

IRCCS SAN RAFFAELE PISANA

LINEA 3

Innovazione in medicina e riabilitazione

AREA DI RICERCA NEUROMOTORIA

La riabilitazione del cammino con esoscheletro indossabile EKSO: aspetti clinici e neuromuscolari

Il recupero del cammino è uno dei principali obiettivi della riabilitazione post-ictus e la terapia robotica ha mostrato dei risultati incoraggianti. Recentemente, è stato commercializzato un esoscheletro indossabile (Ekso™) per il riapprendimento assistito della locomozione. Tuttavia, la letteratura scientifica non presenta studi clinici sulla riabilitazione del cammino mediante esoscheletro. L'esoscheletro è un sistema robotico utile per la riabilitazione del ciclo del passo nei pazienti neurologici. Il dispositivo permette di guidare gli arti inferiori accompagnando il cammino con un pattern deambulatorio pre-impostato, fornendo un feedback propriocettivo al paziente.

I deficit della deambulazione nei pazienti post-ictus possono essere trattati con un training del passo con esoscheletro Ekso con beneficio, in termini di miglioramento del deficit di forza degli arti inferiori e dell'autonomia della marcia. Questo trattamento riabilitativo prevede la simulazione del cammino attraverso un esoscheletro indossabile EKSO (EKSO Bionics, Richmond, CA, US) ai fini di promuovere la prevenzione delle complicanze da immobilità e di ridurle, tramite un sistema tecnologico robotico in grado di fare deambulare la persona solamente come esercizio. Tale sistema Ekso essendo uno strumento di riabilitazione utile per mantenere la stazione eretta favorisce quindi il metabolismo osseo, l'attività cardio-respiratoria, quella sfinterica, ecc.

Gli obiettivi dello studio sono:

- osservare eventuali modificazioni cliniche e strumentali nel gruppo che esegue una rieducazione del cammino col robot EKSO rispetto a chi esegue un trattamento tradizionale
- individuare pattern specifici neuro-fisiologici elettromiografici (EMG) ed elettroencefalografici (EEG) al fine di individuare fattori prognostici rispetto al recupero del cammino

Si presume che la riabilitazione robotica del cammino trasmettendo un corretto schema del passo comporti un riapprendimento motorio, riattivando i processi di neuro plasticità cerebrale. Quindi, si ipotizza che il training deambulatorio attraverso l'esoscheletro sia un trattamento almeno equivalente a quello tradizionale over-ground. Ci si aspetta che i pazienti trattati con l'esoscheletro raggiungano uno schema del passo più corretto e di conseguenza una migliore gestione della deambulazione, probabilmente anche con i tempi di recupero funzionale più brevi, rispetto a chi segue un trattamento di tipo tradizionale.

L'esoscheletro Ekso è dotato di 4 motori per la mobilitazione di anca e ginocchio che permette l'alzata, la seduta e la deambulazione. Ogni singolo passo è innescato dal soggetto tramite il trasferimento di carico da un arto al controlaterale secondo una modalità personalizzata in fase di settaggio iniziale del dispositivo.

Tutti i pazienti sono sottoposti a 15 sessioni (3 volte/settimana, durata 1 ora) di riabilitazione del cammino; il trattamento è eseguito in modo tradizionale se il soggetto è assegnato al gruppo di controllo, oppure mediante trattamento con esoscheletro robotizzato indossabile (Ekso) se il soggetto è assegnato al gruppo sperimentale. Le funzioni e le strutture corporee, le attività e la partecipazione sono valutate per ciascun soggetto all'inizio (t0), alla fine (t1) del periodo di training riabilitativo e a distanza di 3 mesi dal la fine del trattamento (t2). Sono state le seguenti scale cliniche: Modified Ashworth Scale (MAS), Motricity Index (MI); Trunk Control Test (TCT); Functional Ambulation Classification (FAC); 10-meter walking test (10mwt); 6-minute walking test (6mwt); Walking Handicap Scale (WHS); Time Up and Go (TUG). L'outcome primario scelto è la distanza percorsa durante il 6mwt. È utilizzato il test di Wilcoxon per campioni appaiati per rilevare variazioni significative ($p < 0.05$) tra t0 e t1.

Nel 2018 è proseguita la sperimentazione della riabilitazione del cammino, facendo lo screening di circa 200 pazienti post-ictus afferenti a tutti i centri partecipanti allo studio multicentrico. Sono stati reclutati 62 pazienti. Sono state condotte delle analisi preliminari di uno studio osservazione su un campione complessivo di 47 pazienti post-ictus (età media: 56.9±14.1) in fase sub-acuta (distanza evento acuto inferiore a 6 mesi, tempo medio: 67±48 giorni) che ha eseguito il training deambulatorio attraverso l'esoscheletro associato alla riabilitazione tradizionale.

Dalle prime analisi, si osserva un miglioramento del deficit di forza degli arti inferiori (MI) e dell'autonomia della marcia (6mwt). Non si è verificato un aumento della spasticità. Il trattamento è stato ben tollerato e ben accettato dai pazienti.

Inoltre, è in corso lo studio randomizzato controllato (RCT). Sono state condotte le analisi preliminari su 70 soggetti dove i soggetti sono suddivisi in 2 gruppi: 27 soggetti (64±9.9 anni) assegnati al gruppo di controllo (CG) e 43 (57.0±14.5 anni) assegnati al gruppo sperimentale (EG). Dalle prime analisi si evince che l'EG ha acquisito un miglioramento significativamente maggiore nelle seguenti scale cliniche: MI, TUG e 6mwt.

L'attività di ricerca attesa per il prossimo anno riguarderà l'analisi dei segnali elettrofisiologici acquisiti, la conclusione del reclutamento dei pazienti, e l'analisi statistica finale sui dati clinici acquisiti. E' necessario anche completare i follow-up per confermare questi dati ottenuti.

Sviluppo e implementazione di un Network Italiano di Teleneuroriabilitazione per la continuità assistenziale, con sottoprogetto dal titolo: "La riabilitazione domiciliare con controllo remoto: sistemi innovativi per la somministrazione, la valutazione e la misura dell'esercizio riabilitativo"

Considerando l'incremento della popolazione anziana fragile, l'aumentata incidenza di condizioni cliniche croniche e le crescenti richieste di cure personalizzate si rendono sempre più necessari nuovi approcci e sistemi per l'erogazione di servizi in ambito assistenziale, sanitario e riabilitativo. In questo scenario, la Teleriabilitazione potrebbe aiutare a superare molte difficoltà del SSN (socio-sanitarie, economiche, gestionali), tramite l'erogazione di trattamenti riabilitativi domiciliari personalizzati (senza lo spostamento di operatori o di pazienti) e potrebbe divenire la chiave operativa per garantire la continuità assistenziale ospedale-territorio con un equo accesso ai servizi di sanità territoriale.

La Rete di Neuroscienze rappresentata da 18 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) diffusi sul territorio nazionale si sta dedicando allo sviluppo ed implementazione di un Network Italiano di Teleneuroriabilitazione per la continuità assistenziale del paziente neurologico. Tale progetto è basato su un innovativo sistema per la riabilitazione domiciliare con controllo remoto.

Lo studio ha come obiettivo la valutazione della fattibilità e dell'efficacia di un sistema di teleriabilitazione domiciliare in differenti contesti territoriali su soggetti con le seguenti patologie neurologiche: ictus, malattia di Parkinson e sclerosi multipla.

Si intende:

- Valutare la fattibilità di un sistema di teleriabilitazione domiciliare in differenti contesti territoriali;
- Raccogliere dati relativi ai bisogni degli utenti (pazienti e caregivers);
- Raccogliere dati sui trattamenti e le valutazioni cliniche e strumentali derivanti dalla reportistica implementata nel sistema;
- Raccogliere dati clinici per le analisi di costo-efficacia.

Si tratta di un primo studio italiano multicentrico sui servizi di teleriabilitazione per pazienti neurologici cronici che coinvolge 18 IRCCS.

In ogni Centro Partecipante (CP) i pazienti arruolati ricevono un trattamento da remoto mediante un sistema di realtà virtuale in dotazione a tutti i CP. Prima che il trattamento domiciliare inizi (T1) e al termine dello stesso (T2), i pazienti vengono valutati da personale differente rispetto ai professionisti che erogano i trattamenti. Oltre ai dati clinici vengono raccolti anche i dati relativi a fattibilità e costi. I dati raccolti sono resi anonimi e custoditi in un database ad hoc. I dati raccolti vengono confrontati con i dati omologhi, dove disponibili, riferibili all'attività di riabilitazione domiciliare, prodotti dalle diverse Aziende Sanitarie Locali di appartenenza.

L'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma recluterà: 20 pazienti con esiti di Ictus; 20 pazienti con malattia di Parkinson; e 10 pazienti con Sclerosi Multipla.

Nel corso del 2018 l'attività è stata focalizzata sullo studio delle caratteristiche tecniche e delle potenzialità dei sistemi di teleriabilitazione acquistati. Sono stati definiti i protocolli specifici per ogni patologia e i set di esercizi, con i relativi parametri. Il reclutamento dei pazienti è iniziato nel mese di Ottobre e sono stati inclusi nello studio tre pazienti con esiti di Ictus, tre pazienti con malattia di Parkinson e 2 pazienti con Sclerosi Multipla.

Nel corso del 2019 si prevede di completare il reclutamento dei pazienti e l'acquisizione dei dati.

Monitoraggio della terapia robotica dell'arto superiore in persone con disabilità da ictus cerebrale: analisi di parametri biomeccanici del robot

La compromissione funzionale dell'arto superiore si verifica in oltre l'85% dei sopravvissuti ad ictus, con un impatto significativo a lungo termine sulle attività di vita quotidiana (ADL), e sulle prestazioni lavorative. In questo contesto, la terapia assistita da robot - Robot-assisted Therapy - (RT) fornisce un trattamento intensivo, ripetitivo, specifico ed interattivo dell'arto superiore. Diversi studi hanno mostrato l'efficacia della RT degli arti superiori, associata alla terapia convenzionale, nel migliorare la funzione motoria nei pazienti con ictus, confrontandola con i trattamenti convenzionali. Tuttavia, nonostante il ruolo della RT nella riabilitazione dell'ictus, il monitoraggio delle prestazioni del paziente durante il trattamento riabilitativo è ancora poco studiato anche se i dispositivi robotici possono registrare dati cinematici e di forza, che possono essere utilizzati come misura di valutazione rapida e oggettiva per rilevare i cambiamenti nelle prestazioni del paziente dopo ogni seduta riabilitativa.

Si intende effettuare l'analisi dei dati cinematici acquisiti da un robot planare end-effector per la terapia dell'arto superiore in pazienti con ictus subacuto, al fine di rilevare cambiamenti nelle prestazioni motorie del paziente dopo ogni sessione di riabilitazione.

L'obiettivo si prefigge di:

- analizzare le traiettorie point-to-point eseguite con il robot end-effector in diverse direzioni,
- calcolare i parametri cinematici appartenenti a diversi domini ICF e analizzare le variazioni tra le sedute riabilitative.

Il progetto si pone come obiettivo il monitoraggio del trattamento riabilitativo mediante l'analisi di parametri quantitativi acquisiti dal robot.

Sono stati analizzati i dati demografici, clinici e strumentali di 68 pazienti con esiti da ictus in fase subacuta che hanno eseguito RT dell'arto superiore con il sistema InMotion2 (Interactive Motion Technologies, Inc., Cambridge, MA, USA) per almeno 20 sedute. I dati biomeccanici strumentali relativi al movimento dell'end-effector del robot durante ogni singola seduta riabilitativa sono stati estratti dall'hard disk del robot. Sono stati calcolati i seguenti parametri cinematici: accuratezza, velocità, numero di picchi del profilo di velocità, tempo di esecuzione del task. Sono state analizzate separatamente le quattro principali direzioni di movimento.

