

GRUPPO 4

Problematiche dell'area delle menomazioni senso motorie: modalità per la valutazione ed il trattamento delle menomazioni e disabilità senso motorie e la gestione delle complicanze muscolo-scheletriche, con particolare riferimento a metodologia ed intensità del trattamento motorio, (Esercizio Ripetitivo Vs tecniche tradizionali, Robotic Aided Rehabilitation ecc.), modalità di trattamento spasticità, indicazioni alla chirurgia funzionale, scelta degli ausili ecc.;

Hanno partecipato alla lettura critica degli articoli e alla stesura del presente documento: G. Gasperini, medico; B. Zaccaria, medico; S Cavazza, Medico; M Dellapina, infermiere; C Melegari, fisioterapista; B Parenti, terapeuta occupazionale; S Premoselli, medico; M Vallasciani, medico. Hanno aderito al gruppo di lavoro e ai lavori preliminari: F Di Blasio, C. Cisari, medico; A. Furnari; G. Panisi, familiare; P. Salucci, medico.

Quesito: Quali sono le modalità più appropriate per la valutazione e il trattamento delle menomazioni e disabilità senso-motorie e la gestione delle complicanze muscolo-scheletriche?

1. INTRODUZIONE

La prima difficoltà in cui ci siamo imbattuti è stata individuare negli studi presenti in letteratura quelli che analizzavano realmente la nostra popolazione di interesse. Infatti in letteratura diversi autori contemplano differenti definizioni di GCA, includendo per esempio i paziente affetti da ictus non grave (1). E spesso le popolazioni analizzate non vengono stratificate per patologia e gravità.

Inoltre la varietà dei deficit è tale da rendere ogni paziente unico nella combinazione di gravità e natura del danno. Ciò significa che ogni individuo presenta un set peculiare di necessità. Differenti individui necessitano differenti programmi riabilitativi e lo stesso individuo può aver bisogno di diversi programmi riabilitativi a seconda della fase di recupero in cui si trova (3).

La complessità del paziente affetto da GCA ci pone quindi davanti molteplici sfide sulla scelta del trattamento riabilitativo più efficace.

Tutte queste caratteristiche rendono un approccio riabilitativo evidence-based necessario ma estremamente difficile (2).

Scopo: Sulla base delle aree grigie individuate e della prioritarizzazione delle stesse in termini di appropriatezza e interesse clinico e degli utenti, abbiamo individuato quattro aree di interesse su cui focalizzare la nostra attenzione per rispondere al quesito postoci dalla giuria.

Item:

A- Valutazione menomazioni senso-motorie

- Un'accurata valutazione delle menomazioni è di fondamentale importanza per progettare l'intervento riabilitativo e per la gestione clinica complessiva della persona con GCA

B- Metodologie di trattamento

- Metodologie di trattamento riabilitativo del paziente con GCA, per ciò che concerne quali tecniche, il timing, l'intensità e la durata del trattamento.

C- Spasticità

- Quali strumenti abbiamo per gestire la spasticità nelle GCA

D- Prevenzione complicanze secondarie

- Abbiamo focalizzato l'attenzione sulla gestione delle POA e la scelta degli ausili

Metodo: Si è proceduto alla revisione della letteratura in 2 fasi. Nella prima fase T1 le coppie di lettori hanno proceduto alla lettura in doppio di titoli ed abstract individuati nella ricerca bibliografica. Si sono esclusi i lavori che per popolazione, setting o scarsa rilevanza non rientravano nell'argomento del gruppo. Per le referenze che risultavano non chiare, si è proceduto quindi alla lettura dei full text onde escluderle o includerle per l'analisi successiva.

Nella seconda fase T2 si è proceduto alla lettura dei full text e all'analisi degli stessi attraverso le check list relative ad ogni tipo di disegno di studio.

T1 Lettura titoli e abstract:

TOTALE: 5897

ESCLUSI: 5757

ELIGIBILI: 140

RILEVANTI: 116

TOT FULL TEXT: 116

T2 Lettura full text

RECLUTATI: 116

ESCLUSI: 51

RILEVANTI/ELIGIBILI: 65

Bibliografia

1. Devine JM, Zafonte RD. Physical exercise and cognitive recovery in acquired brain injury: a review of the literature. *Physical Medicine and Rehabilitation* 2009 Jun;1(6): 560-575.
2. Teasell R et al. A systematic review of the rehabilitation of moderate to severe acquired brain injury. *Brain Injury* 2007; 21(2):107-112.
3. Turner-Stokes L, Nair A, Sedki I Disler PB, Wade DT. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.

ITEM A: Valutazione menomazioni senso-motorie (*Diagnosi e Prognosi*)

1A - Introduzione

Un'accurata valutazione delle menomazioni funzionali è di fondamentale importanza per progettare l'intervento riabilitativo e per la gestione clinica complessiva della persona con GCA. Allo stesso tempo la misurazione delle menomazioni e delle disabilità permette di rendere consapevole lo staff sanitario, il paziente e la famiglia del livello di gravità del quadro clinico iniziale che condiziona la successiva evoluzione e contribuisce a determinare gli obiettivi del processo riabilitativo.

Strumenti per la misurazione delle menomazioni motorie e sensoriali sono stati sviluppati e vengono correntemente usati in altre condizioni patologiche del sistema nervoso centrale sia a fini di inquadramento diagnostico che di progettazione del trattamento riabilitativo che di formulazione della prognosi.

Nella gestione delle persone con GCA la complessità del danno cerebrale, la concomitante compromissione dello stato di coscienza o la menomazione delle funzioni cognitive e comportamentali insieme alle lesioni e alle patologie extranervose rendono qualunque assessment particolarmente complicato e molto complesso utilizzarne i dati ai fini della formulazione della prognosi essendo estremamente complessa l'interferenza tra i molti fattori sanitari e sociali che determinano l'outcome di una GCA.

La molteplicità dei possibili quadri clinici e delle modalità di evoluzione, rende ulteriormente difficile individuare strumenti spendibili indifferentemente nella valutazione clinica delle persone che hanno subito una grave cerebrolesione. Per cui assume altrettanta importanza conoscere l'evoluzione clinica di queste persone per individuare criteri in base ai quali circoscrivere sottopopolazioni per le quali sia possibile individuare dei set standardizzati di strumenti di assessment clinico. Per quanto sia diffusa la consapevolezza della complessità del problema e delle carenze che tutt'ora esistono dal punto di vista dell'assessment delle funzioni sensoriali e motorie, i lavori disponibili continuano ad essere pochi anche se una proporzione non trascurabile è di qualità decisamente buona. Prevalgono nettamente gli studi sulle menomazioni motorie, mentre quelle sensoriali si rivolgono soprattutto al problema dell'equilibrio e dell'instabilità, in particolare per dare oggettività alle sensazioni di disequilibrio lamentate dai pazienti a fronte di una oggettività neurologica non corrispondente.

Più spesso le menomazioni motorie e sensitive vengono utilizzate come indicatori nell'ambito di studi sull'efficacia dei trattamenti anziché essere l'oggetto primario della validazione di strumenti di assessment o della costruzione di sistemi di classificazione o di formulazione della prognosi. Da questo punto di vista costituisce un capitolo a sé la questione della valutazione oggettiva della spasticità che è la base su cui strutturare ogni studio e considerazione riguardo alla efficacia delle diverse possibilità di trattamento sistemico o locale della spasticità stessa e dei danni secondari da essa determinati.

E' pertanto evidente l'importanza di consolidare le migliori evidenze disponibili riguardo da un lato agli strumenti di assessment clinico e strumentale delle funzioni motorie e di senso utilizzabili in maniera appropriata nella valutazione delle persone con GCA, dall'altro alla significatività delle informazioni così raccolte per la progettazione e la conduzione delle cure riabilitative e per la formulazione del giudizio prognostico.

Nella letteratura presa in esame abbiamo trovato molte disomogeneità nella identificazione di Grave Cerebrolesione Acquisita, in quanto vengono inclusi pazienti affetti da stroke ischemico ed emorragico e lieve Trauma Cranico. (Edwards Dorothy F.,1995).

Dei 23 articoli selezionati, ne sono risultati eligibili 3.

Scopo: Cercare le evidenze presenti in letteratura sulla valutazione delle menomazioni e disabilità senso motorie del paziente con GCA in fase ospedaliera post acuta.

2A- Gli studi disponibili

Tavole sinottiche studi di coorte/caso-controllo

Studio Anno	Setting/Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Edwards, 1995	Studio di coorte. Valutare l'affidabilità e la validità della Middle Cerebral Artery Neurological Scale e Scandinavian Neurological Stroke Scale (riunite nella Unified Neurological Stroke Scale) nel predire l'esito funzionale e la mortalità.	84 suddivisi in 4 gruppi per diagnosi (ictus ischemico, emorragia intraparenchimale, emorragia sub aracnoidea, TBI), in fase acuta.	Confronto dei risultati tra i gruppi. /	Il 23% del campione totale è stato perso per il follow up, soprattutto tra i TBI, categoria nella quale i drop out hanno rappresentato il 38% del sottogruppo.	Una valutazione con la UNSS ogni 48 ore fino alla dimissione dall'unità di degenza.	Le scale sono maggiormente predittive sulla funzione e la mortalità nelle persone con ictus ischemico o emorragia intraparenchimale.. I risultati non sono affidabili per i pazienti con emorragia sub aracnoidea e con TBI.	Le conclusioni del lavoro confermano quanto era prevedibile sin dall'inizio, ovvero che strumenti pensati per la valutazione di pazienti con lesioni focali dell'encefalo non sono affidabili se applicati in condizioni che determinano per lo più danni diffusi o disseminati. Inoltre lo studio è stato condotto in una fase clinica molto precoce e si è concluso in media dopo poco più di 10 giorni dopo l'evento patologico.
Singer, 2003	Caso controllo, cross sectional.	10 TBI di cui solo 5 rientrano nei criteri della Consensus	18 sani	Nessuno	Misurazione strumentale del torque resistivo	Nei pazienti TBI all'aumentare della velocità della flessione	Lo studio dimostra che la resistenza alla flessione dorsale del

					durante la dorsiflessione del piede a velocità controllate (5 e 25 gradi al secondo). Analizzati solo i dati delle sessioni in cui la dorsiflessione non ha evocato lo stretch reflex a livello dei plantaflessori.	dorsale passiva aumenta il torque resistivo generato con meccanismi diversi dallo stretch reflex. Differenza della resistenza alla mobilizzazione a 5 gradi al secondo e a 25 gradi al secondo a 10° di Flessione Dorsale: soggetti di controllo (media) inferiore a 0,5 Newton per metro, soggetti con TBI 4.87 Nm (range 2.29–7.57 Nm)	piede, anche se velocità dipendente, non è generata solo dall'attivazione dello stretch reflex a livello dei muscoli flessori plantari. Solo 5 pz rientrano nei criteri della consensus e quindi vi sono dei limiti di trasferibilità legati anche alla incompleta definizione della fase clinica in cui i pazienti sono stati studiati
Basford 2003	Ricerca di segni oggettivi a sostegno dei disturbi dell'equilibrio lamentati dai pazienti con esiti di TBI a confronto di soggetti sani	10 soggetti con esiti di TBI e instabilità	10 soggetti senza storia di TBI	Nessuno	Valutazione clinica e strumentale della stabilità posturale e in cammino	I pazienti TBI presentano alterazioni in tutti i test impiegati a differenza di quanto accade nei controlli. (Vedi tabelle in calce)	L'instabilità lamentata negli esiti di TBI è agevolmente oggettivabile con assessment clinici e strumentali. L'analisi statistica è priva degli intervalli di confidenza.
Brown 2007	Studio di coorte per il follow up dell'evoluzione delle menomazioni funzionali dal momento dell'ammissione in riabilitazione postacuzie e dopo un anno dalla dimissione	3463		Un anno dopo la dimissione dalla riabilitazione	Assessment clinico per accertare la presenza di un numero definito di menomazioni funzionali	Lo studio descrive in dettaglio la frequenza con cui compaiono le menomazioni cercate nel campione studiato. (Vedi tabella in calce)	Viene descritta l'evoluzione del quadro di disabilità dopo TBI pur senza tenere in pieno conto di tutti i fattori che possono contribuire a questa evoluzione. Utile a documentare il persistere di bisogni di cure e assistenza dopo la riabilitazione intensiva postacuzie.

Basford 2003, Risultati

Balance and Vestibular Data

Variable	TBI Subjects (n_10)	Control Subjects (n_10)	<i>P</i>
DHI scores	32.2±23.0	0.2±0.6	.001*
Physical domain (maximum score, 28)	10.4±5.3	0.0±0.0	<.001*
Emotional domain (maximum score, 36)	10.2±9.6	0.0±0.0	.006*
Functional domain (maximum score, 36)	11.6±10.7	0.2±0.6	<.001*
BPPV	3/10	0/10	.211†
Unilateral abnormality‡	2/10	0/10	.474†
Bilateral abnormality‡	1/10	0/10	1.0†
Caloric irrigation	8/10	0/10	<.001†
Total caloric response (peak slow phase eye velocity) (deg/s)	85.7±48.9	147.0±71.0	.02†
Unilateral weakness	7/10	0/10	.003†
Bilateral weakness	1/10	0/10	1.0†
Optokinetic testing			
Subjects with abnormal circularvection	4/10	0/10	.087†
Subjects with abnormal eye velocities	4/10	2/10	.628†
Mean composite SOT score	69.6±35.8	79.5±40.5	.02*

NOTE. Values are mean ±SD or n/n.

DHI = Dizziness Handicap Inventory

BBPV = Benign Paroxysmal Positioning Vertigo, valutata con il Dix-Hallpike Test

SOT = Sensory Organization Test

* Unpaired *t* tests.

† Fisher exact test.

‡ Unilateral weakness was defined as caloric differences $\geq 20\%$ between the 2 ears and is based on our age-matched laboratory norms.

Bilateral weakness was defined as a total of the 4 irrigations that is $\geq 30\%$.

Audiograms data (decibel Hearing Level)

Variable	TBI Subjects (n_10)	Control Subjects (n_10)	<i>P</i>
Right audiogram	26.5±25.7	12±9.6	.06
Left audiogram	22.4±17.8	15.7±15.4	.23

3D Gait Analysis (TBI vs Controls)

	displacement (m)	peak instantaneous velocity (m/s)

Whole body's AP COM	.021	<.001
Whole body's ML COM	<.0001	<.002
Whole body's Vert COM	NS	NS

Note.

COM = Center Of Mass

AP = Antero Posterior

ML = Medio Lateral

Vert = Vertical

Brown, 2007, Risultati

Normal Function	Admission	1-year
Audition	>88%	>88%
Vision	>82%	>82%
Swallowing	61.3%	94.59%,. 0.4% unable to swallow
Limb strength	41.85–44%	81.76–84.18%
Muscle tone	80.58–81.89%	90.87–92.18%
Standing balance	<19%	75.9%
Sitting balance	47.95%	94.87%

3A-Discussione

In relazione al quesito su “Valutazione delle menomazioni senso-motorie”, la revisione della letteratura ha condotto ad accettare come pertinenti quattro lavori pubblicati tutti negli ultimi quindici anni.

Di questi solo due hanno riguardato esclusivamente soggetti che soddisfano i pieno i requisiti della Consensus Conference, mentre gli altri due hanno riguardato campioni composti anche da persone con eziopatogenesi delle menomazioni studiate diverse.

Il più vecchio dei lavori (Edwards, 1995) affronta il problema della validazione di uno strumento di assessment clinico creato a partire da due altri strumenti, la Middle Cerebral Artery Neurological Scale e la Scandinavian Neurological Stroke Scale riunite nella Unified Neurological Stroke Scale (UNSS). Un gruppo di 86 pazienti con lesioni cerebrali di diversa natura (ictus ischemico, emorragia intraparenchimale, emorragia sub aracnoidea, TCE) sono stati valutati per la prima volta entro 24 ore dall'ammissione nell'Unità di Cure Intensive Neurologiche e Neurochirurgiche poi rivalutati ogni 48 ore fino alla dimissione da tale Unità. Lo scopo era quello di studiare la consistenza e la validità del nuovo strumento e la sua capacità di predire l'*outcome* funzionale e la mortalità nel campione studiato. Rispetto al quesito specifico della nostra revisione e soprattutto rispetto ai criteri che definiscono la popolazione studiata, vanno subito evidenziati due significativi scostamenti. Il primo è che si tratta di uno studio condotto in fase acuta (anche se non esplicitamente descritto è possibile calcolare che in media il follow-up si sia concluso entro 10 giorni

dall'evento patologico); il secondo è che il campione studiato è misto e solo 24 pazienti avevano subito un Grave Trauma Cranico la cui gravità è descritta in termini di punteggio GCS all'ingresso ma non è dichiarata la durata del coma. Rispetto alle altre eziologie non ne riporta la gravità all'ingresso. Lo studio è stato quindi escluso anche se le conclusioni sono, sul piano metodologico, interessanti ed utili ai fini della Consensus Conference, infatti la UNSS si è rivelata capace di predire l'esito funzionale e la mortalità nei sottogruppi di pazienti con lesioni focali (*stroke* ischemico e emorragia intraparenchimale) mentre non sono stati ottenuti gli stessi risultati in pazienti con emorragia sub aracnoidea e con TCE, in quest'ultimo caso non solo perché più di un terzo dei pazienti è uscito dal follow-up ma anche perché, con ogni probabilità, strumenti pensati per l'applicazione a pazienti con lesioni focali non sono altrettanto performanti se utilizzati per l'*assessment* di soggetti con lesioni diffuse e multifocali come quelle delle TCE

Si tratta di lavori eterogenei per disegno, metodologia, obiettivo e, in parte, come detto, per soggetti reclutati, è quindi improponibile qualunque aggregazione delle casistiche studiate e ciascun lavoro rappresenta, finora, l'unico studio di buon livello sull'argomento affrontato.

1. Nello studio di Singer del 2003 viene misurato con un sistema computerizzato il *torque* resistivo generato a livello della caviglia dalla flessione dorsale del piede a due diverse velocità (5 e 25 gradi al secondo). Scopo dello studio è comprendere se il fenomeno della resistenza, velocità dipendente, alla flessione dorsale del piede che si riscontra nelle persone con esiti di TCE (e più in generale in tutte le condizioni che comportano una lesione del primo motoneurone) abbia come unico meccanismo generatore l'elicitazione dello stretch reflex a livello dei muscoli flessori plantari del piede.

Memorizzando solo i dati misurati nelle acquisizioni in cui non vi è stata contrazione riflessa dei muscoli, gli autori hanno dimostrato che, in confronto ai 18 soggetti sani di controllo, nei soggetti TCE il *torque* resistivo aumenta di intensità all'aumentare della velocità angolare dell'articolazione, argomentando che tale fenomeno può rappresentare un meccanismo di compensazione della perdita di controllo motorio distale che offre una maggiore stabilità durante il cammino ed una protezione meccanica dagli effetti di improvvise perturbazioni esterne. Solo 5 dei 10 pazienti studiati soddisfano i criteri della Consensus Conference, inoltre non sono chiari il setting e la fase clinica in cui lo studio è stato condotto.

Sul piano della rilevanza e della trasferibilità, viene evidenziato come il noto fenomeno della resistenza velocità dipendente alla flessione dorsale abbia almeno in parte genesi diversa dallo stretch reflex e che può pertanto essere un meccanismo di compenso utile a migliorare la stabilità del cammino anziché un fenomeno negativo che compromette la stazione eretta e la deambulazione ed espone l'arto inferiore del paziente alla comparsa di danni secondari e sintomi dolorosi. Per tale motivo qualunque procedura volta a migliorare la mobilità in dorsiflessione del piede, dovrebbe modulare l'attività muscolare in modo da non perdere i potenziali benefici derivanti dall'aumentare del torque resistivo.

2. Il lavoro di Basford del 2003 è uno studio caso controllo in cui viene affrontato il problema della instabilità in stazione eretta e in cammino lamentata da molte persone che hanno subito un TCE e che non trova corrispondenza nell'obiettività neurologica.

In questo caso i risultati della complessa valutazione clinica e strumentale dell'equilibrio in ortostasi e dei parametri spazio-temporali del cammino di 10 persone con esiti di TCE, in grado di camminare autonomamente e che lamentavano instabilità, sono stati confrontati con quelli di 10 soggetti sani con caratteristiche demografiche confrontabili.

In tutte le prove i pazienti del gruppo studiato presentano performance significativamente peggiori rispetto al gruppo di controllo.

La significatività dello studio è notevole. Da un lato offre la possibilità di esprimere oggettivamente e in forma anche quantificata una dispercezione complessa e difficile da rappresentare come quella dell'instabilità posturale e dinamica; dall'altro aiuta a ridimensionare l'idea che in molti casi queste dispercezioni siano il frutto di sindromi ansiose o di richieste di indennizzo, ponendo quindi il problema della adeguatezza delle comuni procedure di valutazione neurologica, clinica e strumentale.

La casistica è ovviamente piccola e non è discusso quanto tutto l'apparato valutativo abbia influito sul comportamento dei soggetti studiati, però la trasferibilità nella pratica clinica è evidente ed immediata e riguarda la necessità di valutare con attenzione i disturbi della stabilità e dell'equilibrio lamentati dalle persone con esiti di trauma cranico, eventualmente utilizzando metodiche strumentali che non rientrano nello strumentario abituale del neurologo o del fisiatra.

3. Lo studio di coorte pubblicato da Brown nel 2007 è uno dei pochi lavori che presentino l'evoluzione ad un anno di una coorte di quasi 3500 pazienti con esiti di Trauma cranico.

I dati, relativi ad un nutrito numero di menomazioni, non solo delle funzioni motorie, vengono utilizzati per descrivere in dettaglio la frequenza con cui si presentano nel campione studiato e le differenze rilevate tra la prima valutazione e al follow-up dopo un anno.

La trasferibilità dei risultati nella pratica quotidiana è relativa, si tratta di una casistica abbastanza ampia da poter essere utilizzata come termine di paragone per altri campioni studiati e di un documento che dà fondamento oggettivo alle comuni affermazioni riguardo alla multiformità del quadro di disabilità prodotto dalle GCA e alla estensione temporale della storia clinica delle persone che hanno subito un grave trauma cranico.

Una sicuro limite del lavoro sta nella mancanza di una approfondita discussione dei diversi fattori che concorrono a determinare l'evoluzione nel tempo delle menomazioni funzionali e le loro ripercussioni sulla partecipazione alle attività di vita.

Fin qui i risultati della revisione della letteratura, invero molto scarsi e necessariamente focalizzati su alcuni aspetti del complesso sistema di menomazioni motorie e sensoriali delle persone con TCE. In particolare, se qualche sforzo è stato fatto per comprendere il valore clinico e prognostico delle menomazioni motorie e per trovare dei protocolli standardizzati di valutazione, il territorio delle menomazioni delle funzioni di senso appare tuttora pressoché del tutto inesplorato.

Bibliografia

Studi Inclusi

1. Basford JR, Chou LS, Kaufman KR, Brey RH, Walker A, Malec JF, Moessner AM, Brown AW. An assessment of gait and balance deficits after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabilitation* 2003; 84(3):343-9.
2. Brown AW, Malec JF, Diehl NN, Englander J, Cifu DX. Impairment at rehabilitation admission and 1 year after moderate-to-severe traumatic brain injury: a prospective multi-centre analysis. *Brain Injury* 2007; 21(7):673-80.
3. Singer BJ, Dunne JW, Singer KP, Allison GT. Velocity dependent passive plantarflexor resistive torque in patients with acquired brain injury. *Clinical Biomechanics* 2003:157-165.

Studi esclusi

4. Allison SC, Abraham LD, Petersen CL. Reliability of the Modified Ashworth scale in the assessment of plantarflexor muscle spasticity in patients with traumatic brain injury. *Int J Rehabil Res* 1996 Mar; 19(1):67-78.
5. Annaswamy T, Mallempati S, Allison SC, Abraham LD. Measurement of plantarflexor spasticity in traumatic brain injury: correlational study of resistance torque compared with the modified Ashworth scale. *Am Phys Med Rehabil* 2007; 86(5):404-411.
6. Brauer SG, Broome A, Stone C, Clewett S, Herzig P. Simplest tasks have greatest dual task interference with balance in brain injured adults. *Human Movement Science* 2004; 23:489-502.
7. Daulty MC, Dugas C. Evaluation of a specific balance and coordination programme for individuals with a traumatic brain injury. *Brain Injury*, 2002; 16(3):231-244.
8. Dehail P, Petit H, Joseph PA, Vuadens P, Mazaux JM. Assessment of postural instability in patients with traumatic brain injury upon enrolment in a vocational adjustment programme. *J Rehabilitation Med.* 2007; 39(7):531-536.
9. Edwards DF et al. Unified Neurological Stroke Scale is valid in ischemic and haemorrhagic stroke. *Stroke* 1995; 26:1852-1858.
10. Geurts ACH, Ribbers GM, Knoop JA, Van Limbeek J. Identification of Static and Dynamic Postural Instability Following Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:639-44.
11. Greenwald BD, Cifu DX, Marwitz JH, Enders LJ, Brown AW, Englander JS, Zafonte RD. Factors associated with balance deficits on admission to Rehabilitation after Traumatic Brain Injury: A Multicenter Analysis. *J Head Trauma Rehabilitation* 2001; 16(3):238-252.
12. Hoffer ME, Balough BJ, Gottshall KR. Post-traumatic balance disorders. *Int Tinnitus J* 2007; 13(1):69-72.
13. Mehrholz J, Major Y, Meissner D, Sandi-Gahun S, Koch R, Pohl M. The influence of contractures and variation in measurement stretching velocity on the reliability of the Modified Ashworth Scale in patients with severe brain injury *Clin Rehabil* 2005; 19(1):63-72
14. Krauss JK, Regel JP, Droste DW, Orszagh M, Borremans JJ, Vach W. Movement disorders in adult hydrocephalus. *Movement Disorders* 1997; 12:53-60.
15. Masson F, Maurette P, Salmi LR, Dartigues JF, Vecsey J, Destailats JM, Erny P. Prevalence of impairments 5 years after a head injury and their relationship with disabilities and outcome. *Brain Inj.* 1996 Jul; 10(7):487-97.
16. Mehrholz J, Wagner K, Meissner D, Grundmann K, Zange C, Koch R, Pohl M. Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clin Rehabil* 2005 Oct; 19(7):751-9.

17. Mysiw WJ, Bogner JA, Corrigan JD, Fugate LP, Clinchot Dm, Kadyan V. The impact of acute care medications on rehabilitation outcome after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2006; 20(9):905-911.
18. Ochi F, Esquenazi A, Hirai B, Talaty M. Temporal-spatial feature of gait after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999 Apr; 14(2):105-15.
19. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Movement Disorders After Head Injury: Diagnosis and Management *J Head Trauma Rehabil* 2004 Vol. 19(4): 305–313.
20. Peter KS et al. Histology and intramuscular pressure in spastic muscles. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1996 Aug;11(4):1-7.
21. Singer B, Dunne J, Singer KP, Allison G. Evaluation of triceps surae muscle length and resistance to passive lengthening in patients with acquired brain injury. *Clinical Biomechanics* 2002: 152-161.
22. Young B, Ott L, Kasarskis E, Rapp R, Moles K, Dempsey RJ, Tibbs PA, Kryscio R, McClain C. Zinc supplementation in associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1996; 13(1): 25-34.
23. Watson MJ. Feasibility of further motor recovery in patients undergoing physiotherapy more than 6 months after severe traumatic brain injury: an update literature review. *Physical Therapy Reviews* 2007 Mar;12(1):21-32.

ITEM B: Metodologie di trattamento riabilitativo

1B- Introduzione

La complessità del paziente affetto da GCA ci pone innanzi a molteplici sfide sulla scelta del trattamento riabilitativo più efficace. La varietà dei deficit è tale da rendere ogni paziente unico nella combinazione di gravità e natura del danno. Ciò significa che ogni individuo presenta un set peculiare di necessità. Differenti individui necessitano differenti programmi riabilitativi e lo stesso individuo può aver bisogno di diversi programmi riabilitativi a seconda della fase di recupero in cui si trova (6).

Esiste un'ampia gamma di interventi riabilitativi riguardante pazienti affetti da GCA che prevede la presenza di team multidisciplinari (6,1) che integrino le diverse figure professionali per la presa in carico del paziente.

Tutte queste caratteristiche rendono un approccio riabilitativo evidence-based necessario ma estremamente difficile (27).

Lo *scopo* del gruppo è stato quello di cercare le evidenze presenti in letteratura sulle metodologie di trattamento riabilitativo del paziente con GCA, focalizzandosi sulla fase ospedaliera, per ciò che concerne quali trattamenti, il timing, l'intensità e la durata del trattamento.

Metodo: dalla revisione della letteratura sono stati esclusi tutti i lavori che consideravano un setting diverso dalla fase riabilitativa ospedaliera e quelli che prendevano in considerazione popolazioni diverse da quella in oggetto (es. traumi cranici moderati, ictus, etc) eccetto per la letteratura riguardante l'uso della robotica in riabilitazione (vd. avanti).

Dei 40 articoli selezionati per la lettura in full-text relativi all'item B (esclusa la robotica), è stato possibile includere solo 6 revisioni sistematiche.

