,0-1,0            | 0,0[0,0-0,0]               |
| <b>BI</b>    | 1,167(2,520035)  | 0,0-10,00          | 0,0[0,0-0,0]               |

**Tabella 2. Analisi dei miglioramenti dopo trattamento con GT1.** BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10 Meters Walking Test; 6MWT: 6 Minutes Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category; BI: Barthel Index. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD), come valore minimo e massimo (Min-Max), come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. La tabella riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati sulla differenza tra il pre e il post trattamento.

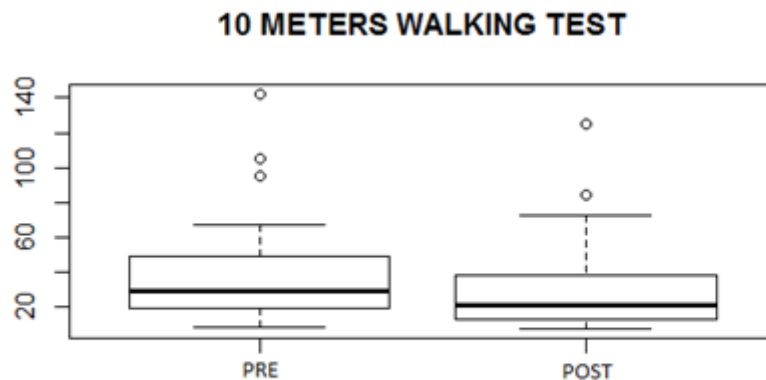
Il confronto tra i punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della "Berg Balance Scale", è rappresentato nel seguente boxplot (Grafico 1). Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.



*Grafico 1. Boxplot cambiamento BBS dopo trattamento con GTI*

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Timed Up and Go” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

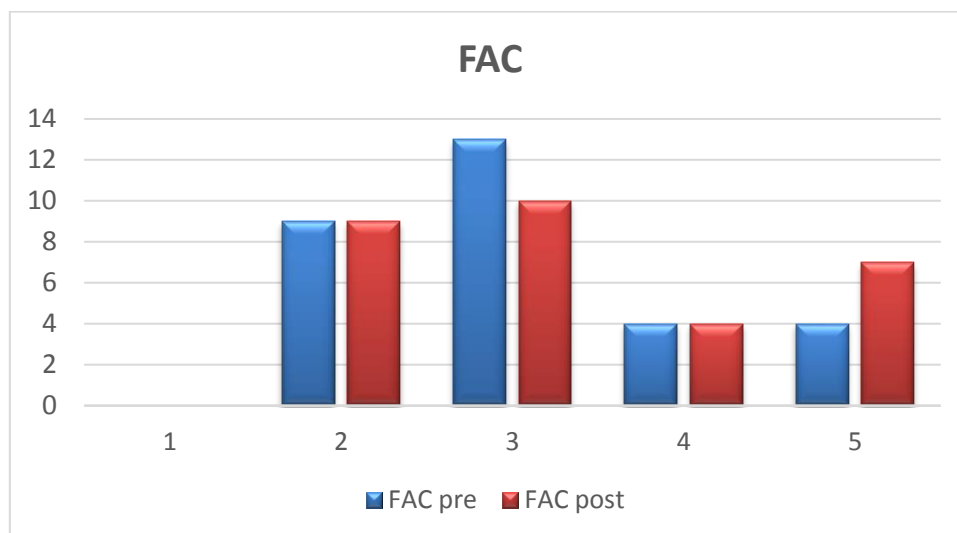
Il confronto tra i punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “10 Meters Walking Test”, è rappresentato nel seguente boxplot (Grafico 2). Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.



*Grafico 2. Boxplot cambiamento 10MWT dopo trattamento con GTI*

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “6 Minutes Walking Test” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa

Il confronto tra i punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “FAC” è stato rappresentato con il seguente istogramma (Grafico 3), dato che il cambiamento non è percepibile tramite boxplot. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.



*Grafico 3. Cambiamento FAC dopo trattamento con GT1*

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “FAC” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

## **5.2 Analisi descrittiva e inferenziale degli outcomes clinici nei pazienti trattati con GT1 in fase subacuta**

Per lo studio sono stati inclusi 11 pazienti di età media di 62.73 anni (età minima 43, età massima 84) e di una media di 3.767 mesi trascorsi dall’evento ictale (minimo distanza dall’evento 0.970, massima distanza dall’evento 5.330). Il gruppo è composto da 6 maschi e 5 femmine, 4 con diagnosi di ictus ischemico e 7 con diagnosi di ictus emorragico, 5 con lesione a livello dell’emisfero destro e 6 con lesione a livello dell’emisfero sinistro. La Tabella 3 riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati a inizio e a fine trattamento. Come riportano in Tabella 4 le medie statistiche delle differenze tra pre e post trattamento indicano che ci sono stati miglioramenti per ogni scala presa in considerazione.

| <b>Outcome</b> | <b>PRE<br/>m(SD)</b> | <b>M [Q1-Q3]</b>   | <b>POST<br/>m(SD)</b> | <b>M[Q1-Q3]</b>    | <b>P-value</b> |
|----------------|----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| <b>BBS</b>     | 32,18(11,64318)      | 34.00[27.50-39.00] | 35.82(11,41769)       | 36.00[32.00-42.50] | 0,0006218*     |
| <b>TUG</b>     | 41,64(26.28411)      | 37.00[26.50-54.50] | 31.00(17.23949)       | 28.00[17.50-38.00] | 0,01548*       |
| <b>10MWT</b>   | 35.55(26.80807)      | 30.00[21.00-37.00] | 28.09(20.72416)       | 21.00[17.00-32.00] | 0.004123       |
| <b>6MWT</b>    | 134.3(102.1549)      | 110.0[58.5-164.0]  | 186.5(120.4686)       | 158.0[101.0-253.5] | 0.003822       |
| <b>FAC</b>     | 2.636(0.6741999)     | 3.000[2.000-3.000] | 2.727(0.7862454)      | 3.000[2.000-3.000] | 1              |

**Tabella 3. Analisi degli outcomes clinici prima e dopo il trattamento con GTI in pazienti in fase subacuta.** BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10 Meter Walking Test; 6MWT: 6 Minutes Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category; BI: Barthel Index. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD) e come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. Per il confronto infragruppo è stato utilizzato il Wilcoxon-test o il t-test (\*). La soglia di significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .

| <b>Outcome</b> | <b>m(SD)</b>       | <b>Min-Max</b>     | <b>M[Q1-Q3]</b>            |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>BBS</b>     | 3,636(2,460599)    | 0,000-7,000        | 3,000[2,000-6,000]         |
| <b>TUG</b>     | -10,64(12,1101)    | (-39,00)-(-1,00)   | -6,00[(-11,00)-(-3,00)]    |
| <b>10MWT</b>   | -7,455(9,953528)   | (-26,000)-(-0,000) | -2,000[(-13,000)-(-1,000)] |
| <b>6MWT</b>    | 52,18(47,30289)    | 15,50-66,00        | 40,00[12,00-167,00]        |
| <b>FAC</b>     | 0,09091(0,3015113) | 0,00000-1,00000    | 0,00000[0,00000-0,00000]   |
| <b>BI</b>      | 1,818(2,522625)    | 0,000-5,000        | 0,000[0,000-5,000]         |

