

## Tesi di Laurea: “Associazione della stimolazione elettrica transcranica (t-DCS) duale alla terapia robotica dell’arto superiore in pazienti affetti da stroke cronico” (Sintesi)

**Autore: A. Cruciani**

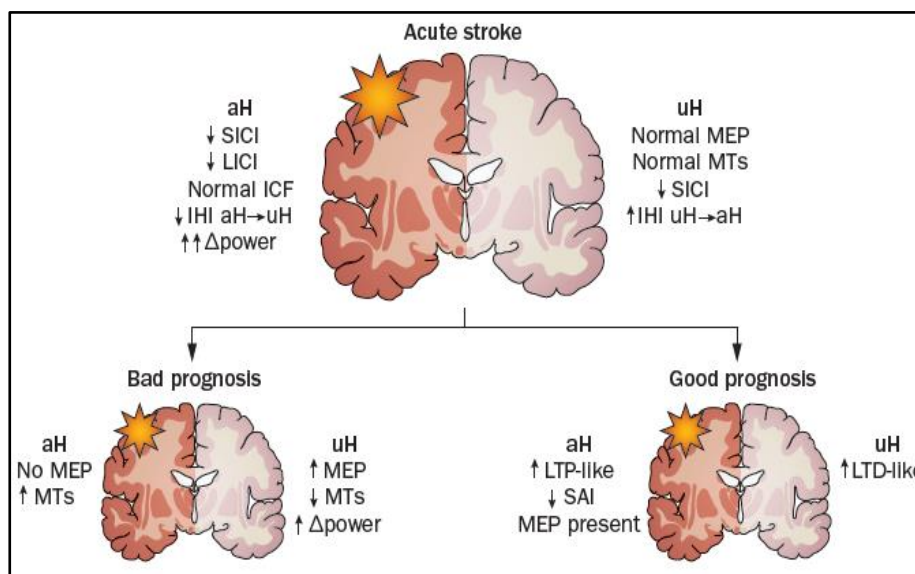
**Relatore: V. Di Lazzaro**

**Correlatore: F. Capone**

### Introduzione

Il mondo sta affrontando quella che si può definire una vera e propria epidemia di ictus. Nonostante nelle due decadi passate si sia dimostrato una diminuzione nel rate di mortalità, il peso dell’ictus, in termini di DALY (disability adjusted life years), di mortalità ictus relata e prevalenza, risulta in aumento<sup>1</sup>. Nel 2010 si è stimato come l’incidenza dell’ictus sia stata di circa 17 milioni che si vanno ad aggiungere ai 33 milioni di pazienti sopravvissuti ad un precedente ictus<sup>1</sup>. Vi sono state, inoltre, più di 5,9 milioni di morti e circa 102 milioni di eventi con abbassamento del QALY, rendendo questa malattia la seconda causa di morte e la terza causa di abbassamento del QALY nel mondo.

Nei pazienti affetti da ictus si è dimostrato come ci sia una importante riorganizzazione a livello cerebrale con numerose variazioni nell’eccitabilità e nella struttura di pathways cerebrali<sup>2</sup>. Queste modificazioni hanno una natura complessa, essendo caratterizzate non solo da una riduzione dell’eccitabilità della corteccia motoria primaria (M1) come diretta conseguenza della lesione ischemica, ma anche da modificazioni plastiche delle aree corticali circostanti o dell'emisfero controlaterale<sup>3</sup> (Fig. 1). La complessità di queste modificazioni plastiche comporta una notevole incertezza nei modelli di recupero funzionale post ictus.



**Fig. 1:** Parametri neurofisiologici prognostici nell’ictus acuto (Di Pino et al. 2014)

I modelli principali di recupero sono sostanzialmente tre: il modello vicariante; il modello della competizione interemisferica e il modello *biomodal balance recovery* in cui si vanno a combinare i due modelli precedenti introducendo il concetto di riserva funzionale.

- **Il modello vicariante:** Per “Vicariare” ci si riferisce alla condizione in cui un’area cerebrale acquisisce le funzioni primariamente deputate alla regione cerebrale affetta. Hughlings Jackson fu il primo a proporre questo modello di recupero. Le aree perilesionali aumentano la propria attività così da vicariare le funzioni della regione affetta<sup>4</sup>. In altre situazioni è l’area omologa, nell’emisfero sano, a subire questa iperattivazione così da supplire al danno della regione controlaterale.