2B- Gli studi disponibili

Tavole sinottiche revisioni sistematiche

<u>Studio</u> <u>Anno</u> <u>Argomento°</u>	<u>Scopo</u>	<u>N studi inclusi</u>	<u>Outcome</u>	<u>Durata degli studi (range)</u>	<u>Interventi/controlli</u>	<u>Misura di associazione</u> e <u>(95% IC)</u>	<u>Commenti:</u> <u>AMSTAR</u> <u>Rilevanza clinica</u> <u>Trasferibilità</u> <u>Altro</u>
Turner-Stokes L 2009 T	1- Riabilitazione multidisciplinare raggiunge outcome migliori? 2- se aumenta intensità riabilitativa migliorano i guadagni? 3- quale tipo programma è efficace e in quale setting? 4- quali specifici outcome sono influenzati? 5- la riabilitazione multidisciplinare ha buon rapporto costo-efficacia?	16 a- milder ambulatory patients (5 trial, 880 pz) b- team multidisciplinare (2 trial, 182 pz) c- riabilitazione di comunità (3 trial, 265 pz) d- riabilitazione ospedaliera (2 trial, 111pz) e- intensità trattamento (4 trial, 351 pz)	1- Misure di outcome focalizzate sui livelli di menomazione e disabilità 2- misure di outcome focalizzate su partecipazione e contesto personale 3- outcome uso risorse (LOS, reingressi, etc)	1983-2007	Vd commenti*	Non effettuata metanalisi per eterogeneità degli studi inclusi	8/11 AMSTAR Rilevante. <i>Valutazione qualità:</i> RCT: van Tulder method
Cullen N 2007 T	Revisione stato dell'arte su riabilitazione GCA e dove vi sono ancora mancanze.	a- 9 (1216 pz) b- 3 (2188 pz) c- 5 (724 pz) d- 5 (274 pz) e- 3 (316 pz) f- 1 (78 pz) g- 3 (47 pz)	a- Riabilitazione ospedaliera b- Timing della riabilitazione c- Intensità trattamento d- Riabilitazione comunitaria e- Terapia vocazionale f- Supporto al lavoro g- Gruppi di supporto	1980-2005	*	Non effettuata metanalisi per eterogeneità degli studi inclusi	7/11 AMSTAR <i>Valutazione qualità:</i> RCT: PEDro score Trial non randomizzati: Downs and Black tool
Lannin NA 2008 T	Trovare evidenze trattamento fisioterapico su AS	6 (1333 pz)	Misti	1994-2007	*	Non effettuata metanalisi per eterogeneità	7/11 AMSTAR <i>Valutazione qualità:</i> RS: QUORUM checklist RCT: PEDro score Di 1 RS (Watson non indica

						à degli studi inclusi	numerosità campionaria)
Hassett LM 2009 T	1- Valutare se fitness training (FT)migliora funzionalità cardiorespiratoria pz con TCE 2- Vedere se fisioterapia migliora funzione, partecipazione e attività 3- Valutare sicurezza, accettabilità, fattibilità e disponibilità ad aumentare fisioterapia nei TCE	6 (303 pz)	1- occorrono + studi, migliora capacità ma no funzione 2- Non vi sono evidenze, funziona bene nei pz molto decondizionati 3- no eventi avversi; non molti drop-out;	1980-2006	*	Non effettuata metanalisi per eterogeneità degli studi inclusi	9/11 AMSTAR <i>Valutazione qualità:</i> RCT: PEDro score
Hellweg S 2008 T	Evidenze sul trattamento TCE	a- 2 (68 pz) b- 5 (2792 pz) c- 5 (72 p) d- 2 (38 pz) e- 3 (122 pz)	a- Stimolazione sensoriale b- Intensità di trattamento c- Serial casting/splinting d- Fitness e training aerobico e- Training funzionale	Non chiaro	*	Non effettuata metanalisi per eterogeneità degli studi inclusi	7/11 AMSTAR <i>Valutazione qualità:</i> RD: CRD guidance RCT: PEDro score Fornisce raccomandazioni! (attraverso SIGN method) Di 1 RS (Watson non indica numerosità campionaria)
Marshall S 2007 T	Trattamenti ABI	a- 1 (3 pz) b- 2 (72 pz) c- 6 (192 pz) d- 1 (30 pz) e- 1 (5 pz) f- 3 (49 pz) g- 2 (28 pz) h- 1 (5 pz) i- 2 (52 pz) l- 9 (140 pz) m- 2 (60 pz) n- 4 (64 pz) o- 1 (18 pz)	a- CIMT constraint induced movement therapy b- Trattamento coordinazione motoria fine c- Casting d- Splint della mano e- Contratture a seguito GCA f- Uso tossina botulinica g- Blocchi nervosi h- Stimolazioni elettriche i- Terapie antispastiche orali l- Baclofen Intratecale m- Training cammino in	1980-2006	*	Non effettuata metanalisi per eterogeneità degli studi inclusi	8/11 AMSTAR <i>Valutazione qualità:</i> RCT: PEDro score Trial non randomizzati: Downs and Black tool

		p- 8 (556 pz)	sospensione n- Terapia diretta a deficit specifici o- Disfunzioni vestibolari p- Training aerobico				
--	--	---------------	---	--	--	--	--

*Ogni item è trattato singolarmente componendo i dati di diversi studi (vedi commenti sottostanti)

Tavole sinottiche studio clinico randomizzato e controllato

<u>Studio</u> <u>Anno</u>	<u>Pazienti inclusi</u> <u>(N)</u>	<u>Intervento/Controllo (N)</u>	<u>Outcome e risultati</u>	<u>Commenti</u> <u>Limiti studio</u> <u>Rilevanza clinica</u> <u>Trasferibilità</u> <u>Precisione dei risultati</u> <u>Altro</u>
Canning CG 2003	24	13/11 Training sit to stand e step up (+ trattamento tradizionale versus trattamento tradizionale)	Lo studio ha rilevato dei miglioramenti non significativi. Outcome: <ul style="list-style-type: none"> • Numero tot di sit-to-stands in 3 min • Vo2peak durante massimale 3-min sit-to-stand test • Vo2equiv durante il 3-min equivalent workload sit-to-stand test 	Il tempo di durata è stato troppo breve. Non si è evidenziato un significativo miglioramento dal punto di vista motorio e respiratorio.
Hassett LM 2009	62	32/30 Fitness cardiorespiratorio dopo un periodo di attività codificata in un centro di fitness vs a domicilio	Tutti i pazienti migliorano dopo il trattamento, non ci sono differenze significative per effetto del settino. Misurato miglioramento al modified 20-m shuttle test	Lo studio utilizza una definizione di severità del trauma cranico basata sulla durata della PTA anziché sulla gravità e la durata del coma all'esordio (come assunto dalla CC III). Inoltre sono stati arruolati pazienti che dopo 2-3 mesi dal trauma avevano già raggiunto una stabilità clinica e un livello di performance compatibili con la dimissione dal centro di riabilitazione e la partecipazione ad un training relativamente intenso. La rilevanza clinica sarebbe maggiore se fosse stata correlato il miglioramento della fitness cardiorespiratoria con il grado di autonomia nelle ADL o con la partecipazione sociale più in generale.

				<p>I risultati sono comunque facilmente trasferibili nella gestione di persone in condizioni confrontabili.</p> <p>Molto dettagliata e accurata la rappresentazione dei risultati, completi degli intervalli di confidenza.</p>
Vanderploeg RD 2008	360	180/180 2,5h di trattamento cognitivo protocollo-specifico versus riabilitazione esperienziale-funzionale (2-2,5 h terapia fisica e occupazionale)	<p>Possibilità di vita con meno di tre ore di assistenza al giorno; ritorno al lavoro o in un percorso di istruzione. Outcome secondari relativi a ADL, stato di benessere, disabilità, stato emotivo.</p> <p>I due approcci non producono risultati significativamente diversi se non che il gruppo sottoposto ad approccio cognitivo ha performance migliori alle valutazioni delle funzioni cognitive.</p>	<p>Possibile un'incompleta valutazione dei fattori confondenti, sono tanti gli elementi che determinano il tipo di outcome valutato, compreso, ad esempio, il particolare status di militare in servizio attivo o di veterano.</p> <p>Inoltre gli eleggibili sono il frutto di una notevole selezione rispetto alla popolazione generale dei dimessi dalle strutture partecipanti.</p> <p>Il campione studiato è composto da persone con quadri definiti da moderato a severo.</p> <p>Clinicamente è rilevante l'ennesima dimostrazione della mancata superiorità di uno specifico approccio rispetto ad un altro, fatta salva l'evidenza che un trattamento con impostazione cognitivo comportamentale genera migliori performance nelle specifiche aree funzionali.</p>
Zhu XL 2007	68	32/36 4h/die di trattamento riabilitativo versus 2h/die di trattamento riabilitativo identico	<p>Impatto dell'intensità del trattamento postacuto sull'outcome a 6, 8 e 12 mesi.</p> <p>Outcome primario: FIM</p> <p>Outcome secondario: GOS (Glasgow Outcome Scale) e Neurobehavioural Cognitive Status Examination (NCSE)</p>	<p>Popolazione mista di persone con TCE moderato o severo.</p> <p>La maggiore intensità del trattamento produce migliori risultati nelle misure di outcome ma soprattutto un più rapido miglioramento funzionale.</p> <p>L'analisi statistica è completa ma mancano gli intervalli di confidenza. Probabilmente incompleta è la discussione dei fattori confondenti.</p> <p>Le ripercussioni sulla pratica clinica e soprattutto sull'organizzazione dei servizi è evidente e immediata.</p>

Note: nessuno dei suddetti studi soddisfa pienamente i criteri di inclusione. Ci è sembrato comunque opportuno riportarne l'analisi per un'eventuale discussione.

Linee guida

Traumatic Brain Injury: Diagnosis, Acute Management and Rehabilitation - New Zealand Guidelines Group, 2006

Esiste un importante problema di trasferibilità della popolazione oggetto della linea guida, in quanto il capitolo riguardante il trattamento riabilitativo si basa su "Rehabilitation Following Acquired Brain Injury: National Clinical Guidelines" prodotte dal Royal College of Physicians and British Society of Rehabilitation Medicine, che ha utilizzato letteratura sull'ictus (pag. 88). Inoltre le indicazioni che vengono fornite rispetto

alla fase riabilitativa sub-acuta sono estremamente generiche rispetto allo scopo di questa Consensus. Ci è sembrato però importante citarla per un'eventuale discussione.

Data la complessità dell'argomento, abbiamo ritenuto opportuno per chiarezza, suddividere i vari temi presi in esame nelle seguenti sotto-categorie:

a) Efficacia trattamento riabilitativo intraospedaliero

In (1) si prendono in esame 9 articoli, di cui 3 (McLaughlin and Peters; O'Dell; Tuel. Tot pazienti: 160) considerano una popolazione differente da quella di nostro interesse (1056 pazienti). Pur essendo diversi i programmi riabilitativi applicati nei restanti studi su popolazione non omogenee, i risultati mostrano che vi sono evidenze (limitate dal punto di vista statistico) che la riabilitazione intraospedaliera delle GCA porti ad un migliore outcome funzionale, soprattutto in pazienti gravi con età compresa tra i 18 e i 54 aa. Questo risultato viene confermato anche da Turner-Stokes (6) che analizza 2 studi (benché di scarsa qualità metodologica) di cui 1 con la popolazione target (51 pazienti), nel quale emerge una maggior efficacia di un trattamento riabilitativo in ambiente specialistico ospedaliero rispetto ai servizi territoriali, soprattutto nei pazienti di maggior gravità. Nella discussione gli autori commentano che la revisione suggerisce che un team riabilitativo multidisciplinare composto da personale specializzato migliora l'outcome dopo GCA in pazienti adulti in età lavorativa. Il fatto che non vi siano evidenze forti probabilmente riflette le difficoltà metodologiche, pratiche ed etiche associate nell'allocazione dei pazienti con GCA.

b) Intensità di trattamento

La relazione tra l'incremento dell'intensità del trattamento riabilitativo e il miglioramento dell'outcome è stata presa in esame attraverso tra revisioni sistematiche rispondenti ai criteri di selezione. In (6) si prendono in esame 4 single-blind RCT, di cui però solo 2 trasferibili sulla nostra popolazione (Zhu e Shiel, 119 pazienti). Gli autori concludono che vi è una 'forte evidenza' che programmi riabilitativi più intensivi, quando il paziente è in grado di svolgerli, sono associati ad un recupero funzionale più precoce. Il concetto però di "intensivo" è diverso per ogni studio. Inoltre in nessuno studio viene effettuata un'analisi costo-beneficio, anche in termini di tempi di ricovero. I quali d'altra parte, sono fortemente influenzati anche da fattori esterni indipendenti (6).

Alle stesse conclusioni erano giunti in precedenza anche gli altri autori (1) con 673 pazienti e (3) con 2792 pazienti.

c) Timing del trattamento

Analizzando (1) abbiamo dovuto escludere Edwards 2003 (290 soggetti su 2188), in quanto non vengono specificate le caratteristiche della popolazione considerata. I restanti due studi mostrano, con evidenza limitata, che una riabilitazione precoce, intesa anche solo come presa in carico del paziente da parte dello specialista riabilitatore (Wagner 2003), è associata ad outcome migliore in termini di riduzione durata del coma, durata del ricovero, miglior livello cognitivo alla dimissione, migliore punteggio FIM e maggiori possibilità di rientro al domicilio (1). Gli autori giungono a questa conclusioni considerando però solo tre trial non randomizzati, in due dei quali la popolazione non viene ben identificata (Wagner, Edwards) e vengono utilizzate misure diverse di outcome.

d) Fitness e training aerobico

Tutte e tre le revisioni sistematiche che indagano l'argomento (2,3,5) giungono alla stessa conclusione: vi è evidenza che un allenamento aerobico migliora le capacità cardiorespiratorie dei pazienti affetti da GCA. Non vi sono però evidenze che questo miglioramento si traduca anche in un miglioramento funzionale. Inoltre vi sono diversi limiti di trasferibilità dei dati sulla nostra popolazione. Di (3) che prende in esame 2 studi di cui 1 solo riguarda la nostra popolazione (numero totale di pazienti non riportato); di (5) che prende in esame 8 studi ne includiamo 2 (61 pazienti); di (2) che prende in esame 6 studi ne includiamo 2 (167 pazienti). Tutte le revisioni sistematiche dichiarano che negli studi considerati non sono emersi eventi avversi.

f) Trattamento arto superiore

In (4) gli autori concludono che vi sono evidenze insufficienti che supportino o rifiutino l'efficacia di qualsiasi intervento riabilitativo specifico (vengono analizzate tre revisioni sistematiche e tre RCT su casting seriali, stimolazione elettrica e terapia occupazionale) per migliorare la funzionalità motoria dell'arto superiore a seguito di un TCE. Vengono riportati diversi problemi rispetto a eterogeneità della popolazione, degli studi, l'utilizzo di misure di outcome non ottimali, l'assenza di gruppi-controllo reali e spesso la scarsa numerosità. Gli autori però evidenziano come l'assenza di evidenza non corrisponda all'evidenza di assenza dell'effetto.

CIMT Constraint Induced Movement Therapy

Non è stato trovato alcuno studio che analizzasse l'efficacia della CIMT nella popolazione in oggetto. In (5) viene preso in esame 1 studio osservazionale before-after su 3 pazienti.

g) Autonomia del cammino

Training del cammino in sospensione parziale di carico (BWS)

(5) prende in esame 2 RCT di cui uno solo soddisfa i criteri di inclusione (Wilson 2006, 40 pazienti). Comunque in entrambe gli studi le conclusioni sono le stesse: vi è evidenza che il training del cammino in BWS non procura nessun beneficio aggiuntivo nel cammino in termini di funzione, mobilità ed equilibrio, rispetto all'addestramento tradizionale. Risultato confermato successivamente anche da (3) (38 pazienti).

Equilibrio e sit-to-stand training

Sia (3) (1 RCT, 24 pazienti) che (5) (1 RCT, 22 pazienti) giungono alla conclusione che vi è moderata evidenza che uno specifico training sit-to-stand aiuti a migliorare le abilità funzionali a seguito di un danno cerebrale e che un programma specifico di trattamento per la coordinazione motoria e l'equilibrio siano maggiormente efficaci nel recupero degli stessi rispetto al training muscolare tradizionale.

3B- Discussione

A causa dell'impossibilità spesso di avere gruppi di controllo placebo reali, di effettuare un doppio cieco, la numerosità ridotta, la difficoltà di avere popolazioni omogenee, etc., dalla revisione della letteratura, emergono pochi dati di elevato livello metodologico. In parte probabilmente per la difficoltà d'inquadramento della popolazione che viene definita GCA, diversi autori utilizzano criteri diversi di inclusione nella definizione,

soprattutto per articoli datati. In secondo luogo si evidenziano le difficoltà metodologiche di applicare agli studi su questi pazienti modelli potenti. Per questo abbiamo dovuto scremare molto la letteratura analizzata ritrovandoci a poter includere solo le revisioni sistematiche sopraccitate. Il dato interessante però è che i risultati degli studi per i sub-item analizzati, vanno tutti nella stessa direzione. Concordano nell'evidenziare come, per una buona gestione del paziente con GCA, occorra un team multidisciplinare specialistico, che prenda in carico il paziente precocemente, con un programma riabilitativo specifico per le problematiche in corso e di intensità crescente compatibile con le condizioni cliniche del paziente. Non abbiamo trovato risposte certe in letteratura per ciò che riguarda programmi di riabilitazione vestibolare in fase post-acuta. Solo in (5) viene evidenziato il problema e preso in esame 1 solo studio con disegno before-after e in cui vengono valutati solo 18 pazienti con TCE.

Bibliografia

Studi inclusi

1. Cullen N, Chundamala J et al. The efficacy of acquired brain injury rehabilitation. *Brain Injury* 2007; 21(2):113-132.
2. Hassett L, Moseley AM, Tate R, Harmer AR. Fitness training for cardiorespiratory conditioning after traumatic brain injury (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 3
3. Hellweg S, Johannes S. Physiotherapy after traumatic brain injury: A systematic review of the literature. *Brain Injury* 2008; 22(5): 365-373.
4. Lannin NA, McCluskey A. A systematic review of upper limb rehabilitation for adults with traumatic brain injury. *Brain Impairment* 2008; vol 9 num 3: 237-246.
5. Marshall S, Teasell R, Bayona N, Lippert C, Chundamala J, Villamere J et al. Motor impairment rehabilitation post acquired brain injury. *Brain Injury* 2007; 21(2):133-160
6. Turner-Stokes L, Nair A, Sedki I, Disler PB, Wade DT. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.

Studi esclusi

7. Blake H, Batson M. Exercise intervention in brain injury: a pilot randomized study of Tai Chi Qigong. *Clinical Rehabilitation* 2009 Jul; 23(7): 589-598.
8. Canning CG, Shepherd RB, Carr JH, Alison JA, Wade L, White A. A randomized controlled trial of the effects of intensive sit-to-stand training after recent traumatic brain injury on sit-to-stand performance. *Clinical Rehabilitation* 2003 Jul; 17(4): 355-362.
9. Chesnut RM, Carney N et al. Summary report: evidence for the effectiveness of rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1999; 14(2): 176-188.
10. Devine JM, Zafonte RD. Physical exercise and cognitive recovery in acquired brain injury: a review of the literature. *Physical Medicine and Rehabilitation* 2009 Jun;1(6): 560-575.
11. Driver S, O'Connor J, Lox C, Rees K. Evaluation of an aquatics programme on fitness parameters of individuals with a brain injury. *Brain Injury* 2004 Sep; 18(9): 847-859.

12. Flanagan SR, Hibbard MR, Riordan B, Gordon WA. Traumatic brain injury in the elderly: diagnostic and treatment challenges. *Clinics in Geriatric Medicine* 2006; 22(2):449-468.
13. Flanagan SR, Kwasnica C, Brown AW, Elovic EP, Kothari S. Congenital and acquired brain injury. 2. Medical rehabilitation in acute and subacute settings. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2008; 89(3):Suppl-14.
14. Gemmell C, Leathem JM. A study investigating the effects of Tai Chi Chuan: individuals with traumatic brain injury compared to controls. *Brain Injury* 2006 Feb; 20(2): 151-156.
15. Greenwald BD, Rigg JL. Neurorehabilitation in traumatic brain injury: does it make a difference? *Mt Sinai J Med*. 2009 Apr; 76(2): 182-9.
16. Hassett LM, Moseley AM, Tate RL, Harmer AR, Fairbairn TJ, Leung J. Efficacy of a fitness centre-based exercise programme compared with a home-based exercise programme in traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2009 Mar;41(4):247-255
17. Luther MS, Krewer C, Muller F, Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of brain injury on a tilt table with and without integrated stepping. A prospective, randomized crossover pilot trial. *Clinical Rehabilitation* 2008 Dec; 22(12): 1034-1041.
18. Mandelcorn J, Cullen NK, Bayley MT. A preliminary study of the efficacy of ondansetron in the treatment of ataxia, poor balance and incoordination from brain injury. *Brain Injury* 2006; 18(10):1025-1039.
19. McNaughton H, et al. Traumatic Brain Injury: diagnosis, acute management and rehabilitation. <http://www.nzgg.org.nz/guidelines>
20. Mumford N, Wilson PH. Virtual reality in acquired brain injury upper limb rehabilitation: Evidence-based evaluation of clinical research. *Brain Injury* 2009; 23(3): 179-191.
21. Peri CV, Shaffrey ME, Farace E, Cooper E, Alves WM, Cooper JB, Young JS, Jane JA. Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month outcome. *Brain Injury* 2001; 15(10): 903-910.
22. Platz T, Winter T, Muller N, Pinkowski C, Eickhof C, Mauritz KH. Arm ability training for stroke and traumatic brain injury patients with mild arm paresis: a single-blind, randomized, controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001 Jul; 82(7): 961-968.
23. Ross LF, Harvey LA, Lannin NA. Do people with acquired brain impairment benefit from additional therapy specifically directed at the hand? A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2009 Jun; 23(6): 492-503.
24. Shiel A, Burn JPS, Henry D, Clark J, Wilson BA, Burnett ME, McLellan DL. The effects of increased rehabilitation therapy after brain injury: results of a prospective controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2001 Oct; 15(5): 501-514.
25. Singer BJ, Dunne JW, Singer KP. The short term effect of cyclic passive stretching on plantarflexor resistive torque after acquired brain injury. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2008; 23(9):1178-1182.
26. Slade A, Tennant A, Chamberlain A. A randomised controlled trial to determine the effect of intensity of therapy upon length of stay in a neurological rehabilitation setting. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2002 Nov; 34(6):260-266.
27. Teasell R et al. A systematic review of the rehabilitation of moderate to severe acquired brain injury. *Brain Injury* 2007; 21(2):107-112.

28. Vanderploeg RD, Schwab K, Walker WC, Fraser JA, Sigford BJ, Date ES, Scott SG. Rehabilitation of traumatic brain injury in active duty military personnel and veterans: Defense and Veterans Brain Injury Center randomized controlled trial of two rehabilitation approaches. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008 Dec; 89(12):2227-2238.
29. Watson MJ. Do patients with severe traumatic brain injury benefit from physiotherapy? A review of the evidence. *Physical Therapy Reviews* 2001 Dec;6(4):233-249.
30. Watson MJ. Feasibility of further motor recovery in patients undergoing physiotherapy more than 6 months after severe traumatic brain injury: an update literature review. *Physical Therapy Reviews* 2007 Mar;12(1):21-32.
31. Zhu XL, Poon WS, Chan CCH, Chan SSH. Does intensive rehabilitation improve the functional outcome of patients with traumatic brain injury (TBI)? A randomized controlled trial. *Brain Injury* 2007; 21(7):681-690.
32. Zhu XL, Poon WS, Chan CH, Chan SH. Does intensive rehabilitation improve the functional outcome of patients with traumatic brain injury? Interim result of a randomized controlled trial. *British Journal of Neurosurgery* 2001;15(6):464-473

SUBITEM: Training robotizzato.

1Bi- Introduzione

Fra gli approcci riabilitativi per il recupero delle funzioni senso motorie, si è diffuso nell'ultimo decennio, anche l'impiego di strumenti robotizzati per la rieducazione del cammino e dell'arto superiore. Nonostante le teoriche possibilità terapeutiche di queste tecnologie, in termini di intensità, ripetitività, precisione e finalizzazione dell'esercizio, le loro profonde diversità costruttive e l'assenza di protocolli di utilizzo condivisi, rendono ancora incerta la loro efficacia. Considerando l'attualità dell'argomento, abbiamo ritenuto indispensabile dedicarvi particolare attenzione anche quando, già in fase di ricerca bibliografica, è emersa la completa assenza di studi dedicati in modo specifico alle GCA. Per valutare, quindi, l'efficacia riabilitativa dei robot, abbiamo dovuto necessariamente rivolgere l'attenzione alla letteratura relativa all'impiego di queste tecnologie nella riabilitazione delle menomazioni senso motorie del paziente con esiti di stroke in fase subacuta.

2Bi- Gli studi disponibili

Nell'ambito della valutazione critica della letteratura inerente la metodologia di trattamento riabilitativo, è stata identificata un'area di particolare criticità riguardante l'utilizzo del training robotizzato nell'ambito delle GCA. Dalla prima lettura degli abstract selezionati (860) non è stato possibile individuare lavori riguardanti le GCA e relativi all'impiego di strumenti robotizzati a fine riabilitativo. L'unico lavoro randomizzato e controllato relativo a persone con esiti di GCA proponeva una popolazione troppo eterogenea sia per l'eziopatogenesi della lesione, sia per le distanze temporali dall'evento acuto (Platz 2001 *Archives Phys Med Rehab*; vol 82:961-968).

Questo ci ha indotti ad ampliare l'analisi della letteratura inerente alla riabilitazione robotizzata del cammino e delle funzioni motorie dell'arto superiore in pazienti affetti da ictus. La lettura degli abstract ha portato a una prima selezione di 43 lavori inerenti a questa popolazione.

La lettura degli articoli ha portato all'esclusione di ulteriori 33 lavori.

La principale causa di esclusione dei lavori sopraccitati è stata relativa a popolazioni eterogenee dal punto di vista del tempo intercorso fra l'evento acuto e l'inizio dello studio. Molti lavori contenevano infatti nella stessa popolazione individui in chiara fase riabilitativa ospedaliera insieme a situazioni di cronicità.

Un'altra causa di esclusione ricorrente è stata individuata in molti studi sperimentali e relativi principalmente a validazione dei robot impiegati e relativi a setting non clinici orientati verso problemi di analisi del movimento attraverso queste tecnologie.

Sono stati quindi selezionati, in ultima analisi, 9 studi Randomizzati e Controllati e una Revisione Sistemática.

Tavole sinottiche RCT

Studio Anno	Pazienti inclusi (n)	Intervento/controllo (n)	Outcome e risultati	Commenti, Limiti studio, rilevanza clinica, trasferibilità, precisione dei risultati, altro
J. Hidler , 2009	n 72	Lokomat (n 33) Rieducazione del cammino convenzionale (n 30)	<p>Primari - Velocità spontanea cammino su 5 mt (TWT), Distanza percorsa in 6 minuti (TRT).</p> <p>Secondari – Berg Balance Test, Functional Ambulation Category, NIH Stroke Scale, Motor Assesment Scale, Rivermead Mobility Index, Franchai Activities Index, SF – 36, Cadenza del cammino con sistema di analisi del passo Gait Rite e Gait Mat II.</p> <p><i>Aumento della velocità spontanea del cammino:</i></p> <p>- Valutazione intermedia (dopo 12 sessioni) intervento: 0,06 +/- 0,03 mt/sec. controllo: 0,18 +/- 0,03 mt/sec (<i>P</i> = 0,03).</p> <p>- Valutazione finale (dopo 24 sessioni) intervento: 0,12 +/- 0,03 mt/sec. controllo: 0,25 +/- 0,03 mt/sec (<i>P</i> = 0,002).</p> <p>- Follow-up (dopo 3 mesi) intervento: 0,15 +/- 0,04 mt/sec. controllo: 0,30 +/- 0,03 mt/sec (<i>P</i> =</p>	<p>Gruppo di pazienti con limitazione del cammino da moderata a severa. Età statisticamente differente fra i due gruppi che gli autori riferiscono non essere clinicamente rilevante al fine degli esiti. Assenza di cecità per chi somministra le terapie, per chi valuta gli esiti e per il paziente. Rilevante al fine della comprensione dell'utilizzo e dei limiti nell'impiego dei robot. Nessuna trasferibilità. Condivisibili commenti al lavoro Husseman, 2007.</p>

			<p>0.006).</p> <p><i>Aumento della distanza percorsa in 6 minuti:</i></p> <p>- Valutazione intermedia (dopo 12 sessioni) intervento: 88,6 +/- 26,9 ft. controllo: 194,1 +/- 28,7 ft ($P = 0.01$).</p> <p>- Valutazione finale (dopo 24 sessioni) intervento: 164,6 +/- 32,5 ft. controllo: 274 +/- 35,4 ft ($P=0.03$).</p> <p>- Follow-up (dopo 3 mesi) intervento: 204,1 +/- 48,8 ft. controllo: 334,5 +/- 49,8 ft. ($P=0.07$).</p> <p><i>Risultati a favore del gruppo di controllo.</i> <i>Nessuna differenza significativa per gli outcome secondari.</i></p>	
M Rabadi, 2008	n 30	<p>Intervento robot (n 10) Intervento ergometro (n 10) Controllo terapia occupazionale (n 10)</p>	<p>Primari - Debolezza e funzionalità dell'arto superiore: Fugl-Mayer, Motor Status Scale, FIM, FIM-motor e FIM cognition sub score. Secondari - Motor Power Scale, Action Research Arm Test, MAS, Fugl-Mayer per il dolore all'arto superiore e ROM.</p> <p><i>Miglioramenti in tutti e tre i gruppi trattati.</i> <i>Nessuna differenza statisticamente significativa alla dimissione fra i gruppi rilevabile dalla scala:</i> Fugl-Mayer (spalla-gomito $P<0.57$; polso-mano $P<0,9$); Motor Status Scale (spalla-gomito $P<0.91$; polso-mano $P<0,20$); FIM ($P<0.32$); FIM motor sub score ($P<0.24$);</p>	<p>La popolazione è molto eterogenea per età (range 45 – 90 anni). La media del gruppo robot è significativamente più alta degli altri gruppi (79.50 +/-6.17 contro 69.20+/-10.22 e 67.80+/-12.66). Tutti e tre i gruppi sono stati sottoposti a terapia convenzionale per tre ore al giorno (terapia occupazionale e terapia fisica), dopo questo intervento comune sono stati sottoposti alla terapia oggetto dello studio. La valutazione degli outcome avviene con tempi diversi. Cieco solo per la valutazione degli esiti. Rilevanti considerazioni relative all'intensità del trattamento che gli autori sostengono essere maggiormente importante nelle fasi più tardive della riabilitazione (dopo 6 mesi dall'evento acuto). Nel periodo immediatamente successivo all'evento acuto la</p>