**Tabella 4. Analisi dei miglioramenti dopo trattamento con GTI nei pazienti in fase subacuta.** BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10 Meters Walking Test; 6MWT: 6 Minutes Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category; BI: Barthel Index. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD), come valore minimo e massimo (Min-Max), come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. La tabella riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati sulla differenza tra il pre e il post trattamento.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Berg Balance Scale” sono stati confrontati. Il t-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Timed Up and Go” sono stati confrontati. Il t-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “10 Meters Walking Test” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “6 Minutes Walking Test” sono

stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “FAC” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza non è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Barthel Index” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza non è statisticamente significativa.

### 5.3 Analisi descrittiva e inferenziale degli outcomes clinici nei pazienti trattati con GT1 in fase cronica

Per lo studio sono stati inclusi 19 pazienti di età media di anni 57,63 (età minima 34, età massima 81) e di una media di 19,36 mesi trascorsi dall’evento ictale (minimo distanza dall’evento 6.47, massima distanza dall’evento 105). Il gruppo è composto da 14 maschi e 5 femmine, 17 con diagnosi di ictus ischemico e 2 con diagnosi di ictus emorragico, 10 con lesione a livello dell’emisfero destro e 9 con lesione a livello dell’emisfero sinistro. La Tabella 5 riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati a inizio e a fine trattamento. Come riportato in Tabella 6 le medie statistiche delle differenze tra pre e post trattamento indicano che ci sono stati miglioramenti per ogni scala presa in considerazione.

| Outcome      | PRE<br>m(SD)    | M [Q1-Q3]          | POST<br>m(SD)   | M[Q1-Q3]           | P-value   |
|--------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------|
| <b>BBS</b>   | 37.47(16.44644) | 40.00[23.00-51.00] | 40.00(15.30432) | 42.00[26.00-54.00] | 0.0009772 |
| <b>TUG</b>   | 37.00(28.39601) | 28.0[17.0-45.5]    | 30.53(23.21486) | 24.00[14.00-36.50] | 0.0001367 |
| <b>10MWT</b> | 40.00(33.22315) | 29.00[18.00-50.50] | 31.47(28.34778) | 22.00[12.50-39.00] | 0.001158  |
| <b>6MWT</b>  | 141.0(97.35331) | 115.0[70.0-197.0]  | 179.9(120.6577) | 130.0[98.5-245.0]  | 0.0001428 |
| <b>FAC</b>   | 3.368(1.06513)  | 3.000[3.000-4.000] | 3.632(1.211543) | 3.000[3.000-5.000] | 0.03689   |
| <b>BI</b>    | 31.32(9.255945) | 30.00[25.00-40.00] | 32.11(9.474496) | 30.00[25.00-40.00] | 0.1868*   |

**Tabella 5. Analisi outcomes clinici prima e dopo il trattamento con GT1 in pazienti in fase cronica.** BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10 Meter Walking Test; 6MWT: 6 Minutes Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category; BI: Barthel Index. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD) e come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. Per il confronto infragruppo è stato utilizzato il Wilcoxon-test o il t-test (\*). La soglia di significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .



| <b>Outcome</b> | <b>m(SD)</b>      | <b>Min-Max</b>     | <b>M[Q1-Q3]</b>            |
|----------------|-------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>BBS</b>     | 2,526(2,715561)   | 0,000-11,000       | 2,000[0,500-3,000]         |
| <b>TUG</b>     | -6,474(7,523064)  | (-27,000)-(-1,000) | -3,000[(-9,000)-(-2,000)]  |
| <b>10MWT</b>   | -8,526(9,708922)  | (-33,000)-(-7,000) | -5,000[(-13,500)-(-3,000)] |
| <b>6MWT</b>    | 38,58(44,96106)   | 3,00-149,00        | 27,00[8,00-38,00]          |
| <b>FAC</b>     | 0,2632(0,4524139) | 0,0000-1,0000      | 0,0000[0,0000-0,5000]      |
| <b>BI</b>      | 0,7895(2,507299)  | 0,0000-10,0000     | 0,000[0,0000-0,0000]       |

*Tabella 6. Analisi dei miglioramenti dopo trattamento con GT1 in pazienti in fase cronica. BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10 Meters Walking Test; 6MWT: 6 Minutes Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category; BI: Barthel Index. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD), come valore minimo e massimo (Min-Max), come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. La tabella riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati sulla differenza tra il pre e il post trattamento.*

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Berg Balance Scale” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Timed Up and Go” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “10 Meters Walking Test” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “6 Minutes Walking Test” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

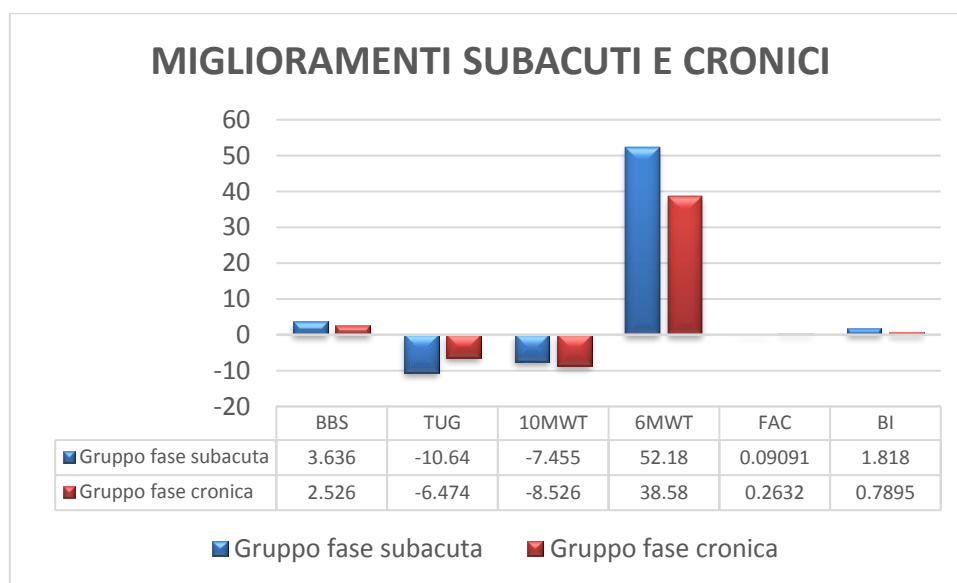
I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “FAC” sono stati confrontati. Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.

I punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Barthel Index” sono stati confrontati. Il t-test mostra che tale differenza non è statisticamente significativa.