- **Il modello della competizione interemisferica:** in questo modello si suppone che ci sia una mutua inibizione tra gli emisferi e che questi siano fisiologicamente in equilibrio. Un danno in uno dei due emisferi va a perturbare questo equilibrio, a cui consegue un aumento dell’inibizione sul lato lesso del lato sano. Il lato lesso, quindi, sarebbe doppiamente inibito, dalla lesione stessa e dalla inibizione proveniente dal lato sano<sup>5</sup>.

- **Il modello *biomodal-balance recovery*:** Questo modello propone di combinare le precedenti due teorie andando ad introdurre un nuovo parametro, la riserva funzionale. È, infatti, la riserva funzionale che agisce da ago della bilancia tra modello vicariante e modello della competizione interemisferica, dove il primo predice meglio il recupero nei pazienti con riserva funzionale scarsa e viceversa<sup>6</sup>.

Basandoci su questi modelli sono stati quindi tentate numerosi interventi volti a ridurre le modificazioni plastiche e favorire il

recupero funzionale post ictus. La t-DCS, in particolare, è in grado di modulare l’eccitabilità corticale in modo efficiente, duraturo (con effetti che iniziano durante la stimolazione stessa e che durano per qualche ora a partire dalla fine della stimolazione) e sicuro nei soggetti sani<sup>7</sup>: inoltre, è in grado di produrre cambiamenti di eccitabilità nelle due direzioni, verso un incremento e verso una sua riduzione in dipendenza del solo posizionamento degli elettrodi sullo scalpo<sup>8</sup>. Nello specifico, la t-DCS sembra indurre fenomeni di metaplasticità, ovvero di modulare, in maniera dipendente dalla propria polarità, la risposta a successivi protocolli di potenziamento sinaptico: uno studio su modelli animali ha infatti dimostrato come l’esposizione a t-DCS subito precedente a protocolli di induzione di LTP (*Long Term Potentiation*) (elettrici o magnetici), modificava in maniera sostanziale l’induzione stessa dei fenomeni di potenziamento<sup>9</sup>, probabilmente influenzando l’espressione genica neuronale e l’attività dei recettori NMDA del glutammato. Alla luce di tali risultati, appare congruo il rationale di utilizzare la t-DCS immediatamente prima o nella primissima fase di interventi volti a promuovere la plasticità sinaptica, come le tecniche di neuroriabilitazione.

### **Razionale dello studio**

Il nostro studio pilota randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco si propone di valutare l’effetto dell’associazione della tDCS duale (anodica sull’emisfero lesso e catodica su quello sano) alla terapia robotica dell’arto superiore in pazienti affetti da stroke cronico.

L’obiettivo primario è valutare se l’introduzione della tDCS combinata alla terapia robotica nei pazienti con ictus ischemico in fase cronica sia in grado di migliorare il deficit motorio e la funzionalità dell’arto superiore.

L'obiettivo secondario è valutare eventuali associazioni tra le variazioni dei punteggi nelle scale cliniche e le misure neurofisiologiche prima e dopo l'intervento riabilitativo e le eventuali differenze tra i gruppi di trattamento.

### **Materiali e Metodi**

Lo studio è stato organizzato come pilota randomizzato controllato in doppio cieco su due gruppi di pazienti sottoposti a trattamento robotico (ratio 1:1): un gruppo in cui viene applicata la tDCS bilaterale real nei 20' precedenti il trattamento robotico ed un gruppo di controllo (trattamento robotico associato alla tDCS sham).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica tra i 30 e i 15 giorni prima il trattamento (T-2), le valutazioni cliniche sono state ripetute il giorno dell'inizio del trattamento (T-1), il giorno della fine del trattamento (T0), ad un mese del trattamento (T1) e a tre mesi del trattamento (T2). Le valutazioni neurofisiologiche sono state eseguite al T-2 e successivamente ripetute al T0.

I soggetti che partecipano alla sperimentazione clinica sono pazienti con esiti di stroke cronico pervenuti presso l'ambulatorio di Neurologia del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma o presso la Fondazione Santa Lucia.