			<p>FIM cognition sub score ($P < 0.90$).</p> <p><i>Il gruppo trattato con ergometro mostra maggiori miglioramenti del gruppo trattato con terapia occupazionale nel punteggio polso-mano della Fugl-Mayer (differenza media = -0.81).</i></p> <p><i>Il gruppo trattato con robot mostra maggiori miglioramenti del gruppo trattato con terapia occupazionale nel punteggio spalla-gomito della Motor Status Scale (differenza media = -0.65)</i></p> <p><i>Non statisticamente dimostrabili.</i></p>	<p>stimolazione ripetitiva che può produrre un robot o un ergometro è meno importante per il maggior recupero spontaneo del paziente.</p> <p>Nessuna trasferibilità.</p>
Husseman, 2007	n 30	<p>Intervento Lokomat (n 16)</p> <p>Controllo conventional (n 14)</p>	<p>Primari -</p> <p>Severità del deficit deambulatorio: Massachusetts General Hospital Functional Ambulation Classification (FAC)</p> <p>Velocità del cammino: Time Walking Test (10 mt)</p> <p>Secondari -</p> <p>Parametri del cammino (cadenza, durata stride, durata stance, durata singolo supporto).</p> <p>Composizione tissutale (bioimpedenza).</p> <p>Tono muscolare (Ashworth modificata).</p> <p>Forza muscolare (Motricity Index).</p> <p>Indipendenza funzionale (Barthel Index).</p> <p><i>Dopo 24 sessioni di terapia, in tutti e due i gruppi migliora la funzione deambulatoria senza differenze significative fra loro ($P = 0.983$):</i></p> <p>- FAC</p> <p>Controllo:</p>	<p>Il gruppo di pazienti è abbastanza omogeneo per età (controlli 57 +/-11; trattamenti 60 +/-13). La distanza in giorni dall'evento acuto ha una media abbastanza omogenea ma una deviazione standard molto elevata (controlli 89 +/-61; trattamenti 79 +/-56).</p> <p>In cieco solo per la valutazione degli esiti. I pazienti non potevano camminare senza assistenza fisica, il gruppo trattamento si è probabilmente avvantaggiato del maggior lavoro che i robot sono in grado di compiere. Anche i risultati relativi alla composizione cellulare del muscolo, a vantaggio del gruppo trattato con robot, depongono per la stessa ipotesi. Molte variabili dei due diversi approcci utilizzati non sono specificate.</p> <p>Il significativo aumento del tempo di singolo supporto sull'arto paretico delle persone trattate con robot fa pensare ad un effettivo miglioramento del pattern del cammino non correlato con l'aumento della forza muscolare agli arti inferiori che non era statisticamente differente fra i</p>

		<p>Baseline - 0 +/- 0 Variazione - 1 +/- 3 ($P = 0.01$) Trattamento: Baseline - 0 +/- 1 Variazione - 1 +/- 3 ($P = 0.01$)</p> <p><i>In tutti e due i gruppi aumenta, in modo significativo, la velocità del cammino senza differenze significative fra loro ($P = 0.922$):</i></p> <p>- TWT Controllo: Baseline - 0.12 +/- 0.03 Variazione - 0.20 +/- 0.05 ($P = 0.006$) Trattamento: Baseline - 0.14 +/- 0.02 Variazione - 0.20 +/- 0.03 ($P = 0.125$)</p> <p><i>Fra gli outcome secondari, nel gruppo trattamento Lokomat si assiste ad un significativo aumento del tempo di appoggio sul arto paretico rispetto al controllo):</i></p> <p>- Single Support Time (SST) Controllo: Baseline 0.38 +/- 0.04 Variazione 0.35 +/- 0.07 Trattamento: Baseline - 0.19 +/- 0.17 Variazione - 0.49 +/- 0.07 ($P = 0.014$)</p> <p><i>Fra gli outcome secondari si rileva un significativo aumento di peso e di massa grassa nel gruppo controllo, un aumento del tessuto muscolare nel gruppo trattamento Lokomat associato alla diminuzione della massa grassa.</i></p> <p>Controllo: Peso corporeo 1.33 +/- 1.40 ($P = 0.046$)</p>	<p>due gruppi. Il lavoro ha una buona rilevanza per la comprensione dell'utilizzo dei robot in termini di precocità dell'intervento. Nessuna trasferibilità alle popolazioni con GCA.</p>
--	--	---	---

			<p>Massa muscolare 0.35 +/- 0.07 Massa grassa 1.4 +/- 1.1 ($P = 0.041$) Trattamento: Peso corporeo -0.73 +/- 0.92 Massa muscolare 3.36 +/- 1.4 ($P = 0.031$) Massa grassa -2.9 +/- 1.0 ($P = 0.016$)</p>	
M Pohl, 2007	n 170	<p>Trattamento – Terapia con robot Gait trainer GT 1 (n 77)</p> <p>Controllo - Terapia convenzionale (n 78)</p>	<p>Primari - Funzionalità cammino: Functional Ambulation Category (FAC 0-5) Indipendenza nelle ADL: Barthel index (0-100)</p> <p>Secondari - Velocità del cammino: Time Walking Test (TWT 10 mt) Resistenza nel cammino: 6-min Walking Test Potenza dell'arto plegico Motricità generale: Rivermead Mobility Index (RMI 0-15) Forza nell'arto inferiore paretico: Motricity Index (MI 0-100)</p> <p>Valutazioni a $T-0$, $T-end$ (dopo 4 settimane di terapia) e $T-6 mesi$ (follow-up) <i>Alla fine della terapia ($T-end$) un significativo maggior numero di pazienti del gruppo trattamento poteva camminare indipendentemente ($P = 0.0001$):</i> Gruppo trattamento – FAC => 4 n 41/77 (53.2%) Gruppo controllo – FAC => 4 n 17/78 (21.8%)</p> <p><i>Alla fine della terapia ($T-end$) un</i></p>	<p>Studio multicentrico con un buon campione. In cieco solo i valutatori e solo per gli outcome primari. Fra gli autori ne figura uno che risulta essere fra gli ideatori del sistema utilizzato per la rieducazione del gruppo trattamento (Gait Trainer). Nella revisione sistematica (Kwakkel, 2008) viene evidenziata la tendenza alla sovrastima dei dati dell'autore sopraccitato. Scarse indicazioni relative alle caratteristiche delle terapie somministrate. Non risulta chiara la confrontabilità dei gruppi alla base-line per i fattori prognostici e di confondimento. Scarsa rilevanza clinica. Non vengono considerati gli aspetti neuropsicologici. Nessuna trasferibilità alle popolazioni con GCA.</p>

			<p><i>significativo maggior numero di pazienti del gruppo trattamento mostrava un incremento dell'indipendenza funzionale con punteggio Barthel Index =>75/100 (P = 0.0001):</i> Gruppo trattamento – BI => 75/100 - 44/77 (57.1%) Gruppo controllo – BI => 75/100 - 33/78 (26.9%)</p> <p><i>Al follow-up (T-6 mesi) un significativo maggior numero di pazienti del gruppo trattamento poteva camminare indipendentemente (P = 0.0001):</i> Gruppo trattamento – FAC => 4 n 54/77 (70.1%) Gruppo controllo – FAC => 4 n 28/78 (35.9%)</p> <p><i>Al follow-up (T-6 mesi) non significative differenze fra i gruppi nel grado di indipendenza funzionale (P = 0.025):</i> Gruppo trattamento – BI => 75/100 - 45/77 Gruppo controllo – BI => 75/100 - 36/77</p> <p>Significative variazioni positive degli outcome secondari a favore del gruppo trattamento rilevate alla fine della terapia. Nessuna differenza significativa fra i gruppi al follow-up.</p>	
RK Tong, 2006	50	Tutti I pz sono sottoposti alla stessa terapia e in aggiunta: Conventional gait training (n 20) (CGT)	Primari - Funzionalità cammino: Functional Ambulation Category (FAC 0-5)	Non chiaramente mascherata la sequenza di allocazione

		<p>Electromecanical gait trainer (n15) (EGT) Electromecanical + FES (n 15) (EGT – FES)</p>	<p>Velocità del cammino: Time Walking Test (TWT 5 mt) Forza muscolare dell'arto paretico: Motricity Index (MI) Qualità dell'equilibrio: Berg Balance Scale (BBS) Mobilità generale: Elderly Mobility Scale (EMS) Scale funzionali: FIM, Barthel index (BI).</p> <p><i>Dopo due settimane di trattamento viene evidenziato un miglioramento significativo della funzione deambulatoria e della velocità del cammino nei pazienti sottoposti alla sola terapia elettromeccanica (EGT) e alla terapia combinata (EGT-FES) rispetto al gruppo di controllo (CGT).</i></p> <p>- FAC EGT > CGT (P0.001) EGT-FES > CGT (P0.004) - TWT EGT-FES > CGT (P0.023)</p> <p><i>Dopo quattro settimane di trattamento viene evidenziato un ulteriore miglioramento significativo della funzione deambulatoria nei pazienti sottoposti alla sola terapia elettromeccanica (EGT) e alla terapia combinata (EGT-FES) rispetto al gruppo di controllo (CGT).</i></p> <p>-FAC: EGT-FES > CGT (P0.002) -TWT EGT > CGT (P0.011) EGT-FES > CGT (P0.001)</p>	<p>Assenza di cecità per chi somministra le terapie, per chi valuta gli esiti e per il paziente. Scarsa rilevanza clinica. Nessuna trasferibilità alle popolazioni con GCA.</p>
--	--	--	---	---

			<p>-EMS EGT >CGT (P0.006) EGT-FES>CGT (P0.009) <i>Dopo 4 settimane si evidenzia anche un miglioramento statisticamente significativo per quanto riguarda la motricità dell'arto inferiore paretico(MI) nel gruppo con terapia combinata (EGT-FES)</i></p> <p>-MI EGT-FES>CGT (P0.011) <i>Dopo 4 settimane si evidenzia anche un miglioramento statisticamente significativo per quanto riguarda la mobilità generale(EMS) nei pazienti sottoposti alla sola terapia elettromeccanica (EGT) e alla terapia combinata (EGT-FES) rispetto al gruppo di controllo (CGT).</i></p> <p>- EMS EGT>CGT (P0.006) EGT- FES>CGT (P0.009)</p> <p><i>Non statisticamente significative le differenze per BBS, FIM, BI.</i></p>	
S Hesse, 2005	44	Bi manu track (AT) (n 22) Elettrostimolazione (ET) n(22)	<p>Primari: Forza e funzionalità dell'arto superiore (Fugl-Mayer Motor Score Arto Superiore).</p> <p>Secondari Tono muscolare (Ashworth modificata) Forza muscolare (medical research council: MRC)</p> <p>Valutazione a 4; 6 e 18 settimane: <i>A 6 settimane e a 18 settimane c'è</i></p>	<p>E' stato adottato un mascheramento dell'allocazione Cieco solo dei valutatori. Durata del trattamento di 6 settimane. L'autore figura fra gli ideatori della tecnologia. Scarsa rilevanza clinica. Nessuna trasferibilità.</p>

			<p><i>stata una differenza statisticamente significativa della forza e funzionalità dell'arto superiore paretico a favore del gruppo di trattamento</i></p> <p>A 6 settimane Media FM gruppo AT: 24,6 (+14,9) Media FM gruppo ES: 10,4(+7,5) Differenza media tra i 2 gruppi a favore di AT 15 (+3.3) (IC 95%: 8,3-21.7)(P<0.001)</p> <p>A 18 settimane: Media FM gruppo AT: 30,0 (+16,8) Media FM gruppo ES: 16,6 (+14,9) Differenza media tra i 2 gruppi a favore di AT 13,4 (+5,1) (IC 95%: 3,0-23.6)(P<0.001)</p> <p>Outcome secondari: MAS, MRC: la forza aumenta in modo statisticamente significativo nel gruppo di trattamento. Il tono rimane invariato in entrambi i gruppi</p>	
CL Richards, 2004	63	<p>Fisioterapia convenzionale (n 31)</p> <p>Fisioterapia tradizionale + treadmill kinetron and monitor (n32)</p>	<p>Primari Velocità del cammino (tempo per percorre 5, 10 e 30 metri) (Time Walking Test: TWT)</p> <p>secondari Forza e funzionalità arti (Fugl-Mayer) Mobilità ed equilibrio (Time up and go: TUG) (Balance Scale) Livelli di indipendenza (Barthel index: BI)</p> <p>Valutazioni fatte dopo 2 mesi di terapia e a 3 mesi dalla dimissione</p> <p><i>La velocità del cammino aumenta in</i></p>	<p>Randomizzato e con mascheramento dell'allocazione I 2 gruppi erano paragonabili al baseline. Cieco solo per i valutatori. Studio ben costruito. Buona rilevanza clinica. Nessuna trasferibilità.</p>

			<p><i>modo significativo in entrambi i gruppi (p<0.01) in tutte le valutazioni senza rilevanti differenze tra i 2 gruppi (p>0,5)</i></p> <p><i>In tutti gli outcome secondari c'è stato un miglioramento statisticamente significativo in entrambi i gruppi(P<0.01-0.05) ma senza differenze tra i 2 gruppi (P>0.05)</i></p>	
HI Krebs, 1999	20	<p>Mit Manus Therapy (RT) (n 10)</p> <p>Terapia standard + falso robot (ST) (n 10)</p>	<p>Primari</p> <p>Forza e funzionalità arto superiore (Fugl-Mayer sottosezione AS)(FM);</p> <p>Potenza motoria per spalla e gomito (MP);</p> <p>Forza e funzionalità arto superiore (Motor status score) per:</p> <p>24. spalla, gomito (MS1) e</p> <p>25. polso e dita (MS2).</p> <p>Valutazione fatta all'ingresso e alla dimissione per 20 pz; follow up a 3 anni dallo stroke solo per 12 pazienti</p> <p><i>Alla dimissione e al follow up a 3 anni dallo stroke si evidenzia un miglioramento statisticamente significativo (P<0.05) a favore del gruppo di trattamento per quanto riguarda la motricità di spalla e gomito</i></p> <p>Alla dimissione rispetto all'ingresso (20 pz)</p> <p>Δ FM gruppo RT: 14,1 gruppo ST: 3,9</p> <p>Δ MP: gruppo RT : 3,9 gruppo ST: 2.3</p> <p>ΔMS1: gruppo RT : 9,4 gruppo ST:</p>	<p>Commenta un lavoro più vecchio. Non è chiaro né se è stato usato una randomizzazione né se c'è un mascheramento della sequenza di allocazione</p> <p>Sono ciechi sia i pazienti sia i terapisti sia i valutatori.</p> <p>Gruppi sono molti piccoli.</p> <p>Non viene espresso il tempo di valutazione.</p> <p>L'autore figura fra gli ideatori della tecnologia.</p> <p>Scarsa rilevanza clinica.</p> <p>Nessuna trasferibilità.</p>

			<p>0,8 (p<0.05) ΔMS2: gruppo RT : 5,5 gruppo ST: 4</p> <p>Al follow up rispetto all'ingresso (12 pz) Δ FM: gruppo RT: 20,3 gruppo ST: 20,3 Δ MP: gruppo RT: 9,1 gruppo ST: 5,1 ΔMS1: gruppo RT: 21,4 gruppo ST: 9,2 (p<0.05) ΔMS2: gruppo RT: 16,4 gruppo ST: 11,7</p>	
Aisen, 1997	20	<p>Mit Manus (n10) (Gruppo Robot) Finto robot (n10) (Gruppo controllo)</p>	<p>Primari Indipendenza funzionale (FIM) Forza e funzionalità arto superiore (Fugl-Mayer score sottosezione AS)(FMS) (Motor Status Scale prossimale)(MMS) Potenza muscolare (Motor Power Score) (MP)</p> <p>Valutazione fatta all'ingresso e alla dimissione : <i>Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti tra dimissione e ingresso sia in termini di funzionalità, di potenza muscolare e di forza dell'arto superiore sia in termini di indipendenza funzionale</i></p> <p><i>Per quanto riguarda l'indipendenza funzionale, la potenza muscolare e la forza e funzionalità dell'arto superiore</i></p>	<p>Cecità per pazienti, terapisti e valutatori.</p> <p>Questo condizione è possibile grazie all'interfaccia attiva del tipo di robot utilizzato. Il sistema di controllo può essere attivato con compensazione di tutte le forze viscosse oppure spento riducendo il robot ad una semplice leva a due gradi di libertà.</p> <p>Le terapie confrontate vengono aggiunte al normale protocollo rieducativo ma in modo molto asimmetrico nell'intensità del trattamento tra i 2 gruppi</p> <p>Non chiaro né se è stato randomizzato né se è stata mascherata la sequenza di allocazione.</p> <p>Modesta rilevanza clinica Trasferibilità nulla.</p>

			<p><i>valutate con la scala Fugl-Mayer score sottosezione AS (FMS) non ci sono state differenze tra i 2 gruppi.</i></p> <p>Media delta FIM controllo 25,7(+12.25) Media delta FIM robot 25,6 (+-7,23) (P=0.59)</p> <p>Media delta MP controllo 2,30 (+-2,45) Media delta MP robot 3,88 (+- 2,89) (P=0,1)</p> <p>Media delta FMS controllo 10,1(+11.63) Media delta FMS robot 14,1 (+-9,70) (P=0.21)</p> <p><i>Per quanto riguarda la forza e funzionalità dell'arto superiore (parte prossimale) valutate con la Motor Status Scale (MMS) si evidenzia un miglioramento statisticamente significativo a favore del gruppo di trattamento.</i></p> <p>Media delta MMS controllo 1,8 (+-3,34) Media delta MMS robot 9,44 (+-5,9) (p=0,002)</p>	
--	--	--	--	--

Tavole sinottiche revisioni sistematiche

<u>Studio Anno</u>	<u>Scopo</u>	<u>N</u>	<u>Outcome</u>	<u>Durata degli studi</u>	<u>Interven</u>	<u>Misura di associazione</u>	<u>Commenti AMSTAR</u>
--------------------	--------------	----------	----------------	---------------------------	-----------------	-------------------------------	------------------------

<u>Argomento</u>				<u>(range)</u>	<u>ti/</u> <u>controll</u> <u>o</u>	<u>(95% IC)</u>	<u>Rilevanza clinica</u> <u>Trasferibilità</u> <u>Altro</u>
G Kwakkel, 2008	Determinare la maggior efficacia della terapia assistita da robot sul recupero e sull'outcome funzionale rispetto alla terapia convenzionale.	n 1 0	Recupero motorio dell'arto superiore (Fugl-Mayer) Abilità funzionale (FIM)	Da 6 a 12 settimane di intervento	113/105 Recup. motorio dell'art o superior e 73/66 Abilità funzion ale	Recupero motorio dell'arto superiore (Fugl-Mayer) S.E.S n.studi 9 n. casi 218 0.65 [-0,02 - 1,33] Abilità funzionale (FIM) S.E.S n.studi 4 n. casi 118 0.13 [-0,23 - 0,50]	AMSTAR 9/11 Manca la lista degli studi esclusi. Nella Meta-analisi dello out come relativo al recupero motorio dell'arto superiore l'autore evidenzia la presenza di uno studio (Hesse 2005) che sovrastima i dati in favore del gruppo trattato con robot (Bi-Manu Track). Il gruppo di pazienti ammesso alla revisione è molto eterogeneo in termini di distanza dall'evento acuto (inizio terapia da una settimana a sei mesi post-stroke). I robot per la rieducazione dell'arto superiore sono molto diversi fra loro da un punto di vista tecnologico. Alcuni sono disegnati per facilitare prevalentemente i movimenti distali (Bi manu Track) altri controllano principalmente la spalla e il gomito (MIME, Mit Manus). Mentre gli autori rilevano miglioramenti della funzione motoria all'arto superiore paretico, non si rilevano significative variazioni del grado di indipendenza funzionale

							registrato dalla FIM. Non vengono considerati i disturbi neuropsicologici associati. Nessuna trasferibilità alle popolazioni con GCA.
--	--	--	--	--	--	--	---

3Bi- Discussione

Sul quesito relativo alla efficacia dei robot nel recupero senso motorio dopo GCA non abbiamo reperito letteratura specifica.

Dalla valutazione delle pubblicazioni relative all'applicazione del training robotizzato ai pazienti affetti da ictus, emerge chiaramente che i risultati a favore dei robot sono misurati attraverso esiti sulla menomazione, ad esempio il movimento dei segmenti articolari controllati direttamente dagli apparecchi. Mentre i risultati funzionali non risultano altrettanto chiari. Anche nei lavori dedicati al cammino si riscontrano quasi sempre risultati positivi relativi a parametri cammino-correlati (velocità e resistenza) ma l'impatto funzionale di queste variazioni non è mai significativo. Questo fatto può essere attribuito sia alla specificità progettuali e costruttive delle apparecchiature robotizzate per la riabilitazione, sia alle caratteristiche di alcune scale di valutazione del grado di indipendenza funzionale come la FIM o la Barthel, che sembrano avere una scarsa sensibilità ad evidenziare piccole variazioni specifiche di una funzione.

Alcuni robot per la riabilitazione dell'arto superiore sono costruiti per controllare il movimento distale, altri prediligono il movimento prossimale di spalla e gomito. Vi sono poi robot esoscheletrici che controllano con precisione i movimenti articolari, altri si avvalgono di point-effector e lasciano il movimento articolare completamente libero vincolando solo la mano o il piede. Questa variabilità tecnologica, che riguarda anche i differenti tipi di controllo, induce a pensare che anche una revisione sistematica come quella ammessa alla valutazione, debba essere considerata con cautela.

Infatti nei 10 lavori ammessi alla revisione allegata si distinguono almeno 5 tipi differenti di robot (G Kwakkel, 2008).

I robot sono in grado di aumentare la quantità di lavoro di un paziente con deficit senso motorio, specie nella fase sub-acuta, quando la severità del deficit coincide con scarse quote motorie residue. Su questi pazienti l'utilizzo della tecnologia sembra essere maggiormente efficace anche nella loro potenzialità di guidare il processo di recupero spontaneo in modo più preciso e, per quello che riguarda il cammino, in maniera più simmetrica (B Husemann, 2007). Inoltre, questo maggior lavoro si traduce anche in una risposta muscolare migliore rispetto a quella conseguente alla terapia convenzionale (B Husemann, 2007). Resta quindi da capire quanto queste tecnologie stimolino il recupero motorio attraverso l'allenamento e quanto siano in grado di modificare i pattern motori attraverso l'apprendimento. Tuttavia anche queste considerazioni sono in contrasto con le conclusioni di altri autori, i quali sostengono che la stimolazione ripetuta erogabile da un robot sarebbe più utile nelle fasi più avanzate del recupero rispetto a quella sub-acuta, quando il recupero spontaneo riduce la sua efficacia (MH Rabaldi, 2008)

Non viene mai esplicitato il livello di abilità cognitive necessario per partecipare attivamente al lavoro del robot. Questa è una delle principali ragioni di scarsa trasferibilità delle diffuse esperienze sullo stroke alle popolazioni con GCA.

Si sottolinea come molti autori hanno partecipato al perfezionamento di queste tecnologie e, nell'unica revisione sistematica ammessa, viene proprio evidenziata la sovrastima dei dati a favore del gruppo di studio, da parte di alcuni di questi autori (G Kwakkel, 2008)

I contrastanti risultati rilevati in bibliografia (J Hidler, 2009), la tipologia del paziente al quale siamo stati costretti a rivolgere l'attenzione, le profonde differenze tecnologiche fra i robot utilizzati in riabilitazione, la scarsità di lavori condotti con sufficiente rigore metodologico e la scarsa comprensione degli effetti di queste terapie sulla plasticità del SNC, ci portano a dire che non vi sono ancora evidenze chiare sull'efficacia dei robot nella riabilitazione del cammino e dell'arto superiore e che i dati relativi alla popolazione con esiti di stroke non sono trasferibili alle GCA.

Bibliografia

Studi inclusi

1. Aisen ML, Krebs HI, Hogan N, McDowell F, Volpe BT . The effect of robot-assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery following stroke. *Archives Neurology*. 1997;54:443-446.
2. Hesse S, Werner C, Pohl M, Rueckriem S, Mehrholz J, Lingnau ML. Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke. *Stroke* 2005;36:1960-1966.
3. Hidler J, Nichols D, Pelliccio M, Brady K, Campbell DD, Kahn JH et al. Multicenter Randomized Clinical Trial Evaluating the effectiveness of the Lokomat in sub acute stroke. *Neurorehabilitation and neural Repair*. 2009;23(1):5-13.
4. Husemann B, Müller F, Krewer C, Heller S, Koenig E. Effect of locomotion training with assistance of a robot-driven gait ortosi in hemiparetic patients after stroke. A RCT. *Stroke* 2007; February:1-6.
5. Krebs HI, Hogan N, Volpe BT, Aisen ML, Edelstein L, Diels C. Overview of clinical trials with Mit-manus: a robot aided neuro-rehabilitation facility. *Technology and Health Care* 1999;7:419-423.
6. Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabilitation Neural Repair* 2008; 22:111.
7. Pohl M, Werner C, Holzgraefe M, Kroczeck G, Mehrholz J, Wingendorf I et al. Repetitive locomotor training and physiotherapy improve walking and basic activities of daily living after stroke: a single-blind, randomized multicentre trial (Deutsche GANtrainerStudie, DEGAS). *Clinical Rehabilitation* 2007;21:17-27.
8. Rabadi M, Galgano M, Lynch D, Akerman M, Lesser M, Volpe B. A pilot study of activity based therapy in the arm motor recovery post stroke: a RCT. *Clinical Rehabilitation* 2008;22:1071-1082.
9. Richards CL, Malouin F, Bravo G, Dumas F, Wood-Dauphinee S. The role of technology in task-oriented training in person with sub acute stroke: A RCT. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2004;18 (4):199-211.
10. Tong RK, Ng MF, Li LS. Effectiveness of Gait training using an electromechanical gait trainer with and without FES, in subacute Stroke: a RCT. *Archives Phys Med Rehabil* 2006;87:1298-1304.

Studi esclusi

11. Bomia J, Helmkamp N, Lyons S. Stroke rehabilitation evolves. *Rehab Management: The Interdisciplinary Journal of Rehabilitation* /20; 20(10):10-17.
12. Chernikova L, Umarova R, Trushin I, Domashenko M. The early activation of patients with acute ischemic stroke using tilt-table "Erigo": the prospective randomized blinded case-control study. *Neurorehabilitation and neural repair* 2008; 22:556-557.
13. Colombo R, Pisano F, Micera S, Mazzone A, Delconte C, Carrozza MC et al. Assessing mechanisms of recovery during robot-aided neurorehabilitation of the upper limb. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22(1):50-63.
14. Coote S, Stokes EK. Robot mediated therapy: attitudes of patients and therapists towards the first prototype of the GENTLE/s system. *Technology & Disability* /20; 15(1):27-34.
15. Doornebosch AJ, Cools HJM, Slee-Turkenburg MEC, van Elk MG, Schoone-Harmsen M. Robot-mediated ACTIVE REhabilitation (ACRE2) for the hemiplegic upper limb after a stroke: a pilot study. *Technology & Disability* /20; 19(4):199-203.
16. Frick EM, Alberts JL. Combined use of repetitive task practice and an assistive robotic device in a patient with subacute stroke. *Physical Therapy* /20; 86(10):1378-1386.
17. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25(1):9-15.
18. Hesse S, Uhlenbrock D. A mechanized gait trainer for restoration of gait. *Journal of Rehabilitation Research & Development* /20; 37(6):701-708.
19. Hesse S, Werner C, Bardeleben A, Von FS. Treadmill therapy with partial body weight support and an automated gait trainer for restoration of gait after stroke: a randomized study. *Proceedings of the 3rd World Congress in Neurological Rehabilitation* 2002.
20. Kim M, Kim YH, Lee PKW, Kim GM, You JS, Huh JP. Effect of robot-assisted gait therapy on cardio-pulmonary fitness in subacute stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair* 2008; 22:594.
21. Kovrazhkina EA, Rumianzeva NA, Starizin AN, Ivanova GE. Rehabilitation of walking in patients with an acute stroke with assistance of a robotic device gait trainer. *Cerebrovascular Diseases* 2009; 27:210.
22. Krebs HI, Dipietro L, Volpe B, Hogan N. An investigating of the specificity of robotic training. *Critical Reviews in Physical & Rehabilitation Medicine* /20; 19(2):141-152.
23. Kuys SS, Brauer SG, Ada L. Treadmill training to improve walking following stroke: a randomized controlled trial. *International Journal of Stroke* 2008; 3:347.
24. Lum PS, Burgar CG, Van der Loos M, Shor PC, Majmundar M, Yap R. MIME robotic device for upper-limb neurorehabilitation in subacute stroke subjects: A follow-up study. *Journal of rehabilitation research and development* 2006; 43:631-642.
25. Marshall S, Teasell R, Bayona N, Lippert C, Chundamala J, Villamere J et al. Motor impairment rehabilitation post acquired brain injury. *Brain Injury* /20; 21(2):133-160.
26. Masiero S, Carraro E, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic therapy: a novel approach in upper-limb neurorehabilitation after stroke. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2007; 28:294.

27. Masiero S, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88(2):142-149.
28. Mayr A, Saltuari L, Quirbach E. Impact of Lokomat training on gait rehabilitation: a prospective randomized controlled trial in stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair* 2008; 22:596.
29. Mayr A, Kofler M, Saltuari L. [ARMOR: an electromechanical robot for upper limb training following stroke. A prospective randomized controlled pilot study]. *Handchirurgie , Mikrochirurgie , plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefäße : Organ der Vereinigung der De* 2008; 40:66-73.
30. Mayr A, Kofler M, Quirbach E, Matzak H, Fröhlich K, Saltuari L. Prospective, blinded, randomized crossover study of gait rehabilitation in stroke patients using the Lokomat gait orthosis. *Neurorehabilitation and neural repair* 2007; 21:307-314.
31. Peurala SH, Airaksinen O, Huuskonen P, Jäkälä P, Juhakoski M, Sandell K et al. Effects of intensive therapy using gait trainer or floor walking exercises early after stroke. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2009; 41:166-173.
32. Platz T, Winter T, Müller N, Pinkowski C, Eickhof C, Mauritz KH. Arm ability training for stroke and traumatic brain injury patients with mild arm paresis: a single-blind, randomized, controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2001; 82:961-968.
33. Rybalko NV, Daminov VD, Kuznecov AN. Rehabilitation of patients in acute stroke period applying innovative tilt table "ERIGO". *Cerebrovascular Diseases* 2009; 27:213.
34. Saltuari L. Efficiency of lokomat training in stroke patients. *Neurologie und Rehabilitation* 2004; 10:169-178.
35. Schwartz I, Sajin A, Fisher I, Neeb M, Shochina M, Katz-Leurer M et al. The effectiveness of locomotor therapy using robotic-assisted gait training in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *PM R* 2009; 1(6):516-523.
36. Shiflett SC, Nayak S, Bid C, Miles P, Agostinelli S. Effect of Reiki treatments on functional recovery in patients in poststroke rehabilitation: a pilot study. *Journal of alternative and complementary medicine* 2002; 8:755-763.
37. Siekierka EM, Eng K, Bassetti C, Blickenstorfer A, Cameirao MS, Dietz V et al. New technologies and concepts for rehabilitation in the acute phase of stroke: a collaborative matrix. *Neurodegener Dis* 2007; 4(1):57-69.
38. Stein J. Motor recovery strategies after stroke. *Top Stroke Rehabil* 2004; 11(2):12-22.
39. Tian Y, Shi L, Jing L, Li L, Chen B, Zhao K. Effects of active and passive training apparatus combined with rehabilitation training on lower limb function of stroke patients during recovery period. *Neural Regeneration Research* 2007; 2:636-640.
40. Treger I, Faran S, Ring H. Robot-assisted therapy for neuromuscular training of sub-acute stroke patients. A feasibility study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008; 44(4):431-435.
41. Volpe BT, Krebs HI, Hogan N, Edelstein OL, Diels C, Aisen M. A novel approach to stroke rehabilitation: robot-aided sensorimotor stimulation. *Neurology* 2000; 54:1938-1944.