Nella Tabella 7 sono state rappresentate e messe a confronto le medie della variazione di ogni scala del gruppo fase subacuta e del gruppo fase cronica. Non si sono trovate differenze significative tra i miglioramenti dei due gruppi (Grafico 4).

| Outcome      | Gruppo fase subacuta<br>m(SD) | Gruppo fase cronica<br>m(SD) | P-value |
|--------------|-------------------------------|------------------------------|---------|
| <b>BBS</b>   | 3,636(2,460599)               | 2,526(2,715561)              | 0,1813  |
| <b>TUG</b>   | -10,64(12,1101)               | -6,474(7,523064)             | 0,2784  |
| <b>10MWT</b> | -7,455(9,953528)              | -8,526(9,708922)             | 0,3532  |
| <b>6MWT</b>  | 52,18(47,30289)               | 38,58(44,96106)              | 0,1682  |
| <b>FAC</b>   | 0,09091(0,3015113)            | 0,2632(0,4524139)            | 0,2773  |
| <b>BI</b>    | 1,818(2,522625)               | 0,7895(2,507299)             | 0,1296  |

**Tabella 7. Analisi del confronto dei miglioramenti dei pazienti subacuti e cronici trattati con GTI.** I dati sono stati riportati come media e deviazione standard della variazione tra pre e post trattamento: m(SD) per il gruppo in fase subacuta e cronica. In verde viene rappresentato il gruppo in cui si è rilevato una media della variazione maggiore. Per il confronto tra le due medie della variazione è stato utilizzato il Wilcoxon-test. La soglia di significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .



**Grafico 4.** Confronto tra i miglioramenti dei pazienti in fase subacuta e in fase cronica

#### 5.4 Analisi descrittiva e inferenziale dei pazienti trattati con VR

Per lo studio sono stati arruolati 19 pazienti, che rientravano nei criteri di inclusione ed esclusione. L'età media è di 58 anni (età minima 38, età massima 90). Il gruppo è composto da 15 maschi e 4 femmine, 13 con diagnosi di ictus ischemico e 6 con diagnosi

di ictus emorragico. Il lato lesionato è distribuito omogeneamente, 10 nell'emisfero destro e 9 nell'emisfero sinistro. La distanza media dall'evento ictale è di 8,645 mesi (distanza minima 1,2, distanza massima 23,3). Dei 19 pazienti, 8 si trovavano in fase subacuta e 11 in fase cronica. La Tabella 8 riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati a inizio e a fine trattamento. Come riportano in Tabella 9 le medie statistiche delle differenze tra pre e post trattamento indicano che ci sono stati miglioramenti per ogni scala presa in considerazione.

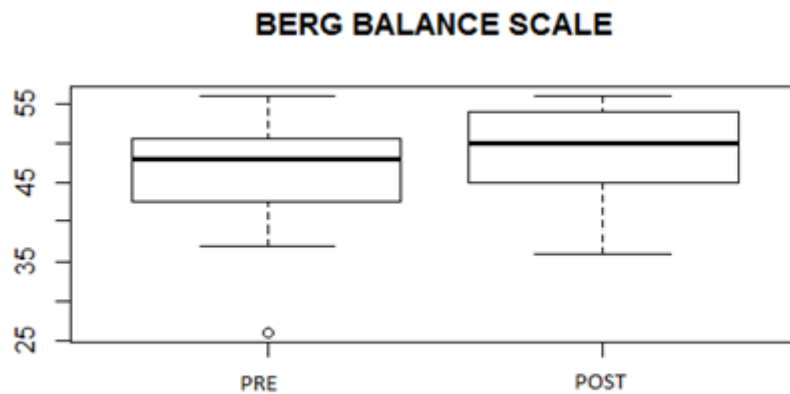
| <b>Outcome</b> | <b>PRE<br/>m(SD)</b> | <b>M [Q1-Q3]</b>   | <b>POST<br/>m(SD)</b> | <b>M[Q1-Q3]</b>    | <b>P-value</b> |
|----------------|----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| <b>BBS</b>     | 46,00(7,310571)      | 48,00[42,50-50,50] | 48,74(5,83897)        | 50,00[45,00-54,00] | 0,00132*       |
| <b>10MWT</b>   | 29,27(23,75167)      | 20,40[15,40-40,90] | 25,86(19,55784)       | 17,30[11,90-36,50] | 0,001778       |
| <b>FAC</b>     | 3,526(0,841191)      | 4,000[3,000-4,000] | 3,842(0,8342101)      | 4,000[3,000-4,000] | 0,01966        |

**Tabella 8. Analisi outcomes clinici prima e dopo il trattamento con VR.** BBS: Berg Balance Scale; 10MWT:10 Meters Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD) e come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. Per il confronto infragruppo è stato utilizzato il Wilcoxon-test e la soglia di significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .

| <b>Outcome</b> | <b>m(SD)</b>      | <b>Min-Max</b>    | <b>M[Q1-Q3]</b>          |
|----------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| <b>BBS</b>     | 2,737(3,14187)    | 2,000-10,000      | 2,000[0,5000-3,500]      |
| <b>10MWT</b>   | -3,416(5,924925)  | (-25,000)-(0,700) | -2,000[(-3,050)-(0,000)] |
| <b>FAC</b>     | 0,3158(0,4775669) | 0,0000-1,0000     | 0,0000[0,0000-1,0000]    |

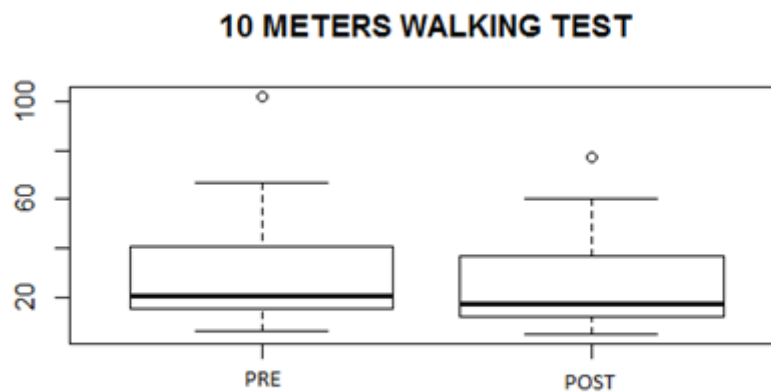
**Tabella 9. Analisi dei miglioramenti dopo trattamento con VR.** BBS: Berg Balance Scale; 10MWT:10 Meters Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD), come valore minimo e massimo (Min-Max), come mediana e primo-terzo quartile: M[Q1-Q3]. La tabella riporta per ogni variabile clinica i dati relativi agli indicatori statistici calcolati sulla differenza tra il pre e il post trattamento.

Il confronto tra i punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “Berg Balance Scale”, è rappresentato nel seguente boxplot (Grafico 5). Il t-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.