Criteria di inclusione	Criteria di esclusione
Lesione di sola natura ischemica isolata, con diagnosi confermata tramite sistemi di brain imaging (MRI, TAC)	Deformità cronica dell'arto paretico
Funzioni cognitive e di linguaggio sufficienti a seguire le istruzioni che fornisce il medico ed il terapeuta	Paralisi completa e flaccida di tutte le performance motorie di spalla e gomito
Valore della Modified Ashworth Scale < 3	Grave emianestesia (batteria per unilateral spatial neglect Pizzamiglio)
Valore di Fugl-Meyer ≥ 3 in modo che non siano completamente paralizzati	Seconda valutazione clinica pre-trattamento un incremento nella Fugl-Meyer > 2.1 punti rispetto al punteggio della prima valutazione
Firma del consenso informato a partecipare a questo studio	Controindicazioni all'esecuzione di stimolazioni magnetiche transcraniche – TMS - (pacemaker, impianti metallici ecc.)
Condizioni stabili, durante le due sedute di valutazione pre-trattamento per evitare l'Hawthorne effect	Epilessia
	Pregressi interventi neurochirurgici
	Severa osteoporosi dell'arto superiore
	Esiti di pregresse fratture
	MMSE ≥ di 24

**Tab. 1:** Criteri di inclusione ed esclusione.

Le valutazioni cliniche comprendono le seguenti scale:

- **Modified Ashworth scale:** Questa scala di valutazione risulta essere di particolare importanza nella valutazione della spasticità post-ictus. La scala comprende un punteggio da 0 (nessun incremento nel tono muscolare) a 5 (la parte affetta è rigida in flessione o in estensione). La valutazione viene quindi effettuata nei muscoli che intendiamo studiare e il punteggio di ogni muscolo studiato viene quindi sommato al precedente.
- **Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity (FMA-UE):** la scala Fugl-Meyer viene utilizzata per valutare l'impairment sensitivo-motorio in pazienti affetti da ictus. La FMA-UE, nello specifico, è utilizzata per valutare questo deficit nell'arto superiore. La valutazione è divisa in più sezioni che valutano 33 items, ad ogni item viene attribuito un punteggio da 0 a 2 per un massimo di 66 punti (in cui il paziente non ha deficit). Sono stati valutati i muscoli: abduttori spalla; flesso-estensori gomito; flesso-estensori polso; flesso-estensori dita; opponente del pollice.
- **Visual Analogue Scale (VAS):** la VAS è uno strumento semplice, ma accurato, per la valutazione del dolore. La scala consiste in una linea retta di 10 cm che parte da "nessun dolore" e arriva fino a "massimo dolore possibile", il paziente dovrà quindi fare un segno tra i due endpoint.
- **Barthel index:** L'indice o scala di Barthel, codificato alla fine degli anni cinquanta dall'infermiera inglese Barthel, ha lo scopo di stabilire il grado di indipendenza del paziente. È composto da 10 item che prevedono le comuni attività quotidiane (ADL *Activities of Daily Living*). Ad ogni item

è attribuito un punteggio (massimo 100), la somma indica il grado di autonomia del paziente nello svolgimento delle attività di vita quotidiane.

- **NIH stroke scale:** il *National Institute of Health Stroke Scale* è un indice quantitativo che ci permette di valutare in maniera sistematica i deficit neurologici derivanti da un episodio cerebrovascolare. Si compone di 15 items che vanno ad indagare coscienza, linguaggio, neglet, perdita di campo visivo, movimenti oculari, forza motoria, atassia, disartria e deficit di sensibilità. Per ogni item si va da un punteggio normale di 0 fino a un punteggio di 3 per alcuni items e di 5 per altri. La misurazione richiede circa 10 minuti per essere completata.
- **Medical Research Council (MRC):** questa scala venne sviluppata dal *Medical Research Council* nel Regno Unito ma ad oggi risulta essere quella più utilizzata, a livello mondiale, per la valutazione della forza muscolare. La scala è così articolata: un punteggio di 0 corrisponde ad una assenza di contrazione muscolare visibile; un punteggio di 1 ad una contrazione muscolare visibile associata a un movimento dell'arto limitato o assente; un punteggio di 2 corrisponde ad un movimento dell'arto, ma non contro gravità; un punteggio di 3 ad un movimento contro gravità, ma non contro resistenza; un punteggio di 4 ad un movimento almeno contro la resistenza fornita dall'esaminatore; un punteggio di 5 invece corrisponde alla forza piena. Nel nostro studio abbiamo valutato: abduttori spalla; flesso-estensori gomito; flesso-estensori polso; flesso-estensori dita; opponente pollice.