42. Werner C, Pohl M, Holzgraefe M, Kroczeck G, Mehrholz J, Wingendorf I et al. [Locomotor training in subacute stroke patients: Results of a multicenter study (DEGAS)]. *Neurologie und Rehabilitation* 2006; 12:262-269.
43. Wolbrecht ET, Leavitt J, Reinkensmeyer DJ, Bobrow JE. Control of a pneumatic orthosis for upper extremity stroke rehabilitation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1:2687-2693.

ITEM C: La spasticità.

1C- Introduzione

Storicamente sono state proposte differenti definizioni di spasticità. La più utilizzata è quella di Lance secondo la quale la spasticità è un disordine del movimento caratterizzata da un incremento velocità dipendente del riflesso tonico da stiramento (tono muscolare), con esagerazione dei riflessi tendinei, derivante da una ipereccitabilità del riflesso miotatico quale componente della sindrome del Neurone Motorio Superiore (1).

La spasticità sarebbe quindi una componente di una sindrome ben definita che consegue a lesioni del sistema nervoso centrale e che comprende segni clinici positivi e negativi. I segni positivi includono iperattività muscolare, incremento dei riflessi osteotendinei con irradiazioni, spasmi, clono, sinergie di massa, reazioni associate, distonia spastica. I segni negativi si riferiscono a menomazione o perdita di movimento volontario, ipostenia, perdita di destrezza, fatica.

Tale classificazione è sicuramente utile per scopi clinici e diagnostici ma inconsistente per quanto riguarda i meccanismi neurofisiologici sottostanti (2). Gracies (3,4) sottolinea che i pazienti affetti da spasticità formano una popolazione ben caratterizzata ove tre sono gli aspetti neurofisiologici e clinici che determinano la complessità del problema: 1) comparsa precoce di paresi ovvero di ridotta capacità di reclutamento di unità motorie. 2) sviluppo precoce e tardivo di retrazioni a carico dei tessuti molli in particolare accorciamento muscolare e rigidità articolare. 3) comparsa di iperattività muscolare ovvero ridotta capacità di rilassare i muscoli e presenza di cocontrazione muscolare spastica ovvero attivazione simultanea di gruppi muscolari antagonisti.

Questi aspetti coesistono e determinano il quadro clinico comunemente osservato caratterizzato da: accorciamento di muscoli iperattivi, stiffness tissutale velocità dipendente, perdita di controllo motorio, ipostenia mascherata dalla rigidità, spasmi muscolari, modificazione nella postura degli arti, fatica.

Pertanto l'iperattività muscolare è solo un aspetto di una sindrome clinica più complessa e gli altri aspetti contribuiscono in maniera altrettanto significativa alla limitazione di attività e restrizione di partecipazione dei pazienti affetti.

Dalla analisi della letteratura non abbiamo individuato studi specifici sull'incidenza della spasticità, intesa come la sopramenzionata sindrome clinica, a seguito di GCA; la maggior parte degli studi si riferisce a popolazioni con esiti di stroke. E' stato suggerito che il 19% dei pazienti con stroke sviluppa spasticità a 3 mesi dall'evento acuto ed il 38% a 12 mesi (5). E' stata osservata comparsa di spasticità all'arto superiore nel 63% dei pazienti con iniziale paresi ipotonica a seguito di stroke acuto sopratentoriale durante le prime 26 settimane dall'ictus (6). Gli infarti lacunari, soprattutto quelli posteriori non producono spasticità (7). Tuttavia questi studi utilizzano criteri qualitativi e quantitativi differenti per definire la

spasticità; Wissel afferma che quando venga utilizzata la definizione di Lance, quasi tutti i pazienti con emiparesi possono essere considerati affetti da spasticità (2).

Lo sviluppo di spasticità a seguito di GCA non sempre segue un pattern predittivo (2) e ciò giustifica la necessità di valutazioni del paziente regolari nel tempo ed un piano di trattamento organizzato su base individuale.

In tale ottica appare utile identificare gli obiettivi di trattamento e le modalità di valutazione di questi, rifacendosi al modello ICF proposto da WHO nei domini di funzioni corporee, attività e partecipazione (8)

Infatti i pazienti affetti da esiti di GCA possono manifestare menomazioni spasticità-correlate che limitano in modo significativo le capacità di attività, partecipazione sociale e qualità della vita; la decisione di trattare tali pazienti dovrebbe essere basata non tanto sulla riduzione delle menomazioni delle strutture e delle funzioni corporee in se ma sul miglioramento degli aspetti funzionali.

Storicamente sono stati proposti numerosi strumenti per il trattamento delle problematiche di spasticità, così riassunti:

- Trattamenti fisioterapici (esercizio terapeutico, stretching ecc)
- Trattamenti mediante utilizzo di casting, splinting, ortesi
- Trattamenti chemodenervanti
- Trattamenti anestetici o neurolitici
- Trattamenti mediante farmaci a somministrazione sistemica
- Trattamenti mediante farmaci a somministrazione intratecale
- Trattamenti neuro ortopedici
- Trattamenti neurochirurgici
- Trattamenti con mezzi fisici

In questa sezione analizzeremo le evidenze di letteratura per ciascuna metodologia di trattamento per i pazienti affetti da GCA in fase intraospedaliera

Bibliografia

- 1) Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. Spasticity: disordered motor control. Florida: Year Book Medical Publishers; 1980, p. 485–494.
- 2) Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41(1):13-25.
- 3) Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & Nerve* 2005; 31: 535–551.
- 4) Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & Nerve* 2005; 31: 552–571.
- 5) Sommerfeld DK, Eek, EU-B, Svensson A-K, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke. Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke* 2004; 35:134–139.

- 6) Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehab 2002; 16: 515–522.
- 7) Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. Predicting spasticity after stroke in those surviving 12 months. Clin Rehab 2004; 18: 438–443.
- 8) World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) 2001

SUBITEM: Casting

1Ci- Introduzione

La riduzione del movimento articolare conseguente a retrazioni muscolo tendinee ed a spasticità è una complicanza comune e precoce negli esiti di coma da trauma cranioencefalico e in generale a seguito di grave cerebrolesione acquisita (1,2). Uno studio ha valutato l'incidenza di tale complicazione in pazienti con esiti di trauma cranioencefalico che risultava pari all'84% (3). L'articolazione più colpita era quella dell'anca (81%), seguita da spalla (76%), tibiotarsica (76%) e gomito (44%).

I “castings” per la riduzione delle contratture, della spasticità e nel recupero della motilità articolare sono utilizzati da più decenni nella riabilitazione neurologica sia agli arti inferiori che superiori.

Il razionale al loro utilizzo viene supportato da tre teorie: a) quella neurofisiologica, secondo la quale questo trattamento porterebbe ad una eliminazione dell' "input" eccitatorio dei fusi neuromuscolari quindi con maggior impatto sulla spasticità (4); b) quella biomeccanica secondo la quale procurerebbero uno stiramento di lunga durata e di bassa intensità in grado di correggere le contratture (5); c) quella dell'apprendimento motorio secondo la quale favoriscono un adeguato supporto alle articolazioni prossimali fino a quando non si raggiunge un controllo sufficiente distalmente (esempio di immobilizzazione in estensione del polso perchè le dita possano essere più funzionali) (6).

Scopo di questo sub item è la analisi degli studi pubblicati al fine di valutare l'efficacia dei cast nel recupero del ROM, nella riduzione della spasticità e nel recupero funzionale a livello degli arti superiori ed inferiori nei pazienti con esiti di coma conseguente a gravi cerebrolesioni acquisite in trattamento riabilitativo presso strutture di riabilitazione intensiva.

Bibliografia

- 1) O'Dweyer NA, Ada L Reflex Hyperexcitability and muscle contracture in relation to Hypertonia Curr Opin Neurol. 1996 Dec;9(6):451-5.
- 2) Mayer NH Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motor neuron lesion. Muscle & Nerve 1997;(sup 6):S1-S13.

- 3) Yarkony GM, Sahagal V Contractures. A major complication of craniocerebral trauma. Clin Orthop Relat Res 1987; (219):93-96
- 4) Wilton JC Splinting and casting in the neurological dysfunction. In Wilton JC ed. Hand splinting: principles of design and fabrication. WBSaunders, 1997:168-197
- 5) Gossman MR et al. Review of length-associated changes in muscle. Am J Occup Ther 1982; 62:671-673.
- 6) Edwards S Neurological physiotherapy. Second Edition. Churchill Livingstone, 2002.

2C1- Studi disponibili:

2RCT

2 studi prospettici non controllati descrittivi

Tavole sinottiche studio clinico randomizzato e controllato

<u>Studio Anno</u>	<u>Pazienti inclusi (N)</u>	<u>Intervento/Controllo (N)</u>	<u>Outcomes e risultati</u>	<u>Commenti</u> <u>Limiti studio</u> <u>Rilevanza clinica</u> <u>Trasferibilità</u> <u>Precisione dei risultati</u> <u>Altro</u>
Moseley 2008 Clinical Rehabilitation 22:406-417 Serial casting versus positioning for the treatment of elbow contractures in adults with traumatic brain injury: a randomized controlled trial	26 pazienti con retrazione in flessione al gomito di almeno 15°. Tutti TCE; assenza di lesioni scheletriche ortopedici, assenza di POA. Setting: unità riabilitazione intensiva per GCA.	12 pazienti allocati al gruppo di posizionamento e 14 al casting seriale Gravità dei pazienti tramite: GCS media all'esordio: 3 per gruppo posizionamento; 4.5 per gruppo casting Tempo medio esordio patologia trattamento 71 gg per controlli e 59 gg per casting Entrambi i gruppi hanno effettuato trattamento motorio per arto superiore di 15 minuti/die per 5 gg	Outcome: Primario: estensione passiva di gomito (misurata in gradi) utilizzando apparecchiatura che applica torque nota al base line, post intervento (2 settimane), post intervento più un giorno, follow up (4 settimane) Secondari: Spasticità (Tardieu scale) Reaching massimo (Test Evaluant la Performance des Membres Superieurs des Personnes Agees – TEMPA) Dolore (VAS) Effetto globale del trattamento (scala 5 punti) Eventi avversi percepiti del trattamento (patient-care giver) Grado di soddisfazione nel trattamento (scala 5	Conclusioni: significativi miglioramenti nel ROM ma transitori e non mantenuti nel tempo Lieve riduzione transitoria spasticità per il gruppo cast non mantenuto al follow up NON miglioramenti per funzione al TEMPA nei 2 gruppi. Nessuna differenza tra i gruppi per il grado di soddisfazione del trattamento. Commenti: RCT senza limitazioni nel disegno e conduzione dello studio

		<p>la settimana Il casting era mantenuto per 2 settimane e cambiato ogni 7 gg o prima se indicato Il gruppo posizionamento riceveva stretch passivo manuale ai flessori di gomito 1 ora die per 5 gg. Nelle 4 settimane di follow up stretch passivo manuale di 1 ora die per entrambi i gruppi</p>	<p>punti) Risultati: nel post intervento a 2 settimane il cast seriale riduceva la retrazione di media di 22° (95% confidence interval 13-31 P>0.001) rispetto al gruppo stretching manuale/posizionamento. Il giorno dopo la rimozione del cast l'effetto si riduceva a 11° (95% CI 0 - 21 gradi; P=0.052). L'effetto era quasi totalmente scomparso al follow up a 4 settimane (media 2°, 95% CI da 13 a 17; P=0.782).</p>	
<p>Verplancke D Clinical Rehabilitation 19:117-125 2005 A randomized controller trial of botulinum toxin on lower limb spasticità following acute acquired severe brain injury RCT doppio cieco prospettico</p>	<p>35 pz (20 TCE e 15 pz atossici) Pazienti adulti tra 17-70 anni GCS < od uguale ad 8 Reclutati entro 4gg dall'ingresso in riabilitazione dopo grave cerebrolesione</p>	<p>Confronto tra tre metodiche nel trattamento della spasticità e retrazione a carico del tricipite surale Gruppo controllo (I): solo fisioterapia Gruppi interventi: (II) Pazienti trattati con placebo (soluzione salina 0.5ml0.9% per un totale di 4 ml) inoculata in 4 punti al soleo grastocnemio + casting in posizione neutra (III)Pazienti trattati con inoculazione di 200 U Botox tipo A su soleo e gastrocnemio + casting come gruppo precedente Valutazione 2 volte alla settimana per 12 settimane con misurazione dorsiflessione della caviglia tramite goniometro/multimiometro Eseguita sempre dalla stessa persona</p>	<p><i>Outcome primario:</i> differenza dorsiflessione tra inizio e fine trattamento <i>Outcomes secondari:</i> GOS e Ashworth modificata(MAS) Tempo dall'evento: 10.62±7.28 gg 26 pz. (74.3%) avevano GCS < od = a 6 22 pz. (62.9%) rimanevano gravemente disabili a 3 mesi (GOS 1-3) MAS è diminuita nei tre gruppi: di oltre 1 punto nei gruppi "trattamento" e solo di 0.3 nel gruppo I Angoli: I 4.59°, II 1.69°, III 13.59° Confronto tra gruppi: significativo sopt tra i gruppi "trattamento" e i controlli mentre tra casting e tossina c'è poca differenza In conclusione: la perdita di range di movimento passivo viene persa entro 14 gg da grave cerebro lesione I castings riducono la perdita e ne prevengono il peggioramento Il ruolo, in aggiunta, della tossina è tutt'ora incerto anche se è comunque una pratica non dannosa</p>	<p>Conclusioni: -vi è una perdita di ROM della caviglia a entro 14 giorni da un danno severo e generalizzato dell'encefalo -casting riduce la perdita di ROM e previene ulteriore peggioramento -l'efficacia del trattamento associato con tossina è incerta ma è comunque sicura Limiti: 3 pazienti sono morti prima di completare lo studio 3 pazienti del gruppo controllo (27%) e 4 del gruppo cast + sol fisiologica (33.3%) hanno necessitato di trattamenti di salvataggio con tossina mentre nessuno del gruppo tossina ne ha necessitato; il tempo medio per questi rescue treatment era di 36 e 38.5 giorni rispettivamente. Due pazienti (uno dal gruppo controllo ed uno dal grupo cast placebo sono stati sospesi dal trial per trombosi</p>

					venosa profonda. Un paziente trattato con tossina ha avuto eventi avversi con sindrome simil influenzale. Il 50% dei pazienti con cast ha avuto problemi cutanei minori
--	--	--	--	--	---

Tavole sinottiche altri studi

<u>Studio Anno</u>	<u>Aspetti clinici e setting</u>	<u>Popolazione</u>	<u>Disegno di studio</u>	<u>Misure di outcome</u>	<u>Risultati</u>
Singer BJ 2004 Dis Rehab (10) Non surgical management of ankle contracture following acquired brain injury	Setting: riabilitazione neurochirurgica	Pazienti con diagnosi di moderato-severo TBI (GCS <12) 175 pazienti valutati ma sono stati considerati solo 105 pazienti con cerebrolesione acquisita moderata(37 soggetti) severa (68 soggetti) 65 uomini 40 donne Età media 37 aa (13-87) 63 traumatici	Studio descrittivo prospettico Pazienti valutati entro la prima settimana di ricovero (massimo range passivo di dorsiflessione di caviglia) Trattamento: 45-60 min fisioterapia al giorno che comprende stretching con utilizzo di peso fino a 30 minuti al di'e anche con tavolo da statica , se il disturbo peggiora o persiste inizia con casting , fino a 3 cambi ed infine, se persiste la contrattura, si somministra tossina botulinica A sotto guida elettromiografica nell'articolo descrivono 4 livelli di gravità della contrattura, ricavati retrospettivamente, e corrispondenti alle	-ROM misurato con goniometro (contrattura definita come massimo ROM passivo ≤ 0 di dorsiflessione, a ginocchio esteso) -iperattività muscolare 1.spasticità: Ashworth, clono sostenuto/non sostenuto > o < a 12 battiti 2.distonia - Barry_Albright dystonia scale	Iperattività dorsiflessori: -40pz con contrattura risulta con fisioterapia in 23 mentre 17 sviluppavano distonia e deformità equinovaro, tra questi 17 solo 10 hanno continuato con casting con o senza tossina botulinica, negli altri 7 la gravità del caso non si considerava una priorità la correzione della deformità Conclusioni: l'incidenza delle contratture tibiotarsiche era inferiore a quella riportata in passato (3), vi era stato un miglioramento della dorsiflessione ottenuto con

		42 ESA	varie fasi di trattamento		<p>fisioterapia in oltre la metà dei casi ma in un quarto dei casi era stato necessario integrare con casting seriali ± tossina per ridurre le contratture persistenti</p> <p>Limiti legati al disegno di studio non controllato ed al fatto che non appare chiaro il criterio per passare da una terapia ad es fisioterapia ad altra ad esempio cast o tossina (criterio solo clinico); quindi studio condotto con impostazione non chiara.</p>
<p>Singer BJ et al. Arch Phys med Rehab 2003(11)</p> <p>Evaluation of serial casting to correct equinovarus deformity of the ankle after acquired brain injury in adults</p>	Centro di riabilitazione	16 pazienti (19 arti) con esiti di grave cerebrolesione acquisita e deformità in equinovaro o iperattività plantoflessori	<p>Studio prospettico descrittivo non controllato</p> <p>Confezionamento di casting sostituiti settimanalmente fino a raggiungere una dorsiflessione di 10° o più, a ginocchio esteso</p>	<p>Misurazione con goniometro di massima dorsiflessione della caviglia a ginocchio esteso e flesso in 4 tempi di osservazione.</p> <p>Quantità e tipo di assistenza richiesta per effettuare un trasferimento carrozzina-letto (Transfer Dependency Scale) prima e dopo 3 mesi dal casting</p>	<p>Risultati: significativo aumento della motilità articolare della caviglia (18° a ginocchio flesso e 16° a ginocchio esteso, P<.0001) e un numero significativo ha ridotto la necessità di assistenza nel trasferimento (P<.0015)</p> <p>Conclusioni: casting seriali sembrano essere efficaci, almeno nel breve termine, nel ridurre la deformità in equinovaro dopo un trauma cranico. Nella maggioranza dei soggetti ciò permette un miglioramento dell'autonomia nei trasferimenti.</p> <p>Limiti: studio solo descrittivo, non controlli,</p>

					fattori confondenti legati al tipo di trattamento successivo non chiaro ed omogeneo per tutti i partecipanti.
--	--	--	--	--	---

3Ci- Discussione

Dalla analisi della letteratura sono stati individuati e portati a discussione 2 studi RCT.

Lo studio più significativo e metodologicamente corretto sull'argomento sembra essere quello di Moseley (2008), studio randomizzato controllato che prende in considerazione pazienti con esiti di trauma cranico e retrazione in flessione del gomito di almeno 15°. Le conclusioni riferiscono di un miglioramento significativo del ROM ma non della spasticità per il gruppo casting rispetto al gruppo di pazienti trattati con stretching e posizionamenti inibenti; tali miglioramenti però non si mantenevano nel tempo; non si osservava un miglioramento della funzione attiva per l'arto superiore rilevata tramite scala TEMPA in entrambi i gruppi mentre il grado di soddisfazione al trattamento era sovrapponibile nei 2 gruppi.

L'altro studio preso in considerazione è stato quello di Verplancke (2005) che valutava pazienti con esiti di grave cerebrolesione (traumi cranici e post-anossici), ricoverati in ospedale per acuti, che presentavano una retrazione dei plantiflessori. I pazienti venivano divisi in tre gruppi di trattamento: solo stretching, casting e inoculazione di tossina botulinica, casting e inoculazione di placebo (soluzione fisiologica).

Le conclusioni di questo studio sono interessanti poiché, pur segnalando miglioramenti in tutti i gruppi, i maggiori risultati si ottenevano nei gruppi di trattamento con casting rispetto a solo stretching; non vi erano significative differenze tra i gruppi che hanno utilizzato cast + tossina e quelli con cast e placebo. Altro dato estremamente rilevante è il riscontro della perdita di ROM della caviglia entro 14 giorni da un danno severo e generalizzato dell'encefalo e che l'utilizzo di casting riduceva la perdita di ROM e ne preveniva l'ulteriore peggioramento; l'effetto sinergico del trattamento aggiuntivo con tossina rimaneva dubbio ma comunque sicuro.

Limiti di questo studio rimangono

Altri studi inclusi

Sono stati considerati anche altri 2 studi con disegno sperimentale meno solido entrambi prodotti da Singer (2003 e 2004). Nello studio del 2003 si è evidenziato un miglioramento dell'articolari della caviglia dopo applicazione di casting con un concomitante miglioramento dell'autonomia dimostrato dalla ridotta necessità di assistenza nei trasferimenti, il lavoro subisce però il limite del disegno sperimentale e della mancanza di un follow up. Quello successivo del 2004 pure presentava un miglioramento dell'articolari della caviglia con casting a volte associati a tossina botulinica e solo in casi selezionati nel corso dello studio a seconda della modalità di risposta alla fisioterapia e quindi con un'impostazione non chiara.

In letteratura sono presenti 4 revisioni sistematiche che presentano tutti significativi limiti di metodologia e trasferibilità alla popolazione di nostro interesse e per questo non abbiamo ritenuto di includere nella lettura critica.

La revisione sistematica di Mortenson (2003) si prefiggeva di valutare l'efficacia dei cast nel ridurre le limitazioni articolari indotte da retrazioni nel modulare la spasticità e nel migliorare l'aspetto funzionale del movimento.

In questa revisione sono stati inclusi 13 articoli: 2 randomizzati cross over, 1 retrospettivo case-comparison, 1 coorte, 5 case series prospettive, 1 single-subject research design, e 2 case reports. Tutti gli studi inclusi potevano essere considerati di pertinenza alla nostra analisi per popolazione (solo trauma cranici) ma molti disegni di studio erano incompatibili con i criteri di selezione poiché effettuati in setting non specifici e con timing degli interventi inappropriati.

La revisione concludeva che solo l'articolari passiva migliorava dopo posizionamento tanto da supportare una sufficiente evidenza di utilizzo negli esiti di trauma cranico per la prevenzione/trattamento delle retrazioni muscolo tendinee. Non evidenze altrettanto significative emergevano per il trattamento della spasticità e per miglioramenti funzionali.

La finalità della revisione sistematica di Lannin (2007) era quella di rilevare l'evidenza dell'utilizzo di castings per ridurre retrazioni, spasticità, edema e dolore all'arto superiore in pazienti sia adulti che bambini affetti da patologie del sistema nervoso.

In relazione alla presenza di studi eterogenei per popolazione, eziologia delle patologie, severità del danno, timing degli interventi e setting non abbiano ritenuto di includere questa revisione nella analisi.

Per altro gli stessi autori concludevano che, alla luce della potenza dei disegni di studio disponibili, della eterogeneità dei disegni di studio e delle misure di outcome, non vi era sufficiente evidenza per rifiutare o sostenere l'efficacia dell'uso del casting nelle retrazioni dell'arto superiore negli adulti e nei bambini, poiché non venivano rilevati né effetti benefici né reazioni avverse a lungo termine. Infatti l'unica evidenza significativa è quella di un aumento del ROM dopo casting immediatamente dopo la fine del trattamento.

La revisione di Marshall (2007) ed Hellweg (2008) segnalavano articoli già da noi valutati in aggiunta ad altri non eligibili per problemi di inclusione

La revisione sistematica di Zafonte (2004) non soddisfa i criteri minimi di qualità di una RS avendo un taglio molto descrittivo.

SUBITEM: Splinting

1Cii- Introduzione

La riduzione della motilità articolare conseguente a retrazioni muscolo tendinee ed a spasticità è una complicanza comune e precoce negli esiti di coma da trauma cranio encefalico e in generale a seguito di grave cerebrolesione acquisita (1,2).

Nella pratica clinica allo scopo di ridurre contratture e deformità, in particolare agli arti superiori, vengono frequentemente confezionati splints il cui uso è però ancora controverso (3,4) ed ha scopi molteplici tra i quali la riduzione del dolore, il miglioramento della funzione, la prevenzione delle contratture e delle deformità e dell'edema delle mani (5)

Scopo di questo sub item è la analisi degli studi pubblicati al fine di valutare l'efficacia degli splint nella prevenzione/trattamento delle deformità articolari, nella riduzione della spasticità, nel miglioramento funzionale in pazienti con esiti di coma conseguente a gravi cerebrolesioni acquisite in trattamento riabilitativo presso strutture di riabilitazione intensiva.

Bibliografia

- 1) O'Dwyer N Ada L. Reflex Hyperexcitability and muscle contracture in relation to spastic hypertonia. Curr Opin Neurol 1996, 9:980-983

- 2) Mayer NH Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motor neuron lesion. Muscle & Nerve 1997;(sup 6):S1-S13.
- 3) Neuhaus BE et al A survey of rationales for and against hand splinting in hemiplegia. Am J Occup Ther 1981; 35:83-89
- 4) Ashburn A et al Clinical practise guidelines on splinting adults with neurological dysfunction. Final report. London. Association of Chartered Physiotherapist Interested in Neurology. 1998
- 5) Milazzo S, Gillen G Splinting applications. In Gillen G, Buckhardt A Editors. Stroke rehabilitation: a function-based approach. St Louis: Mosby; 1998. 116-184.

2Cii- Studi disponibili:

Tavole sinottiche studio clinico randomizzato e controllato

<u>Studio</u> <u>Anno</u>	<u>Pazienti inclusi</u> <u>(N)</u>	<u>Intervento/Controllo (N)</u>	<u>Outcomes e risultati</u>	<u>Commenti</u> <u>Limiti studio</u> <u>Rilevanza clinica</u> <u>Trasferibilità</u> <u>Precisione dei risultati</u> <u>Altro</u>

<p>Lannin NA (Arch Phys med Rehab 2003 Splinting the hand in the functional position after brain impairment: a randomized, controlled trial valuta l'efficacia di splint alla mano dopo danno cerebrale</p>	<p>26 adulti entro 6 mesi dall'evento</p>	<p>RCT 14 sperimentali e 11 controlli</p> <p>fisioterapia per entrambi 5 gg /sett (training motorio e stretching)</p> <p>sperimentali: splint in posizione funzionale (10°-30° estensione) per un massimo di 12 ore di notte per 4 settimane</p> <p>Valutazione al termine delle 4 settimane e follow up 1 settimana dopo</p>	<p>Outcome: PROM estensione del polso con dita estese Torque-controlled MotorAssessmentScale per funzionalità della mano VAS per dolore</p> <p>Risultati: non variazioni significative rispetto al gruppo di controllo. Al follow up vi era un lieve vantaggio dei controlli per PROM al polso di 2° (95% confidence interval [CI] -7.2° a 3.2°), la funzione favoriva i controlli di 0.2 punti (95% CI -2.7 a 2.3) ed il dolore favoriva il gruppo sperimentale di 1 cm (95% CI -4.6 a 2.2).</p>	<p>Timing corretto Limiti: popolazione mista con stroke quindi problemi di trasferibilità dei risultati 1 dropout nel gruppo trattamento</p> <p>Basso rischio per tutti i bias considerati</p>
---	---	---	---	--

Studi prospettici e di coorte

<u>Studio anno argomento</u>	<u>scopo</u>	<u>Pazienti inclusi descrizione e numero</u>	<u>Descrizione criteri inclusione /esclusione</u>	<u>Intervento/controllo</u>	<u>Outcome e risultati</u>	<u>Commenti limiti dello studio</u>
<p>O'Brien Brain Injury 2008;22(5):411-418</p>	<p>Identificare i predittori della non compliance dell'uso delle docce posturali alla mano</p>	<p>Tutti i pazienti ricoverati presso l'Alfred Hospital di Melbourne nell'unità Traumi dal 2005 al 2006 con contemporaneo trauma cranico e lesione all'arto superiore . 71 soggetti divisi in non complianti 28 e complianti 43</p>	<p>Non precisati i criteri di esclusione</p>	<p>Studio retrospettivo di valutazione dei fattori demografici occupazionali di comorbilità severità del trauma , lobo cerebrale coinvolto, tipo di lesione alla mano, agitazione, disinibizione, durata PTA e della GCS, nel correlarsi con la compliance al mantenere o meno gli splint alla mano</p>	<p>Elevata correlazione tra agitazione e numero dei giorni di agitazione e non compliance all'uso dello splint</p>	<p>Debolezza dello studio retrospettivo. Non definita la agitazione e la scala di riferimento. Basso numero di pazienti. Non riferimenti all'uso contemporaneo di farmaci</p>

3Cii- Discussione:

In relazione all'uso degli splint è stato individuato ed incluso per discussione un solo studio RCT (Lannin 2003) che considerava l'efficacia di tale presidio utilizzato in posizione funzionale nelle ore notturne nel migliorare l'articolazione, la funzionalità ed il dolore della mano e del polso in pazienti con esiti di danno cerebrale; lo studio conclude affermando che non vi sono variazioni significative di questi tre parametri nel gruppo sperimentale rispetto al controllo che effettuava un programma di mobilizzazione e stretching quotidiano senza utilizzo di splint, al termine dello studio; al follow up si rilevava al contrario, un lieve vantaggio dei controlli per PROM e funzionalità della mano e un lieve vantaggio degli sperimentali per il dolore.

Abbiamo inoltre individuato un articolo (O'Brien 2008), con disegno dello studio di tipo retrospettivo, che valutava quali fossero i fattori maggiormente implicati nella compliance all'utilizzo dello splint alla mano in fase riabilitativa post acuta precoce, prendendo in analisi elementi quali fattori demografici, occupazionali, di comorbidità, di severità del trauma, di sede di lesione anatomica cerebrale, fattori cognitivi, durata PTA e della GCS. Gli autori riscontravano una elevata correlazione tra agitazione e numero dei giorni di agitazione alla non compliance all'uso dello splint.