Alla prima seduta di RT, i movimenti sono meno precisi e fluidi e mostrano tempi di esecuzione del gesto più alti rispetto ai movimenti eseguiti alla fine della terapia. Differenze significative dei

parametri cinematici sono state evidenziate nelle prime 5/10 sessioni. Successivamente non ci sono variazioni significative. Nel 2019 si intende analizzare i predittori di outcome favorevole al termine della RT dell'arto superiore.

La riabilitazione con realtà virtuale Khymeia in pazienti con sostituzione totale di ginocchio: valutazione clinica e strumentale

Il deficit propriocettivo potrebbe rappresentare un fattore peggiorativo per quanto concerne la deambulazione dei pazienti con gonartrosi, anche dopo sostituzione protesica totale. Recenti studi sull'utilizzo della Realtà Virtuale (RV) in riabilitazione, mostrano la sua efficacia nel recupero delle abilità propriocettive, del controllo posturale e del cammino. Tuttavia, attualmente la letteratura è carente di tali studi su pazienti con protesi totale di ginocchio (PTG).

Il Virtual Reality Rehabilitation System (VRRS) potrebbe intensificare un training propriocettivo e dell'equilibrio nei pazienti con la PTG comportando un miglioramento di gestione del cammino.

Lo studio mira alla riabilitazione del paziente operato di protesi elettiva di ginocchio attraverso la realtà virtuale. Si intende:

- Osservare differenze nella ripartizione del carico bi podalico nel gruppo che esegue una rieducazione con realtà virtuale rispetto a coloro che eseguono il trattamento tradizionale,
- Osservare differenze nei tempi di recupero di una deambulazione corretta nel gruppo che esegue una rieducazione con realtà virtuale rispetto a chi esegue un trattamento tradizionale,
- Osservare differenze nei pattern neurofisiologici nei due gruppi.

Ci si aspetta che la riabilitazione attraverso il sistema di Realtà Virtuale possa velocizzare i tempi di recupero nei pazienti con la Protesi Totale di Ginocchio e quindi ridurre i tempi di ospedalizzazione con gli stessi risultati che si possono ottenere da una riabilitazione di tipo tradizionale.

Il VRRS potrebbe essere utilizzato per la continuità assistenziale come uno strumento di tele-riabilitazione.

Entro 10 giorni dall'intervento sono stati reclutati 38 pazienti con PTG: 26 (64±12 anni) gruppo di RV (GRV); 12 (71±4) gruppo di controllo (GC). Tutti i soggetti hanno condotto 15 sessioni di 45 minuti ognuna (5 volte / settimana) di esercizi di propriocezione e controllo posturale con RV (GRV) o di tipo tradizionale (GC). Il GRV ha utilizzato il Virtual Reality Rehabilitation System (VRRS-Khymeia, Italia) in piedi su una balance board interagendo con dei videogames tramite un bio-feedback visivo in tempo reale. Tutti i soggetti sono stati valutati clinicamente prima (T1) e dopo (T2) il ciclo riabilitativo, e 25 (14 VRG: 64±12 anni; 11 CG (71±4) hanno eseguito anche l'analisi del cammino (BTS SMART-DX, Italia) al T1 e T2. Il Wilcoxon test ($p < 0,05$) è stato utilizzato per rilevare differenze significative tra T1 e T2.

Non ci sono differenze significative tra i gruppi a T1. Analisi statistiche longitudinali rilevano miglioramenti significativi in ambedue i gruppi in: 10 metres walking test (10mWT), Medical Research Council Quadriceps Femoris scale (MRC QF), Medical Research Council Tibialis Anterior scale (MRC TA) e Visual Analogue Scale (VAS). Miglioramenti significativi nel Timed Up and Go test (TUG) è stato osservato solo nel GVR.

Risultati preliminari ottenuti dall'analisi del cammino hanno confermato i risultati clinici, rilevando una variazione significativa dei parametri spazio-temporali solo a favore del VRG.

Il ruolo della propriocezione nel controllo posturale pre e post terapia riabilitativa è stato valutato con un'indagine strumentale della postura. In particolare, sono stati elaborati i dati acquisiti da 2 piattaforme di forza durante task di mantenimento della stazione eretta ad occhi aperti e chiusi. Per tutti i soggetti partecipanti allo studio sono stati calcolati parametri posturografici relativi alle oscillazioni del Centro di Pressione (Center Of Pressure, COP).

Nel corso del 2019 si concluderà il reclutamento dei pazienti, l'analisi statistica dei dati clinici e strumentali (cammino e postura) acquisiti, e la preparazione di articoli scientifici sui risultati ottenuti.

Il VRRS riduce i tempi di recupero delle capacità motorie (cammino, controllo posturale e cambio di direzione) nei pazienti con PTG rispetto alla terapia tradizionale. I risultati ottenuti suggeriscono ulteriori indagini strumentali sulle attività di sit-to-stand e balance. Il sistema di realtà virtuale è un sistema innovativo che può permettere ai pazienti con PTG una continuità assistenziale.

Training riabilitativo con realtà virtuale semi-immersiva (Nirvana) in pazienti con artroprotesi di ginocchio: effetti clinici e funzionali

Nel corso degli ultimi anni i parametri "Soddisfazione" del paziente e "Qualità della vita" hanno acquistato sempre più importanza sia nella valutazione del paziente che necessita di riabilitazione, sia nella ricerca di tecnologie innovative, quali ad esempio la Robotica e la Realtà Virtuale. In alcuni lavori, il parametro soddisfazione del paziente è stato proposto come misura di outcome per definire la validità di una procedura. Nei pazienti con impianto di artroprotesi di ginocchio si verifica anche una riduzione delle afferenze propriocettive provenienti dall'articolazione operata e quindi per questo motivo si è integrato il protocollo riabilitativo con l'utilizzo della realtà virtuale. La riabilitazione dei pazienti sottoposti ad impianto protesico (anca e ginocchio) si avvale di tecniche che includono la realtà virtuale.

Precedentemente queste erano principalmente utilizzate nei pazienti neurologici in quanto soggetti a problematiche di deficit di esplorazione spaziale, di percezione, di alterazione delle prassie e dell'attenzione.

La modalità di realtà virtuale fornisce una stimolazione integrata multisensoriale in tempo reale per ottimizzare l'apprendimento e l'organizzazione motoria.

Durante l'esercizio con la realtà virtuale vengono fornite informazioni principalmente sulla visualizzazione del movimento ed il feedback della performance, entrambi in tempo reale.

Si assiste ad una attivazione centrale come avviene per la "mirror therapy". Si ipotizza un particolare coinvolgimento del nucleo latero-ventrale posteriore della corteccia prefrontale (che si attiva soprattutto nella pianificazione dell'azione motoria e nella ricerca di reperi attentivi per generare la successiva risposta in base al contesto ambientale).

Nell'uomo la corteccia prefrontale si attiva sia durante la codifica, che durante il recupero delle tracce di memoria; avviene durante lo svolgimento di compiti che coinvolgono la memoria di lavoro, nelle sue sotto-componenti di memoria visuospatiale e verbale.

La corteccia prefrontale è dunque l'area associativa multimodale, e riceve fibre afferenti da molte strutture corticali e sottocorticali.

La realtà semi-immersiva NIRVANA è basata sull'utilizzo di sensori optoelettronici ad infrarossi attraverso i quali il paziente interagisce con uno scenario virtuale eseguendo una serie di esercizi e ricevendo un feedback di risposta dal sistema, il quale inoltre analizza anche il movimento eseguito dal paziente stesso.

A tutt'oggi, l'esercizio in acqua sembra apportare effetti benefici non solo sul dolore post-operatorio, ma anche sulla funzionalità articolare e sulla qualità di vita. L'idrochinesiterapia agisce sulla riduzione del tono muscolare, sull'aumento della soglia del dolore, sul miglioramento del ritorno venoso e quindi sull'edema. Quindi l'idrochinesiterapia svolgerebbe un'azione sul rilassamento della muscolatura, incrementando l'ampiezza dei movimenti e stimolando il riassorbimento del versamento intra-articolare e dell'edema extra-articolare.

Questo progetto di ricerca si inserisce in questo contesto che ha come obiettivo l'analisi degli effetti del trattamento idrochinesiterapico virtuale mediante il sistema di realtà semi-immersiva NIRVANA su pazienti con protesizzazione del ginocchio.

Lo studio si prefigge di:

- Valutare la fattibilità di un trattamento idrochinesiterapico virtuale mediante il sistema di realtà semi-immersiva NIRVANA;
- Valutare gli effetti di un trattamento idrochinesiterapico virtuale rispetto all'idrochinesiterapia tradizionale e rispetto ad un gruppo di controllo;
- Raccolta dei dati clinici per le analisi di costo-efficacia e di valutazione della compliance della tecnologia.

Ci si aspetta di poter effettuare una valutazione quantitativa della fattibilità, compliance, e degli effetti dell'idrochinesiterapia virtuale in pazienti con protesi di ginocchio. Viene effettuata la comparazione tra pazienti che eseguono esercizi riabilitativi in terapia di gruppo classica, in gruppo con realtà virtuale e con esercizi in acqua con lo scopo di analizzare eventuali differenze tra i diversi tipi di trattamento. Se così fosse, dopo questo studio pilota si potrebbero indagare gli eventuali meccanismi in causa.

L'idea innovativa di tale lavoro è quella di far svolgere l'attività in realtà virtuale utilizzando uno scenario che riproduca quello della piscina per idrochinesiterapia.

Il disegno dello studio è Randomizzato Controllato (RCT), ed i pazienti sono suddivisi in 3 gruppi di lavoro:

1. gruppo nel quale il paziente effettua terapia riabilitativa tradizionale e terapia di gruppo tradizionale;
2. gruppo nel quale il paziente effettua terapia riabilitativa tradizionale e terapia con realtà virtuale semi-immersiva (Nirvana)
3. gruppo nel quale il paziente effettua terapia riabilitativa tradizionale ed idrochinesiterapia.

Ciascun gruppo ha almeno 10 pazienti ed il paziente è sottoposto al trattamento riabilitativo standard per 45 minuti al giorno almeno 5 volte alla settimana, alla realtà virtuale con Nirvana per 45 minuti al giorno e per almeno 5 volte alla settimana ed infine alla Idrochinesiterapia per 45 minuti al giorno.

Per quanto riguarda l'ultimo gruppo, non essendo l'IRCCS San Raffaele Pisana dotato attualmente di vasca per idrochinesiterapia, è stata ricercata la collaborazione con la LU.de.S.

I pazienti effettuano la stessa tipologia di esercizi con la medesima successione e durata sia nella terapia di gruppo classica, sia nella realtà virtuale Nirvana e nella seduta di idrochinesiterapia; la caratteristica comune inoltre è quella di essere esercizi tutti eseguibili in regime di idrochinesiterapia per permettere poi il confronto tra i vari gruppi.

L'attività del 2018 ha avuto come principale obiettivo lo studio della letteratura presente sull'argomento e la definizione del protocollo sperimentale. Sono stati osservati clinicamente circa 10 pazienti mostrando che l'idrochinesiterapia virtuale semi-immersiva migliora il dolore post-operatorio, con una buona compliance da parte dei pazienti. Nel corso del 2019 verranno completati il reclutamento dei soggetti e l'acquisizione dei dati.

AREA DI RICERCA EPIDEMIOLOGIA CLINICA E MOLECOLARE

Studio della BPCO attraverso il danno ossidativo al DNA (Comet Assay)

La BPCO è una malattia progressiva e complessa caratterizzata da un'ostruzione persistente delle vie aeree, non completamente reversibile dopo broncodilatatori e/o cortisonici. La letteratura suggerisce che pazienti con livelli severi di BPCO mostrano un incremento del danno ossidativo al

DNA e dell'instabilità genomica, indice di una possibile predisposizione al cancro al polmone. Tali studi sono stati condotti con la metodica del Comet assay, tecnica elettroforetica atta alla misura ed alla visualizzazione dell'integrità del DNA a livello di cellule individuali.