Le valutazioni neurofisiologiche comprendono le valutazioni di RMT, AMT, cMAP amplitude, SICI, SAI dell'emisfero sano quando le risposte elettrofisiologiche non possono essere evocate nel lato lesso, mentre comprendono le stesse valutazioni su ambedue gli emisferi più l'effettuazione di una iTBS su lato lesso seguita dalla registrazione di MEP, RMT e AMT bilaterali post iTBS quando le risposte possono essere evocate in entrambi gli emisferi. La valutazione è stata effettuata utilizzando uno stimolatore magnetico (Magstim e co), uno stimolatore elettrico (Digitimer) ed un coil focale di 9 mm. Per l'acquisizione dei dati è stato utilizzato il sistema *Cambridge Electronic Design (CED) Signal*. Per l'erogazione della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), secondo il protocollo iTBS, è stato utilizzato il sistema DUOMAG®. Le risposte motorie evocate venivano quindi registrate dal muscolo primo interosseo dorsale (FDI).

Una volta ritenuto idoneo il paziente è stato sottoposto alla prima valutazione (Tempo T-2). Alla fine della valutazione il paziente è stato assegnato, attraverso il sistema randomizzato casuale, ad uno dei due gruppi di studio:

- **Gruppo REAL stimulation:** Trattamento robotico con ArmeoPower® associato a tDCS REAL (anodica sull'emisfero lesso + catodica sull'emisfero sano)
- **Gruppo SHAM stimulation:** Trattamento robotico con ArmeoPower® associato a tDCS SHAM

Il dispositivo **ArmeoPower®** è un robot di tipo esoscheletrico per la rieducazione dell'arto superiore in grado di far eseguire al paziente movimenti del comparto prossimale (movimenti di spalla-gomito) e distale (movimenti del polso) dell'arto superiore. Una volta adattati i bracci del robot all'arto superiore del paziente, l'esoscheletro viene montato e settato per definire le aree di azione ed i volumi di esplorazione.



Fig. 2: ArmeoPower®

All'inizio di ogni seduta, si è provveduto al montaggio dell'esoscheletro dell'ArmeoPower® secondo i settaggi salvati per ogni paziente, operazione che richiede circa 10 minuti. A robot montato, si è proceduto alla stimolazione t-DCS real o sham, a seconda del gruppo di appartenenza.

I pazienti del gruppo REAL stimulation venivano sottoposti, subito prima di ogni seduta di trattamento robotico, a stimolazione con tDCS real mentre i pazienti del gruppo SHAM stimulation hanno eseguito il trattamento con la piattaforma robotica con le medesime caratteristiche di intensità e durata del gruppo 1 ma preceduto dalla stimolazione tDCS SHAM.

- **La t-DCS real** prevede l'applicazione dell'anodo sulla corteccia motoria (M1) lesa e del catodo sulla corteccia motoria (M1) sana, in modo tale da eseguire contemporaneamente una soppressione dell'eccitabilità dell'emisfero sano ed una attivazione della corteccia lesionata dall'ischemia. Le cortecce motorie vengono stimulate contemporaneamente ad una intensità pari a 1 mA e per una durata massima di 20 minuti.
- **La t-DCS combinata sham** prevede l'applicazione degli elettrodi nelle medesime posizioni e per la stessa durata, ma senza che venga erogata una stimolazione elettrica.

Il trattamento riabilitativo robotico veniva iniziato immediatamente dopo il termine della stimolazione, ed il trattamento effettivo prevede una durata di 30 minuti. Il robot è in grado di alleviare il peso del braccio e assistere il paziente durante l'esecuzione motoria. Il paziente vedeva su di un monitor il target su cui deve spostare l'effettore ed esegue il movimento tramite l'assistenza attiva del robot che compensa i deficit motori del paziente. Venivano effettuati esercizi tipo game ed esercizi funzionali di training delle attività di vita quotidiane con feedback visivo, acustico, di performance. Un fisioterapista con un certificato di training specifico è sempre presente alle sedute che avvengono in rapporto 1:1 con i pazienti.