I limiti metodologici di questo studio sono notevoli, in particolare legati alla debolezza dello studio retrospettivo, non viene definita la agitazione e la scala di riferimento, vi è un basso numero di partecipanti inclusi, non vengono fatti riferimenti all'uso contemporaneo di farmaci

Dalla revisione della letteratura sono state individuate 3 revisioni con analisi per utilizzo di splint negli esiti di GCA.

Tutte presentavano dei limiti riguardanti i criteri di inclusione della Consensus Conference pertanto ci siamo limitati ad alcuni commenti.

La revisione di Zafonte non soddisfa i criteri minimi di qualità di una RS avendo un taglio molto descrittivo.

La revisione di Marshall riportava il già citato lavoro di Lannin e un lavoro di Grisson (2001) con disegno case series, condotto su 5 pazienti, con ortesi adattabile per la riduzione della contrattura plantiflessoria del piede che mostrava un miglioramento del PROM dopo applicazione continuativa, con aggiustamenti progressivi, per 14 giorni; i pazienti erano trattati in fase riabilitativa intensiva ma erano eterogenei per diagnosi (ictus ischemico, emorragico, MAV, trauma cranico). Il lavoro presenta significativi limiti metodologici, presenta casistica limitata ed effettua in follow up assolutamente inadeguato.

La revisione Hellweg (2008), oltre allo studio di Lannin segnalava uno studio randomizzato e controllato di Harvey (2006) che valutava l'efficacia di splint notturno per 12 settimane, per ridurre le limitazioni articolari indotte da retrazioni alla mano con misurazioni dell'angolo carpometacarpale imponendo una torque nota; questo lavoro presenta limiti di trasferibilità legati alla presenza di popolazione mista (14 stroke, 7 traumi cranici e 23 spinali) trattata in fase cronica.

Le conclusioni di queste revisioni sono globalmente simili; dati il numero ridotto di studi che presentano casistiche limitate, disegni sperimentali diversi e metodologie di valutazione dei risultati diversi gli autori affermano che gli splint non sembrano in grado di ridurre le contratture nei pazienti con danno neurologico e quindi in linea con l'articolo di Lannin.

SUBITEM: Farmaci orali per il trattamento della spasticità

1Ciii- Introduzione

Nel trattamento della spasticità possono essere utilizzati farmaci per os quando si rende necessario un trattamento sistemico per problemi di spasticità generalizzata (1)

I meccanismi esatti ed i siti anatomici di azione dei farmaci utilizzati per il trattamento della spasticità non sono completamente noti. Attualmente si ritiene che alcuni farmaci agiscano a livello dei neurotrasmettitori e dei neuromodulatori del SNC mentre altri farmaci sembrano agire a livello neuromuscolare periferico.

Si distinguono farmaci che interagiscono prevalentemente con la modulazione di vie discendenti sovraspinali quali clonidina, tizanidina, clorpromazina; farmaci che interagiscono con la regolazione neurochimica dei circuiti interneuronali spinali quali baclofen e benzodiazepine; farmaci che inibiscono le afferenze propriocettive quali gabapentin, carbamazepina e fenitoina; farmaci che agiscono a livello muscolare come dantrolene (2).

Bibliografia

- 1) Zafonte R et al Antispasticity medications (uses and limitation of enteral therapy). Am J Phys Med Rehabil 2004, 83 (10 suppl): S50-S58
- 2) Yelnik AP et al Drug treatments for spasticity Ann Phys and Rehab Med 2009 52: 746-756

2Ciii- Gli studi disponibili

Dalla analisi della letteratura non abbiamo individuato nessun studio includibile sulla base di criteri imposti dalle domande della CC.

Citiamo uno studio RCT di Meythaler del 2001 in cui viene valutato l'effetto della somministrazione di tizanidina sulla spasticità rispetto a placebo in 17 pazienti con esiti di TCE e stroke; questo studio non rientra nei criteri di selezione per popolazione mista, timing del trattamento (spasticità che durava da oltre 6 mesi). Il gruppo terapia assumeva tizanidina da 4 mg fino a 36 mg e dopo sospensione veniva incrociato con l'altro gruppo sperimentale con follow up di 6 settimane. I risultati di questo studio sottolineavano una significativa riduzione del tono muscolare valutata con la scala Ashworth sia agli arti inferiori ($P < 0.006$) che agli arti superiori (0.007) per i pazienti trattati con tizanidina rispetto a placebo e significativi incremento ($P = 0.0089$) al test di forza motoria, senza miglioramenti significativi alla scala funzionale CHART (Craig Handicap Assessment and Reporting Technique).

Un altro studio condotto sempre da Meythaler con la metodologia dello studio di coorte prospettica non controllato in 35 pazienti consecutivi di cui 22 TCE ed i rimanenti classificati come ABI (stroke, encefalopatie ed anossici) con problemi di spasticità da almeno 6 mesi, valutava l'effetto del baclofen per os sulla spasticità (scala di Ashworth, Penn Spasm Frequency Score, Reflex Score); le valutazioni erano effettuate ad 1 e 4 mesi dall'inizio della terapia al dosaggio massimo tollerabile. Il dosaggio medio raggiunto era di 57 mg/die (da 15 a 120 mg/die). L'autore osservava una riduzione significativa del punteggio Ashworth e Reflex Score agli arti inferiori sia nel totale dei pazienti che nel gruppo TBI (considerato anche separatamente) e nessun risultato per frequenza degli spasmi. Nessun risultato significativo anche agli arti superiori. Riferiva di effetto collaterale quale la sonnolenza riferito nel 17% dei pazienti.

I limiti di questi studi sono legati all'utilizzo prevalente di misure di menomazione e non di funzione. Lo studio di Meythaler che ha provato a valutare l'impatto della terapia farmacologica sull'incremento di attività (o riduzione di handicap) non ha prodotto risultati positivi.

Dalla analisi della letteratura, abbiamo rilevato numerosi studi clinici circa l'utilizzo della terapia farmacologica per il trattamento della spasticità che non abbiamo incluso per ovvie ragioni metodologiche.

Si possono riassumere alcune considerazioni generali:

- presenza di numerose review (spesso non "sistematiche") che riferiscono di un'ampia bibliografia fatta di casistiche con disegni sperimentali molto variabili e su popolazioni eterogenee
- gli studi farmacologici sono spesso studi non controllati, a volte di confronto o verso placebo o tra farmaci, dove viene analizzata l'efficacia del farmaco nei confronti del sintomo derivante da patologie differenti (quindi casistiche non omogenee)
- per tutte le terapie la scelta del farmaco avviene precocemente sull'emergenza del sintomo, l'efficacia è misurata attraverso il rilievo del miglioramento del sintomo stesso o con l'uso di scale che raramente valutano effetti funzionali.
- sul comportamento in fase successiva all'inserimento del farmaco non esistono indicazioni precise
- rispetto alla scelta della terapia orale come strumento per il contenimento della spasticità non distrettuale (cosiddetta diffusa) raramente viene definito cosa si intende per distrettuale e/o diffuso.
- pochi studi circa la tollerabilità a lungo termine

Analizzando le revisioni sistematiche abbiamo osservato che sono state condotte nell'ambito di patologie specifiche quali SM (Shakespeare 2003), lesioni midollari (Taricco 2006), stroke (Gallichio 2004) ma manca una revisione sistematica nelle GCA.

L'unica revisione per le GCA (Zafonte 2004) non è sistematica e si limita ad analizzare i vari farmaci utilizzati nel trattamento della spasticità, gli effetti collaterali riferendosi a studi con popolazioni affette da altre patologie (Stroke, Sclerosi multipla lesioni midollari).

E' interessante osservare che in molti studi inerenti il trattamento della spasticità, compresi i più recenti (Olver 2010, Shean 2010 Moore 2002), si fa riferimento ad algoritmi di trattamento, ove l'utilizzo di farmaci ad azione sistemica per os viene suggerito come primo passo nella gestione della spasticità cosiddetta generalizzata, per poi passare ad altre strategie terapeutiche se non si sono ottenuti risultati soddisfacenti.

Alla luce di queste considerazioni, ci è sembrato interessante menzionare le principali conclusioni a cui sono giunte le revisioni sistematiche proposte per le altre popolazioni, alla luce della rilevanza clinica del problema, consci della difficoltà di trasferibilità dei dati nel setting di nostro interesse. Appare interessante osservare che le conclusioni dei vari studi sono, nella maggior parte dei casi, molto simili.

Viene sottolineato che la variabilità della spasticità in termini di manifestazioni cliniche, la mancanza di una sua univoca definizione, la assenza di strumenti di valutazione sensibili, affidabili, validati, condivisi e rilevanti per quanto riguarda gli aspetti funzionali, ha contribuito a rendere inconcludenti i risultati degli studi placebo-controllo che miravano a documentare l'efficacia dei farmaci anti-spasticità maggiormente in uso. Anche gli studi che paragonavano tra loro i vari farmaci sono stati ugualmente inconcludenti

Alla luce di tutte queste considerazioni non è stato pertanto possibile produrre delle informazioni basate sulle evidenze, utili ad indirizzare nella scelta di una specifica terapia per la spasticità rispetto ad altre, oppure a modificare la pratica clinica corrente nell'utilizzo di tali farmaci e neppure a preferire i farmaci più recenti rispetto a quelli di più antico utilizzo.

Citiamo alcuni suggerimenti di gestione pratica dei farmaci ad azione antispastica nei pazienti con GCA proposti come opinione di esperti nella revisione di Zafonte:

- Stabilire, sulla base di una accurata valutazione del paziente se la riduzione della spasticità è veramente utile al paziente e può comportare un miglioramento significativo del deficit funzionale, della disabilità e della qualità della vita.
- Ricordare che i farmaci antispastici per os sono poco utili nel trattamento delle problematiche focali.
- Adattare le dosi al singolo paziente per migliorare il rapporto efficacia/tolleranza
- Tenere conto del rischio di interazioni farmacologiche
- Verificare nel tempo l'efficacia del farmaco con graduale sospensione e verifica della ricomparsa/peggioramento del sintomo misurato attraverso strumenti il più possibile oggettivi
- Verificare il reale beneficio rispetto ad obiettivi definiti (sempre di tipo funzionale o assistenziale) a fronte del riscontro di provata utilità del farmaco rispetto al contenimento del sintomo.

SUBITEM: Baclofen intratecale (ITB)

1Civ- Introduzione

La somministrazione di baclofen per via intratecale rappresenta una opzione terapeutica nelle forme di spasticità severa e generalizzata quando i farmaci antispastici per via orale sono inefficaci o scarsamente tollerati a causa degli effetti collaterali (1).

Il baclofen è un agonista dell'acido gamma-amino-butirrico-B. Si ritiene che produca una inibizione presinaptica, una riduzione dei riflessi mono e polisinaptici e della attività motoneuronale gamma. Il risultato finale è una riduzione del tono muscolare e della ipereccitabilità dei riflessi da stiramento (2).

Il baclofen è scarsamente lipofilo ed attraversa la barriera emato encefalica con difficoltà pertanto sono necessarie alte dosi di farmaco somministrato per os al fine di ottenere un significativo effetto terapeutico. Quando somministrato direttamente nel liquor cefalo rachidiano il baclofen raggiunge le concentrazioni maggiori a livello del midollo spinale e bassi dosaggi sono sufficienti per produrre effetti clinici (3).

Nei pazienti candidati all'impianto può essere utile valutare se il paziente è "responder" alla terapia attraverso un test di screening. Ciò può essere effettuato attraverso una somministrazione a livello lombare di un bolo singolo di baclofen oppure attraverso l'utilizzo di un catetere temporaneo esterno con infusione intratecale continua (4)

La pompa di infusione viene generalmente posizionata in una tasca a livello sottocutaneo della parete addominale; sotto guida fluoroscopica un catetere viene introdotto nella tratto lombare superiore, avanzato sino alla regione toracica ed inserito chirurgicamente nello spazio sub aracnoideo; la terminazione del catetere viene tunellizzata per via sottocutanea e collegata alla pompa.

Il microinfusore può essere riempito a tempi prestabiliti utilizzando dosaggi variabili secondo le necessità funzionali del paziente.

Le indicazioni per l'impianto di pompa al baclofen comprendono pazienti con spasticità severa a carico di più gruppi muscolari, preferenzialmente agli arti inferiori, spasticità che provoca limitazioni funzionali nelle ADL e nella mobilità, spasticità che interferisce con posture, manovre di care ed

igiene, presenza di clono o spasmi dolorosi, spasticità refrattaria ad altri trattamenti farmacologici o fisioterapici, intolleranza ad altre modalità di trattamento (1).

Il timing per questi interventi dipende dalle esigenze funzionali del paziente. Per altro alcuni autori hanno suggerito di attendere almeno un anno dall'esordio della patologia cerebrale per l'impianto, in base a studi su modelli animali ed umani, che dimostrerebbero come il Baclofen ed altri GABA agonisti, se usati precocemente, abbiano un impatto negativo sugli aspetti cognitivi e sul recupero motorio (5,6). Altri autori ritengono che aspettare tempi prolungati in presenza di grave spasticità, possa condurre a complicazioni, insorgenza di gravi limitazioni muscolo scheletriche e ritardare il recupero funzionale (7)

Bibliografia

- 1) Francisco G et al Intrathecal Baclofen therapy: an update PM&R 2009 1(9):852-858
- 2) Francisco G The role of intrathecal baclofen therapy in the upper motor neuron syndrome Eura Medicophys 2004;40:131-143
- 3) Penn Intrathecal baclofen for spasticity of cerebral origin. Seven years of experience J Neurosurg 1992; 77:236-40
- 4) Meythaler et al Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 1996 May;77(5):461-6.
- 5) Goldstein et al influence of drugs on recovery of sensorimotor function after stroke. J Neurol Rehabil 1990; 4:137-44
- 6) Goldstein et al Common drugs may influence motor recovery after stroke. The Sygen in acute stroke study investigators. Neurology 1995;45:865-71
- 7) Meythaler et al intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. Stroke 2001; 32:2099-09.

2Civ- Gli studi disponibili

Tavole sinottiche studio clinico randomizzato e controllato

<u>Studio</u> <u>Anno</u>	<u>Pazienti inclusi (N)</u>	<u>Intervento/Controllo (N)</u>	<u>Outcomes e risultati</u>	<u>Commenti</u> <u>Limiti studio</u> <u>Rilevanza clinica</u> <u>Trasferibilità</u> <u>Precisione dei risultati</u> <u>Altro</u>
Meythaler 1996 Arch Phys Med Rehabil Prospective study on the use of	11 pazienti con GCA (9 TCE, 1 trauma da sparo, 1 anossico) tra i criteri di inclusione	I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere un bolo intratecale di baclofen (50mcg) o un bolo di	Outcomes: Ashworth score Spasm frequency scale Deep tendon reflex Valutati a 1, 2, 4, 6 ore dopo il	Problema di popolazione poiché sono reclutati pazienti con spasticità da almeno un anno per cui sono cronici e fuori dalla fase temporale della CC. Il valore dello studio inteso in termini di screening di pazienti "responder" al baclofen intratecale può essere

<p>bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired BI</p>	<p>età 18-65 anni. Spasticità severa da almeno un anno (Ashworth uguale o > 3); deficit di risposta terapeutica ai farmaci antispastici per via orale (baclofen, diazepam, clonidina, e dantrolene); effetti collaterali ai detti trattamenti a dosi terapeutiche</p>	<p>soluzione salina. Tutti i partecipanti hanno ricevuto gli stessi trattamenti in modo crossover a distanza di 48 ore</p>	<p>bolo</p> <p>Risultati: Significative riduzioni di Ashworth ($p < 0.001$), Spasm score ($p < 0.001$), Deep tendon reflex score ($p < 0.001$) sia agli arti superiori che inferiori dopo bolo di baclofen. Massima riduzione di tutte le misure a 4 ore dal trattamento Dopo 4 ore si otteneva il miglior risultato con riduzione media Ahworth agli arti inferiori da 4.2 a 2.2 ($p = .0033$), frequenza spasmi da 3.1 a 1.0 ($p = .0032$), e lo score dei riflessi da 3.3 a 1.3 ($p = .0033$). La Ashworth media agli arti superiori scendeva da 3.3 ad 1.9 ($p = .0033$), la frequenza degli spasmi da 1.8 a 0.6 ($p = .007$)</p>	<p>trasferito anche alla fase temporale di riferimento Scale di misura solo riferibili ad impairment “ipertono” ma non dicono nulla rispetto a vantaggi funzionali</p> <p>Dalla tabella di valutazione dello studio emergono serie limitazioni nei metodi di selezione dei pazienti dal momento che non viene definito che metodo di randomizzazione è stato utilizzato per allocare i partecipanti (sequence generation) e neppure il tipo di mascheramento della sequenza di allocazione al trattamento adeguato.</p>
---	--	--	---	---

Tavole sinottiche studi caso controllo e di coorte

<u>Studio Anno</u>	<u>Setting/Disegno</u>	<u>Popolazione (N)</u>	<u>Gruppo di Controllo</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Interventi</u>	<u>Outcome e risultati</u>	<u>Commenti Limiti</u>
Meythaler 1997 J Neurosurg.	Single Group intervention pre e post trattamento Senza gruppo di controllo Pazienti con spasticità di durata di almeno 6 mesi	12 pazienti con GCA (9 TCE e 3 anossici)	No	3 mesi dall'impianto	Impianto pompa baclofen.	Ashworth scale, Spasm frequency scale, Reflex score Risultati: riduzione Ashworth arti superiori ed inferiori, frequenza degli spasmi, e score dei riflessi dopo 3 mesi di trattamento (p>0.05)	Assenza di controlli Buona parte dei pazienti aveva durata spasticità maggiore a 6 mesi. Scale di misura solo riferibili ad impairment "ipertono" ma non dicono nulla rispetto a outcomes esiti funzionali
Meythaler 1999 Arch Phys Med Rehabil	Single Group intervention pre e post trattamento Senza gruppo di controllo	17 pazienti consecutivi tutti GCA (non specifica tipo)	No	1 anno	Impianto Pompa	Ashworth scale, Spasm frequency scale, Reflex score Valutati a 1,3, 6, 9,12 mesi di infusione continua con baclofen Risultati: dopo 1 anno di terapia (dose media 302 mcg/die) riduzione Ashworth arti superiori ed inferiori, frequenza degli spasmi, e score dei riflessi. Assenza di effetti collaterali cognitivi	Assenza di controlli Buona parte dei pazienti aveva durata spasticità maggiore a 6 mesi Scale di misura solo riferibili ad impairment "ipertono" ma non dicono nulla rispetto a outcomes esiti funzionali

Meythaler 1999 Am J Phys Med Rehabil	Single Group intervention pre e post trattamento Senza gruppo di controllo	6 pazienti (3 TCE 3 Stroke)	No	3 mesi	Impianto pompa	Ashworth scale, Spasm frequency scale, Reflex score Risultati: Miglioramenti ad Ashworth scale, score dei riflessi e scala spasmi. Non effetti negativi sulla forza nell'emilato sano	Assenza di controlli Buona parte dei pazienti aveva durata spasticità maggiore a 6 mesi Scale di misura solo riferibili ad impairment "ipertono" ma non dicono nulla rispetto a outcomes esiti funzionali
Rifici 1994	Case series	8 TCE	No	1 anno	Impianto pompa	Ashworth score Reflex score Risultati Miglioramento AS scores e Reflex scores; miglioramenti nelle performances motorie e nella funzione vescicale	Pazienti impiantati in fase cronica
Becker 1997 J Neurology	Case series, Single Group intervention pre e post trattamento Senza gruppo di controllo	18 pazienti con ABI (9 TCE e 9 anossici)	no	1 anno	Pazienti impiantati con pompa	Ashworth scale, Spasm Frequency Risultati: Miglioramento AS scores e SFS scores; riduzione del dolore; Miglioramento nursing care	Pazienti impiantati in fase cronica.
Rawicki 1999	Case series	13 TCE 2 vascolari ischemici 2 PCI 1 distrofia Duchenne	No	1 anno	Impianto pompa	Ashworth scale Spasm Frequency Scale Risultati: Miglioramento Ashworth scores e Scala spasmi; Miglioramento possibilità di igiene	Pazienti impiantati in fase cronica

Francois 2001	Case series, open-label Impianto entro 1 mese dall'evento acuto	4 TCE con disturbi disautonomici e spasticità che non hanno risposto adeguatamente a trattamenti convenzionali (intensificazione della sedazione, beta bloccanti o baclofen per os)	no	6 mesi	Impianto pompa	Ashworth, frequenza ed intensità disturbi disautonomici Risultati: Riduzione dei punteggi Ashworth agli arti inferiori in 3 casi entro 48 ore e nei 6 mesi post impianto con riduzione dei disturbi disautonomici e miglioramento nella FKT passiva	.
Cuny 2001	Case series open label Impianto entro 3 mesi dall'evento acuto	4 TCE	no	6 mesi	Impianto pompa	Numero e durata di crisi vegetative Risultati: Riduzione delle crisi disautonomiche	
Dario 2002	Case series retrospettivo pre e post trattamento Senza gruppo di controllo Impianto ad almeno 6 mesi	14 pazienti ABI (6 TCE e 8 anossici)	no	1 anno	Impianto pompa	Ashworth arti sup ed inf, Spasm frequency Risultati: significativa riduzione Ashworth arti sup ed inf ($p < 0.05$) frequenza spasmi ($p < 0.001$) dosaggio medio 305 mcg/die (90-510)	Pazienti impiantati in fase cronica
Horn 2005	Case series pre e post trattamento Senza gruppo di controllo	28 pazienti (12 TCE, 10 emorragie cerebrali, 3 ESA, 3 anossici) Tempo medio evento: 45 + - 34 mesi	no	Pazienti valutati prima del bolo ed a 2,4, 6 ore dal bolo	Bolo baclofen intratecale (50 mcg)	Ashworth scale, velocità cammino, lunghezza e larghezza del passo, cadenza Simmetria valutati a prima, a 2,4, 6 ore dal bolo Risultati: significativi	Pazienti testati in fase cronica

						miglioramenti in velocità (P<0.001) lunghezza passo (p<0.001), larghezza (p<0.001) e Ashworth (P<0.001)	
Stokic 2005	Prospective case series	30 pazienti (17 TCE, 4 anossici, 9 stroke) Tempo medio evento 3.0 +_ 2.9 anni	no	Pazienti valutati prima del bolo ed a 2,4, 6 ore dal bolo	Bolo baclofen intratecale (50 mcg)	Ashworth prima a 2,4,6 ore bolo; Riflesso H dal muscolo soleo, onde F dall'abduktore dell'alluce in posizione supina valutati prima e 4 ore dopo trattamento Risultati riduzione significativa Ashworth a 4 e 6 ore (P<0.001). Rapporto H/M ridotto bilateralmente (p<0.001), persistenza onda F ridotta lato paretico (p<0.05), non cambiamenti rapporto F/M	Pazienti testati in fase cronica
Remy-Neris 2003	Case series	7 pazienti (3 TCE 4 GCA)	No	Pazienti valutati prima del bolo ed a 2,4, 6 ore dal bolo	Bolo baclofen intratecale (50 mcg)	Ashworth, velocità cammino parametri cinematica con gait analysis Risultati: Significativi miglioramenti Ashworth e velocità cammino massima; non modificazione nella velocità self selected. Gli unici dati cinematica a cambiare erano la massima estensione di ginocchio e la massima flessione	Pazienti testati in fase cronica

						della caviglia	
Horn 2010 Arch Phys Med Rehabil	Case series	26 pazienti (12 TCE, 13 stroke, 3 anossici) tempo medio evento 45+_34 mesi	No	Pazienti valutati prima del bolo ed a 2,4, 6 ore dal bolo	Bolo baclofen intratecale (50 mcg) (in 2 casi 75 e 100 mcg)	Ashworth, velocità cammino, gait analysis (ROM articolare sul piano sagittale ad anca ginocchio e piede. Risultati: riduzione Ashworth significativa; modificazioni variabili del ROM articolare durante il cammino (solo significativi miglioramenti alla caviglia). Le modificazioni del ROM sono associate solo alle modificazioni della velocità del cammino ma non a quelle della ipertonia muscolare	Pazienti testati in fase cronica. Il bolo produce modificazioni transitorie nel cammino nella maggior parte dei casi ma con risultati non predittivi e non necessariamente favorevoli; le modificazioni dell'ipertonia muscolare a riposo non si correlano agli outcomes temporo spaziali o cinematici del cammino.
Francisco 2007	Case series	3 pazienti TCE tempo medio evento 14 anni	no	Follow up di 3-4 mesi	Impianto pompa	Ashworth modificata, FIM mobility scorse. Risultati: miglioramento Ashworth; non miglioramenti alla FIM- mobility	Pazienti impiantati in fase cronica

Francisco 2005	Consecutive case series	14 pazienti (5 TCE, 6 anossici, 3 stroke) impiantati entro un anno evento acuto	no	Follow up a 13.9 mesi di media	Impianto pompa entro 1 anno dall'evento acuto	Ashworth modificata DRS (disability rating scale) Risultati Miglioramento Ashworth di 1.0 punti agli arti superiori e 2.1 punti agli inferiori. Non modificazioni alla DRS Miglioramenti funzionali in termini di ridotto dolore e maggior velocità cammino	Studio utile per la fase temporale Segnalato 1 solo evento avverso (angolatura del catetere)
----------------	-------------------------	---	----	--------------------------------	---	---	---

3Civ- Discussione

Dalla revisione della letteratura abbiamo individuato un solo studio RCT (Meythaler 1996) mentre 15 studi erano Case Series. Questi studi incontrano i criteri di selezione per la CC per quanto riguarda la popolazione (solo pazienti affetti da grave cerebrolesione acquisita) ed il setting, ma, ad eccezione di 3 case series (Francisco2005, Francois2001, Cuny2001), tutti presentano limiti di trasferibilità poiché riferibili ad una fase temporale diversa da quella oggetto di analisi. L'impianto di dispositivi per somministrazione di baclofen intratecale infatti è avvenuta con tempistica riferibile alla fase degli esiti (ad almeno un anno dall'evento acuto).

Gli studi di Francisco, Francois e Cuny (22 pazienti in tutto) che valutano l'impianto precoce della pompa sembrano confermare che tale procedura possa essere utile e non ostacoli il recupero neurologico.

Il limite di questi studi, oltre alla casistica ridotta, è legato all'assenza di gruppi controllo per cui è difficile stabilire quali sarebbero stati realmente gli esiti per i pazienti in assenza di impianto di ITB e quale è stato l'impatto della terapia sulla storia naturale della spasticità.

Gli studi di Francois e Cuny (in tutto 8 pazienti) riferiscono di impianti molto precoci (entro 1-3 mesi dall'evento acuto) in pazienti gravi cerebrolesi con associate gravi crisi vegetative e riportano una riduzione dei punteggi Ashworth post impianto con riduzione dei disturbi disautonomici e miglioramento nella mobilizzazione passiva.

Gli studi che hanno analizzato l'efficacia della pompa per infusione al baclofen (11 studi case series per un totale di 118 pazienti) hanno in generale dimostrato efficacia nel trattamento della spasticità, intesa come miglioramenti a carico del tono muscolare, riduzione di clono, spasmi e riflessi patologici. Queste ricerche hanno focalizzato l'attenzione solo su miglioramenti nell'ambito delle menomazioni correlate alla spasticità mentre un numero ridotto ha studiato miglioramenti funzionali in termini di miglioramento di attività ed incremento di partecipazione sociale ed i possibili risvolti sulla qualità della vita del paziente e dei familiari.

Alcuni studi tra cui l'unico RCT (Meythaler, Horn 2005, 2010, Remy Neris 2003, Stokic2005), hanno valutato gli effetti del bolo di somministrazione intratecale sulla riduzione della spasticità (valutata sia attraverso scale cliniche che con test neurofisiologici) con effetti significativi e durevoli fino a circa 6 ore; uno studio di Baguley riferisce di durata di efficacia del bolo maggiore di 8 ore.

Gli studi che hanno valutato gli effetti funzionali del bolo durante la deambulazione (Horn 2005, 2010, Remy Neris) hanno evidenziato risultati controversi; infatti il bolo sembra produrre modificazioni transitorie nel cammino nella maggior parte dei casi ma con risultati non predittivi e non necessariamente favorevoli (Remy Neris, Horn); le modificazioni dell'ipertonìa muscolare a riposo ottenute con il bolo non sempre si correlano a miglioramenti temporo spaziali (in particolare velocità) o cinematici del cammino (Horn 2010); la performance della deambulazione infatti sarebbe condizionata non solo dalla riduzione della spasticità ma anche da altre variabili quali la ipostenia muscolare indotta e non regolabile dalla infusione di baclofen intratecale in unica somministrazione e da modificazioni delle proprietà viscoelastiche dei muscoli (Horn2010). Gli autori concludono che la validità clinica bolo di infusione quale test di screening per impianto definitivo sarebbe poco predittivo del risultato funzionale finale ottenibile con sistema ad infusione continuo.

Vale la pena ricordare i case report relativi agli eventi avversi alla terapia con baclofen intratecale negli esiti di GCE. Green 1999 riferisce di un caso di morte da sospensione improvvisa di infusione di baclofen; Morant 2006 e Kofler 2006 riferiscono dell'impatto negativo del baclofen sulla funzione intestinale con ileo paralitico e stipsi.

SUBITEM: Tossina Botulinica

1Cv- Introduzione

La tossina botulinica è prodotta dal *Clostridium Botulinum*. I sierotipi commercializzati per uso terapeutico sono il tipo A e B. Nella pratica clinica è la tossina botulinica di tipo A ad essere utilizzata più frequentemente. Determina un blocco neuromuscolare selettivo nel muscolo in cui viene inoculata con un meccanismo di azione che blocca il rilascio della acetilcolina, neurotrasmettitore essenziale per la attuazione della contrazione muscolare. L'azione della tossina botulinica è locale, dose dipendente ed il dosaggio è diverso per ogni singola tossina in commercio: le formulazioni farmaceutiche delle diverse tossine, anche di tipo A, non sono intercambiabili in quanto dosaggi e modalità di azione/diffusione variano per le specifiche proprietà farmacologiche di ogni singolo prodotto (1).

La durata di azione è variabile, da tre sino a dodici mesi. Tale variabilità dipende, oltre che dalle differenti condizioni cliniche di ogni singolo paziente (età, distanza/tipologia/sede dell'evento che ha determinato la lesione neurologica), dai dosaggi utilizzati, dal tipo di tossina, dai muscoli inoculati, dalle modalità di inoculazione, dai trattamenti associati (2).