Uno studio proof of principle suggerisce che programmi di riabilitazione polmonare (PR) riducono i livelli di stress ossidativo, misurato come riduzione della lunghezza della coda della cometa. In questo contesto risulta pertanto necessario attuare programmi di PR integrata consistenti in un intervento globale e multidisciplinare basato sull'evidenza dei benefici sui pazienti in base a parametri di efficacia ed efficienza, oggettivi e quantificabili. La valutazione integrata dell'efficacia della PR è complessa e richiede un notevole approfondimento iniziale ed una attenta valutazione degli "outcomes" di risposta. Le classiche caratteristiche al baseline non possono predire l'intensità della risposta.

Il progetto si prefigge di:

- testare in un gruppo pilota la possibile efficacia di un intervento globale in confronto all'approccio tradizionale;
- studiare e validare i predittori di risposta (inclusi OMICS);
- creare un algoritmo complesso in grado di predire, all'avvio del trattamento, la risposta del paziente.

La disponibilità di tale algoritmo è lo strumento iniziale per l'avvio di terapie personalizzate, tarate sui principali predittori di risposta al trattamento integrato.

Sebbene gli scopi del progetto siano molti ed applicabili a vari campi, la capacità di predire la risposta è quella con maggiori implicazioni cliniche e sicuramente prioritaria.

Il test della cometa è una tecnica in grado di valutare il danno al DNA in cellule singole sia in fase riproduttiva che in quiescenza. Richiede piccoli campioni di sospensione cellulare ed i risultati si possono ottenere in pochi giorni. Tale tecnica utilizza una microelettroforesi per visualizzare il danno al DNA in singole cellule. Dai campioni di sangue, sono estratti i linfociti. Sui linfociti conservati in azoto liquido, è stato eseguito uno studio riguardante lo stress ossidativo in termini di danno al DNA, eseguito mediante Comet Test Alcalino (pH 13). Le cellule, imprigionate in uno strato di agarosio e lisate, sono sottoposte ad elettroforesi. Durante l'elettroforesi gli eventuali frammenti di DNA migrano dal nucleo verso l'anodo della camera elettroforetica fornendo al microscopio a fluorescenza, l'immagine di una cometa, da qui poi il nome "Comet Test". Poiché le rotture su singolo filamento e su siti alcali labili, indotte da agenti genotossici, sono più frequenti di quelle evidenziabili su doppio filamento, questa versione ha offerto un grande incremento della sensibilità del metodo.

Per valutare la migrazione del DNA, sono state valutate 100 cellule per ciascuna slide, preparando 2 slide per ogni paziente; quindi sono state valutate 200 cellule per paziente. I dati raccolti sono stati suddivisi in cinque categorie in accordo con l'Olive tail moment score descritto da Collins (2008). Il numero totale di cellule appartenente ad ogni categoria viene conteggiato e moltiplicato per un valore assegnato da 0 a 4 in base alla classe di danno. La somma di tutte le categorie è stata calcolata e considerata come l'indice di danno.

Le informazioni raccolte nell'ambito del progetto sono così riassunte: valutazione respiratoria (emogasanalisi/Medical Research Council/ dyspnea scale/St. George's Respiratory Questionnaire/Maugeri Respiratory Failure/ Borg-Barthel scales/Functional exercise capacity (6-Minute Walking Test); esami strumentali (ECG/ spirometria/pressione arteriosa); visita medica/esame obiettivo; esami ematochimici/emocromo/urine; stili di vita/esposizione ambientale/eventi stressanti/relazioni sociali; anamnesi di comorbidità medica/Charlson comorbidity index; rating scales di QoL/abilità della vita quotidiana/stato cognitivo/psicologico (MINI Mental State Examination, il Montreal Cognitive Assessment, la scala di autovalutazione della depressione CES-D, la scala per la valutazione dei livelli di ansia Zung, il test di Beck per la

misura della depressione); analisi dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) dei geni coinvolti nella sensibilità/resistenza ai glucocorticoidi. La disponibilità di campioni raccolti e aliquotati, prima/dopo 3 settimane di PR, è in grado di completare il set di informazioni necessarie alla valutazione personalizzata delle performance di ogni singolo paziente.

Seguendo un approccio di SM, sono state raccolte ed analizzate differenti tipi di informazioni in 89 pazienti con BPCO, afferenti all'Unità di Riabilitazione Polmonare.

Sono stati raccolti i campioni IN/OUT di sangue (siero/plasma); sono stati effettuati gli esami ematochimici e di valutazione della funzionalità polmonare, prima e dopo PR. Sono stati inoltre valutati i parametri psico-cognitivi e di qualità di vita per completare il profilo clinico.

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche degli 89 pazienti partecipanti alla sperimentazione. Per sesso, stato civile, abitudini al fumo, abitudine al bere, occupazione, ossigeno terapia, terapia cortisonica, rispondenti al six minute walking test, sono stati valutati il numero di pazienti e la percentuale. L'età media dei pazienti è di 72 anni e il grado di BPCO è 3-4 in accordo alle linee guida Gold [Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 Report. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>]. Dopo 3 settimane di riabilitazione circa il 70% dei pazienti mostra un livello significativo di miglioramento ($D \geq 30$ m).

Gender	<i>Male</i>	46.1%
	<i>Female</i>	53.9%
Age (years)		72 (\pm 8.7)
Years of Education		8.88 \pm 3.88
Marital Status	<i>single</i>	4.49%
	<i>married</i>	55.06%
	<i>divorced/widow</i>	40.45%
Smoking habit	<i>Never Smoker</i>	11.2%
	<i>Current Smoker</i>	16.9%
	<i>Ex Smoker</i>	61.8%
Drinking habit	<i>No drinkers</i>	42.7%
	<i>Drinker</i>	43.8%
Occupational Status	<i>Worker</i>	14.61%
	<i>Retired</i>	65.17%
	<i>Housewife</i>	8.99%
BMI		27.3 (\pm 7.6)
O₂ Therapy		33.7%
Corticosteroids therapy		100%
MRC dyspnea grade	<i>Admission</i>	4 \pm 0
	<i>Dimission</i>	3.38 \pm 0.55
Borg grade	<i>Admission</i>	7.90 \pm 0.92
	<i>Dimission</i>	5.20 \pm 2.48
SGRQ-Total points	<i>Admission</i>	49.01 \pm 15.37
	<i>Dimission</i>	43.60 \pm 15.00
6MWD (Responders: 230 m)		69.7%
MRF26	<i>Admission</i>	73.15 \pm 14.05
	<i>Dimission</i>	48.91 \pm 17.97
Barthel	<i>Admission</i>	69.46 \pm 21.95
	<i>Dimission</i>	86.16 \pm 16.31
FEV₁	<i>Admission</i>	49.36 \pm 24.54
	<i>Dimission</i>	62.67 \pm 28.05
MMSE		27.12 \pm 2.82
MoCa		25.00 \pm 3.58
CES-D		10.96 \pm 10.44
Zung		28.88 \pm 8.54
BDI-II		13.93 \pm 8.17
ADL	<i>Admission</i>	4.99 \pm 1.76
	<i>Dimission</i>	5.43 \pm 1.25
IADL	<i>Admission</i>	5.50 \pm 2.46
	<i>Dimission</i>	6.17 \pm 2.22
SF-36 General Health		72.24 \pm 12.29
SF-36 Mental Health		62.45 \pm 9.99
CIRS-severity/ CIRS-comorbidity		1.61 \pm 0.74/2.58 \pm 1.43

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche di 89 pazienti.

Attraverso i valori di damage index, sono state esaminate le differenze in termini di danno ossidativo nei pazienti, prima e dopo PR. Da una prima analisi i dati mostrano un aumento di danno ossidativo tra i valori ottenuti in ingresso e quelli in uscita (Media indice di danno in ingresso: 2,783; Media indice di danno in uscita: 2,876). Nella tabella 2 sono riportati i valori di damage index dei singoli pazienti in entrata e in uscita.

	Admission	Dismission
1	2.14	2.61
2	1.57	2.56
3	2.37	2.53
4	2.23	2.10
5	2.65	2.42
6	2.66	2.21
7	2.51	2.29
8	2.61	2.84
9	2.14	3.23
10	2.18	2.92
11	2.45	2.78
12	2.22	2.39
13	2.40	3.52
14	2.41	2.58
15	3.32	2.94
16	3.10	2.85
17	2.85	2.29
18	3.37	3.31
19	2.96	2.93
20	3.26	3.20
21	3.23	3.45
22	3.58	3.49
23	2.72	2.50
24	2.98	3.31
25	3.38	3.37
26	3.36	3.37
27	3.55	3.38
28	2.83	2.97
29	2.54	2.72
30	2.96	2.66
31	2.39	2.74
32	2.85	2.89
33	2.50	2.89
34	2.96	2.82
35	2.52	2.65
36	2.98	3.32
37	2.85	3.30
38	2.23	2.81
39	2.54	2.70
40	2.89	2.96
41	2.33	2.65
42	3.21	3.40
43	3.23	2.77
44	3.50	3.12
45	3.18	3.05
46	3.09	3.05
47	3.66	3.72
48	3.22	3.19
49	2.93	3.02
50	3.07	3.52
51	3.53	3.19
52	3.30	3.33
53	3.82	2.89
54	2.68	3.26
55	2.85	2.94
56	2.70	2.31
57	2.85	2.57
58	2.80	2.79
59	2.87	2.83
60	2.55	2.77
61	2.38	2.64
62	2.27	2.82
63	3.01	2.77
64	2.06	2.57
65	2.24	2.37
66	2.62	2.64
67	2.51	2.89
68	2.06	3.13
69	3.08	3.20
70	2.72	2.47
71	2.68	2.83
72	2.77	3.05
73	2.66	2.33
74	3.08	2.95
75	2.92	3.08
76	2.21	3.08
77	2.11	3.00
78	2.64	3.46
79	2.83	2.55
80	2.90	2.67
81	2.86	2.71
82	3.01	2.76
83	2.93	3.00
84	2.60	2.72
85	2.77	2.55
86	2.92	2.74
87	2.89	2.26
88	2.81	2.77
89	2.84	3.01

Tabella 2 . Damage index dei singoli pazienti

	N.	%TI before PR ($\bar{x}\pm SD$)	%TI after PR ($\bar{x}\pm SD$)	Δ TI	p value <i>Students' paired t test</i>
All patients	89	19.6 \pm 7.3	21.82 \pm 7.20	2.46	0.0001
Oxygen supplementation					
Yes	28	21.4 \pm 8.6	24.5 \pm 8.6	3.14	0.0086
No	56	18.4 \pm 6.4	20.5 \pm 6.0	2.11	0.0020
Response to Pulmonary Rehabilitation					
Yes	58	20.00 \pm 8.2	21.8 \pm 6.8	1.78	0.0040
No	26	17.9 \pm 4.5	21.9 \pm 8.2	3.97	0.0014

Table 3. Comparison of the level of DNA damage (%TI) before and after rehabilitation in selected subgroups (Patients n=89)

La BPCO mostra diversi segni distintivi dell'invecchiamento e un alto livello di stress ossidativo. Il danno al DNA ha mostrato un aumento molto significativo dopo tre settimane di Riabilitazione Respiratoria.

Danni più elevati al DNA sono stati osservati nei non responder e nei pazienti sottoposti a terapia con ossigeno.

La risposta alla riabilitazione differisce tra i pazienti che chiedono un trattamento personalizzato.