Ogni paziente ha eseguito 5 sedute settimanali per due settimane consecutive, al termine delle quali è stata eseguita la valutazione prevista al tempo T0; il paziente è stato quindi rivalutato in follow up ad 1 mese (T1) e dopo 3 mesi dalla fine del trattamento (T2).

Le variabili numeriche (età, punteggi delle scale cliniche, RMT, AMT, MEP) sono state espresse come media aritmetica  $\pm$  deviazione standard. Il livello di significatività è stato definito con una soglia pari a 0.05.

Il confronto fra i gruppi (real vs sham stimulation) sia per i parametri neurofisiologici che per le scale cliniche è stato realizzato attraverso un ANOVA (Analysis of Variance) per misure ripetute con i fattori tempo (T-2, T-1, T0, T1, T2) e soggetto (real vs sham), correggendo per l'età. Ove non diversamente specificato, il test di sfericità di Mauchly è risultato non significativo; in caso contrario è stata applicata correzione di Greenhouse-Geisser.

Le correlazioni fra i dati sono state realizzate attraverso il test di Spearman.

Per tutte le analisi statistiche è stato utilizzato il software SPSS (IBM Corp., Armonk, New York, USA, Version 24).

## **Risultati**

Sono stati reclutati 38 pazienti (21 Femmine, 17 Maschi; Età media 58 anni  $\pm$  12; Rapporto ictus emisferico Destro/Sinistro: 24/14; Mesi in media da ictus 31  $\pm$  27). 22 pazienti sono stati inseriti al gruppo REAL e 16 al gruppo SHAM; i due gruppi risultano appaiati per età, sesso e caratteristiche cliniche (NIHSS REAL/SHAM: 3,7/3,8; Fugl-Meyer REAL/SHAM: 20,4/22,9; Barthel Index REAL/SHAM: 83,7/80,1).

Il trattamento (t-DCS + riabilitazione con ArmeoPower®) ha determinato un significativo miglioramento in tutti i parametri clinici misurati ( $p < 0,001$ ).

Il confronto tra gruppi non ha documentato significative differenze tra i pazienti trattati con t-DCS REAL e quelli con t-DCS SHAM ( $p > 0,05$ ).

Lo studio dell'eccitabilità corticale è stato condotto su tutti i pazienti (a 15 pazienti lo studio è stato esteso all'emisfero affetto). Non si sono evidenziate significative modificazioni nell'eccitabilità corticale tra gruppo REAL e gruppo SHAM né prima né dopo intervento riabilitativo (t-DCS + riabilitazione con ArmeoPower®) ( $p > 0,05$ ) (Tab. 2).

Al fine di identificare eventuali fattori predittivi positivi di risposta al trattamento i pazienti del gruppo REAL sono stati divisi in Responders (aumento  $\geq$  5 punti della scala Fugl-Meyer) e Non Responders (aumento  $<$  5 punti della scala Fugl-Meyer). Non sono state evidenziate differenze significative in nessuno dei parametri clinici ed elettrofisiologici considerati ( $p > 0,05$ ).

L'ampiezza dei cMAP amplitude nell'emisfero sano è risultato nettamente più elevata nel gruppo dei Responders rispetto ai Non Responders (1321 mV vs. 725 mV) anche se tale differenza non risulta statisticamente significativa probabilmente a causa dell'elevata variabilità interindividuale ( $p = 0,161$ ) (Tab. 3).