(1) Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *European Journal of Neurology* 2002; 9:42-47.

(2) Simon et al: Managing spasticity with drugs *Eur.J Phys Med Rehabil* 2010 46(3): 401-410

2Cv- Gli studi disponibili

Tavole sinottiche studio clinico randomizzato e controllato

<u>Studio</u> <u>Anno</u>	<u>Pazienti inclusi (N)</u>	<u>Intervento/Controllo (N)</u>	<u>Outcomes e risultati</u>	<u>Commenti</u> <u>Limiti studio</u> <u>Rilevanza clinica</u> <u>Trasferibilità</u> <u>Precisione dei risultati</u> <u>Altro</u>
<p>Verplancke D Clinical Rehabilitation 19:117-125 2005</p> <p>A randomized controller trial of botulinum toxin on lower limb spasticità following acute acquired severe brain injury</p> <p>RCT doppio cieco prospettico</p>	<p>35 pz (20 TCE e 15 pz atossici)</p> <p>Pazienti adulti tra 17-70 anni</p> <p>GCS < od uguale ad 8 Reclutati entro 4gg dall'ingresso in riabilitazione dopo grave cerebrolesione</p>	<p>Confronto tra tre metodiche nel trattamento della spasticità e retrazione a carico del tricipite surale</p> <p>Gruppo controllo (I): solo fisioterapia</p> <p>Gruppi interventi: (II) Pazienti trattati con placebo (soluzione salina 0.5ml0.9% per un totale di 4 ml) inoculata in 4 punti al soleo gastrocnemio + casting in posizione neutra (III)Pazienti trattati con inoculazione di 200 U Botox tipo A su soleo e gastrocnemio + casting come gruppo precedente</p> <p>Valutazione 2 volte alla settimana per 12 settimane con misurazione dorsiflessione della caviglia tramite goniometro/multimiometro Eseguita sempre dalla stessa persona</p>	<p><i>Outcome primario:</i> differenza dorsiflessione tra inizio e fine trattamento</p> <p><i>Outcomes secondari:</i> GOS e Ashworth modificata(MAS)</p> <p>Tempo dall'evento: 10.62±7.28 gg</p> <p>26 pz. (74.3%) avevano GCS < od = a 6</p> <p>22 pz. (62.9%) rimanevano gravemente disabili a 3 mesi (GOS 1-3)</p> <p>MAS è diminuita nei tre gruppi: di oltre 1 punto nei gruppi "trattamento" e solo di 0.3 nel gruppo I</p> <p>Angoli: I 4.59°,II11.69°, III 13.59°</p> <p>Confronto tra gruppi: significativo soprattutto tra i gruppi "trattamento" e i controlli mentre tra casting e tossina c'è poca differenza</p> <p>In conclusione: la perdita di range di movimento passivo viene persa entro 14 gg da grave cerebro lesione</p> <p>I castings riducono la perdita e ne prevalgono il peggioramento</p>	<p>Conclusioni: -vi è una perdita di ROM della caviglia a entro 14 giorni da un danno severo e generalizzato dell'encefalo -casting riduce la perdita di ROM e previene ulteriore peggioramento -l'efficacia del trattamento associato con tossina è incerta ma è comunque sicura</p> <p>Al questionario di valutazione qualità degli studi si segnala un non chiaro/non noto per le voci 1.selection bias ed 4. attrition bias.</p> <p>Limiti: 3 pazienti sono morti prima di completare lo studio</p> <p>3 pazienti del gruppo controllo (27%) e 4 del gruppo cast + sol fisiologica (33.3%) hanno necessitato di trattamenti di salvataggio con tossina mentre nessuno del gruppo tossina ne ha necessitato; il tempo medio per questi rescue treatment era di 36 e 38.5 giorni rispettivamente. Due pazienti (uno dal gruppo controllo ed uno dal grupo cast placebo sono stati sospesi dal trial per trombosi venosa profonda.</p> <p>1 paziente trattato con tossina ha avuto eventi avversi con sindrome simil influenzale. Il 50% dei pazienti con cast ha avuto problemi cutanei minori</p>

			Il ruolo, in aggiunta, della tossina è tutt'ora incerto anche se è comunque una pratica non dannosa	
<p>Fietzek 2009</p> <p>Botulinum toxin B increases mouth opening in patients with spastic trismus. <i>Eur J Neurol</i> 2009; 16(12):1299-1304.</p> <p>Doppio-cieco controllato randomizzato, condotto in 2 centri ospedalieri.</p>	<p>11 pazienti con ipertono masseterino: 1 TBI 8 encefalopatie ipossiche 2 stroke</p> <p>Criteri inclusione: età > 18 aa</p>	<p>Doppio-cieco controllato randomizzato,</p> <p>5 pazienti trattati con placebo e 6 pazienti trattati con tossina</p> <p>Iniezione di tossina botulinica sierotipo B (Neurobloc 2500 UI) o placebo (0,9% soluzione salina) nella muscolatura masseterina con diffusione alla ghiandole salivari, controllo a 3 settimane (end-point primario) e a 6 settimane dall'iniezione, durante quest'ultima visita possibilità di ripetere l'iniezione di altre 2500 UI eventualmente anche nel muscolo temporale, con controllo dopo 3 settimane (9 dall'inizio del trial)</p> <p>Il medico che praticava l'iniezione era l'unico informato ma non rivalutava i pazienti</p>	<p>End-point primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apertura morso(distanza tra incisivo superiore ed inferiore) in mm • Quantità di saliva in un minuto raccolta con tampone dentista e pesato (gr) • Scala di salivazione PAL • Scala Likert in 5 punti per valutare il raggiungimento dell'obiettivo da parte del medico o del paziente/caregiver <p>Significatività per “dental gap” “Goal attainment physician” “Goal attainment patients/caregivers”</p> <p>RISULTATI: Dopo 3 settimane di trattamento il gruppo tossina mostrava significativi miglioramenti nella apertura della bocca rispetto al gruppo placebo (P<0.05). Il Goal attainment scale mostrava un beneficio clinico per il gruppo tossina (P<0.01). Non significatività per scale salivazione (frequenza -severità) e quantità saliva ma solo trend positivo a causa di bassa numerosità del campione</p>	<p>Poco chiaro il sistema di randomizzazione</p>

			In conclusione il trattamento con tossina serotino B nei muscoli masseteri riduce l'ipertono e consente una miglior apertura della bocca.	
Mayer Arch PhysMed Rehab 2008	<p>31 pazienti in struttura riabilitativa (36 casi perché 5 erano bilaterali) Ipertono in flessione del gomito grave (Ashworth 3 su tutti gli arti) 21 traumatici: 8 stroke 2 ipossici</p> <p>Critero esclusione contrattura in flessione di oltre 60°</p>	<p>RTC per gruppi paralleli in cieco</p> <p>Ogni paziente veniva controllato 3 volte: valutazione a baseline, randomizzazione alla seconda visita, terza valutazione a 3 settimane da parte di esaminatore in cieco.</p> <p>1-iniezione con tossina del punto motore di bicipite e brachioradiale sottoguida agolettrodo stimolante, dose 60U botox diluita in 2.4 ml fisiol. al bicipite e 30U in 1.2 ml fisiolo al brachioradiale</p> <p>2. iniezione tossina per quadranti: 4 iniezioni nei punti determinatai da linee perpendicolari (gomito—deltoide)</p> <p>Dose: 4 siti per bicipite e 2 siti per brachioradiale per un totale di 90U</p>	<p><u>Misure Outcome</u> Ashworth Angolo Tardieu RMS attività EMG di superficie (mm. Bicipite, brachiale e brachioradiale) durante la manovra Ashworth</p> <p><u>Risultati:</u> nessuna differenza significativa tra i due gruppi nelle tre misure di outcome (P range 0.31-.82). Miglioramento significativo all'interno di entrambi i gruppi in tutte le misure di outcome (P<0.01) Valutazione effetto recupero spontaneo: diviso la coorte di ogni gruppo in pazienti cronici o meno (84 giorni) indipendentemente dal tipo di iniezione; nei cronici scarsa risposta nel brachiale ma molto buona nei muscoli trattati, nell'acuto: era lo stesso amplificato. Nessuna differenza nell'angolo di Tardieu tra cronici ed acuti</p>	<p>Popolazione mista ma con netta prevalenza di GCA</p> <p>Problemi per timing interventi ma viene effettuata una analisi per sottogruppi con pazienti in fase acuta.</p>

Tavole sinottiche studi caso controllo e di coorte

<u>Studio Anno</u>	<u>Setting/Disegno</u>	<u>Popolazione (N)</u>	<u>Gruppo di Controllo</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Interventi</u>	<u>Outcomes e risultati</u>	<u>Commenti Limiti</u>
Yablon 1996	Single group intervention Before-after no control Inclusione: spasticità arto superiore ai flessori di polso e dita (MAS > 3); scarsa risposta ai trattamenti conservativi farmacologici per via orale o a casting, FKT	21 pazienti con grave TCE (GCS <8). Pazienti divisi in due gruppi: Acuti (entro un anno evento) 9 pazienti e cronici (> 12 mesi) 12 pazienti	no	2-4 settimane dopo trattamento	Tossina botulinica A (20- 40 unità per muscolo) su flessore ulnare, radiale del carpo, flessore dita superficiale e profondo. Alcuni pz trattati anche ai flessori gomito. Dose totale definita in base a gravità e numero muscoli coinvolti. Dopo Bont trattati con FKT, splinting e casting	Ashworth modificata (MAS), ROM passivo al polso con piena estensione dita con misura goniometrica Risultati: Pazienti acuti: significativi miglioramenti in ROM al polso (p=0.001) e riduzione Ashworth (p=0.001). Tutti i pazienti sono migliorati, nessuno peggiorato o rimasto immodificato. Gruppo Cronici: significativi miglioramenti in estensione polso (p<0.001) e MAS (p=0.002)	Presenta una sotto analisi per pazienti idonei alla Consensus. Breve follow up. Nessuna analisi relativa a misure di outcome funzionali.
Studio Anno	Setting/Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Fock J 2004	<u>Before-after senza controllol</u>	7 pazienti con esiti di trauma cranico da incidente con piede spastico equino	No	Valutazioni prima del trattamento a 2 e 12 settimane dopo trattamento	Iniezione di tossina botulinica A nei mm. Soleo, gastrocnemio e tibiale posteriore	Misurazione di velocità, cadenza, lunghezza del passo, picco dorsiflessione piede su percorso di 10	Limite per fase temporale

		Distanza media dall'evento 14 mesi (4-38)			100 U tossina A nel gastrocnemio e soleo per un totale di 300 U, talvolta anche nel tibiale posteriore	<p>mt con Sistema di Analisi del Movimento</p> <ul style="list-style-type: none"> -ROM attivo e passivo della caviglia affetta -MAS <p>Risultati:</p> <p>PASSO</p> <p>6 su 7 aumento velocità a 2 settimane, mantenuto a 12 settimane p<0.03</p> <p>6 su 7 aumento della lunghezza a 12 settimane p<0.03 (a 2 settimane solo 4 su 7)</p> <p>6 su 7 aumento cadenza a 12 settimane p<0.03 (solo 3 a 2 settimane)</p> <p>Non modificazioni significative nel picco di dorsflessione in mid stance e oscillazione e di MAS a 2 e 12 settimane</p>	
--	--	---	--	--	--	---	--

3Cv- Discussione

Tra gli studi selezionati inerenti l'item tossina botulinica 12 studi sono stati esclusi per problematiche di setting, tempistica degli interventi o poiché composti da popolazioni miste comprendenti anche GCA, ma con difficoltà per la trasferibilità dei dati.

Abbiamo inserito 3 studi RCT e 2 studi case series poiché, poiché riportavano elementi clinici utili alla discussione.

Dei 3 studi RCT, solo due (Verplanke 2005 e Fitzek 2008) incontravano appieno i criteri di inclusione della CC. Il lavoro di Meyer presentava una popolazione non omogenea ma con netta prevalenza di GCA ed effettuava sottoanalisi per pazienti trattati in fase acuta rispetto a quelli trattati in fase cronica

Nel lavoro di Verplanke l'utilizzo di un casting associato a tossina botulinica o l'utilizzo di casting associato ad iniezione di placebo conduceva a miglioramenti in ROM alla caviglia ed Ashworth modificata ai plantiflessori rispetto a solo fisioterapia, ma non vi era differenza di risultati tra i due gruppi (cast con tossina e cast con placebo); gli autori concludono che il ruolo aggiuntivo della tossina rispetto al solo cast appare incerto e che questo trattamento in fase acuta non sembra una pratica non dannosa. La qualità di questo lavoro per altro è inficiata da alcuni limiti nella conduzione dello studio: 3 pazienti sono morti prima di completare lo studio; 3 pazienti del gruppo controllo (27%) e 4 del gruppo cast + sol fisiologica (33.3%) hanno necessitato di trattamenti di salvataggio con tossina poiché ai controlli effettuati alla rimozione del cast venivano osservati peggioramenti clinici, mentre nessuno del gruppo tossina ne ha necessitato; il tempo medio per questi rescue treatment era di 36 e 38.5 giorni rispettivamente. Due pazienti (uno dal gruppo controllo ed uno dal gruppo cast placebo) sono stati sospesi dal trial per trombosi venosa profonda. Un paziente trattato con tossina ha avuto eventi avversi con sindrome simil influenzale. Il 50% dei pazienti con cast ha avuto problemi cutanei minori.

Il lavoro di Fietzek analizza l'effetto della tossina botulinica di tipo B sull'ipertono dei masseteri e sulla riduzione della scialorrea rispetto ad inoculazione di placebo in 11 pazienti GCA in fase subacuta. I risultati confermano che il trattamento con tossina botulinica sierotipo B nei muscoli masseteri riduce l'ipertono e consente una miglior apertura della bocca a tre settimane dal trattamento. L'inoculazione di tossina nelle ghiandole salivari non produceva modificazioni significative nelle scale di salivazione (frequenza -severità) e quantità saliva ma solo trend positivo. Va segnalata la bassa numerosità del campione, la scomparsa dell'effetto terapeutico a sei settimane dal trattamento con la necessità di nuove inoculazioni, lo scarso risultato funzionale sulla riduzione della salivazione.

Abbiamo ritenuto di valutare anche il lavoro di Mayer (2008) nonostante includesse una popolazione mista, ma con una netta prevalenza di pazienti GCA (21 TCE, 2 anossici e 8 stroke) e avesse problemi legati al timing del trattamento; infatti includeva pazienti trattati anche in fase cronica ma veniva effettuata una analisi per sottogruppi ove venivano separati i pazienti trattati in fase acuta.

I pazienti sono stati trattati con tossina botulinica tipo A, a dosaggi e diluizioni diverse; un gruppo ha ricevuto inoculazione mediante guida EMG, di 60 U Botox diluito in 2.4 ml di soluzione salina ed un altro è stato trattato con 30 U diluite in 1.2 ml sui punti motori. Dopo 3 settimane non si dimostravano differenze tra i due gruppi. Tuttavia all'interno di ciascun gruppo si sono osservati significativi effetti del trattamento su tutte le misure di outcome analizzate. Questo studio suggerisce che strategie di inoculazione con basso dosaggio di tossina ed alti volumi di diluizione rispetto ad alti dosaggi di tossina ma meno diluiti, possono avere un ruolo significativo nella riduzione della utilizzazione del farmaco per singolo muscolo ed aiutare a rimanere nei limiti accettati dei dosaggi totali per seduta di trattamento in pazienti che possono richiedere trattamenti ripetuti. Abbiamo anche ritenuto di inserire nella lettura critica due case series con setting e popolazione idonea. Il lavoro di Yablon (1996) valuta l'effetto del trattamento con tossina botulinica per problematiche di spasticità agli arti superiori. In questo lavoro sono stati trattati 9 pazienti in fase subacuta (entro un anno dall'evento) e 12 in fase cronica (oltre un anno). È stata effettuata una analisi per sottogruppi ed è emerso un significativo miglioramento del ROM passivo al polso e dita ed un miglioramento dei punteggi alla scala Ashworth per entrambi i gruppi a 4 settimane dal

trattamento. Vanno sottolineati per questo lavoro i limiti metodologici, il ridotto follow up, la ridotta casistica e l'assenza di misure indicative del miglioramento funzionale ottenuto dai pazienti.

Nel lavoro di Fock (2004) sono stati studiati 7 pazienti TCE trattati ad un tempo medio di 14 mesi dall'evento acuto (sussistono per questo lavoro problemi di trasferibilità in termini di timing) con tossina botulinica ai plantiflessori. Interessante è la valutazione della performance della deambulazione con analisi del cammino ove vengono riportati miglioramenti dei parametri cinematici e cinetici e di velocità finale ma non viene riferito come questi si integrino in risvolti funzionali.

In generale, analizzando tutti gli studi selezionati, si può osservare che, anche nei lavori condotti con miglior metodologia e con scarsi limiti metodologici, è difficile estrapolare dati indicativi di reali miglioramenti funzionali dei pazienti trattati.

Inoltre appare esiguo il numero di studi inclusi poichè aderenti ai criteri della CC, con un basso numero di numero di pazienti trattati (102 pazienti in tutto); questo rende difficile individuare strumenti utili per fornire risposte adeguate al quesito della CC.

Inoltre si osserva una forte discrepanza tra questi dati e quelli prodotti in letteratura, ove numerosi sono gli studi sull'argomento riferibili a popolazioni differenti (in particolare stroke). Pertanto abbiamo ritenuto opportuno includere nella lettura anche 3 recenti pubblicazioni che seguono la metodologia della Consensus sull'uso della tossina botulinica. Questi studi presentano significative limitazioni di trasferibilità in termini di popolazioni incluse, di timing degli interventi effettuati e di setting ma riteniamo che forniscano delle informazioni utili e rilevanti nella pratica clinica generale per la valutazione ed il trattamento con tossina botulinica di persone affette da esiti di GCA.

Consci dei limiti metodologici di tale scelta, abbiamo utilizzato come modello la Check list di AGREE per la valutazione delle linee guida nella la pratica clinica, al fine di analizzare gli aspetti qualitativi dei documenti presentati (in particolare sono stati utilizzati gli item per il rigore della elaborazione).

Per ciascun articolo vengono presentate le sinossi delle raccomandazioni e le criticità emerse in termini metodologici. Sottolineiamo che nei tre lavori presentati esiste un conflitto di interessi dichiarato per la maggior parte degli autori coinvolti.

L'articolo di Olver e coll (2010) espone il rapporto finale di una Consensus internazionale sull'utilizzo (valutazione, trattamento e cure successive) della tossina botulinica nei disturbi movimento e tono agli arti inferiori negli adulti. La metodologia seguita è quella della analisi sistematica della letteratura anche se nel testo gli autori non riferiscono come la hanno effettuata, al fine di rispondere a quesiti rilevanti posti dalla pratica clinica e produrre delle raccomandazioni di best practice. Gli studi sono stati valutati seguendo le indicazioni della American Academy of Neurology (AAN) Evidence Classification e sulla base di queste sono state prodotte delle raccomandazioni ove possibile, in alternativa sono stati formulati pareri di esperti. Sono stati inclusi in questa analisi solo studi su adulti affetti da sindrome del motoneurone superiore. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione i possibili effetti collaterali dei trattamenti (riportati nelle tavole sinottiche per ciascun articolo) ma non sono state effettuate analisi di rischi benefici.

Sinossi delle raccomandazioni

Argomento	Consensus su utilizzo tossina botulinica per disturbi movimento e tono muscolare arti inferiori
Popolazione	Adulti affetti da sindrome del motoneurone superiore (prevalentemente stroke)

Principali raccomandazioni	
Quali sono i risultati terapeutici della tossina agli arti inferiori ?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inoculazioni intramuscolo di Bont-A sono efficaci (Grado A) per: <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre la spasticità agli arti inferiori in adulti con ABI • Migliorare il ROM passivo agli arti inferiori in adulti con spasticità • Ridurre il dolore associato a spasticità • Ridurre la necessità di utilizzo di ortesi 2. Inoculazioni intramuscolo di Bont-A sono probabilmente efficaci (Grado B) per migliorare la funzione motoria in adulti con ABI 3. Inoculazioni intramuscolo di Bont-A per trattare le reazioni associate agli arti superiori sono probabilmente efficaci (Grado B) per migliorare la velocità di cammino 4. Inoculazioni di bont-A per trattare la iperattività della gamba e del piede sono possibilmente efficaci (Grado C) per migliorare velocità del cammino 5. Gli effetti delle inoculazioni di Bont-A agli arti inferiori sulla qualità della vita e partecipazione rimangono devono ancora essere valutate (Grado U)
Quali sono i migliori trattamenti aggiuntivi alla inoculazione di tossina?	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo della stimolazione elettrica muscolare (EMS) ai muscoli inoculati al fine di incrementare la durata dell'effetto della Bont-A agli arti inferiori è probabilmente efficace (Grado B) in adulti con ABI; tuttavia l'effetto della EMS sui muscoli antagonisti a quelli inoculati al fine di incrementare il controllo motorio deve ancora essere stabilito (Grado U). • La combinazione ottimale di trattamenti aggiuntivi al fine di incrementare l'effetto delle inoculazioni di Bont-t agli arti inferiori non è stata stabilita (Grado U). • Un programma di stretching muscolare dopo Bont-a è possibilmente efficace (Grado C) al fine di ridurre l'ipertonía muscolare

	<ul style="list-style-type: none"> • Taping e Casting associati a Bont-A potrebbero essere efficaci (Grado C) nel migliorare i guadagni nel ROM passivo.
<p>Quali sono le modalità più appropriate per il trattamento con tossina botulinica?</p>	<p>Dalla analisi della letteratura non sono stati individuati studi sufficientemente utili per rispondere al quesito ed è stata utilizzata la metodologia della opinione di esperti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificare le menomazioni principali quali ipertonìa, debolezza, perdita di ROM, presenza di spasmi. • Distinguere la iperattività muscolare dalle retrazioni • Considerare che spasticità, distonia, rigidità possono contribuire alla ipertonìa muscolare e che sono tutte trattabili con bont-A. • Identificare gli obiettivi di trattamento • Identificare i muscoli iperattivi predominanti in relazione agli obiettivi di trattamento • Distinguere l'impatto di iperattività, retrazioni e debolezza nel definire il piano di trattamento • Considerare la GAS (Goal Attainment Scale) e altre scale validate per valutare gli esiti. • Discutere gli obiettivi di trattamento ed i risultati aspettati con il paziente ed i familiari • Spiegare a paziente e familiari il piano di trattamento (muscoli da trattare, numero di inoculazioni, eventi avversi possibili ecc)

L'articolo di Sheean e coll (2010) pubblicato sulla stessa rivista, espone il rapporto finale della Consensus internazionale condotta da esperti internazionali con competenze e specializzazioni diverse sull'utilizzo (valutazione, trattamento e cure successive) della tossina botulinica nei problemi di ipertono per l'arto superiore.

La metodologia di condotta dello studio è analoga a quella riportata per il lavoro precedente.

Sinossi delle raccomandazioni

Argomento	Consensus su utilizzo tossina botulinica per spasticità arti superiori
Popolazione	Adulti affetti da sindrome del motoneurone superiore (prevalentemente stroke)
Principali raccomandazioni	
Quali sono i risultati terapeutici della tossina agli arti superiori?	<ul style="list-style-type: none"> • La tossina botulinica ha chiaramente dimostrato di ridurre gli indicatori clinici di spasticità agli arti superiori (Classe I di evidenza). • Studi di Classe I hanno evidenziato miglioramenti in domini quale riduzione del dolore, miglioramento della funzione passiva (gestione da parte dei familiari in domini quali vestizione, igiene ecc) e miglioramento cosmetico della postura dell'arto. <p>Gli autori concludono che la tossina botulinica possa produrre riduzione di dolore correlato a spasticità, migliorare la funzione passiva agli arti superiori utilizzando schemi di inoculazione individualizzata e obiettivi di trattamento ben definiti (Grado A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gli studi che hanno evidenziato miglioramenti funzionali erano di bassa qualità metodologica (Classe IV). <p>Gli autori concludono che miglioramenti in funzione attiva possono verificarsi in alcuni pazienti ma non necessariamente in simultanea con la riduzione di spasticità (Grado C)</p>
Quali sono i migliori trattamenti aggiuntivi alla inoculazione di tossina?	<ul style="list-style-type: none"> • Dalla analisi della letteratura appare difficile estrapolare dati sui trattamenti aggiuntivi perché non sono noti gli effetti indipendenti dei trattamenti con Bont-a da sola verso quelli con solo terapia “convenzionale” (poco chiara e definita) verso la combinazione dei due approcci. In realtà spesso il trattamento con Bont-A è veramente il trattamento aggiuntivo alla terapia (un trattamento base viene sempre somministrato in tutti gli studi) • Difficile estrapolare dati globali poiché cambiano modalità terapeutiche, frequenza delle stesse, metodi di valutazione ecc.

<ul style="list-style-type: none"> • Quali sono le modalità più appropriate per il trattamento con tossina botulinica dell'arto superiore? • Quali sono i pazienti candidati al trattamento? • Quali sono le modalità più appropriate per la valutazione dei trattamenti? • Quale è il modo più appropriato per monitorare i pazienti trattati? 	<p>Dalla analisi della letteratura non sono stati individuati studi sufficientemente utili per rispondere ai quesiti per cui è stata utilizzata la metodologia della opinione di esperti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gli effetti della spasticità dovrebbero essere descritti in termini di menomazioni ma anche di impatto sulla funzione (attiva e passiva) • Le decisioni di trattamento si dovrebbero basare su valutazioni individuali nelle quali includere cronicità, severità e distribuzione della spasticità, presenza di debolezza muscolare, severità delle comorbilità come contratture; la possibilità di supporto tecnico e familiare e gli obiettivi di trattamento. • Gli obiettivi di trattamento per l'arto superiore comprendono la gestione dei sintomi, la prevenzione o il rallentamento della progressione della menomazione il miglioramento della funzione passiva o attiva. • Gli obiettivi di trattamento devono essere condivisi con paziente e familiari • Deve essere effettuata una valutazione della spasticità di base utilizzando scale validate ed affidabili • Distinguere l'ipertono causato da spasticità da quella conseguente a modificazione dei tessuti molli. • I pazienti che possono beneficiare da trattamenti con Bont-A devono avere problemi di spasticità focale o multifocale agli arti superiori • I trattamento con Bont-A dovrebbero: essere associati ad un trattamento neuroriabilitativo, presi in considerazione solo in assenza di controindicazioni assolute, essere iniziati quando la spasticità diventa un significativo impedimento alla terapia o quando il problema peggiora o non evolve. <p>Non e' stato individuato dalla analisi della letteratura una chiara evidenza per indicare timing ottimale di intervento (precoce verso tardivo), frequenza dei trattamenti, diluizioni, siti di</p>
---	--

	<p>inoculazione, dosaggi. Pertanto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La localizzazione muscolare dovrebbe essere individuata sulla base di reperi anatomici, EMG, stimolazione elettrica neuromuscolare, ecografia o altre appropriate soluzioni (RMN ecc). • Il trattamento della spasticità deve seguire un approccio multi-disciplinare
--	--

Riferiamo anche di una recente Consensus condotta da esperti europei (Wissel 2009) sul trattamento della spasticità nel paziente adulto dopo danno cerebrale acquisito (nella definizione venivano inclusi anche pazienti affetti da esiti di stroke).

Gli autori riferiscono di aver effettuato una revisione sistematica sull'argomento, utilizzando solo studi RCT, meta-analisi e review sistematiche. Non è chiaro se nella formulazione delle raccomandazioni gli autori utilizzino dei criteri formalizzati ma sembra che le stesse emergano dalla discussione tra i partecipanti della Consensus. Per altro dalle tavole sinottiche emergono la tipologia dello studio per le indicazioni e raccomandazioni prodotte. La Consensus affronta 9 aree di approfondimento tra cui anche analisi dei costi, costi-benefici e considerazioni medico legali.