Il danno al DNA nei pazienti con BPCO può rappresentare un marcatore biologico significativo di risposta

La gestione della BPCO risulta complessa: in Italia è una malattia respiratoria molto diffusa con alti costi e sostenibilità per il SSN. Nondimeno, il numero di reparti ospedalieri di riabilitazione respiratoria e di posti letto continua a diminuire senza alternative organizzative coerenti. Gli strumenti riportati dalle linee guida della Regione Lazio per la riabilitazione respiratoria comprendono 6' Walking test(6MWT), scala di Borg, Medical Research Council Scale (MRC), Mageri Respiratory Failure questionnaire (MRF26) e *Body Mass Index* (BMI). La nostra sfida è fornire agli specialisti nuovi strumenti in grado di valutare ampiamente lo stato globale e il profilo specifico dei pazienti, supportando scelte cliniche e decisioni riabilitative con strategie predittive. L'effettiva possibilità di ridurre le esacerbazioni e le riospedalizzazioni è di fondamentale importanza per la sostenibilità del sistema sanitario, alla luce dei costi sempre maggiori in una popolazione che invecchia sempre più.

Studio di prevenzione primaria delle cadute domiciliari in pazienti anziani a rischio

Ogni anno si verificano in Italia fra i tre e i quattro milioni di incidenti domestici, che come è noto colpiscono prevalentemente le persone anziane, con conseguenze rilevanti in termini di disabilità, ricoveri e mortalità. Tra gli incidenti domestici, le cadute rappresentano la voce più importante, al punto che si calcola che un terzo degli ultrasessantenni ne rimanga vittima, con costi umani, sociali e materiali straordinari. Compito prioritario dei medici di famiglia, interlocutori di fiducia, è prevenire le cadute negli anziani a rischio e le relative conseguenze socio-economiche attraverso interventi mirati di tipo educazionali. In questo contesto, l'anziano fragile, cioè la fascia maggiormente affetta da declino fisico, psichico, sociale, che può rappresentare fino al 20% di tutte le persone anziane, è sicuramente un target prioritario di ogni strategia di prevenzione.

Fattori di rischio riconosciuti, secondo le Linee Guida "Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani" del Piano Nazionale Linee Guida (PNLG, Maggio 2007), sono: storie di precedenti cadute; paura di cadere; polifarmacoterapia e assunzione di farmaci particolari; alterazione della mobilità; alterazione della vista; rischi domestici; isolamento sociale; condizioni molto precarie di salute; malattie del sistema cardiovascolare; depressione; demenza; epilessia; difficoltà nell'estensione delle ginocchia; confusione; clearance della creatinina < 65 ml/min; utilizzo di lenti multifocali; artrite e/o artrosi; inoltre come già sottolineato dalle Linee Guida NICE anche l'appartenenza al sesso femminile e il crescere dell'età sono fattori di rischio rilevanti.

Il Medico di Medicina Generale (MMG), per il suo ruolo sul territorio ed il rapporto di fiducia con l'assistito è l'interlocutore privilegiato per l'implementazione di programmi di prevenzione delle cadute.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare se l'azione preventiva del Medico di Famiglia, basato sui programmi proposti, riduca il numero delle cadute tra gli anziani (soggetti > 65 anni) ad elevato rischio di caduta.

Valutare la differenza, in termini di riduzione relativa, di cadute domiciliari riportate ed eventuali conseguenti fratture e/o di ammissioni al PS e/o di ricoveri ospedalieri, tra un gruppo di pazienti a

cui viene offerto un programma di intervento coordinato dal MMG seguito da un supporto periodico al paziente e un gruppo di controllo.

Endpoints Secondari:

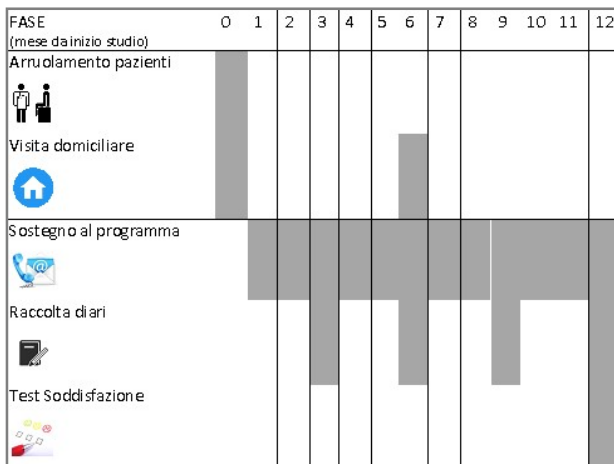
- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del numero di ammissioni al Pronto Soccorso inerenti all'evento "caduta" riportate dal paziente al medico nei due gruppi di studio.
- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del tipo e numero di accessi a visita specialistica inerenti all'evento "caduta", riportate dal paziente al medico nei due gruppi di studio.
- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del numero di fratture post-traumatiche riportate dal paziente al Medico nei due gruppi di studio.
- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del numero di ricoveri inerenti all'evento caduta, riportati dal paziente al Medico nei due gruppi di pazienti.

Nello studio sono coinvolti circa 100 MMG ai quali viene richiesto di reclutare, previa sottoscrizione del consenso informato, 20 pazienti ad alto rischio caduta (con anamnesi positiva per 5 fattori di rischio da selezionare da una lista indicata nel protocollo).

Per ogni Medico di Medicina Generale vengono reclutati i primi 20 pazienti che arrivano ad osservazione (visita in studio, visita domiciliare, visita domiciliare programmata). Di questi, 10 pazienti sono randomizzati per ricevere una lista di istruzioni e suggerimenti per evitare le cadute in ambito domestico, unitamente a specifiche raccomandazioni in merito ad una corretta nutrizione. L'intervento è focalizzato sul counselling medico e comportamentale, sulla valutazione dei fattori di rischio domestici (con visita a domicilio del paziente) e su un programma di attività fisica. Gli altri 10 soggetti sono seguiti secondo "normal practice" misurando e riportando gli end points dello studio con la stessa tempistica utilizzata per il gruppo di trattamento. Per garantire un analogo senso di coinvolgimento nello studio e per evitare discriminazioni di rilevanza etica, a questi pazienti vengono proposte le stesse raccomandazioni in merito ad corretta nutrizione offerte al gruppo di intervento.

Una volta al mese il medico contatta i soggetti al fine di reiterare i contenuti della lista di istruzioni e suggerimenti inseriti nel programma previsto. Inoltre, il medico in occasione del mese 3, 6, 9 ed alla conclusione del trattamento (mese 12) raccoglie il diario individuale su cui i pazienti riportano eventuali cadute (tutti i 20 pazienti) e per il gruppo di intervento (10 pazienti) l'adesione al programma di attività fisica. All'inizio dello studio, Fase 0 (F0) ed a metà del trattamento, Fase 6 (F6) il medico, o un operatore sanitario esperto di prevenzione cadute, esegue una visita domiciliare al paziente per valutare la presenza di rischi nell'ambiente domestico e lasciare le indicazioni su come evitarli.

Il disegno dello studio è sintetizzato nel prospetto seguente:



Ci si attende di poter registrare una diminuzione delle cadute nella popolazione target: pazienti anziani (età maggiore di 65 anni) definiti 'ad alto rischio caduta' in base ai fattori di rischio più comunemente riportati dalla letteratura.

La raccolta dei 2.100 pazienti è stata rallentata dalla difficoltà di dover ottenere l'approvazione da parte di oltre 50 comitati etici. Al gennaio 2018 sono stati ottenuti quasi tutte le approvazioni escluso alcuni comitati etici della Puglia. Sono stati reclutati finora circa 1.700 pazienti ed è previsto il raggiungimento del target previsto nei prossimi mesi.

Risultati contrastanti sono stati osservati in studi clinici e studi osservazionali che hanno valutato l'associazione tra l'uso di statine e il rischio di frattura. Uno studio caso-controllo in una popolazione di pazienti anziani trattati con statine per la prevenzione secondaria cardiovascolare ha dimostrato che l'uso di statine è utile nella prevenzione cardiovascolare secondaria ed è associato alla riduzione del rischio di frattura negli anziani.

Gli I-GrADE investigators del progetto osservazionale AIFA-IGRADE hanno valutato, attraverso la consultazione della banca dati di AIFA, l'uso di statine in una popolazione di persone con età > 65 anni.

Disegno dello studio: studio caso-controllo in una coorte di pazienti anziani, con malattie cardiovascolari, trattati con statine, per la prevenzione secondaria del rischio di frattura. La coorte era formata da 13.875 individui di età ≥ 65 anni, provenienti da diverse unità sanitarie italiane, trattati con statine dopo dimissione per esiti cardiovascolari. In questa coorte 964 pazienti hanno subito una frattura (Tabella 1).

L'uso di statine per la prevenzione cardiovascolare secondaria è associato alla riduzione del rischio di frattura negli anziani (Figura 1).

Ulteriori studi sono raccomandati per valutare meglio l'associazione tra statine e fratture nelle donne in postmenopausa.

	Case patients	Controls
Men	422 (43.8%)	2043 (44.1%)
Age at event date: mean (SD)	80.1 (6.0)	79.7 (5.8)
First line therapy with statins		
Class		
Atorvastatin	326 (33.8%)	1656 (35.8%)
Fluvastatin	33 (3.4%)	148 (3.2%)
Pravastatin	103 (10.7%)	560 (12.1%)
Rosuvastatin	29 (3.0%)	171 (3.7%)
Simvastatin	473 (49.1%)	2094 (45.2%)
Potency		
High	316 (32.8%)	1614 (34.9%)
Previous drug therapies		
Antiarrhythmics	86 (8.9%)	344 (7.4%)
Digoxin	91 (9.4%)	311 (6.7%)
Oral hypoglycemic agents	195 (20.2%)	806 (17.4%)
Benzodiazepine	4 (0.4%)	11 (0.2%)
Antiepileptic	42 (4.4%)	136 (2.9%)
Antihypertensive	788 (81.7%)	3585 (77.5%)
Hormone replacement therapy	24 (2.5%)	121 (2.6%)
Corticosteroids	157 (16.3%)	615 (13.3%)
Anti-thyroid preparations	1 (0.1%)	9 (0.2%)
Bisphosphonates	37 (3.8%)	134 (2.9%)
Raloxifene	1 (0.1%)	7 (0.2%)
Calcium	32 (3.3%)	149 (3.2%)
Vitamin D	17 (1.8%)	82 (1.8%)
Proton pump inhibitors and H2 receptor	324 (33.6%)	1306 (28.2%)
Comorbidities		
History of CV disease	185 (19.2%)	694 (15.0%)
Hyperthyroidism/hyperparathyroidism	3 (0.3%)	35 (0.8%)
Celiac disease	0 (0.0%)	1 (0.0%)
Chronic liver disease	19 (2.0%)	52 (1.1%)
Charlson comorbidity index score		
0	177 (18.4%)	1129 (24.4%)
1	431 (44.7%)	2080 (44.9%)
≥2	356 (36.9%)	1420 (30.7%)

CV, cardiovascular; SD, standard deviation.

Tabella 1. Caratteristiche basali di 964 pazienti ospedalizzati per frattura e i corrispondenti 4629 controlli

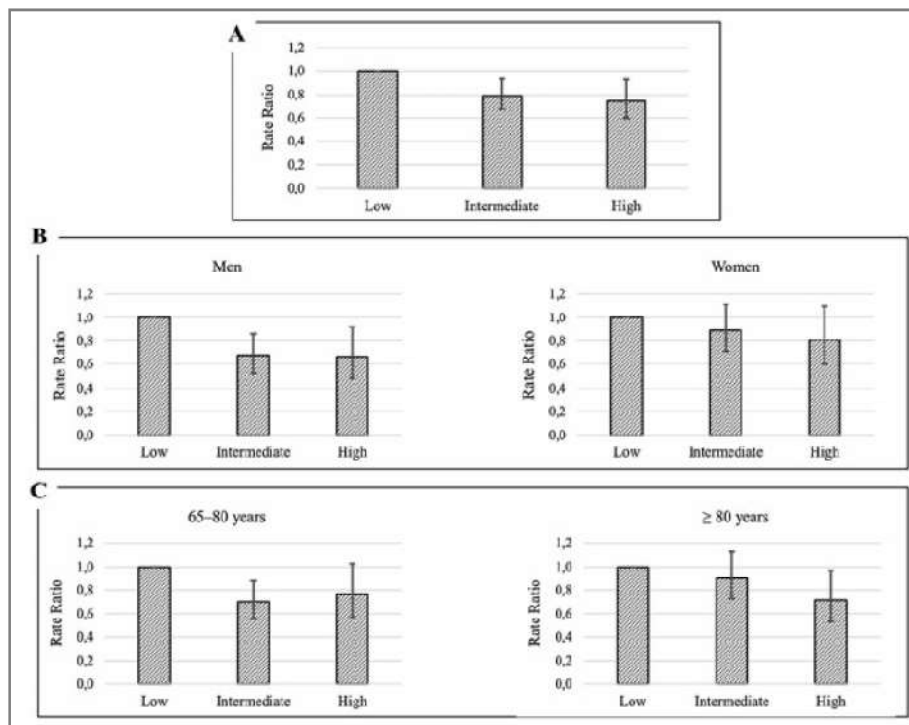


FIGURA 1. Effetto dell'aderenza alla terapia con statine sul tasso di frattura nell'intera coorte (Casella A) e in base al genere (Casella B) e all'età alla data dell'evento (Casella C).