Emisfero Affetto	REAL		SHAM		Confronto REAL/SHAM
	Pre	Post	Pre	Post	<i>p</i>
RMT	65,57 ± 31,81	62,57 ± 30,23	53,75 ± 28,67	55,62 ± 29,73	0,251
AMT	53,14 ± 26,16	51 ± 24	41,5 ± 22,62	46,75 ± 24,99	0,107
cMAP	1176 ± 827	1059 ± 748	479 ± 360	248 ± 208	0,501
SICI	0,48 ± 0,26	0,59 ± 0,27	0,73 ± 0,37	0,96 ± 0,53	0,54
SAI	0,92 ± 0,45	0,92 ± 0,43	1,14 ± 0,60	1,06 ± 0,55	0,48

Emisfero Sano	REAL		SHAM		Confronto REAL/SHAM
	Pre	Post	Pre	Post	<i>p</i>
RMT	59,68 ± 12,11	59,04 ± 14,23	51,12 ± 9,9	51,87 ± 10,75	0,625
AMT	45 ± 11,67	44,09 ± 12,45	39,25 ± 8,28	40,68 ± 7,86	0,293
cMAP	1004 ± 963	1028 ± 1084	1472 ± 1573	1338 ± 1092	0,649
SICI	0,42 ± 0,37	0,67 ± 0,67	0,63 ± 0,43	0,66 ± 0,47	0,302
SAI	0,51 ± 0,28	0,62 ± 0,35	0,69 ± 0,28	0,71 ± 0,34	0,401

**Tab. 2:** Dati neurofisiologici.

Emisfero Sano	RESPONDERS		NON RESPONDERS		Confronto RESPONDERS/NON
	Pre	Post	Pre	Post	<i>p</i>
RMT	56,9 ± 14,62	58,45 ± 14,99	61 ± 7,74	57 ± 11,95	0,91
AMT	44,54 ± 14,67	46,09 ± 14,45	44 ± 7,47	40,3 ± 9	0,361
cMAP	1321 ± 1208	1098 ± 1402	725 ± 527	1043 ± 678	0,161
SICI	0,45 ± 0,44	0,82 ± 0,88	0,42 ± 0,31	0,58 ± 0,42	0,372
SAI	0,53 ± 0,33	0,66 ± 0,36	0,52 ± 0,25	0,59 ± 0,39	0,789

Emisfero Affetto	RESPONDERS		NON RESPONDERS		Confronto RESPONDERS/NON
	Pre	Post	Pre	Post	<i>p</i>
RMT	64 ± 33	64,25 ± 33	68,5 ± 29	58 ± 24	0,99
AMT	52,25 ± 27,8	50,75 ± 26,67	52,5 ± 22,34	49 ± 20	0,95
cMAP	1594 ± 1097	1336 ± 998	876 ± 395	868 ± 378	0,64
SICI	0,69 ± 0,35	0,57 ± 0,27	0,35 ± 0,14	0,55 ± 0,23	0,43
SAI	1,14 ± 0,54	1,01 ± 0,47	0,88 ± 0,38	0,92 ± 0,39	0,28

**Tab. 3:** Dati neurofisiologici responders/non responders.

### Conclusioni

Il nostro studio dimostra come la terapia riabilitativa robotica, anche a distanza di anni, possa determinare un significativo miglioramento della performance motoria in maniera clinicamente significativa (Miglioramento  $\geq 5$  punti della scala Fugl-Meyer). Questo dato trova conferma nei risultati di altri studi<sup>10, 11</sup> dove si riportava un modesto ma sostanziale miglioramento della performance motoria in pazienti con stroke cronico sottoposti a trattamento riabilitativo robot-mediato ad alta intensità per 12 settimane.

Come riscontrato anche in recenti pubblicazioni<sup>10</sup>, il nostro studio mette in luce come trattamenti riabilitativi di breve durata (10 giorni), portino ad un beneficio clinico comparabile a quello ottenuto tramite trattamenti riabilitativi di durata notevolmente maggiore (> 12 settimane). Questo potrebbe essere un risvolto importante nel campo della pianificazione della neuroriabilitazione post ictus, aprendo così la possibilità della scelta di iter riabilitativi più brevi e meno impegnativi per il paziente.

Un altro dato clinico importante,

suggerito dal nostro lavoro, è quello dell'evidenza di miglioramento di numerose scale cliniche (Barthel, Ashworth, NIH, VAS) fondamentali nella qualità di vita del paziente. Il trattamento riabilitativo robotico, quindi, non andrebbe solamente a migliorare la performance motoria, ma porterebbe un beneficio globale al paziente che si ripercuote sull'autonomia del soggetto.