Sinossi delle raccomandazioni

Argomento	Consensus europeo sul trattamento della spasticità nel paziente adulto dopo danno cerebrale acquisito
Popolazione	Paziente adulto affetto da esiti di ABI (comprende anche popolazione stroke)
Principali raccomandazioni	
Configurazione dei servizi	<p>Cita le linee guida americane per la riabilitazione dell'ictus e due studi clinici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il trattamento della spasticità negli adulti deve essere assicurato da un team multidisciplinare • Il Team riabilitativo deve essere organizzato e supervisionato da uno specialista in Medicina Riabilitativa o da un Neurologo specializzato in riabilitazione • Devono essere assicurate le competenze necessarie dai servizi specialistici per la cura della spasticità • Clinici specializzati nella cura di malattie neurologiche disabilitanti con conoscenza ed esperienza per tutte le modalità di trattamento della spasticità • Devono essere assicurate adeguate strutture e tecnologie per valutare, trattare le problematiche di

	<p>spasticità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deve essere garantito un team multispecialistico (terapista, equipe per trattamenti focali, chirurgo neuroortopedico, NCH ecc)
Efficacia dei trattamenti con tossina botulinica	<ul style="list-style-type: none"> • E' stata effettuata una analisi delle evidenze analizzando 20 studi RCT (12 studi focalizzati su arti superiori, 7 per arti inferiori, 2 misti) e 2 meta-analisi che ha dimostrato significative riduzioni nel tono muscolare e miglioramenti nella funzione passiva (riduzione menomazione e incremento partecipazione) dopo trattamento Bont-A. • Gli autori affermano che esiste crescente evidenza circa gli effetti funzionali della riduzione di iperattività muscolare (ad es riduzione di limitazione di attività) ma ad oggi non ci sono studi RCT che possano dimostrare come la tossina botulinica, riducendo il tono muscolare e migliorando la possibilità di training funzionale, contribuisca a migliorare la funzione. • Due studi RCT hanno dimostrato il valore di Bont-A nel ridurre il dolore e migliorare ROM passivo nella spalla dolorosa dell'emiplegico, suggerendo la maggior efficacia rispetto alla infiltrazione endoarticolare di steroidi.
Considerazioni medico legali	<ul style="list-style-type: none"> • Esiste la possibilità di utilizzare la tossina botulinica off-label poiché in molte nazioni europee ha ottenuto la licenza solo per il trattamento dello stroke e della spasticità dell'arto superiore. • Possono esserci problemi di pagamento per indicazioni o dosaggi fuori scheda tecnica in molti paesi Europei • Sono stati individuato pochi studi che analizzano costi-benefici (3 studi) e concludono che c'è un significativo beneficio con un piccolo costo addizionale per la tossina A; considerano tra i costi evitati quelli dovuti a cadute, fratture, piaghe nei pazienti spastici che potrebbero essere evitati. Effetti collaterali da diffusione della tossina: nelle schede tecniche sono segnalati
Valutazione ed identificazione obiettivi	<p>Valutazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare i segni positivi e negativi della Sindrome del motoneurone superiore • Considerare le misure di outcome sulla base del modello ICF nei domini di funzioni corporee, attività e partecipazione <p>Obiettivi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stretta cooperazione tra i membri del team, paziente e caregivers necessaria per definire obiettivi realistici ed individualizzati • GAS (Goal attainment scoring) strumento utile per gli obiettivi individuali
Uso tossina botulinica A	<ul style="list-style-type: none"> • Uso della tossina come parte di un programma integrato e non utilizzato da sola • La fisioterapia (esercizio terapeutico, terapia occupazionale, casting, training motorio) dovrebbe seguire i trattamenti

	Massimi dosaggi raccomandati : 1500 MU Dysport, 600 U Botox Dosaggi per sito di inoculazione: 125 MU Dysport, 50 U Botox
Farmacologia Tossina botulinica A	Vengono citate 2 formulazioni di tossina che differiscono per processo produttivo, formulazioni, struttura e livelli di omogeneità Sicurezza: <ul style="list-style-type: none"> • efficacia e pochi effetti collaterali; una meta-analisi di 37 studi ha confermato il buon profilo di sicurezza (grado A di evidenza), anche a lungo termine (1 studio). • Esistono differenze nella frequenza di eventi avversi tra le varie formulazioni
Diluizioni, iniezione:	alcuni muscoli hanno punti motori definiti come il bicipite brachiale altri no; uno studio ha mostrato maggior effetto della tossina se viene diluita, nei muscoli dove il punto motore è poco definito. Utile utilizzare guida con stimolazione elettrica nei muscoli piccoli o profondi (2 studi) e dovrebbe diventare una pratica standard. Sarebbe sempre meglio iniettare nel punto target per ridurre la diffusione di tossina.
Follow up:	<ul style="list-style-type: none"> • Una meta analisi ha dimostrato che il picco di durata della risposta terapeutica aumentava nel tempo dopo trattamenti ripetuti • Uno studio ha dimostrato efficacia con trattamenti ripetuti fino a 52 settimane • Le decisioni di nuove inoculazioni dipendono dalla risposta al trattamento iniziale ed dai miglioramenti ottenuti • Il follow up è sempre necessario e coinvolge l'intero team
Sfide ricerca:	<ol style="list-style-type: none"> 1) identificazione muscolo e guida all'iniezione: non ci sono raccomandazioni di quale tecnica sia più efficace per ogni muscolo, né quale muscolo richieda una guida concreta per un accurato posizionamento dell'ago, conclude che ci vogliono altri studi 2) costi-benefici: è stato stimato ma non è nota la reale accuratezza, ancora da definire 3) raccomandazioni pre e post iniezione: non vi sono informazioni su ciò che potrebbe aumentare o diminuire l'efficacia della tossina anche se ci sono molti studi su tossina + casting o splinting o ecc. 4) trial design: esiste ancora il problema di scale che valutino il miglioramento sia motorio che funzionale; queste dovrebbero seguire le indicazioni della WHO e di ICF

Bibliografia

Studi inclusi

- 1) Baguley IJ, Bailey KM, Slewa-Younan S. Prolonged anti-spasticity effects of bolus intrathecal baclofen. *Brain Inj.* 2005 Jul;19(7):545-8.
- 2) Becker R, Alberti O, Bauer BL. Continuous intrathecal baclofen infusion in severe spasticity after traumatic or hypoxic brain injury. *J Neurol.* 1997 Mar;244(3):160-6.
- 3) Cuny E, Richer E, Castel JP. Dysautonomia syndrome in the acute recovery phase after traumatic brain injury: relief with intrathecal Baclofen therapy. *Brain Inj.* 2001 Oct;15(10):917-25
- 4) Dario A, Di Stefano MG, Grossi A, Casagrande F, Bono G. Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood. *Acta Neurol Scand.* 2002 Feb;105(2):83-7.
- 5) Fietzek UM, Kossmehl P, Barthels A, Ebersbach G, Zynda B, Wissel J. Botulinum toxin B increases mouth opening in patients with spastic trismus. *Eur J Neurol* 2009; 16(12):1299-1304.
- 6) Fock J, Galea MP, Stillman BC, Rawicki B, Clark M. Functional outcome following Botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004; 18(1):57-63.
- 7) Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Aug;84(8):1194-9.
- 8) Francisco GE, Hu MM, Boake C, Ivanhoe CB. Efficacy of early use of intrathecal baclofen therapy for treating spastic hypertonia due to acquired Brain Inj. 2005 May;19(5):359-64.
- 9) Francisco GE, Latorre JM, Ivanhoe CB. Intrathecal baclofen therapy for spastic hypertonia in chronic traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007 Mar;21(3):335-8.
- 10) François B, Vacher P, Roustan J, Salle JY, Vidal J, Moreau JJ, Vignon P. Intrathecal baclofen after traumatic brain injury: early treatment using a new technique to prevent spasticity. *J Trauma.* 2001 Jan;50(1):158-61.
- 11) Green LB, Nelson VS. Clinical note. Death after acute withdrawal of intrathecal baclofen: case report and literature review. *Arch Phys med Rehabil* 1999; 23-543-545
- 12) Horn TS, Yablon SA, Chow JW, Lee JE, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on lower extremity joint range of motion during gait in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Jan;91(1):30-4. Epub 2009 Nov 13.
- 13) Kofler M, Matzak H, Saltuari L. The impact of intrathecal baclofen on gastrointestinal function. *Brain Injury* /2002; 16(9):825-836.
- 14) Lannin NA, Lannin BS et al. Splinting the hand in the functional position after brain impairment: a randomized, controlled trial. *Ach Phys med* 2003; 84:297-301
- 15) Mayer NH, Whyte J, Wannstedt G, Ellis CA. Comparative impact of 2 botulinum toxin injection techniques for elbow flexor hypertonia. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2008; 89:982-987.
- 16) Meythaler JM, Clayton W, Davis LK, Guin-Renfroe S, Brunner RC. Orally delivered baclofen to control spastic hypertonia in acquired brain injury.
- 17) Meythaler JM, DeVivo MJ, Hadley M. Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 May;77(5):461-6.

- 18) Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999 May-Jun;78(3):247-54.
- 19) Meythaler JM, McCary A, Hadley MN. Prospective assessment of continuous intrathecal infusion of baclofen for spasticity caused by acquired brain injury: a preliminary report. *J Neurosurg.* 1997 Sep;87(3):415-9.
- 20) Morant A, Noé E, Boyer J, Escamilla B, Trénor C, Ferri J, Chirivella J. Paralytic ileus: a complication after intrathecal baclofen therapy. *Brain Inj.* 2006 Dec;20(13-14):1451-4.
- 21) Moseley AM, Hasset LM et al. Serial casting versus positioning for the treatment of elbow contractures in adults with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Clin Rehab* 2008, 22: 406-416
- 22) O'Brien D. Determinants of compliance with hand splinting in an acute brain injured population *Br Inj* 2008 22(5):411-8
- 23) Olver J et al. Botulinum toxin assessment, intervention and altercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010 17 (suppl 2):57-73
- 24) Rawicki B. Treatment of cerebral origin spasticity with continuous intrathecal baclofen delivered via an implantable pump: long-term follow-up review of 18 patients. *J Neurosurg.* 1999 Nov;91(5):733-6.
- 25) Rémy-Néris O, Tiffreau V, Bouilland S, Bussel B. Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 May;84(5):643-50.
- 26) Rifici C, Kofler M, Kronenberg M, Kofler A, Bramanti P, Saltuari L. Intrathecal baclofen application in patients with supraspinal spasticity secondary to severe traumatic brain injury. *Funct Neurol.* 1994 Jan-Feb;9(1):29-34.
- 27) Sheehan G et al. Botulinum toxin assessment, intervention and altercare for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010 17 (suppl 2):74-93
- 28) Singer BJ et al. Evaluation of serial casting to correct equinovarus deformity of the ankle after acquired brain injury in adults. *Arch Phys Med Rehab* 2003; 84:483-491.
- 29) Stuart A, Yblon, MD, Benjamin T, MD, Cindy B Ivanhoe, MD and Corwin Boake PhD. Botulin toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open labeled trial. *Neurology* 1996; 47:939-944
- 30) Verplancke D, Snape C et al. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clinical Rehab* 2005 19:117-125
- 31) Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41(1):13-25.
- 32) Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB, Boake C. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labeled trial. *Neurology* 1996; 47(4):939-944.

Studi esclusi

- 1) Gallichio J. Pharmacological management of spasticity following stroke *Phys Ther* 2004 84(10): 973-981.

- 2) Grissom SP, Blanton S Treatment of upper motoneuron plantarflexion contractures by using an adjustable ankle-foot orthosis. *Arch Phys Med Rehab* 2001; 82(2):270-273.
- 3) Harvey L, De Jong I et al Twelve weeks of nightly stretch does not reduce thumb web-space contractures in people with a neurological condition: a randomized controlled trial. *Aust J Physiother* 2006;52(4):251-258.
- 4) Hellweg J, Johannes S Physiotherapy after traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *Brain Inj* 2008 22(5):365-373
- 5) Hill J The effect of casting on upper extremity motor disorders after brain injury. *Am J Occupat Ther*. 1994; 48:219-224
- 6) Kent H et al Case-control study of lower extremity serial casting in adult with traumatic head injuries. *Physiotherapy in Canada* 1990 42:189-191.
- 7) Lannin NA, Novak I and Cusick A A systematic review of upper extremity casting for children and adults with central nervous system motor disorders. *Clin Rehab* 2007; 21:963-976.
- 8) Marshall S, Teasell R et al Motor impairment rehabilitation post acquired brain injury. *Brain Inj* 2007; 21(2):133-160.
- 9) Meythaler JM et al Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001 82: 1155-1163.
- 10) Meythaler JM, Clayton W, Davis LK, Guin-Renfroe S, Brunner RC. Orally delivered baclofen to control spastic hypertonia in acquired brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2004; 19(2): 101-108.
- 11) Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *European Journal of Neurology* 2002; 9:42-47.
- 12) Mortenson PA, Eng JJ The use of casts in the management of joint mobility and hypertonia following brain injury in adults: a systematic review. *Phys Ther* 2003; 83:649-657.
- 13) Moseley AM The effect of casting combined with stretching on passive ankle dorsiflexion in adults with traumatic brain injury. *Physical Ther* 1997; 77:240-247.
- 14) Moseley NA, Herbert R et al. Clinical trial of stretching after traumatic brain injury. Final report. *Motor Accident Report* 2006
- 15) Olver et al Botulinum toxin assessment, intervention and altercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus Statement *Eur J Neurol* 2010; 17: 57-73
- 16) Pohl et al Effectiveness of serial casting in patient with severe cerebral spasticity. A comparison study. *Arch Phys Med Rehab* 2002;83:784-790
- 17) Shakespeare DT et al Antispasticity agents for multiple sclerosis . *Cochrane database of Systematic reviews* 2003 issue 4.
- 18) Sheean G et al Botulinum toxin assessment, intervention and altercare for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010; 17(suppl 2): 74-93
- 19) Simon et al: Managing spasticity with drugs *Eur. J Phys Med Rehabil* 2010 46(3): 401-410
- 20) Singer BJ, Singer KP et al. Evaluation of extensibility, passive torque and stretch reflex responses in triceps, surae muscles following serial casting to correct spastic equinovarus deformity. *Brain Inj* 2003; 17:309-324.
- 21) Taricco et al Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury: results of a Cochrane review *Eura Medicophys* 2006; 42:5-15
- 22) Zafonte R, Elovic EP, Lombard L. Acute care management of post-TBI spasticity. *J Head Trauma Rehabil* 2004; 19(2):89-100.

ITEM D: Prevenzione complicanze secondarie

SUBITEM POA

1D- Introduzione

La calcificazione eterotopica è definita come una formazione di osso lamellare che si produce nel tessuto molle, intorno alle grosse articolazioni degli arti, all'esterno del periostio osseo. Nei traumi cranici è relativamente comune e può avvenire nel 11-35% delle GCA[1]. La prima descrizione la dobbiamo a Dejerine e Ceillier nel 1918 che descrissero questo evento nei pazienti paraplegici.

L'anca è coinvolta nel 77% dei casi mentre nel 56% vengono coinvolte le articolazioni di gomito, ginocchio e spalla [2]. Si calcola che circa il 20% di queste possa limitare in maniera importante la postura e la attività [3]. E il 10% conduce ad una severa anchilosi articolare [4].

L'insorgenza può essere spesso confusa con una trombosi venosa profonda, con una infezione locale, con un trauma o con una frattura ed è caratterizzata da dolore intenso, tumefazione, importante riduzione della escursione articolare e rigidità.

Usualmente essa insorge dalle 4 alle 12 settimane dopo l'evento con un picco massimo intorno al 2° mese. Occasionalmente può insorgere prima delle 3 settimane e dopo il 3 mese dalla lesione sino al 6 mese [1].

Senza dubbio l'insorgenza di questa complicanza rallenta in maniera importante la rieducazione del paziente, limita in maniera rilevante la postura seduta ed è causa di dolore intenso spontaneo o durante la mobilizzazione.

La deambulazione, la postura seduta in carrozzina sono fortemente limitate dalle calcificazioni all'anca o al ginocchio. La alimentazione e le attività correlate con l'uso dell'arto superiore sono impedito dalle calcificazioni al gomito o alla spalla.

Nonostante l'elevata rilevanza sul piano clinico delle POA, molti sono gli interrogativi sui percorsi terapeutici più idonei e sugli approcci clinici più accettabili.

Poco si conosce sulla fisiopatologia, non vi sono accordi sulle strumentazioni utili per la diagnosi precoce, sulle principali metodiche di intervento farmacologico, sul trattamento conservativo più idoneo, sui tempi, modalità di intervento chirurgico di asportazione e sulle terapie associate di ordine radioterapico.

Il campo si presta quindi ad una valutazione della letteratura e a un dibattito di consensus.

Lo scopo della valutazione della letteratura è di rispondere alle seguenti domande relativamente alle ossificazioni eterotopiche (POA) nel soggetto con gravi cerebrolesioni acquisite

- 1) Quale intervento farmacologico è più appropriato
- 2) Quali influenze svolge la mobilizzazione articolare sulla evoluzione delle POA
- 3) Modalità di diagnosi precoce della POA
- 4) In quale momento della evoluzione naturale è appropriata la asportazione chirurgica
- 5) Il rischio di recidiva post chirurgia e gli approcci per minimizzare il rischio

In particolare per quanto riguarda l'intervento farmacologico abbiamo indagato se alcuni regimi farmacologici abbiano mostrato superiorità rispetto al placebo, quando è appropriato iniziare il trattamento, per quanto tempo e quali sono i criteri corretti di inclusione nei trattamenti farmacologici.

Bibliografia:

1. Garland DE et al Periarticular heterotopic ossification in head-injured adults . Incidence and location Journal Bone & Joint Surgery 1980;62:1143-1146.
2. Orzel JA et al Heterotopic bone formation : clinical laboratory and imaging correlation . Journal of nuclear medicine 1985;26(2): 125-32
3. Buschbacher R. et al Heterotopic Ossification : a review . Critical reviews in physical Medicine and Rehabilitation 1992 a ; 4: 199-213
4. Warthon GW et al Ankylosis in the paralyzed patient. Journal Bone & Joint Surgery 1970; 52:105.

2D- Gli studi disponibili

Negli ultimi 5 anni sono state pubblicate 3 revisioni sistematiche sull'argomento: la prima da N.Cullen e al 2007 [5] e la seconda da Chalidis et al del 2007 (10) e la terza è una revisione Cochrane a nome Haran MJ Bhuta T 2009 [6] (revisione nel 2010 non editata).

Tavole sinottiche revisioni sistematiche

<u>Studio, anno argomento</u>	<u>Scopo</u>	<u>N studi inclusi</u>	<u>outcome</u>	<u>Durata degli studi (range)</u>	<u>Interventi controlli</u>	<u>Misura di associazione (95% IC)</u>	<u>Commenti, AMSTAR rilevanza clinica trasferibilità</u>
Chalidis 2007 trattamento chirurgico precoce e tardivo delle POA dopo TCE Revisione sistematica	Valutare l'impatto del trattamento chirurgico precoce delle POA e la frequenza di recidive sulla mobilità articolare	16 con 255 pazienti Assenza di RCT Tutti case series con controllo pre post trattamento	Frequenza di recidiva delle POA, ROM passivo Età media pazienti 30.6+- (Standard errors of the means- SEM)1.4 anni. 83.1% dei pazienti erano maschi, durata media del coma 9.0	8 mesi - 2 anni	Trattamento chirurgico per asportazione POA	Frequenza di recidiva in 11 studi 19.8% I dati individuali del paziente e la meta-regression analysis non hanno dimostrato un impatto significativo dell'intervallo di tempo per il trattamento chirurgico e la probabilità di recidiva (odds ratio 1.00, 95% CI 0.98-1.03) La probabilità di recidiva dopo 13, 21 e 30 mesi era 9% (95% CI 0-34%), 14% (95% CI 1-27%) e 19% (95% CI 0-40%) rispettivamente Non evidenza di differenza tra tempo di intervento tra i pazienti con e senza recidiva (differenza media 1.6 mesi 95% CI 7.3-10.5 mesi.	Amstar 8/11 I dati emersi da questo studio non sembrano supportare il concetto che un trattamento precoce scateni una recidiva più tardiva. La lunghezza del coma ed i deficit neurologici erano statisticamente predittori negativi sia per la recidiva che per l'outcome funzionale Gli autori riferiscono che data la variabilità e la inconsistenza dei dati presenti, il ridotto numero di studi e pazienti, tutti i predittori (valori P e 95% CI) devono essere interpretati in modo solo esplorativo. In una revisione senza RCT non c'è controllo su variabili

			+/- 2.7 settimane e l'intervallo medio dal trattamento chirurgico era di 22.2 +/- 1.9 mesi. Follow up medio di 26.7+/-1.6 mesi.			L'escissione chirurgica migliorava ROM di 66.8° (95% CI 59.8°-73.7°) La durata del coma era la più forte predittore di recidiva; dopo 3, 6, 12 settimane di coma era del 5% (95% CI 0-12%), 13% (95% CI 7-20%) e 29% (95% CI 21-37%)	definite e non definite quali ad esempio: tecnica chirurgica utilizzata (entità della resezione, tempo operatorio), trattamenti post chirurgici effettuati (fisioterapia, agenti antitrombotici ecc), caratteristiche dei pazienti (comorbidità, funo, alcool, obesità ecc
Cullen 2007 Terapia POA Revisione sistematica	Trattamento e/o profilassi nelle POA	11 studi di cui 1 prospettico con controllo, 9 case series, 1 case report 122 pazienti	A) fisioterapia ed esercizi per il mantenimento o del range articolare: ROM. B) utilizzo del EHDP (etidronato) su incidenza di POA C) utilizzo di antinfiammatori non steroidei profilassi e trattamento D) trattamento chirurgico: ROM	4 settimane-2 aa	A) un solo studio (case report) mostra un miglioramento del ROM con mobilizzazione passiva B) riduzione dell'incidenza delle POA con EHDP p< 0.025. solo in uno studio con 10 pz trattati con EHDP 20 mg /Kg die per 3 mesi poi 10 mg /Kg die per altri 3 mesi. Non ci sono evidenze e/o raccomandazioni per l'uso dell'etidronato o altro agente farmacologico per il trattamento delle POA C) l'utilizzo di indometacina o ibuprofene usato come profilassi o trattamento dimostra un miglioramento in pz con artroplastica di anca, non è dimostrata una loro efficacia nei pazienti con lesione cerebrale. D) sulla base di otto studi c'è prova limitata che l'asportazione chirurgica di POA al gomito, ginocchio, anca migliora i risultati clinici per i	Misura di associazione non è presente.	VALUTAZIONE AMSTAR 7/11. Non è stato possibile effettuare metanalisi. Limitata evidenza che la mobilizzazione passiva prolungata riduca lo sviluppo di POA. Limitata evidenza che la manipolazione forzata in anestesia incrementi il ROM. in pazienti con POA anca, spalle e gomito. Limitata evidenza che gli antinfiammatori e l'EHDP possano essere utili nella riduzione di formazione di POA o nel miglioramento del range articolare Evidenza limitata (basata su casi clinici) che la asportazione chirurgica all'anca gomito e ginocchio della POA migliora l'outcome del paziente Rischio delle recidive circa 23.8%.

					pazienti con lesione cerebrale.		
Harann MJ, Bhutta T 2010-Cochrane. Terapia farmacologico per il trattamento acuto nelle POA Revisione sistematica	Trattamento acuto nelle paraosteopatie Con disodio etidronato(E HDP) rispetto a placebo	2 studi RCT 92 pazienti tutti mielolesi con presenza di POA dimostrata con Rx al baseline. Nel primo studio Etidronato (1000 mg una volta al giorno per 12 settimane) Nel secondo studio etidronato 20mg/Kg/die per due settimane poi 10 mg/kg/die per 10 sett.	Valutare l'efficacia di EHDP nel trattamento di HO acute sulla menomazione radiologica, sintomatica, funzionale e sulla disabilità conseguente. In particolare 1) Valutare la non progressione delle POA rispetto alla progressione : controllo radiologico 2) Il miglioramento POA rispetto al non miglioramento: ROM	12 settimane	1) solo in uno studio si evidenzia una capacità di arrestare la progressione radiografica del grado delle HO con EHDP. 2) in tutti e due si evince un miglioramento del grado POA. Non venivano riportati dati a più lungo termine sui risultati radiografici, clinici, o di effetti collaterali	Un solo studio, tra i due analizzati, ha evidenziato che a 12 settimane l'etidronato era associato ad una maggior probabilità di prevenire con successo la progressione radiologica delle POA: (Relative risk (RR) 1.50; 95% confidence interval (CI) 1.16-1.93 e RR 1.48; 95% CI 0.78-2.84 rispettivamente). ed una significativa maggior probabilità di miglioramento delle POA: (RR 2.78, 95% CI 1.66 - 4.66 e RR 0.71 95% CI 0.20 - 2.53). Si dimostrava eterogeneità statistica per l'ultimo studio. Per i due studi gli outcome a lungo termine di tipo radiografico, clinico o gli effetti collaterali non erano riportati e non è stato possibile reperirli. I dati non sono stati raggruppati per la eterogeneità e l'inadeguata durata del follow up	VALUTAZIONE AMSTAR 9/11. Data la assenza di esiti radiografici a lungo termine negli studi inclusi gli autori concludevano che vi era insufficiente evidenza per raccomandare l'uso dell'etidronato di sodio o altro agente farmacologico per il trattamento delle POA. Dal momento che etidronato agirebbe ritardando piuttosto che prevenendo la mineralizzazione dell'osso e che questa mineralizzazione potrebbe avvenire dopo la cessazione della terapia, verrebbe così negato il beneficio del farmaco sul miglioramento delle POA già formate.

3D- Discussione

Al fine di facilitare la discussione abbiamo analizzato le evidenze emerse da queste revisioni sistematiche per le seguenti sottocategorie:

La mobilizzazione articolare migliora o peggiora la POA

Dalla revisione sistematica di Cullen (5) vengono citati articoli di vecchia data, tutti case study o series ove è difficile estrapolare dati utili per valutare se i pazienti rispondessero ai criteri della nostra Consensus.

Citiamo i lavori di Pape (11) e Crawford (12) relativamente alla mobilizzazioni articolari nel trattamento delle POA in fase di iniziale formazione ove veniva suggerito che un fattore aggravante la POA potesse essere la mobilizzazione articolare con accentuazione del dolore.

Uno studio su singolo caso Linan (14) suggerisce che una mobilizzazione articolare prolungata ma cauta che non determini uno stiramento muscolare oltre il range concesso e senza dolore, possa avere una efficacia sul recupero della escursione articolare a distanza.

Un studio retrospettivo di Garland (13) su 16 pazienti riferisce di miglioramenti dopo mobilizzazione forzata delle articolazioni in narcosi.

Dalla analisi emerge che pochi sono gli studi ben condotti, con maggioranza di studi retrospettivi con casistica molto limitata per i quali è difficile stabilire se una mobilizzazione articolare prolungata e fuori dal range di dolore possa portare ad un incremento della escursione articolare o addirittura peggiorarla.

Quale intervento farmacologico è consigliabile

In letteratura i farmaci più utilizzati sono gli antiinfiammatori non steroidei (NSAIDS) con riferimento alla Indometacina e all'Ibuprofene. Altri farmaci utilizzati sono stati i bifosfonati con particolare riferimento all'etidronato .

Al fine di indagare questo argomento abbiamo fatto riferimento alla revisione di Cullen (5) e di Haran (6). Quest'ultimo lavoro, dopo una revisione della letteratura comprendente tutte le popolazioni potenzialmente interessate al problema, ha individuato solo due studi RCT per i quali fare una analisi, ed entrambi erano riferiti a popolazione affetta da esiti di lesione midollare. Ciò crea seri problemi di trasferibilità dei dati alla nostra popolazione.

Abbiamo ritenuto di citare comunque le conclusioni di questo studio poiché la alta qualità metodologica ci può consentire, pur consci dei limiti di trasferibilità, di avere delle informazioni importanti ed utili rispetto ad un quesito clinico estremamente significativo nella pratica clinica del trattamento delle POA nella fase riabilitativa post acuta.

Entrambi analizzano l'effetto dell'etidronato sulla prevenzione e trattamento delle POA valutato mediante analisi radiografica.

Lo studio di Ono [8] è compiuto su 57 partecipanti (dosaggio 1000mg/die per 12 settimane) mentre quello di Stover [9] su 35 partecipanti (dosaggio 20 mg/Kg7die per 2 settimane poi 10 mg/kg/die per 10 settimane) .

Dopo 12 settimane solo uno studio evidenziava una probabilità di prevenzione di progressione radiografica delle POA. Non è stato possibile associare i dati dei due studi per la eterogeneità degli studi, delle misure di outcome e del ridotto follow up. Non segnalato nessun effetto funzionale per i pazienti trattati.

Gli autori concludono per una insufficiente evidenza al fine di raccomandare l'uso di etidronato per il trattamento delle POA in fase acuta. Analoghe conclusioni sono state suggerite anche per altri trattamenti farmacologici (ad esempio indometacina) in assenza di studi metodologicamente ben condotti.

I lavori analizzati da Haran, sono stati citati anche nella revisione di Cullen, in assenza di studi adeguati su GCA, con analoghe conclusioni

Diagnosi precoce della POA

Non sono stati individuati studi relativi a tale argomento nella nostra analisi

Punti pertanto da definire rimangono la validità di strumenti diagnostici precoci quali gli studi radiografici, la scintigrafia, le analisi bioumorali per marker quali fosfatasi alcalina e CPK ematica, la PGE2 urinaria nelle 24 ore. Non è chiaro il percorso più appropriato di utilizzo di tali strumenti e quando siano indicati.

Sicuramente sono necessarie ulteriori valutazioni a riguardo su popolazioni con GCA

Asportazione della calcificazione per via chirurgica

L'asportazione delle POA è stata una proposta per ridurre il limite articolare grave. Alcuni autori suggeriscono di non affrontare il trattamento chirurgico sino a 12 -18 mesi in seguito allo sviluppo, al fine di minimizzare il rischio di recidiva.

La revisione sistematica di Chalidis (10) valuta il rischio di recidiva dopo intervento precoce e tardivo in esiti di TCE. I dati emersi da questo studio non sembrano supportare il concetto che un trattamento precoce scateni più frequentemente una recidiva tardiva. La lunghezza del coma ed i deficit neurologici risultano essere statisticamente predittori negativi sia per la recidiva che per l'outcome funzionale. Va detto che questa revisione sistematica non comprendeva studi RCT ma solo case series. Gli autori stessi riferiscono che, data la variabilità e la inconsistenza dei dati presentati, il ridotto numero di studi e pazienti, tutti i predittori (valori P e 95% CI) dovevano essere interpretati in modo solo esplorativo.

In effetti in una revisione senza studi RCT appare molto difficile il controllo su variabili definite e non definite; in questo studio possono intervenire variabili non controllate che alterano il risultato quali ad esempio: tecnica chirurgica utilizzata (entità della resezione, tempo operatorio), trattamenti post chirurgici effettuati (fisioterapia, agenti antitrombotici ecc), caratteristiche dei pazienti (comorbidità, fumo, alcool, obesità ecc

Infine dal lavoro di Cullen emerge una evidenza limitata (basata su casi clinici) che la asportazione chirurgica all'anca gomito e ginocchio della POA migliora l'outcome del paziente.

Bibliografia

Articoli inclusi

5. Cullen N et al Management of heterotopic ossification and venous thromboembolism following acquired brain injury Brain Injury 2007; 21(2):215-230
6. Haran MJ Bhuta T Lee Pharmacological interventions for treating acute heterotopic ossification Chochrane collaboration published 2009 issue 1
7. Spielman G et al Disodium etidronato: Its role in preventing heterotopic ossification in severe head injury . Arch. Phys. Med. Rehab. 1983; 64: 539-542
8. Ono K et al A double blind study of EHDP on heterotopic ossification after spinal cord injury using placebo Rinsho Hyoka 1988 ; 16(4):581-615
9. Stover SL et al Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury Paraplegia 1976;14(2):146-56
10. Chalidis et al Early excision and late excision of heterotopic ossification after traumatic brain injury are equivalent: a systematic review of the literature.
11. Pape et al Current concepts in the development of heterotopic ossification J Bone and Surg 2004; 86 783-787.