Nel corso del 2018 le correlazioni con le cadute sono state estese al diabete.

CORRELAZIONI DIABETE E CADUTE

1. Composizione del Campione in generale (Intervento, Controllo, Popolazione generale, Popolazione diabetica)
2. % Schede compilate (*)
 - a. Sono considerate come compilate le schede che riportano almeno una registrazione di una voce del diario.
3. % Completamento delle Schede
4. Caratteristiche demografiche (sesso, età, luogo di residenza: capoluogo / provincia) dei Pazienti Diabetici
5. Anni alla diagnosi di Diabete
6. Stratificazione della popolazione diabetica secondo i criteri di inclusione (Protocollo)
7. Comorbilità:
 - > Diabete + patologie cardio vascolari
 - > Diabete + patologie osteoarticolari
 - > Diabete + neuropatie
8. Politerapia (assunzione di un numero maggiore o uguale a 8 farmaci di qualsiasi tipo)
9. Trattamenti farmacologici: farmaci per diabete (nei diabetici) e farmaci per comorbilità (nei diabetici)
10. Possibilità di rilevare tipologia di modello terapeutico in pazienti politrattati con farmaci antidiabetici:
 - > metformina + insulina
 - > metformina + incretine
 - > etc
11. Numero complessivo di cadute sia nella popolazione generale che nei diabetici
12. Stratificazione del numero di cadute/paziente sia nella popolazione generale che nei diabetici
13. Esiti delle cadute secondo la classificazione delle azioni successive alle cadute (Protocollo) sia nella popolazione generale che nei diabetici.

Dati generali:

Arruolamento	Complessivi	Diabetici	Prevalenza
Intervento	883	269	30,46%
Controllo	889	278	31,27%
Complessivi	1772	547	30,87%

Pazienti con Schede compilate:

Arruolamento	Complessivi	Compilate	%
Intervento	883	678	76,78%
Controllo	889	685	77,05%
Complessivi	1772	1363	76,92%

Pazienti con schede completate su compilate:

Arruolamento	Compilate	Complete	%
Intervento	678	450	66,37%
Controllo	685	497	72,55%
Complessivi	1363	947	69,48%

Stratificazione dei pazienti per sesso ed età:

Fascia d'età	Femmine	Maschi	Totale	%
<70	113	71	184	10,38%
<80	487	315	802	45,26%
<90	411	221	632	35,67%
<100	115	39	154	8,69%
Complessivi	1126	646	1772	100,00%
	% 63,54%	36,46%		

Stratificazione dei diabetici per sesso ed età:

Fascia d'età	Femmine	Maschi	Totale	%
<70	41	27	68	12,43%
<80	154	121	275	50,27%
<90	93	77	170	31,08%
<100	23	11	34	6,22%
Complessivi	311	236	547	100,00%
	% 56,86%	43,14%		

Stratificazione secondo i criteri di inclusione (tutti i pazienti):				
Criterio	Non disp.	%	Si	%
Storia di precedenti cadute	224	40,95%	196	35,83%
Isolamento sociale	258	47,17%	72	13,16%
Polifarmacoterapia (>= 5 farmaci)	0	0,00%	345	63,07%
Farmaci che aumentano il rischio di cadute	0	0,00%	380	69,47%
Alterazione della mobilità	203	37,11%	222	40,59%
Alterazioni della vista o utilizzo di lenti multifocali	0	0,00%	332	60,69%
Malattie cerebrovascolari o cardiovascolari	1	0,18%	506	92,50%
Difficoltà nell'estensione delle ginocchia	216	39,49%	211	38,57%
Confusione mentale	0	0,00%	126	23,03%
Clearance della Creatinina <65 ml/min	332	60,69%	100	18,28%
Artrite e/o artrosi	0	0,00%	476	87,02%

Comorbidità (tutti i pazienti):	
Patologia	%
Malattie cerebrovascolari o cardiovascolari	92,50%
Neuropatie	0%
Patologie Osteoarticolari	87,02%

← Dato derivato dai criteri di inclusione (malattie cerebrovascolari e cardiovascolari)
← ICD-IX 356.0 e 356.8, l'incapacità psichica non era un fattore
← Dato derivato dai criteri di inclusione (artrite e/o artrosi)

Polifarmacoterapia (tutti i pazienti):	
Numero farmaci	%
Polifarmacoterapia (>= 5 farmaci)	63,07%
Polifarmacoterapia (>= 8 farmaci)	47,71%

← Dato derivato dai criteri di inclusione

POLITERAPIA DIABETICA				
TRATTAMENTO	ACARBOSE	ASSOC. PRECOST.	GLINDI	GLITAZIONI
ACARBOSE		0,00%	7,14%	0,00%
ASSOC. PRECOST.	0,00%		15,79%	0,00%
GLINDI	3,03%	18,18%		6,06%
GLITAZIONI	0,00%	0,00%	40,00%	
INCRETINE	6,25%	9,38%	40,63%	6,25%
INSULINE	1,41%	8,45%	5,63%	2,82%
METFORMINA	3,63%	6,22%	5,18%	1,04%
SULFAMINIDI	3,13%	7,81%	5,25%	3,13%

Chi prende

% di pazienti caduti su arruolati

Cadute relative ai pazienti arruolati				
Gruppo	PAZ. ARRUOLATI	PAZ. CADUTI	% PAZ. CADUTI	AMBIENTE DCM.
Intervento	883	144	15,31%	134
Controllo	889	167	18,79%	190
TOTALE	1772	311	17,55%	324

Cadute relative ai pazienti arruolati diabetici				
Gruppo	PAZ. ARRUOLATI	PAZ. CADUTI	% PAZ. CADUTI	AMBIENTE DOM.
Intervento	269	44	16,36%	33
Controllo	278	54	19,42%	56
TOTALE	547	98	17,92%	89

Stratificazione delle cadute per sesso ed età (tutti i pazienti)		Arruolati		
Fascia d'età	Femmine	Maschi	Totale	
<70	113		71	184
<80	487		315	802
<90	411		221	632
<100	115		39	154
Complessivi	1126		646	1772

Gli effetti della caduta hanno un impatto emotivo ed economico negativo non solo sul SSN ma anche su tutto il sistema familiare. Gli anziani che hanno più probabilità di cadere, oltre a quelli già

caduti in passato, sono quelli che soffrono di patologie croniche, come le patologie cardiovascolari, diabete, demenze o artrosi.

Ad esempio una riduzione del 20% delle cadute consentirebbe circa 27.000 ricoveri in meno ogni anno, con una conseguente riduzione di costi e disagi sia per le famiglie che per il SSN ed una migliore qualità di vita per il paziente.

Terapia riabilitativa personalizzata: approcci di sistema in “Real Life Medicine”

Il progetto sposta l'attenzione clinica e di ricerca verso la medicina personalizzata paziente-diretta, adottando i fenotipi correlati alla malattia a un quadro di ri-classificazione generale delle stesse. Il progetto offre la possibilità di adattare gli strumenti di System Medicine (SM) alla real life, convalidando l'insieme delle variabili da raccogliere, misurandone l'impatto e quindi modificando le terapie in base ai fattori individuali.

Il progetto affronta alcune delle criticità nella gestione di pazienti affetti da Noncommunicable diseases (NCDs). La realizzazione di programmi di riabilitazione integrata è importante.

Gli studi di real life sono un passaggio fondamentale per validare i dati ottenuti dai trial clinici randomizzati che richiedono criteri stringenti di inclusione/esclusione e sono condotti in centri di eccellenza nazionali/internazionali. Di solito è coinvolto l'1% della popolazione con una data malattia, ma i risultati ottenuti sono applicati al 100% dei pazienti. Come esempio di real life medicine il Salford Lung Study è stato designato per una vasta real-world population di pazienti con BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) in condizioni di “normal care” [Vestbo et al. N Engl J Med. 2016; 375:1253-60]. La Real Life o Real World Medicine è raccomandata dalla European Medicines Agency (EMA) [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_ema_presentation.pdf] e rappresenta uno strumento indispensabile dell'eccellenza nella pratica clinica e conseguentemente determina una migliore qualità delle cure erogate.

Lo studio si prefigge di:

- Sperimentare e convalidare l'utilizzo di approcci di sistema nella pratica clinica quotidiana all'interno del SSN.
- Definizione di “outcome” associati al profilo dei “responders” quali: cambiamenti funzionali di organo, valori di laboratorio, scale psicologiche/comportamentali, attività quotidiane, parametri omici validati e selezionati quali SNPs correlati alla risposta alla terapia con glucocorticoidi [Pharmacogenomics J. 2013; 13:306-11; N Engl J Med. 2011; 365:1173–8] e profilo metabolomico.
- Valutazione del ruolo delle comorbidità
- Costruzione di un algoritmo preventivo per l'identificazione dei “responders”

Ci si aspetta di:

1. Quantificare le risorse necessarie alla implementazione della piattaforma;
2. Valutarne la fattibilità;
3. Testare in un gruppo pilota la possibile efficacia di un intervento globale in confronto all'approccio tradizionale;
4. Studiare e validare i predittori di risposta inclusi OMICS;
5. Creare un algoritmo complesso in grado di predire, all'avvio del trattamento, la risposta del paziente, così come gli eventi avversi. La disponibilità di tale algoritmo è lo strumento iniziale per l'avvio di terapie personalizzate, tarate sui principali predittori di risposta al trattamento integrato. Sebbene gli scopi del progetto siano molti e applicabili a vari campi,

la capacità di predire la risposta è quella con maggiori implicazioni cliniche e sicuramente prioritaria.