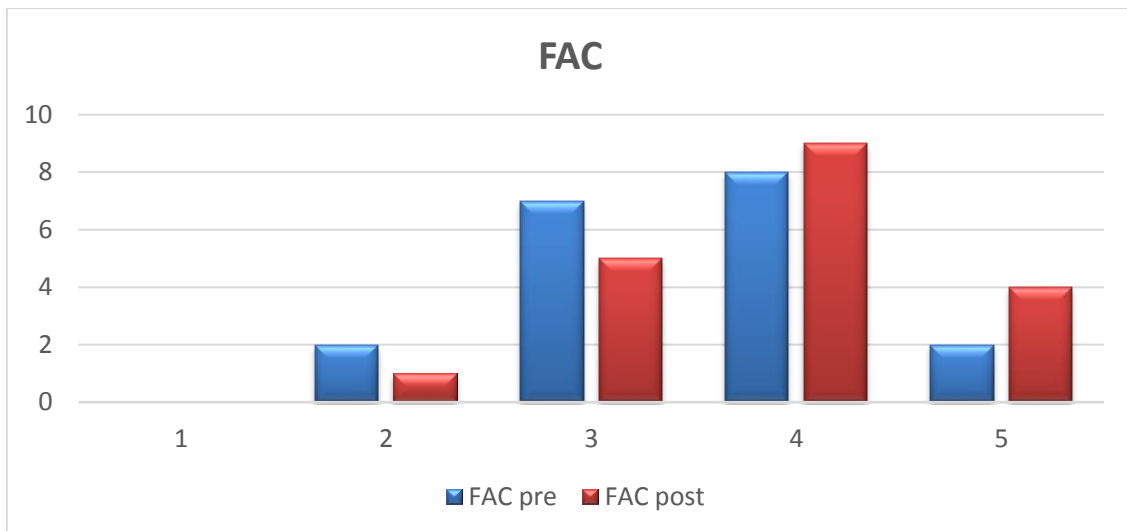
*Grafico 5. Boxplot cambiamento BBS dopo trattamento con VR*

Il confronto tra i punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “10 Meters Walking Test”, è rappresentato nel seguente boxplot (Grafico 6). Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa



*Grafico 6. Boxplot cambiamento 10MWT dopo trattamento con VR*

Il confronto tra i punteggi raccolti nella valutazione iniziale prima del trattamento (PRE) e quelli raccolti nella valutazione finale dopo il trattamento (POST) della “FAC”, è rappresentato nel seguente istogramma (Grafico 7). Il Wilcoxon-test mostra che tale differenza è statisticamente significativa.



*Grafico 7. Cambiamento FAC dopo trattamento con VR*

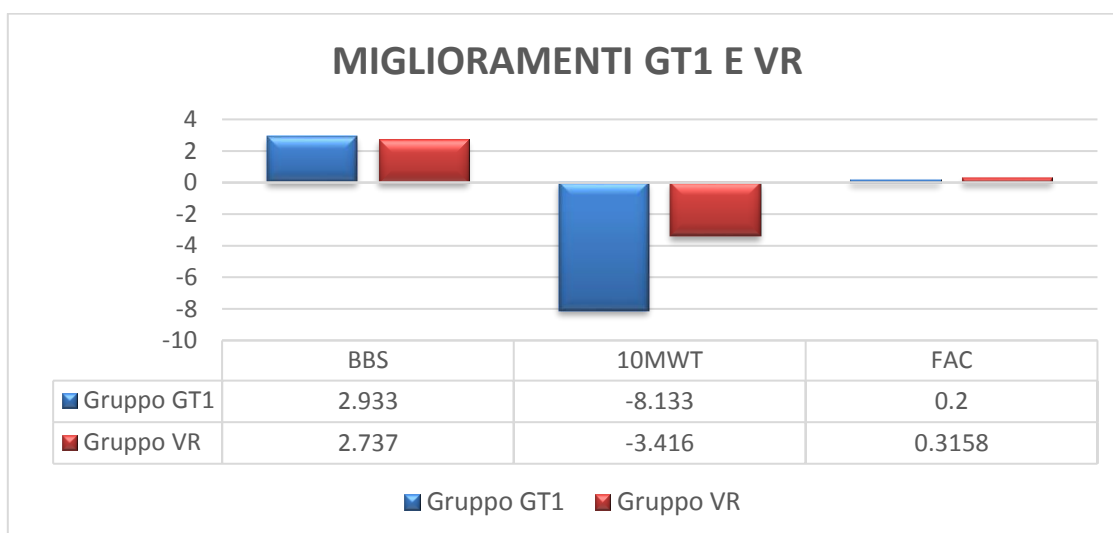
### **5.5 Analisi dei risultati del confronto tra il gruppo del GT1 e della VR**

Come analizzato nei paragrafi precedenti, nel gruppo trattato con GT1 e nel gruppo trattato con VR si sono verificati dei miglioramenti significativi per ogni outcome clinico che i due gruppi hanno in comune (BBS, 10MWT, FAC). Dal confronto dei valori iniziali nei due gruppi è risultato che essi erano confrontabili per la variabile 10MWT e FAC (10MWT  $p\text{-value}=0,1689$ ; FAC  $p\text{-value}=0,08435$ , Wilcoxon-test) e non erano confrontabile per la variabile BBS (BBS  $p\text{-value}=0,002021$ , t-test). Dal confronto tra i due gruppi a fine del trattamento si evidenzia che i due trattamenti hanno ottenuto effetto confrontabili per le variabili 10MWT e FAC in quanto non sono risultate significativamente diverse tra i due gruppi (FAC  $p\text{-value}=0,07438$ ; 10MWT  $p\text{-value}=0,6007$ , Wilcoxon-test). Per la variabili BBS si è rilevata una differenza statisticamente significativa (BBS  $p\text{-value}=0,0102$ , Wilcoxon-test). Si sono poi confrontate le differenze dei punteggi ottenuti tra le variabili iniziali e finali nei gruppi quale indice di miglioramento (Tabella10). L'analisi del confronto dei miglioramenti ha rilevato una differenza statisticamente non significativa tra i due trattamenti per quanto riguarda la BBS e la FAC, mentre è risultata significativa per il 10MWT.

| Outcome      | Gruppo GT1<br>m(SD) | Gruppo VR<br>m(SD) | P-value |
|--------------|---------------------|--------------------|---------|
| <b>BBS</b>   | 2,933(2,638355)     | 2,737(3,14187)     | 0,6617  |
| <b>10MWT</b> | -8,133(9,640909)    | -3,416(5,924925)   | 0,02916 |
| <b>FAC</b>   | 0,2(0,4068381)      | 0,3158(0,4775669)  | 0,3707  |

**Tabella 10. Analisi del confronto dei miglioramenti del trattamento con GT1 e del trattamento con VR.** BBS: Berg Balance Scale; 10MWT: 10 Meters Walking Test; FAC: Functional Ambulation Category. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard: m(SD) per il gruppo GT1 e per il gruppo VR. P indica il p-value trovato confrontando le due medie. Per il confronto tra i due gruppi è stato utilizzato il Wilcoxon-test e la soglia di significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .

In conclusione è emerso che i due trattamenti, con GT1 e con VR per il recupero della funzione deambulatoria, presentano una differenza di efficacia statisticamente significativa nella 10MWT (Grafico 8).



**Grafico 8.** Confronto tra i miglioramenti dei pazienti trattati con GT1 e dei pazienti trattati con VR

## **Capitolo 6: Discussione**

La riabilitazione post stroke come dichiarato dalla Hensilgborg Declaration on European Stroke Strategies deve essere basata il più possibile sulle evidenze. Credo che l'approccio multidisciplinare e la cultura basata sull'evidenza riguardo la riabilitazione post ictus sia essenziale per la realizzazione di adeguate decisioni cliniche. In letteratura i lavori trovati riguardanti il GT1 e la VR e la loro efficacia sono pochi e hanno dei limiti. Innanzitutto sono necessarie casistiche più numerose per valutare la reale efficacia dei vari dispositivi robotici e di realtà virtuale. Vanno inoltre individuati in maniera adeguata quali siano i pazienti e le problematiche che potrebbero giovare in maniera specifica di tali dispositivi. La diffusione di questi dispositivi è resa problematica dai costi di commercializzazione. Sarebbe inoltre utile definire indicatori condivisi e scale idonee che possano garantire un approccio multidimensionale per questi pazienti complessi, quindi elaborare delle schede che permettano una valutazione complessiva del paziente e che possano essere ampiamente diffuse per permettere una omogenea raccolta di dati, agevolando la messa a punto del piano riabilitativo. Gli studi trovati sembrano consigliare l'utilizzo di questi dispositivi per il recupero del cammino. In questo studio è stato verificato l'effetto clinico di un dispositivo robotico ad end effector e della realtà virtuale per il recupero del cammino dopo ictus. I risultati dei pazienti trattati con GT1 hanno dimostrato che ci sono stati dei miglioramenti nel confronto tra i valori iniziali e finali degli outcomes clinici. L'effetto clinico del trattamento con tale dispositivo è significativo per tutti gli outcomes. Sono stati fatti due sottogruppi, pazienti subacuti e pazienti cronici. Si è notato che nei pazienti in fase subacuta gli outcomes BBS, TUG, 10MWT, 6MWT sono migliorati in modo significativo. Gli outcomes FAC e Barthel Index migliorano ma non in modo significativo. Nei pazienti cronici sono risultate significativi tutti gli outcomes tranne la Barthel Index che è migliorata ma non in modo significativo. Sono stati confrontati i miglioramenti avvenuti nei pazienti subacuti con i miglioramenti avvenuti nei pazienti cronici e non si sono trovati differenze significative tra i due gruppi. Per quanto riguarda il trattamento con realtà virtuale si sono trovati miglioramenti significativi in tutti gli outcomes quali BBS, 10MWT, FAC. Dai risultati trovati non sono stati rilevati effetti negativi in relazione alla terapia somministrata. Quindi da ciò possiamo dedurre che le due metodiche sono sicure per i pazienti che ne fanno uso. Per quanto riguarda il GT1 si può giustificare il suo effetto positivo sulla deambulazione grazie alla sua capacità di

riproporre lo schema del passo fisiologico, con una corretta % della fase di swing e stance. Esso ha la capacità di aumentare la performance del paziente grazie allo sgravio del peso e di stimolare il pattern del passo. I miglioramenti significativi nei pazienti trattati con VR sono giustificabili dalla specificità di ogni esercizio per ogni componente del cammino e dalla tipologia di feedback che il sistema dà al paziente. Alla comparazione statistica, eseguita tra 30 pazienti trattati con GT1 e 19 pazienti trattati con VR confrontabili per età e per numero di sedute è emerso che non è presente una differenza statisticamente significativa tra i miglioramenti dei due gruppi nella BBS e nella FAC. Risulta però significativa la differenza nella 10MWT a favore del GT1. Ciò può essere giustificato dal fatto che il GT1 allena la funzione vera e propria del cammino stimolando la ritmicità e l'automatismo del passo; la funzione del cammino è particolare essendo semiautomatica. Il trattamento con VR può essere meno efficace perché non è orientato al cammino nel suo insieme bensì al miglioramento delle fasi che lo compongono. Infatti date le dimensioni del raggio del campo magnetico dell'antenna, non è possibile riabilitare il cammino come funzione nel suo insieme, ma solo nelle sue componenti (il paziente durante il trattamento non cammina ma resta fermo sul posto). Per poter intervenire in maniera più esaustiva sul cammino sarebbe opportuno aumentare il raggio del campo magnetico o posizionare più antenne. Il risultato può comunque essere stato influenzato dalla dimensione del campione, essendo il gruppo di VR composto da meno pazienti. Potrebbe essere quindi che la VR porti ad un miglioramento maggiore o comunque equiparabile anche nella 10MWT rispetto al GT1. Le due modalità di trattamento hanno degli effetti simili dal punto di vista statistico sul miglioramento del cammino. Il limite dello studio a questo proposito sono le poche scale di valutazione in comune tra i due tipi di trattamento. Tali risultati significativi confermano dunque le evidenze provenienti dagli studi sull'efficacia del trattamento con dispositivo robotico ad end-effector e con VR. Servono comunque ulteriori studi randomizzati su entrambe le metodiche con campioni più ampi essendo che in letteratura sono limitati. Limite di questo studio è dato dal fatto che il trattamento con VR e con GT1 è affiancato da quello di fisioterapia convenzionale, pertanto non è possibile distinguere nettamente quanto i miglioramenti siano dovuti ad uno o all'altro trattamento. Sarebbe quindi opportuno svolgere uno studio sull'efficacia del GT1 rispetto a un gruppo controllo trattato con la sola fisioterapia tradizionale. Lo stesso vale per la Realtà virtuale.



## **Conclusione**

Dai risultati di questo studio si evince che il dispositivo robotico ad end-effector e il sistema di riabilitazione tramite realtà virtuale (VRRS) per il recupero della funzione deambulatoria dopo ictus, hanno portato a dei miglioramenti significativi in vari domini relativi alla funzione deambulatoria, dopo tre settimane di trattamento associato alla fisioterapia convenzionale. Lo studio ha quindi confermato il potenziale impatto significativo dell'uso di dispositivi robotici e virtuali in ambiente clinico per migliorare la funzione deambulatoria dopo ictus, sfruttando i principi alla base del principio di apprendimento quali *task specific training*, *high-dose intensive training*, *repetitive practise of specific functional tasks*, *augmented feedback*. Per quanto riguarda il GT1 si sono riscontrati miglioramenti su BBS, TUG, 10MWT, 6MWT, FAC e BI. Si sono inoltre notati effetti positivi sia nei pazienti in fase subacuta che in pazienti in fase cronica. Per quanto riguarda la VR si sono riscontrati miglioramenti significativi nella BBS, 10MWT, e nella FAC. Il GT1 sembra avere un effetto statisticamente maggiore rispetto alla VR sulla velocità del passo (10MWT). Si può concludere affermando che questi due metodi sono degli ottimi strumenti in più a disposizione del fisioterapista per il recupero e il miglioramento della funzione deambulatoria dopo ictus.