La tDCS non sembra determinare un guadagno aggiuntivo rispetto al trattamento robotico, questo dato è in accordo con le osservazioni di numerosi altri trial che giungono allo stesso risultato<sup>10, 12</sup>. Una possibile spiegazione a questa mancanza di efficacia potrebbe essere il cosiddetto "*Ceiling Effect*", per il quale già il trattamento robotico, da solo, porterebbe ad un miglioramento talmente importante della performance motoria dell'arto superiore da non poter essere implementato dall'associazione con tecniche di stimolazione transcranica non invasive.

Un ulteriore possibile spiegazione deriverebbe dal fatto che non tutti i pazienti possano giovare dalle medesime tecniche di stimolazione, queste dovrebbero essere scelte in base a differenti parametri propri di ogni soggetto<sup>6</sup>. I nostri dati si trovano in linea con questa osservazione: i pazienti del gruppo REAL con risposta clinica migliore sono quelli che, alla valutazione pre trattamento, presentavano i cMAP più elevati nell'emisfero sano, indice di una iperattivazione corticale. Questi pazienti, quindi, sarebbero i candidati ideali per protocolli di stimolazione non invasiva di tipo inibitorio (t-DCS), al contrario di quelli con cMAP ad ampiezza minore che potrebbero trarre giovamento da altri protocolli di stimolazione. Dobbiamo quindi cercare di abbandonare il concetto di "one-size-fit-all" passando ad un più preciso modello di riabilitazione "tailored" sul paziente.

Alla luce di questo sembra quindi idoneo continuare la ricerca in questo campo

andando però a implementare i successivi studi con delle ulteriori caratterizzazioni. Ulteriori parametri da poter valutare comprendono indagini Neurofisiologiche, con una possibile stratificazione sulla base dei cMAP<sup>13</sup>, indagini Neuroradiologiche, con studi fMRI per la valutazione della connettività cerebrale<sup>14</sup> o studi di RM per la valutazione della sede di lesione, e Genetiche, andando a ricercare la eventuale presenza del polimorfismo Val66Met del BDNF<sup>15</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245-54.
2. Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti. Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *Neuroimage* 2001; 14: 474-85.
3. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* 2009; 10: 861-72.
4. Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2518-27.
5. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of Interhemispheric Interactions on Motor Function in Chronic Stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400-9.
6. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 597-608.
7. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633-9.
8. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 600-4.
9. Ranieri F, Podda MV, Riccardi E, et al.



- Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *J Neurophysiol* 2019; 107: 1868-80.
10. Di Lazzaro V, Capone F, Di Pino G, et al. Combining robotic training and non-invasive brain stimulation in severe upper limb-impaired chronic stroke patients. *Front Neurosci* 2016; 10: 88.
  11. Lo AC, Guarino PD, Richards LG, et al. Robot-Assisted Therapy for Long-Term Upper-Limb Impairment after Stroke. *N Engl J Med* 2010; 362: 1772-83.
  12. Triccas LT, Burridge J, Hughes AM, Verheyden G, Desikan M, Tothwell JC. A double-blinded randomised controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation* 2015; 37, 181-91.
  13. Edwards DJ, Cortes M, Rykman-Peltz A, et al. Clinical improvement with intensive robot-assisted arm training in chronic stroke is unchanged by supplementary tDCS. *Restor Neurol Neurosci* 2019; 37: 167-80.
  14. Ovadia-Caro S, Khalil AA, Sehm B, Villringer A, Nikulin VV, Nazarova M. Predicting the response to noninvasive brain stimulation in stroke. *Front Neurol* 2019; 10: 302.
  15. Di Pino G, Pellegrino G, Capone F, et al. Val66Met BDNF Polymorphism Implies a Different Way to Recover from Stroke Rather Than a Worse Overall Recoverability. *Neurorehabilitation Neural Repair* 2016; 30: 3-8.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 25 luglio 2019

Dott. Alessandro Cruciani, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Vincenzo Di Lazzaro, Professore Ordinario di Neurologia, Direttore Scuola di Specializzazione in Neurologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Fioravante Capone, Dirigente Medico Neurologia, Campus-Biomedico, Roma

Per la corrispondenza:  
AlessandroCruciani93@hotmail.it