Negli ultimi anni molte energie sono state investite nella ricerca di sistemi eHealth per una gestione personalizzata del paziente. La maggior parte dei sistemi esistenti si focalizza su uno specifico dominio medico, pertanto l'ipotesi di aggiornare queste piattaforme con l'approccio Rehabilomics creerà nuove linee guida. Si intende sviluppare una nuova architettura progettata per consentire la valutazione multidisciplinare completa del profilo dei pazienti in grado di aggiornare in maniera flessibile i cambiamenti di dominio. Il design specifico della piattaforma è, secondo le sue stesse regole, orientato al paziente che viene posto al centro e non alla malattia, in una visione osteriana. Gli sviluppi recenti hanno preso in considerazione solo misure strumentali per prevedere le riacutizzazioni della BPCO ottenendo risultati predittivi. La piattaforma rappresenta un approccio rivoluzionario alla profilazione multimodale di pazienti con malattie croniche non trasmissibili in grado di modificare la visione globale della gestione delle stesse. Le informazioni raccolte nell'ambito del progetto possono essere riassunte secondo l'area cui si riferiscono:

- Stili di vita ed esposizione ambientale (fumo, dieta, attività lavorativa e ludica);
- Eventi stressanti e relazioni sociali;
- Anamnesi di comorbidità clinica [Charlson comorbidity index (J Chronic Diseases 1987; 40 : 373–83)];
- Valutazione tramite “rating scales” di qualità di vita, abilità della vita quotidiana, stato cognitivo e psicologico, sintomatologia [Quality of life (QoL) attraverso Activities of Daily Living (ADL); Instrumental Activities of Daily Living (IADL); 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) General Health and SF-36 Mental Health. Stato cognitivo e psicologico utilizzando: Mini-Mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment (MoCa); Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D); Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS). Coping strategies utilizzando Brief COPE;
- Valutazione respiratoria (emogasanalisi, spirometria, Medical Research Council (MRC) dyspnea scale, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Mageri Respiratory Failure (MRF26), Borg and Barthel scales. Functional exercise capacity was measured at baseline and after PR using Six-Minute Walking Test (6MWT);
- Esami strumentali (ECG, pressione arteriosa);
- Visita medica con esame obiettivo;
- Esami ematochimici ed emocromo;
- La disponibilità di campioni raccolti e aliquotati, prima e dopo tre settimane di riabilitazione, per analisi di tipo OMICS è in grado di completare il set di informazioni necessarie per una valutazione personalizzata delle performance di ogni singolo paziente;
- Valutazione dei Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) mediante real time PCR;
- Il programma di riabilitazione consiste in un periodo di ricovero di tre settimane ed include l'exercise training, il nutritional support, l'exacerbation management, la dyspnoea management e lo psychological support se appropriato. Nel corso della riabilitazione è associata una terapia farmacologica in accordo alle linee guida vigenti
- Le associazioni relative dei singoli items e le risposte multivariabili sono analizzate in dettaglio utilizzando la “multinomial logistic regression”. Questa metodologia è un metodo di classificazione che permette di utilizzare la regressione logistica ai problemi con più di

due variabili. Questo modello è utilizzato per predire le probabilità di differenti outcome di una variabile dipendente distribuita in modo categoriale, dato un set di variabili indipendenti. Per le analisi statistiche è utilizzato il software STATA12, and GraphPad Prism 5 (GraphPad Software). La significatività statistica è valutata mediante: α di Cronbach, per la consistenza interna di specifici test, correlazione di Spearman, test di Student's e Mann-Whitney U. Le differenze nella distribuzione degli studi che analizzano il genotipo sono analizzate mediante Kruskal-Wallis test e Jonckheere-Terpstra trend test.

La gestione della BPCO ha bisogno di una valutazione completa delle caratteristiche cliniche (gravità dei sintomi, comorbidità, etc..) insieme con i parametri di stile di vita, comportamentali, socio-economico e multi-omics. In tale valutazione multidimensionale anche l'assessment psico-cognitivo gioca un ruolo fondamentale:

a) Associazione tra strategie di coping e risposta alla riabilitazione polmonare

Viene effettuata la valutazione dell'associazione tra le strategie di coping (modalità del paziente nell'affrontare lo stress psicologico nella gestione della patologia respiratoria) e l'esito della riabilitazione polmonare, prendendo in considerazione i risultati al test del cammino, effettuato all'inizio e al termine della riabilitazione in regime di ricovero.

Si tratta di uno studio osservazionale in regime di ricovero di 3 settimane, in accordo alle linee guida della Regione Lazio (http://www.regione.lazio.it/binary/rl_sanita/tbl_normativa/SAN_DCA_U00159_13_05_2016.pdf), in 76 pazienti, di età pari o superiore a 70 anni affetti da COPD GOLD 3-4.

E' effettuata un valutazione multidimensionale dello stato specifico della malattia.

La variazione della distanza tra il valore finale e il valore di base nel test del cammino (Delta6MWD) è positivamente associata alle strategie di self distraction, active coping e di planning.

Lo stato di salute specifico per le malattie respiratorie, così come la presenza dell'uso di ossigenoterapia a lungo termine, non erano associati a tali strategie di coping. Le strategie di coping adattive, quali self distraction, active coping planning, possono prevedere una migliore risposta alla riabilitazione polmonare nei pazienti anziani affetti da BPCO severa (Figura 1).

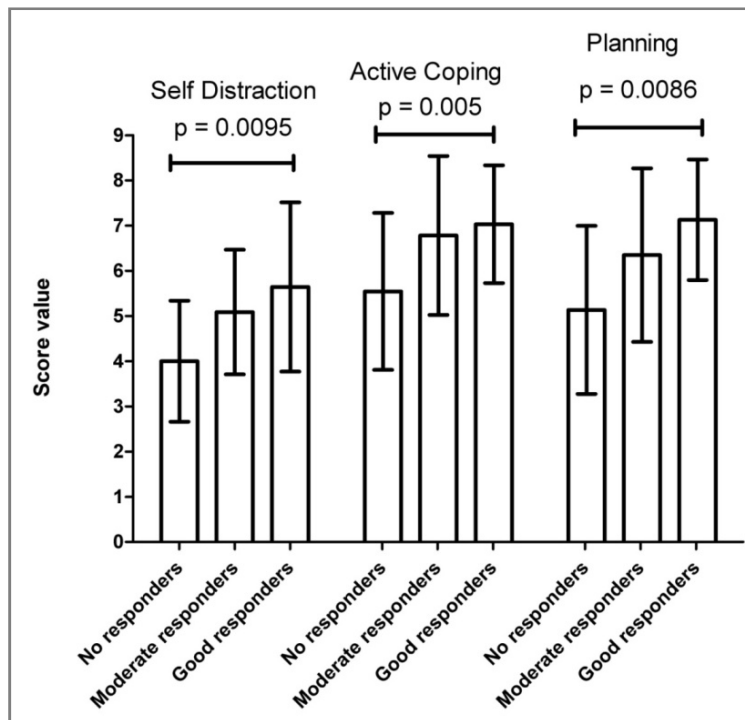


Figura 1. Associazione delle strategie di coping alla risposta riabilitativa in pazienti con BPCO anziani. La figura mostra il punteggio per le strategie di coping selezionate. I dati sono stati analizzati utilizzando Graph Pad Prism versione 5.0 e le barre di errore a 2 code rappresentano la deviazione standard della media \pm SD. I valori p del test di tendenza sono riportati per ciascuna strategia, utilizzando il test t di Student paired. Un valore $p > 0,05$ è stato considerato non statisticamente significativo.

Nelle Tabelle 1 e 2 vengono riportate le caratteristiche demografiche, cliniche e respiratorie dei pazienti BPCO in studio.

Age (Years)	71.41 ± 8.56
Sex (Males)	(44.7%)
Years of Education	9.32±3.98
Current smokers	14 (18.4%)
Ex smokers	49 (64.5%)
No smokers	13 (17.1%)
Workers	10 (13.2 %)
Housewife	6 (7.9 %)
Retired	53 (69.7%)
Not employed	1 (1.3%)
Weights (Kg)	72.9 ± 23.3
Heights (cm)	163.1 ± 8.9
New BMI	27.4 ± 8.4
Therapy With O ₂	23 (30.3%)
Therapy Without O ₂	53 (69.7%)
Corticosteroids therapy	93.3%
MRC dyspnea grade	4.0 ± 0
Borg grade	7.89 ± 0.92
SGRQ-T points	48.43± 17.41
6MWT (meters)	99.21±78.07
MRF-26	71.39±14.44
Barthel	70.75±21.31
MMSE	27.55±2.50
MoCa	26.27±3.33
CES-D < 20 (77.3%)	6.93 ± 5.58
CES-D ≥ 20 (22.7%)	27.53 ± 5.21
SAS	29.15±7.29
ADL (range 1-8)	5.07±1.41
IADL (range 1-8)	5.65±1.36
SF-36 General Health (range 1-100)	71.95±12.46
SF-36 Mental Health (range 1-100)	62.63±10.53
Circulatory System Diseases (ICD-9-CM 390-459)	77.67%
Endocrine, Nutritional, Metabolic, and Immunity Disorders (240-279)	42.72%
Genitourinary System Diseases (580-629)	12.62%
Neoplasms (140-239)	5.83%

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e caratteristiche cliniche del campione analizzato (76 pazienti).

	Mean ± SD			
	Before PR ^(a)	After PR	Δ(After-Before)PR	p value*
6MWD (meters)	99.21 ± 85.85	193.16 ± 133.85	+93.95 ± 87.27	< 0.0001
MRC dyspnea grade	4.0 ± 0.00	3.35 ± 0.58	-0.65 ± 0.58	< 0.0001
Borg grade	7.89 ± 0.92	5.16 ± 2.44	-2.72 ± 1.97	< 0.0001
SGRQ-T points	48.43 ± 17.41	43.02 ± 15.21	-3.51 ± 16.40	0.0887
Barthel	71.09 ± 21.24	87.25 ± 14.82	+16.16 ± 13.19	< 0.0001
MRF-26	71.39 ± 14.44	46.48 ± 17.99	-24.83 ± 15.04	< 0.0001

Nota: ^(a) I dati sono gli stessi riportati in tabella 1; * Mann-Whitney U test.

Tabella 2. Parametri respiratori prima e dopo Riabilitazione Polmonare.

b) Associazione OMICS e risposta alla riabilitazione polmonare

La riabilitazione polmonare integrata, compreso l'intervento farmacologico (glucocorticoidi + broncodilatatori), conferisce diversi benefici nei pazienti con BPCO. Tuttavia, non tutti i pazienti sono responsivi a tale approccio.

Obiettivi: investigare il ruolo degli SNPs, coinvolti nella risposta ai glucocorticoidi (GCS), quali NR3C1 (rs6190, rs6189, bcl2 (rs41423247), co-chaperone FKBP5 (rs4713916), GLCCI1, Glucocorticoid-Induced Transcript 1 gene, (rs37972) e MDR1 (rs2032582) nella modulazione dell' effetto dei GCS su una batteria selezionata di endpoint terapeutici in un gruppo di pazienti con BPCO.

Questo approccio è in accordo con il recente piano di ricerca sulla riabilitazione del NIH (<https://doi.org/10.1080/10400435.2017.1306411>) che ha tra i suoi obiettivi: 1) Avviare la comprensione degli approcci di medicina di precisione relativi alla medicina riabilitativa e 2) Caratterizzare i biomarker associati a lesioni specifiche, malattie o disturbi che sono prognostici o guida alla prescrizione di interventi riabilitativi.

Questo approccio definito "Rehabilomics", termine inizialmente introdotto per la riabilitazione del trauma cranico (TBI), applicato alla BPCO, integra aree della moderna pneumologia clinica con biomarcatori e ricerca genetica. Oltre ai biomarker genetici, fattori come il genere, i tratti psicologici e le variabili ambientali possono influenzare l'associazione tra biologia del soggetto e la sua risposta.

La tabella 1 riporta le Caratteristiche demografiche e caratteristiche cliniche dei pazienti in studio.

Males	30 (42.2%)
Females	41 (57.8%)
Years of Education	8.9±4.08
Marital Status	
<i>single</i>	3 (4.2%)
<i>married</i>	36 (50.7%)
<i>divorced/widow</i>	32 (45.1%)
No smokers	6 (8.5%)
Current smokers	11 (15.5%)
Ex smokers	46 (64.7%)
Not Responders	8 (11.3%)
Occupational Status	
<i>Retired</i>	63 (88.7%)
<i>Housewife</i>	8 (11.3%)
BMI	27.57±4.9
Therapy With O₂	23 (32.4%)
Corticosteroids therapy	71 (100%)
MRC dyspnea grade	4.0 ± 0
Borg grade	7.87 ± 0.92
SGRQ-Total points	49.33± 16.02
6MWD (meters)	96.76±85.25
MRF26	72.14±15.65
Barthel	68.32±24.37
FEV₁	48.40±24.2
MMSE	26.78±2.83
MoCa	25.57±3.73
CES-D < 20 (77.1%)	6.87 ± 5.35
CES-D ≥ 20 (22.9%)	28.79 ± 6.10
SAS	29.08±8.57
BDI-II	14.59±8.07
2222ADL	4.83±1.88
IADL	5.24±2.47
SF-36 General Health	73.40± 11.54
SF-36 Mental Health	62.56±8.54
CIRS-severity	1.58±0.23
CIRS-comorbidity	2.44±1.36

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e caratteristiche cliniche del campione analizzato (71 pazienti).