## Bibliografia

- [1] Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., Caplan L.R., Connors J.J., Culebras A., Elkind M.S., George M.G., Hamdan A.D., Higashida R.T., Hoh B.L., Janis L.S., Kase C.S., Kleindorfer D.O., Lee J.M., Moseley M.E., Peterson E.D., Turan T.N., Valderrama A.L., Vinters H.V.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology IV and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. (2013), “*An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*”, *Stroke*, Vol 44, n°7, pag 2064-2089
- [2] Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD) (2012), *Linee Guida Italiane sulla prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale – 7° Edizione*, Disponibile on-line all'indirizzo: <http://www.siapav.it/pdf/SPREAD%202012.pdf>
- [3] National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (2016), “*What is a Stroke?*”, Disponibile on-line all'indirizzo <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/stroke>
- [4] National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (2016), “*Types of Stroke*”, Disponibile on-line all'indirizzo <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/stroke/types>
- [5] Angelini C, Battistin L (2014), “*Neurologia Clinica*”, Società Editrice Esculapio, Bologna
- [6] Saver JL (2006), “*Time is brain—quantified*”, *Stroke*, Vol 37, n°1, pag 263-266
- [7] Sacco S., Stracci F., Cerone D., Ricci S., and Carolei A. (2011), “*Epidemiology of stroke in Italy*”, *International Journal of Stroke*, Vol 6, June 2011, pagg. 219-227
- [8] Mikolajewska E (2013), “*The value of the NDT-Bobath method in post-stroke gait training*”, *Advances in clinical and experimental medicine*, Vol 22, n°2, pag 261-272

- [9] Pennycott A, Wyss D, Vallery H, Klamroth-Marganska V, Riener R (2012), *“Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review”*, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, Vol 9, pag 65
- [10] Krakauer J.W. (2006), *“Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation”*, Current Opinion in Neurology, Vol 19, n°1, pag 84-90
- [11] Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, Kwakkel G (2014), *“What Is the Evidence for Physical Therapy Poststroke? A Systematic Review and Meta-Analysis”*, PLoS One, Vol 9, n°2:e87987
- [12] Pekna M, Pekny M, Nilsson M. (2012), *“Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation”*, Stroke, Vol 43, n°10, pag 2819-2828
- [13] Sharma N, Classen J, Cohen LG. (2013), *“Neural plasticity and its contribution to functional recovery”*, Handbook of clinical neurology, n°110, pag 3-12
- [14] Yukihiro H. (2015), *“Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients”*, Journal Nippon Medical School, Vol 82, n° 1, pp 4-13
- [15] Arya K.N., Pandian S., Verma R., Garg R.K. (2011), *“Movement therapy induced neural reorganization and motor recovery in stroke : A review“*, Journal of Bodywork and Movement Therapies, Vol 15, n°4, pag 528-537
- [16] Nudo RJ (2011), *“Neural bases of recovery after brain injury”*, Journal of communication disorders, Vol 44, n° 5, pag 515-520
- [17] Pomeroy V., Aglioti S.M., Mark V.W, McFarland D., Stinear C., Wolf S.L., Corbetta M., Fitzpatrick S.M. (2011), *“Neurological Principles and Rehabilitation of Action Disorders : Rehabilitation Interventions”*, Neurorehabilitation and Neural Repair, Vol 25, n°5 Suppl, pag 33S-43S
- [18] Schaechter JD, Moore CI, Connell BD, Rosen BR, Dijkhuizen RM (2006), *“Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients”*, Brain: a journal of neurology, Vol 127, n°10, pag 2722-2733
- [19] Kiper P., Agostini M., Lunge-Moreno C., Tonin P., Turolla A. (2014), *“Reinforced feedback in virtual environment for rehabilitation of upper extremity dysfunction after*

*stroke : preliminary data from a randomized controlled trial*”, BioMed Research International, doi: 10.1155/2014/752128

[20] Pennycott A, Wyss D, Vallery H, Klamroth-Marganska V, Riener R (2012), “*Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review*”, Journal of Neuroengineering and Rehabilitation, 9:65

[21] Kitago T., Krakauer J.W. (2013), “*Motor learning principles for neurorehabilitation*”, Handbook of Clinical Neurology, Vol 110, pag 93-103

[22] Bowden M.G., Woodbury M.L., Duncan P.W. (2013), “*Promoting neuroplasticity and recovery after stroke : future directions for rehabilitation clinical trials*”, Current Opinion in Neurology, Vol 26, n°1, pag 37-42

[23] Mikołajewska E (2013), “*Associations between results of post-stroke NDT-Bobath rehabilitation in gait parameters, ADL and hand functions*”, Advances in Clinical Experimental Medicine, Vol22, n°5, pag 731-738

[24] Poli P, Morone G, Rosati G, Masiero S. (2013), “*Robotic technologies and rehabilitation: new tools for stroke patients' therapy*”, BioMed Research International, 2013:153872

[25] Davies PM (2004), “*Passo dopo passo. Il trattamento integrato dei pazienti con emiplegia*”, Springer, Milano

[26] Barosio E. C, Colombo R, Ciocca M. E, Pistarini C. (2011), “*La riabilitazione neuromotoria assistita da robot: revisione sistematica della letteratura*”, MR giornale italiano di medicina riabilitativa, Vol 25, n°1, pag 34-44

[27] Hesse S. (2006), “*Gait training after stroke: a critical reprisal*”, Annales de réadaptation et de médecine physique, Vol 49, n°8, pag 621-624

[28] Cho KH, Lee JY, Lee KJ, Kang EK (2014), “*Factors Related to Gait Function in Post-stroke Patients*”, Journal of physical therapy science, Vol 26, n°12, pag 1941-1944

[29] Geroïn C, Mazzoleni S, Smania N, Gandolfi M, Bonaiuti D, Gasperini G, Sale P, Munari D, Waldner A, Spidalieri R, Bovolenta F, Picelli A, Posteraro F, Molteni F, Franceschini M; Italian Robotic Neurorehabilitation Research Group. (2013), “*Systematic review of outcome measures of walking training using electromechanical*

*and robotic devices in patients with stroke*”, Journal of Rehabilitation Medicine, Vol 45, n°10, pag 987-996

[30] Lee KB, Lim SH, Kim YD, Yang BI, Kim KH, Lee KS, Kim EJ, Hwang BY (2016), *“The contributions of balance to gait capacity and motor function in chronic stroke”*, Journal of physical therapy science, Vol 28, n°6, pag 1686-1690