12. Crawford et al Heterotopic ossification : are range of motion exercises contraindicated? *J of burn Care Rehabil* 1986: 323-327
13. Garland et al Forced joint manipulation in head injured adults with heterotopic ossification. *Clin Orthop and Rel Research* 1982 169: 133-138
14. Linan et al Continuous passive motion in the management of heterotopic ossification in a brain injured patient. *Am J Phys Med Rehabil* 2001, 80: 614-617

Articoli esclusi

15. Anderson MC, Lais RL. Excision of heterotopic ossification of the popliteal space following traumatic brain injury. *J Orthop Trauma* 2004; 18(3):190-192.
16. Bianchi M, Ramenghi L, Cagnoni D, Orfei F, Vecchiarelli A. [Para-articular ossifications in the comatose patient. Clinico-radiographic aspects in a case report]. *Radiol Med* 1997; 94(6):671-672.
17. Chua KS, Kong KH. Acquired heterotopic ossification in the settings of cerebral anoxia and alternative therapy: two cases. *Brain Inj* 2003; 17(6):535-544.
18. de PL, Rapali S, Paladini P, Ventura A. Elbow heterotopic ossification in head-trauma patients: diagnosis and treatment. *Orthopedics* 2002; 25(6):665-668.
19. Denormandie P, Viguie G, Denys P, Dizien O, Carlier R. Results of excision of heterotopic new bone around the elbow in patients with head injuries. A series of 25 cases. *Chir Main* 1999; 18(2):99-107.
20. Frischhut B, Stockhammer G, Saltuari L, Kadletz R, Bramanti P. Early removal of periarticular ossifications in patients with head injury. *Acta Neurol (Napoli)* 1993; 15(2):114-122.
21. Genet F, Marmorat JL, Lautridou C, Schnitzler A, Mailhan L, Denormandie P. Impact of late surgical intervention on heterotopic ossification of the hip after traumatic neurological injury. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91(11):1493-1498.
22. Ippolito E, Formisano R, Caterini R, Farsetti P, Penta F. Operative treatment of heterotopic hip ossification in patients with coma after brain injury. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(365):130-138.
23. Ippolito E, Formisano R, Farsetti P, Caterini R, Penta F. Excision for the treatment of periarticular ossification of the knee in patients who have a traumatic brain injury. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(6):783-789.

24. Kaliyaperumal K, Sathappan SS, Peng LY. Total hip arthroplasty for ankylosed hip secondary to heterotopic ossification. *J Arthroplasty* 2008; 23(3):470-475.
25. Lacout A, Mompoin D, Perrier Y, Vallee CA, Carlier RY. Coraco- or costoclavicular paraosteoarthropathies in patients with severe central neurological disorders. *Acta Radiol* 2008; 49(2):167-171.
26. MacKay-Lyons M. Low-load, prolonged stretch in treatment of elbow flexion contractures secondary to head trauma: a case report. *Physical Therapy* /1989; 69(4):292-296.
27. McAuliffe JA, Wolfson AH. Early excision of heterotopic ossification about the elbow followed by radiation therapy. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(5):749-755.
28. Melamed E, Robinson D, Halperin N, Wallach N, Keren O, Groswasser Z. Brain injury-related heterotopic bone formation: treatment strategy and results. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(9):670-674
29. Palumbo C, Ferretti M, Bonucci P, Sena P, Bertoni L, Cavani F et al. Two peculiar conditions following a coma: a clinical case of heterotopic ossification concomitant with keloid formation. *Clin Anat* 2008; 21(4):348-354.
30. Pinzur MS. Carpectomy and fusion in adult-acquired hand spasticity. *Orthopedics* 1996; 19(8):675-677.
31. Sarafis KA, Karatzas GD, Yotis CL. Ankylosed hips caused by heterotopic ossification after traumatic brain injury: a difficult problem. *J Trauma* 1999; 46(1):104-109.

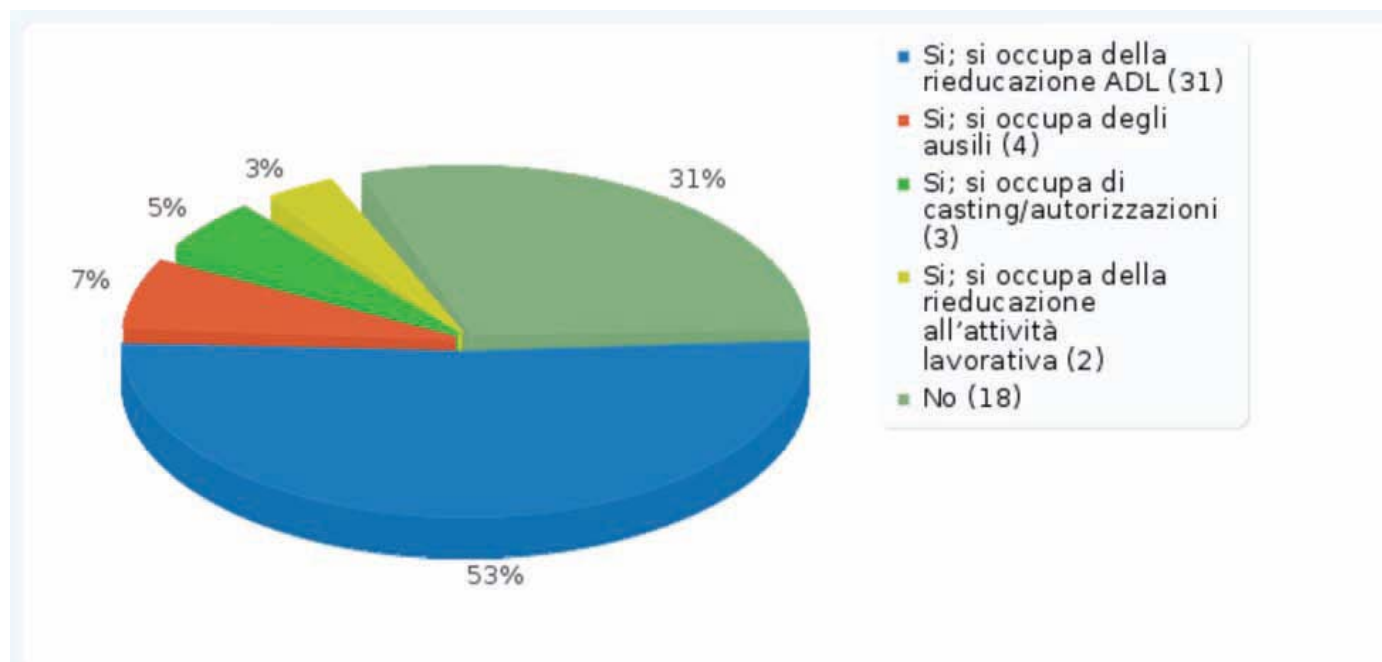
4. RISULTATI DELLA SURVEY

Come richiesto dal comitato promotore, abbiamo formulato 5 quesiti ritenuti significativi rispetto alle aree grigie individuate. Questa la distribuzione delle risposte.

Domanda 1

Esiste nel vostro servizio la figura della terapeuta occupazionale?

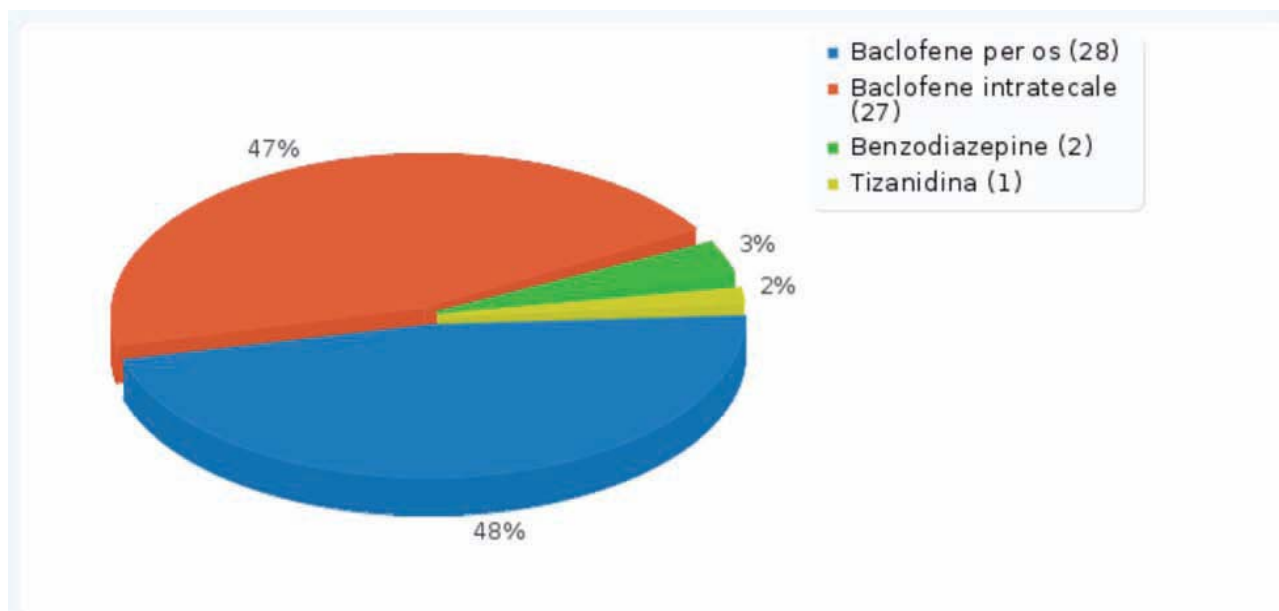
<i>Risposta</i>	<i>n° risposte</i>	<i>Percentuale</i>
Si; si occupa della rieducazione ADL	31	53.45%
Si; si occupa degli ausili	4	6.90%
Si; si occupa di casting/tutorizzazioni	3	5.17%
Si; si occupa della rieducazione all'attività lavorativa	2	3.45%
No	18	31.03%



Domanda 2

Per il trattamento dell'ipertono generalizzato nelle GCA che farmaci usate?

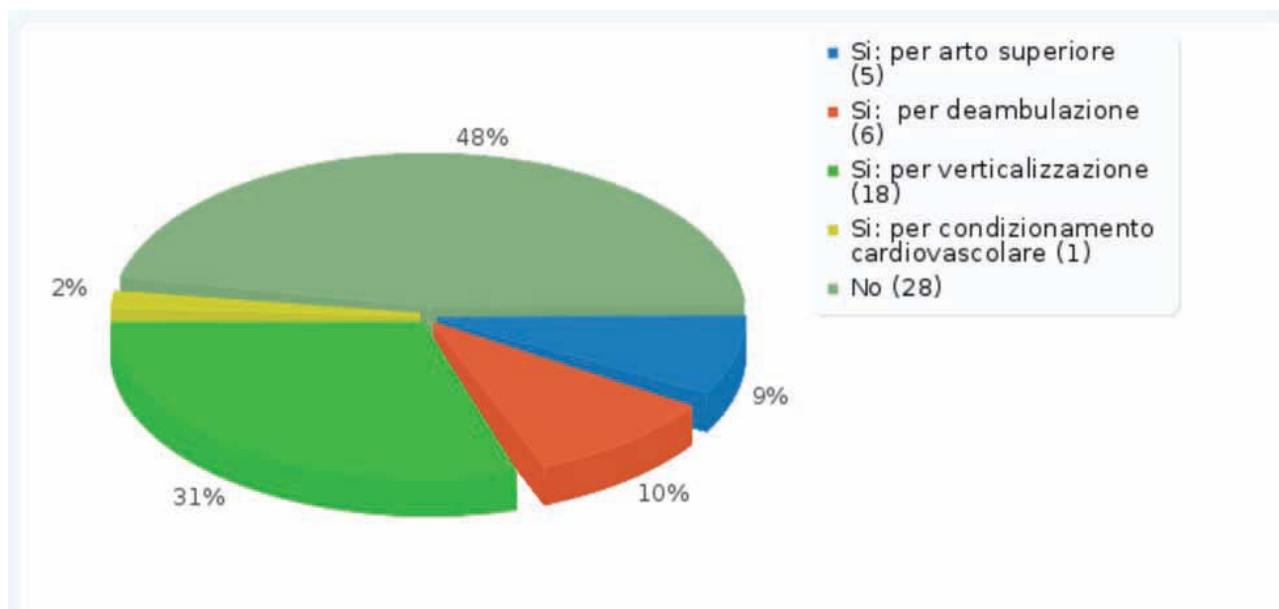
<i>Risposta</i>	<i>n° risposte</i>	<i>Percentuale</i>
Baclofene per os	28	48.28%
Baclofene intratecale	27	46.55%
Benzodiazepine	2	3.45%
Tizanidina	1	1.72%
Antiepilettici a basso dosaggio	0	0.00%



Domanda 3

Utilizzate device robotici per il trattamento riabilitativo delle GCA?

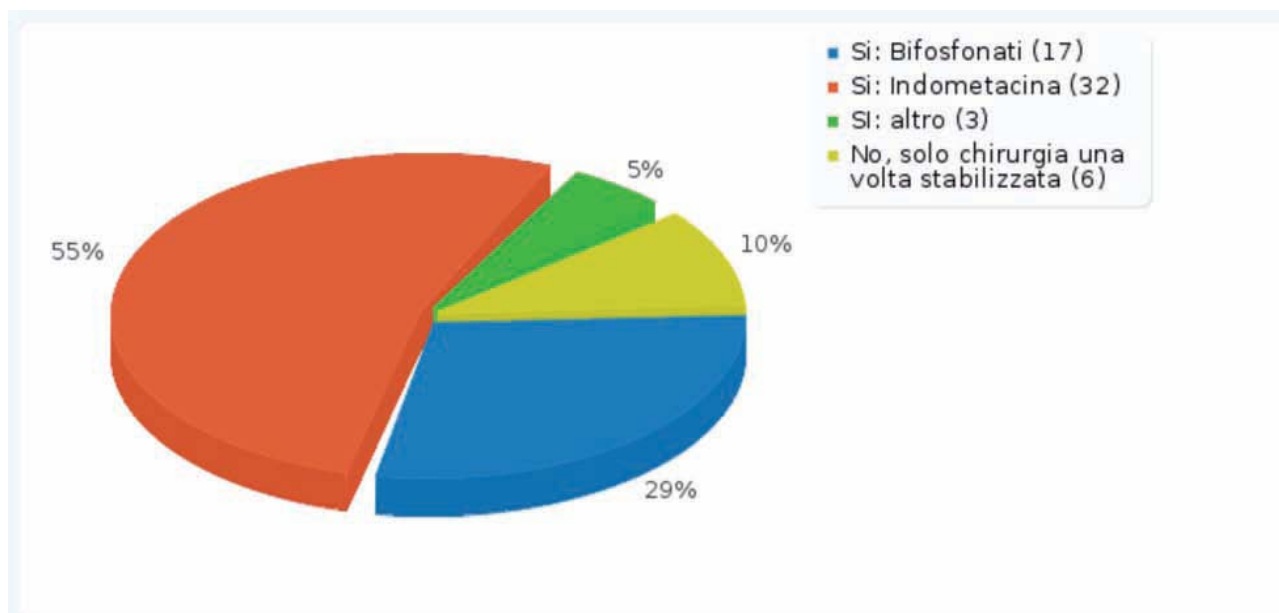
<i>Risposta</i>	<i>n° risposte</i>	<i>Percentuale</i>
Si: per arto superiore	5	8.62%
Si: per deambulazione	6	10.34%
Si: per verticalizzazione	18	31.03%
Si: per condizionamento cardiovascolare	1	1.72%
No	28	48.28%



Domanda 4

Usate una terapia medica per il trattamento delle POA?

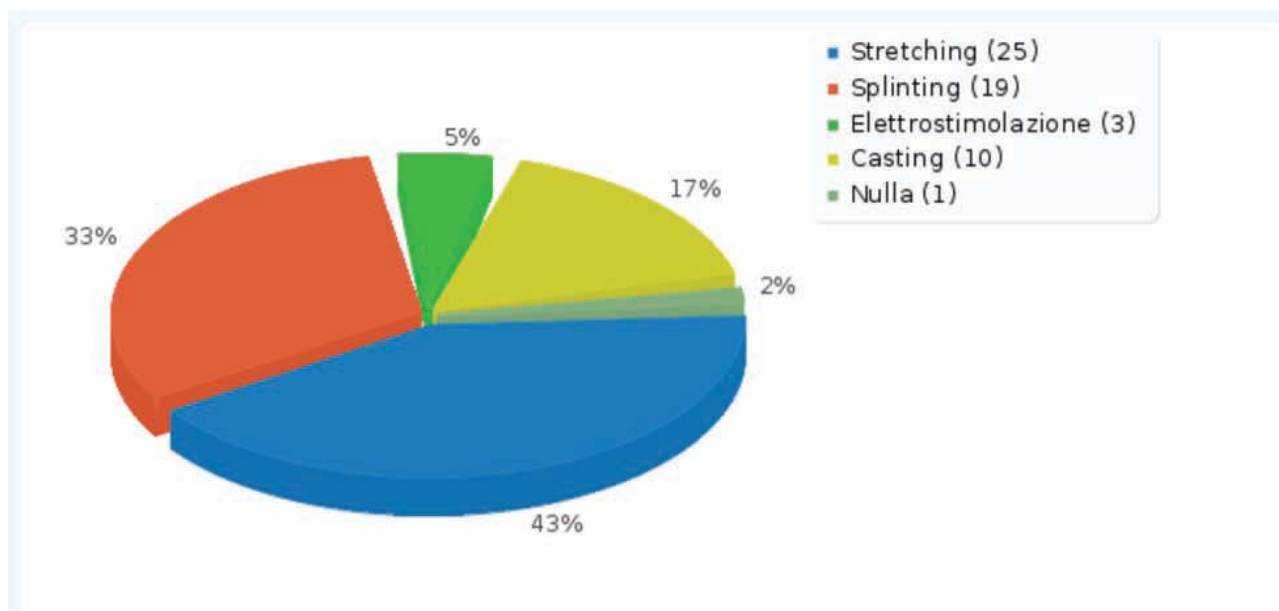
<i>Risposta n°</i>	<i>risposte</i>	<i>Percentuale</i>
Si: Bifosfonati	17	29.31%
Si: Indometacina	32	55.17%
SI: altro	3	5.17%
No, solo chirurgia una volta stabilizzata	6	10.34%



Domanda 5

Trattamenti aggiuntivi dopo tossina botulinica nelle GCA

<i>Risposta</i>	<i>n° risposte</i>	<i>Percentuale</i>
Stretching	25	43.10%
Splinting	19	32.76%
Elettrostimolazione	3	5.17%
Casting	10	17.24%
Nulla	1	1.72%



4- CONCLUSIONI

Delle 5897 referenze bibliografiche individuate sulle problematiche relative alle menomazioni senso motorie, solo 116 sono state giudicate eligibili e rilevanti per una lettura full text. Di queste esclusivamente 65 sono state incluse per l'analisi poiché pienamente rispondenti ai criteri della Consensus Conference sia in termini di popolazione che di setting.

Ci siamo trovati spesso di fronte a studi in cui non veniva chiaramente esplicitato il timing degli interventi, venivano inclusi pazienti di diversa gravità e con intervalli eterogenei tra esordio della patologia e fase di trattamento.

Tutto questo non ha contribuito a rendere agevole il lavoro di scelta e di analisi degli articoli.

Una volta individuate le aree grigie sull'argomento, le abbiamo prioritarizzate in termini di appropriatezza, di interesse clinico e degli utenti.

Per temi giudicati rilevanti, in assenza di studi significativi, abbiamo ritenuto di fornire informazioni, tratte dalla letteratura inerente con analisi delle evidenze esistenti e/o suggerimenti di best practice, in attesa di indagini più appropriate specifiche per GCA, come nel caso del sub item del trattamento riabilitativo assistito da robot.

Per nessuno degli item e dei subitem individuati abbiamo trovato evidenze forti rispetto alla nostra popolazione.

Per l'item A, valutazione menomazioni senso-motorie, i risultati della revisione della letteratura, sono stati scarsi e necessariamente focalizzati su alcuni aspetti del complesso sistema di menomazioni motorie e sensoriali delle persone con GCA. In particolare, se qualche sforzo è stato fatto in letteratura per comprendere il valore clinico e prognostico delle menomazioni motorie e per trovare dei protocolli standardizzati di valutazione, il territorio delle menomazioni delle funzioni di senso appare tuttora pressoché del tutto inesplorato.

Per l'item B, metodologie di trattamento, si sono evidenziate indicazioni verso la direzione di una presa in carico precoce delle GCA da parte di un team multidisciplinare di specialisti, con un trattamento definito “intensivo” appena le condizioni del paziente lo rendano possibile. Uno specifico training sit-to-stand sembra migliorare le abilità funzionali e un programma specifico di trattamento per la coordinazione motoria e l'equilibrio siano maggiormente efficaci nel recupero degli stessi rispetto al training muscolare tradizionale. Non si sono invece trovate evidenze rispetto all'efficacia dal punto di vista funzionale di: training aerobico; trattamento specifico sull'arto superiore, anche rispetto alla CIMT; training del cammino in sospensione di carico. Sul quesito relativo alla efficacia dei robot nel recupero senso-motorio dopo GCA non abbiamo reperito letteratura specifica. Dalla valutazione delle pubblicazioni relative all'applicazione del training robotizzato ai pazienti affetti da ictus, emerge chiaramente che i risultati a favore dei robot sono misurati attraverso esiti sulla menomazione, ad esempio il movimento dei segmenti articolari controllati direttamente dagli apparecchi. Mentre i risultati funzionali non risultano altrettanto chiari. Se osserviamo i risultati della Survey rispetto al quesito specifico (quesito 3), possiamo notare come ben il 48,3% degli intervistati non usi alcun tipo di device robotico per la riabilitazione. Resta da capire quanto questo sia legato a problemi di costi dei device o a ragioni di applicabilità.

E' interessante inoltre notare che in letteratura non abbiamo trovato studi specifici che, per la nostra popolazione e setting d'interesse, analizzassero l'efficacia delle cosiddette tecniche tradizionali (es. Bobath, Kabat, etc.) sulla nostra popolazione specifica. Così come non abbiamo trovato lavori che le confrontassero con le tecniche di nuova generazione basate sulle recenti acquisizioni in ambito neurofisiologico (es. training ripetitivo, stimolazione cerebrale etc.).

Item C, (trattamento della spasticità). Abbiamo osservato, analizzando l'utilizzo di *farmaci* per il trattamento della spasticità, che in molti studi si fa riferimento ad algoritmi di trattamento, ove l'utilizzo di farmaci ad azione sistemica per os viene suggerito come primo passo nella gestione della spasticità cosiddetta generalizzata, per poi passare ad altre strategie terapeutiche se non si sono ottenuti risultati soddisfacenti. La variabilità della

spasticità in termini di manifestazioni cliniche, la mancanza di una sua univoca definizione, la assenza di strumenti di valutazione sensibili, affidabili, validati, condivisi e rilevanti per quanto riguarda gli aspetti funzionali, ha reso difficoltoso documentare una qualche efficacia dei farmaci anti-spasticità maggiormente in uso. Alla luce di tutte queste considerazioni non è stato pertanto possibile produrre delle informazioni basate sulle evidenze, utili ad indirizzare nella scelta di una specifica terapia per la spasticità rispetto ad altre, oppure a modificare la pratica clinica corrente nell'utilizzo di tali farmaci e neppure a preferire i farmaci più recenti rispetto a quelli di più antico utilizzo. I dati emersi dalla Survey confermano la tendenza ad utilizzare farmaci ad azione sistemica nel trattamento dell'ipertono generalizzato con una netta prevalenza del baclofene, anche se emerge una rilevante quota a favore di sistemi impiantabili per infusione intratecale del baclofen.

Dalla lettura dei vari studi appare scarsamente supportato dalle evidenze l'utilizzo dei *gessi seriatati o cast* per la riduzione della spasticità nei pazienti affetti da esiti di grave cerebro lesione, mentre appare più condivisa l'utilità nel miglioramento del ROM passivo, soprattutto nel breve termine mentre l'effetto a lungo termine sembra meno evidente, poiché negli studi attualmente disponibili non è sufficientemente considerato un follow-up adeguato; attualmente non vi sono dati a supporto di un recupero della funzione. Punti da definire rimangono il timing corretto di applicazione, la durata dell'intervento così come gli effetti a lungo termine sulla produzione/perdita di forza muscolare, i possibili effetti su atrofia muscolare come effetto della immobilizzazione. Infine deve ancora essere valutato adeguatamente l'impatto della intensità dell'allungamento muscolare prodotto dal cast a livello articolare per prevenire o correggere le retrazioni ove la posizione dell'articolazione gioca un ruolo cruciale. Appare condivisa anche l'opinione che l'utilizzo di *splint* finalizzato alla riduzione delle retrazioni correlate alla spasticità, al miglioramento/mantenimento articolare e al recupero della funzione negli esiti di grave cerebrolesione acquisita appare ancora incerta poiché non vi sono dati a supporto di una reale efficacia.

Per quanto riguarda l'uso della *tossina botulinica*, analizzando tutti gli studi selezionati, si può osservare che, anche nei lavori condotti con l'approccio metodologico più adeguato, è difficile estrapolare dati indicativi di reali miglioramenti funzionali dei pazienti trattati, pur evidenziandosi miglioramenti nell'ambito delle menomazioni spasticità correlate. Per altro appare esiguo il numero di studi inclusi e con un basso numero di pazienti trattati (102 pazienti in tutto); questo rende particolarmente difficile individuare strumenti utili per fornire risposte adeguate al quesito della CC, pur essendo presente un'ampia letteratura sull'uso della tossina ma riferita alla popolazione degli ictus. I dati emersi dalla survey confermano la tendenza ad utilizzare trattamenti aggiuntivi dopo inoculazione di tossina botulinica. Dalla analisi della letteratura appare difficile trovare indicazioni sul valore aggiuntivo di trattamenti associati a tossina botulinica; le difficoltà principali nascono dal fatto che gli studi presentano differenze in termini di modalità terapeutiche applicate, frequenza di utilizzo delle stesse, metodi di valutazione; inoltre non sono noti gli effetti indipendenti dei trattamenti della tossina da sola verso quelli con solo terapia "convenzionale" (poco chiara e definita) o verso la combinazione dei due approcci.

Nell'ambito dei trattamenti focali della spasticità, abbiamo individuato pochi studi relativi all'utilizzo di fenolo. Oltre la debolezza dei disegni di studio, quasi tutti i lavori forniscono limitate informazioni circa i criteri di inclusione della popolazione e la maggior parte dei lavori comprende popolazioni con lesioni al sistema nervoso centrale di diversa origine.

Gli studi che hanno analizzato l'efficacia della pompa per infusione al baclofen nella fase riabilitativa precoce sono di scarsa qualità metodologica e con un numero estremamente ridotto di pazienti; altrettanto limitata e di scarso valore metodologico appare la letteratura per gli impianti più tardivi (11 studi case series per un totale di 118 pazienti) ove si osservano miglioramenti a carico del tono muscolare, riduzione di clono, spasmi e riflessi patologici. Queste ricerche hanno focalizzato l'attenzione solo su miglioramenti nell'ambito delle menomazioni correlate alla spasticità mentre un

numero ridotto ha studiato miglioramenti funzionali in termini di miglioramento di attività ed incremento di partecipazione sociale ed i possibili risvolti sulla qualità della vita del paziente e dei familiari. Gli studi che hanno valutato gli effetti del bolo intratecale (tra cui un RCT) hanno dimostrato un effetto positivo sulla riduzione temporanea (fino a 8 ore) dell'ipertono generalizzato, ma quando hanno valutato aspetti più funzionali, quali ad esempio la deambulazione, hanno evidenziato risultati controversi.

Dall'analisi della letteratura non sono stati trovati studi che facessero riferimento a tecniche fisioterapiche per il trattamento della spasticità (es esercizio terapeutico, stretching ecc), e trattamenti con mezzi fisici. Infine gli studi relativi ad interventi di chirurgia funzionale finalizzati al trattamento dei danni terziari fanno tutti riferimento alla fase degli esiti.

Per l'item D, prevenzione complicanze secondarie, la revisione della letteratura non ha permesso di giungere a risultati conclusivi sulla gestione delle POA. Possiamo dire che le ossificazione eterotopiche rappresentino sicuramente un problema rilevante e disabilitante per il paziente. Al momento non vi sono criteri condivisi né per la diagnosi precoce, né sugli indicatori più utili di evolutività, sebbene alcuni suggerimenti possano essere discussi. Farmaci utilizzabili per contenere l'evoluzione sono scarsamente studiati nella popolazione con GCA sia nei termini di complicanze associate che di efficacia nel prevenirne l'insorgenza e l'evoluzione. Di diverso avviso appare l'approccio farmacologico indicato dalle risposte al quesito specifico della Survey (quesito 4) in cui i bifosfonati e l'indometacina appaiono molto usati.

Evidenze non conclusive vi sono sull'efficacia della asportazione chirurgica delle calcificazioni sebbene la maggior parte dei lavori mostri un miglioramento del ROM ma nessuno studio valuta come questo si traduca in beneficio funzionale per il paziente. Dati interessanti sembrano emergere rispetto ad intervento precoce sulle POA con assenza di differenze significative rispetto a trattamento tardivo per rischio di recidiva. Da segnalare inoltre evidenze limitate a soli casi clinici per quanto riguarda l'efficacia della mobilizzazione continua eseguita nel range libero dal dolore, nel consentire un miglioramento del ROM articolare.

Rispetto agli ausili, l'analisi della letteratura preliminare ha evidenziato una significativa assenza di studi riferibili all'argomento specifici per GCA e un notevole numero di articoli eterogenei per popolazione, disegno di studio, tematiche affrontate con grosse difficoltà di analisi dei dati e di trasferibilità dei risultati. Questo non ci ha permesso di fornire alcuna risposta rispetto al quesito postoci dalla CC, ed è uno dei motivi per cui abbiamo inserito il quesito specifico tra le domande della Survey (quesito 1). E' indicativo il risultato delle risposte: in ben il 31% dei centri non è presente la figura del terapeuta occupazionale; solo il 6,9% si occupa degli ausili e il 3,5% del reinserimento lavorativo.

GLOSSARIO

ABI: cerebrolesione acquisita

ADL: Activity Daily Living- attività di vita quotidiana

BI: Barthel Index

ESA: emorragia subaracnoidea

FAC: Functional Ambulation Classification

FIM: Functional Independence Measure

GCA: Grave Cerebrolesione Acquisita

GOS: Glasgow Outcome Scale

LOS: Length of Stay – durata del ricovero in riabilitazione

MAS: Modified Ashworth Scale

MAV: malformazione arterovenosa

POA: Para Osteo Artropatie

PTA: Post Traumatic Amnesia – Amnesia Post Traumatica

RCT: Randomized Controlled Trial - Trial Randomizzato Controllato

ROM: mobilità articolare passiva

ROM: Range of Motion

RS: Revisione Sistemica

TBI: trauma cranioencefalico

TCE: Trauma Cranio-Encefalico

VAS: Scala Visuoanalogica per dolore