La tabella 2 riporta le frequenze alleliche dei singoli SNPs, tra i sei geni investigati, nei pazienti con BPCO in studio.

GLCCI1 rs37972	NR3C1 rs6189	NR3C1 rs6190	NR3C1 Bcl2 rs41423247	MDR-1 rs2032582	FKBP5 rs4713916
CC 31 (43.7%)	GG 66 (93 %)	GG 66 (93%)	GG 35 (49.3%)	GG 25 (35.2%)	GG 57 (80.3%)
CT 34 (47.9%)	GA 3 (4.2%)	GA 3 (4.2%)	GC 28 (39.4%)	GA 3 (4.2%)	GA 13 (18.3%)
TT 5 (7%)	--	--	CC 7 (9.5%)	GT 22 (31%)	--
--	--	--	--	TT 20 (28.2%)	--
NA 1 (1.4%)	NA 2 (2.8)	NA 2 (2.8%)	NA 1 (1.4%)	NA 1 (1.4%)	NA 1 (1.4)

Nota: NA= Non amplificato

Tabella 2. Frequenze alleliche dei singoli SNPs in pazienti con BPCO.

Le Figure 1-3 riportano il profilo di “melting” in real-time PCR per le varianti alleliche studiate.

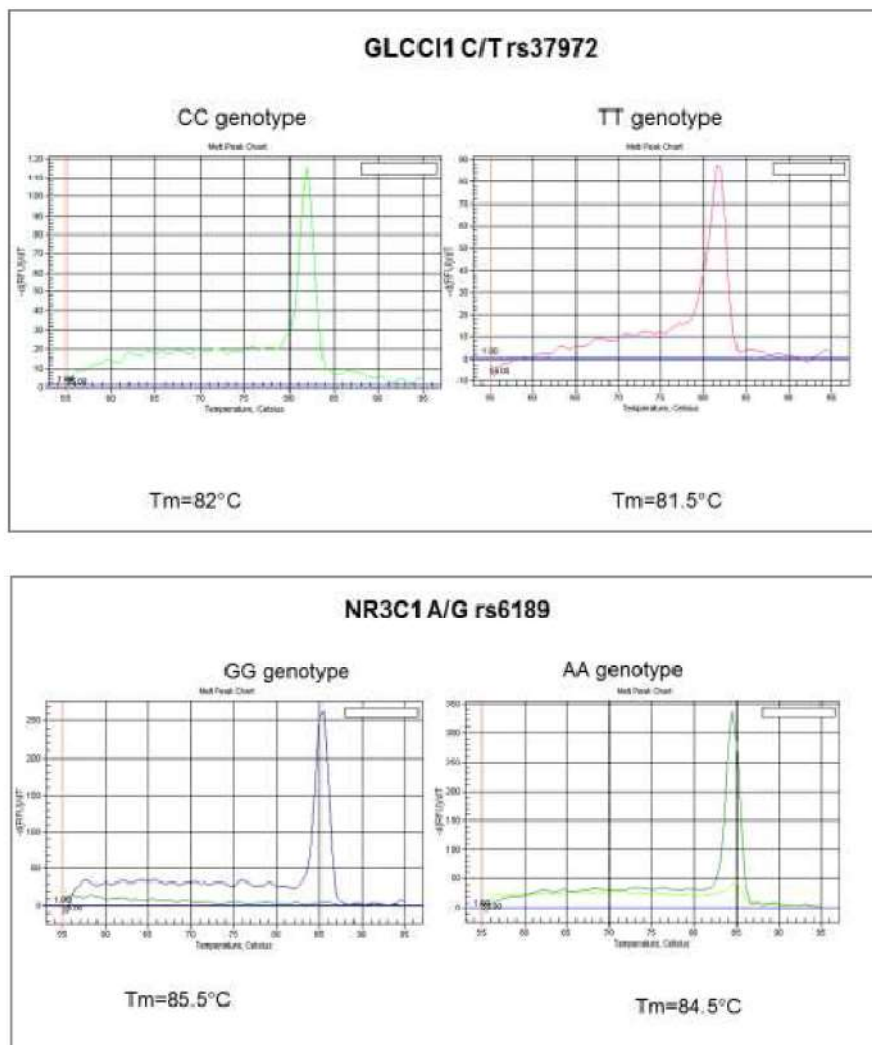


Figura 1

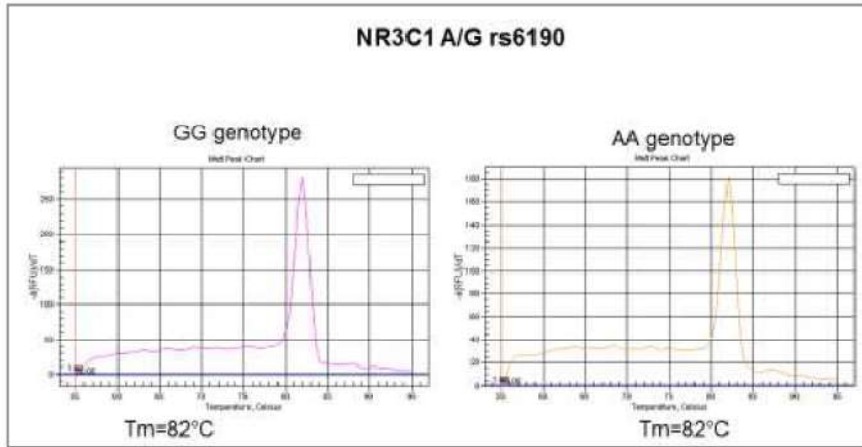


Figura 2

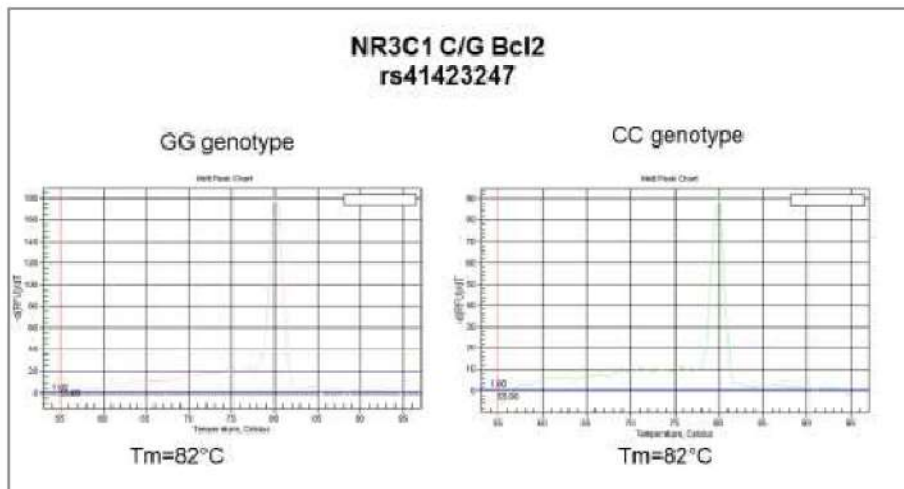
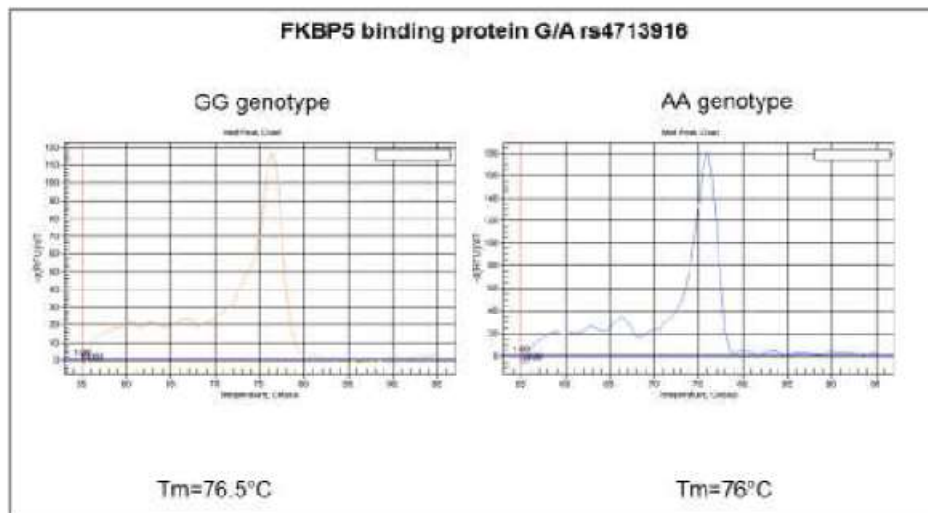
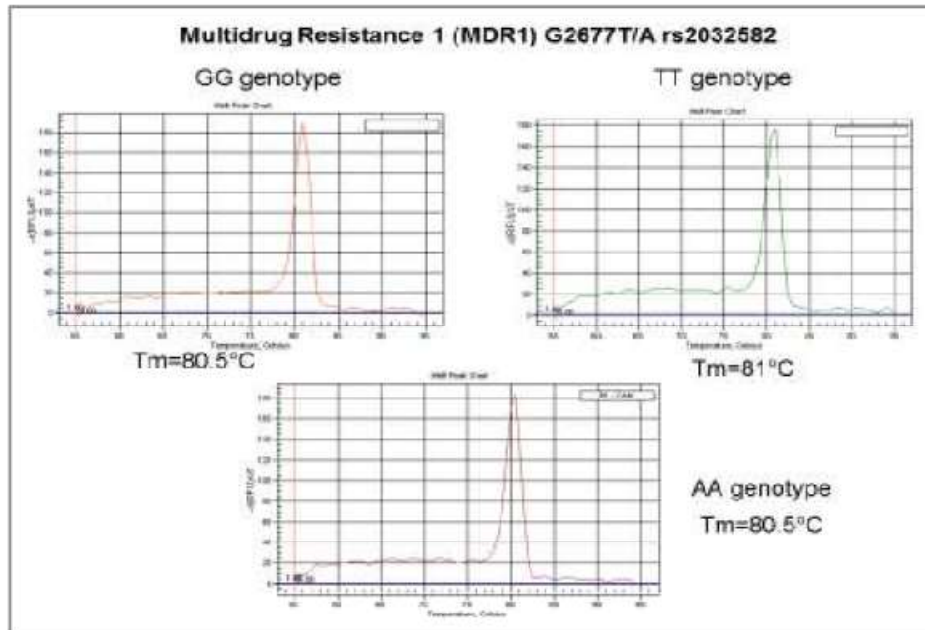


Figura 3



	Prima PR ($\bar{x} \pm SD$)	Dopo PR ($\bar{x} \pm SD$)	Δ	p value Non-parametric Mann-Whitney test
6MWD (<i>metri</i>)	96.76 \pm 85.25	191.1 \pm 132.7	94.37 \pm 79.97	<0.0001
FEV₁(%)	48.11 \pm 23.35	62.46 \pm 11.74	11.32 \pm 8.42	<0.0073
MRC	4.0 \pm 0.0	3.34 \pm 0.61	-0.66 \pm 0.61	<0.0001
Borg	7.87 \pm 0.92	5.20 \pm 2.47	-2.676 \pm 1.911	<0.0001
SGRQ	49.33 \pm 16.02	44.29 \pm 16.08	-4.1 \pm 17.36	0.1324 NS
Barthel	68.32 \pm 24.37	86.1 \pm 16.72	17.77 \pm 15.01	<0.0001
MRF26	72.14 \pm 15.65	48.69 \pm 19.07	-23.3 \pm 14.17	<0.0001

Tabella 3. Parametri clinici e respiratori prima e dopo la riabilitazione polmonare

Gene	Responders Patients number (% over total)	Non Responders Patients number (% over total)	% Responders genotype	p value
GLCCI1 rs37972				
CC	22 (32.35%)	8 (11.77%)	73.3%	0.08
CT	21(30.88%)	12 (17.65%)	62.6%	
TT	5 (7.35%)	0	100%	
FKBP5 rs4713916				
GG	37 (55.22%)	19 (28.36%)	60%	0.039
GA	10 (14.92%)	1 (1.5%)	90.91%	

NR3C1 rs6189				
GG	45 (67.16%)	19 (28.35%)	70.31%	NS
GA	3 (4.48%)	0	100%	
NR3C1 rs6190				
GG	44 (65.67%)	20 (29.85%)	68.75%	NS
GA	3 (4.48%)	0	100%	
NR3C1 rs41423247				
CC	4 (5.88%)	3 (4.41%)	57.14%	NS
GC	19 (27.94%)	7 (10.29%)	73.07%	
GG	25 (36.76%)	10 (14.71%)	71.42%	
MDR1rs2032 582				
GG	14 (20.59%)	10 (14.71%)	58.33%	NS
GA	3 (4.41%)	0	100%	
GT	15 (22.06%)	6 (8.82%)	71.43%	
TT	16 (23.53%)	4 (5.88%)	80%	

Tabella 4. Genotype and allele distribution of single-nucleotide polymorphisms among six genes in COPD patients and response to ICS according to Δ 6MWD. $\Delta > 50$ m = Responders, $\Delta < 30$ m = non responders.