[31] Teixeira-Leite H, Manhães AC (2012), *“Association between functional alterations of senescence and senility and disorders of gait and balance”*, Clinics, Vol 67, n°7, pag 719-729

[32] Simonsen EB. (2014), *“Contributions to the understanding of gait control”*, Danish Medical Journal, Vol 61, n°4

[33] Belda-Lois JM, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, Moreno JC, Pons JL, Farina D, Iosa M, Molinari M, Tamburella F, Ramos A, Caria A, Solis-Escalante T, Brunner C, Rea M. (2011), *“Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach”*, Journal of Neuroengineering and Rehabilitation

[34] Lucareli PR, Greve JM. (2006), *“Alteration of the load-response mechanism of the knee joint during hemiparetic gait following stroke analyzed by 3-dimensional kinematic”*, Clinics, Vol 61, n°4, pag 295-300

[35] Duncan P W, Badke M B (1989), *“La riabilitazione del paziente con ictus: il recupero del controllo motorio”*, Athena Editrice, Roma

[36] Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, Wheatley-Smith L, Scheper M, Buurke JH, Halfens J, Geurts AC, Kwakkel G. (2009), *“The effectiveness of the Bobath concept in stroke rehabilitation: what is the evidence?”*, Stroke, Vol 40, n°4, pag 89-97

[37] Kılınç M, Avcu F, Onursal O, Ayvat E, Savcun Demirci C, Aksu Yildirim S. (2016), *“The effects of Bobath-based trunk exercises on trunk control, functional capacity, balance, and gait: a pilot randomized controlled trial”*, Topics in Stroke Rehabilitation, Vol 23, n°1, pag 50-58

[38] Thaut MH, Leins AK, Rice RR, Argstatter H, Kenyon GP, McIntosh GC, Bolay HV, Fetter M. (2007), *“Rhythmic auditory stimulation improves gait more than NDT/Bobath*

*training in near-ambulatory patients early poststroke: a single-blind, randomized trial*”, Neurorehabilitation and Neural Repair, Vol 21, n°5, pag 455-459

[39] Dias D, Laíns J, Pereira A, Loureiro ML. (2007), “*Can we improve gait skills in chronic hemiplegics? A randomized control trial with gait trainer*”, Europa Medicophysica, Vol 43, n°4, pag 499-504

[40] Ribeiro T, Britto H, Oliveira D, Silva E, Galvão E, Lindquist A. (2013), “*Effects of treadmill training with partial body weight support and the proprioceptive neuromuscular facilitation method on hemiparetic gait: a randomized controlled study*”, European Journal of Physical Rehabilitation Medicine, Vol 49, n°4, pag 451-461

[41] Ribeiro TS, De Sousa, Silva EM, Sousa Silva WH, De Alencar Caldas VV, Silva DL, Costa Cavalcanti FA, Lindquist AR. (2014), “*Effects of a training program based on the proprioceptive neuromuscular facilitation method on post-stroke motor recovery: a preliminary study*”, Journal of bodywork and movement therapies, Vol 18, n°4, pag 526,532

[42] Kim K, Lee DK, Jung SI.(2015), “*Effect of coordination movement using the PNF pattern underwater on the balance and gait of stroke patients*”, Journal of Physical Therapy Science, Vol 27, n°12, pag 3699-3701

[43] Kim EK, Lee DK, Kim YM. (2015), “*Effects of aquatic PNF lower extremity patterns on balance and ADL of stroke patients*”, Journal of Physical Therapy Science, Vol 27, n°1, pag 213-215

[44] Morreale M, Marchione P, Pili A, Lauta A, Castiglia SF, Spallone A, Pierelli F, Giacomini P. (2016), “*Early versus delayed rehabilitation treatment in hemiplegic patients with ischemic stroke: proprioceptive or cognitive approach?*”, European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, Vol 52, n°1, pag 81-89

[45] Dean CM, Richards CL, Malouin F. (2000), “*Task-related circuit training improves performance of locomotor tasks in chronic stroke: a randomized, controlled pilot trial*”, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Vol 81, n°4, pag 409-417

[46] Langhammer B, Stanghelle JK. (2011), “*Can physiotherapy after stroke based on the Bobath concept result in improved quality of movement compared to the motor relearning programme*”, Physiotherapy Research International , Vol 16, n°2, pag 69-80

- [47] Nilsson L, Carlsson J, Danielsson A, Fugl-Meyer A, Hellström K, Kristensen L, Sjölund B, Sunnerhagen KS, Grimby G. (2001), “*Walking training of patients with hemiparesis at an early stage after stroke: a comparison of walking training on a treadmill with body weight support and walking training on the ground*”, *Clinical Rehabilitation*, Vol 15, n°5, pag515-527
- [48] Chan DY, Chan CC, Au DK. (2006), “*Motor relearning programme for stroke patients: a randomized controlled trial*”, *Clinical Rehabilitation*, Vol 20, n°3, pag 191-200
- [49] Chanubol R, Wongphaet P, Chavanich N, Werner C, Hesse S, Bardeleben A, Merholz J. (2012), “*A randomized controlled trial of Cognitive Sensory Motor Training Therapy on the recovery of arm function in acute stroke patients*”, *Clinical Rehabilitation*, Vol 26, n°12, pag 1096-1104
- [50] Maggioni S, Melendez-Calderon A, van Asseldonk E, Klamroth-Marganska V, Lünenburger L, Riener R, van der Kooij H. (2016), “*Robot-aided assessment of lower extremity functions: a review*”, *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, Vol 13
- [51] Werner C, Von Frankenberg S, Treig T, Konrad M, Hesse S. (2002), “*Treadmill training with partial body weight support and an electromechanical gait trainer for restoration of gait in subacute stroke patients: a randomized crossover study*”, Vol 33, n°12, pag 2895-2901
- [52] Barbeau H., Visintin M. (2003), “*Optimal Outcomes Obtained With Body-Weight Support Combined With Treadmill Training in Stroke Subjects*”, *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*, Vol 84
- [53] Hesse S, Konrad M., Uhlenbrock D. (1999), “*Treadmill walking with partial body weight support versus floor walking in hemiparet subjects*”, *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*, Vol 80, n°4, pag 421-427
- [54] Iosa M, Morone G, Bragoni M, De Angelis D, Venturiero V, Coiro P, Pratesi L, Paolucci S. (2011), “*Driving electromechanically assisted Gait Trainer for people with stroke*”, *Journal of rehabilitation research and development*, Vol 48, n°2, pag 135-146

- [55] Yen CL, Wang RY, Liao KK, Huang CC, Yang YR. (2008), "*Gait training induced change in corticomotor excitability in patients with chronic stroke*", *Neurorehabilitation and Neural Repair*, Vol 22, n°1, pag 22-30
- [56] Høyer E, Jahnsen R, Stanghelle JK, Strand LI. (2012), "*Body weight supported treadmill training versus traditional training in patients dependent on walking assistance after stroke: a randomized controlled trial*", *Disability and Rehabilitation*, Vol 34, n°3, pag 210-219
- [57] Mehrholz J, Pohl M, Elsner B. (2014), "*Treadmill training and body weight support for walking after stroke*", *Cochrane Database System Review*, Vol 23, n°1
- [58] Peurala S.H., Tarkka I.M., Pitkänen K., Sivenius J. (2005), "*The effectiveness of body weight-support gait training and floor walking in patients with chronic stroke*", *Arch.Phys. Med. Rehabil*
- [59] Hesse S, Schmidt H, Werner C. (2006), "*Machines to support motor rehabilitation after stroke: 10 years of experience in Berlin*", *Journal of Rehabilitation Research and Development*, Vol 43, n°5, pag 671-678
- [60] Hesse S, Mehrholz J, Werner C (2008), "*Robot-assisted upper and lower limb rehabilitation after stroke: walking and arm/hand function*", *Deutsches Arzteblatt International*, Vol 105, n°18, pag 330-336
- [61] Bragoni M, Morone G, Pratesi P, Coiro P, De Angelis D, Venturiero V, Paolucci S. (2008), "*Effetto dell'utilizzo del gait trainer sugli outcome riabilitativi nei pazienti con stroke in fase subacuta*", *Europa Medicophysica*, Vol 44
- [62] Dias D, Laíns J, Pereira A, Nunes R, Caldas J, Amaral C, Pires S, Costa A, Alves P, Moreira M, Garrido N, Loureiro L. (2007), "*Can we improve gait skills in chronic hemiplegics? A randomised control trial with gait trainer*", *Europa Medicophysica*, Vol 43, n°4, pag 499-504
- [63] Ng MF, Tong RK, Li LS (2008), "*A pilot study of randomized clinical controlled trial of gait training in subacute stroke patients with partial body-weight support*"



*electromechanical gait trainer and functional electrical stimulation: six-month follow-up*”, Stroke, Vol39, n°1, pag 154-160

[64] Mehrholz J, Pohl M (2012), “*Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices*”, Journal of Rehabilitation Medicine, Vol 44, n°3, pag 193-199

[65] Pohl M, Werner C, Holzgraefe M, Kroczeck G, Mehrholz J, Wingendorf I, Hoölig G, Koch R, Hesse S. (2007), “*Repetitive locomotor training and physiotherapy improve walking and basic activities of daily living after stroke: a single-blind, randomized multicentre trial (DEutsche GAngtrainerStudie, DEGAS)*”, Clinical Rehabilitation, Vol 21, n°1, pag 17-27

[66] Hesse S, Werner C, Uhlenbrock D, von Frankenberg S, Bardeleben A, Brandl-Hesse B. (2001), “*An electromechanical gait trainer for restoration of gait in hemiparetic stroke patients: preliminary results*”, Neurorehabilitation and Neural Repair , Vol 15, n°1, pag 39-50

[67] Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M. (2007), “*Electromechanical-assisted training for walking after stroke*”, Cochrane Database of Systematic Reviews, Vol 14, n°4. 2007

[68] Chang WH, Kim YH. (2013), “*Robot-assisted Therapy in Stroke Rehabilitation*”, Journal of Stroke, Vol 15, n°3, pag 174-181

[69] Taveggia G, Borboni A, Mulé C, Villafañe JH, Negrini S. (2016), “*Conflicting results of robot-assisted versus usual gait training during postacute rehabilitation of stroke patients: a randomized clinical trial*”, International Journal of Rehabilitation Research, Vol 39, n°1, pag 29-35

[70] Schwartz I, Sajin A, Fisher I, Neeb M, Shochina M, Katz-Leurer M, Meiner Z (2009), “*The effectiveness of locomotor therapy using robotic-assisted gait training in subacute stroke patients: a randomized controlled trial*”, PM & R: the journal of injury, function and rehabilitation, Vol 1, n°6, pag 516-523

- [71] Van Nunen MP, Gerrits KH, Konijnenbelt M, Janssen TW, de Haan A. (2015), *“Recovery of walking ability using a robotic device in subacute stroke patients: a randomized controlled study”*, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, Vol 10, n°2, pag 141-148
- [72] Hesse S, Tomelleri C, Bardeleben A, Werner C, Waldner A. (2012), *“Robot-assisted practice of gait and stair climbing in nonambulatory stroke patients”*, Journal of Rehabilitation Research and Development, Vol 49, n°4, pag 613-622
- [73] Mehrholz J, Elsner B, Werner C, Kugler J, Pohl M. (2013), *“Electromechanical-assisted training for walking after stroke”*, Cochrane Database Systematic Review, Vol 25, n°7
- [74] Gibbons EM, Thomson AN, De Noronha M, Joseph S. (2016), *“Are virtual reality technologies effective in improving lower limb outcomes for patients following stroke - a systematic review with meta-analysis”*, Top Stroke Rehabilitation, Vol 30, pag 1-18
- [75] Laver KE, George S, Thomas S, Deutsch JE, Crotty M. (2015), *“Virtual reality for stroke rehabilitation”*, Cochrane Database Systematic Review, Vol 12, n°2
- [76] Chieh Yin, Ya-Hsin Hsueh, Chun-Yu Yeh, Hsin-Chang Lo, Yi-Ting Lan (2016), *“A Virtual Reality-Cycling Training System for Lower Limb Balance Improvement”*, BioMed Research International
- [77] Dobkin BH, Dorsch A. (2013), *“New evidence for therapies in stroke rehabilitation”*, Current Atherosclerosis Reports, Vol 15, n°6:331
- [78] Moreira MC, de Amorim Lima AM, Ferraz KM, Benedetti Rodrigues MA. (2013), *“Use of virtual reality in gait recovery among post stroke patients--a systematic literature review”*, Disability and Rehabilitation: assistive technology, Vol 8, n°5, pag 357-362
- [79] Saposnik G, Levin M, SORCan Working Group, (2011), *“Virtual reality in stroke rehabilitation: a meta analysis and implications for clinicians”*, Stroke, Vol 42, n° 5, pag 1380-1386
- [80] Corbetta D, Imeri F, Gatti R. (2015), *“Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking speed, balance and*

*mobility after stroke: a systematic review*”, Journal of Physiotherapy, Vol 61, n°3, pag 117-124

[81] Rodrigues-Baroni JM, Nascimento LR, Ada L, Teixeira-Salmela LF. (2014), “*Walking training associated with virtual reality-based training increases walking speed of individuals with chronic stroke: systematic review with meta-analysis*”, Brazilian Journal of Physical Therapy, Vol 18, n°6, pag 502-512

[82] De Rooij IJ, Van de Port IG, Meijer JG. (2016), “*Effect of Virtual Reality Training on Balance and Gait Ability in Patients With Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis*”, Physical Therapy