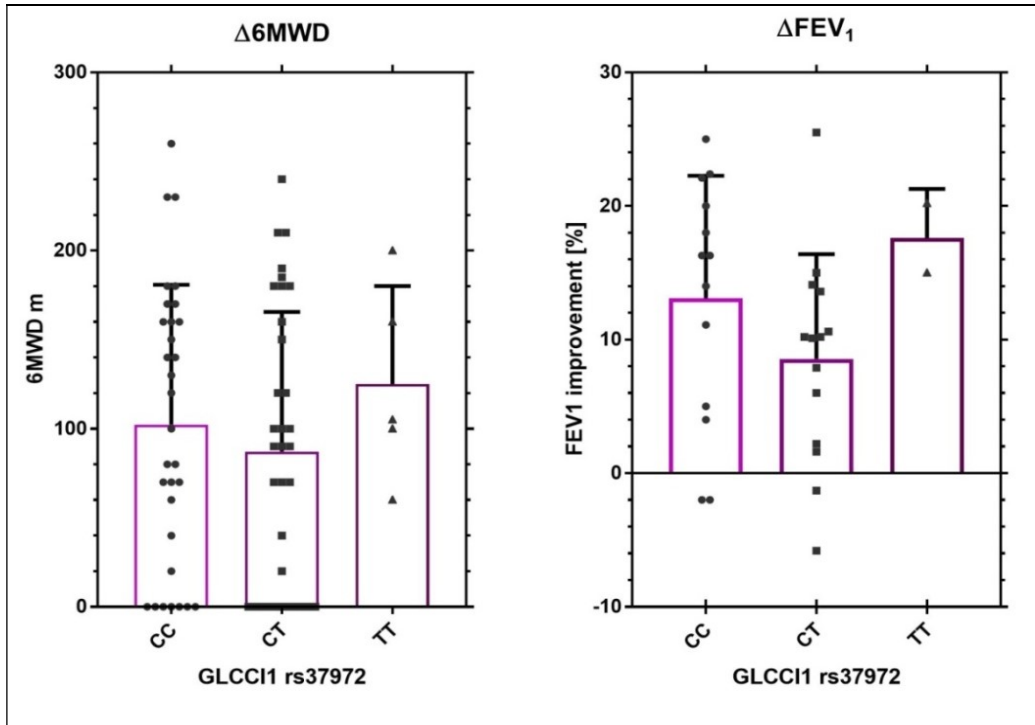


Figure 4. Improvement in $\Delta 6MWD$ and ΔFEV_1 in patients, stratified for GLCCI1 rs37972.

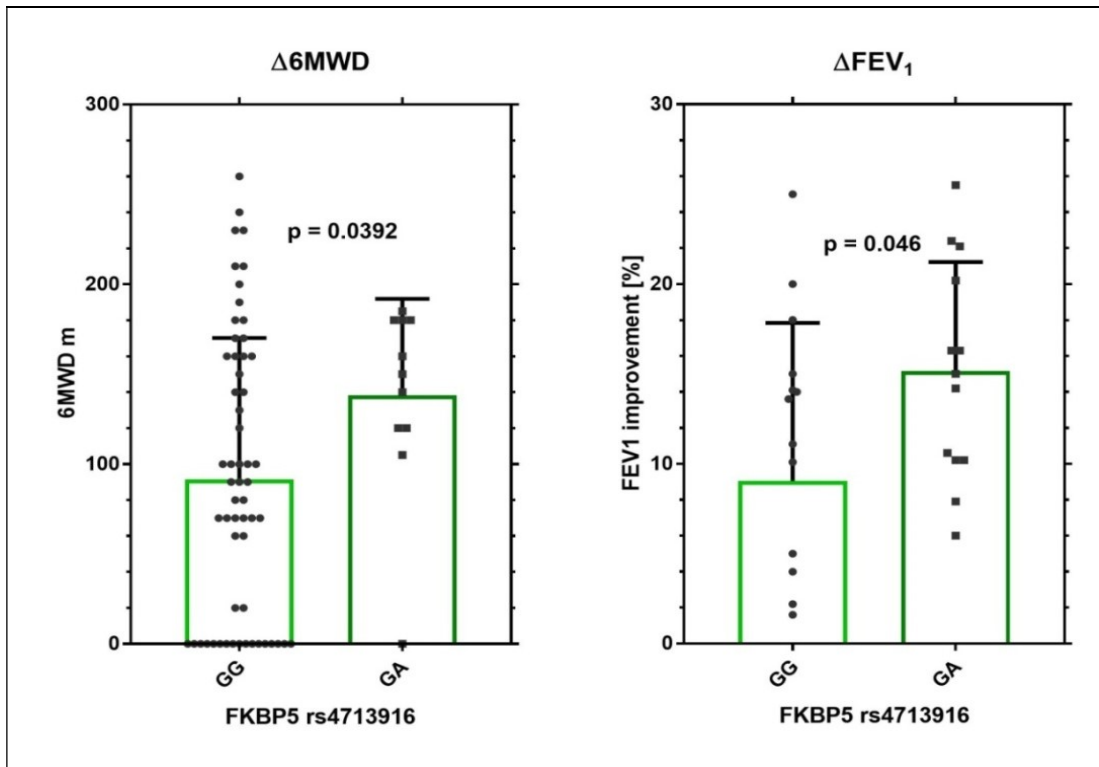


Figure 5. Improvement in 6MWD and FEV1 in patients, stratified for FKBP5 rs4713916.

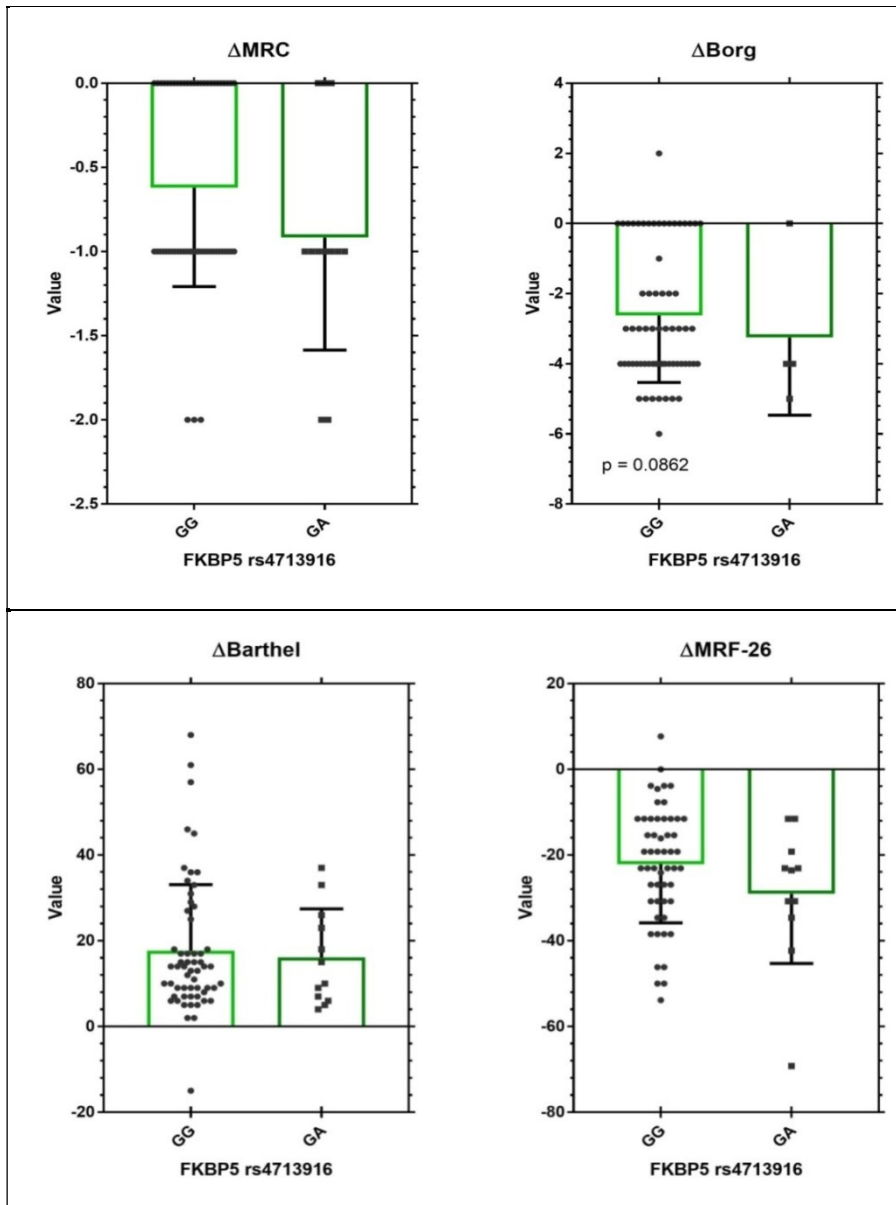


Figure 6. Respiratory outcomes after PR for FKBP5 rs4713916.

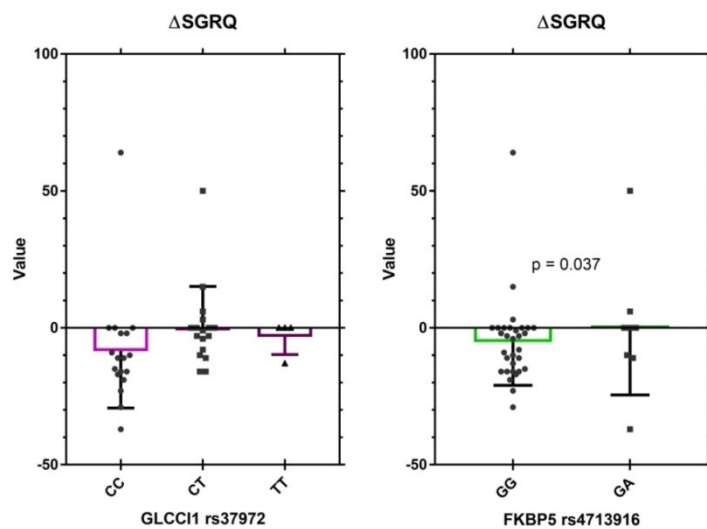


Figure 7. SGRQ value after PR stratified for GLCCI1 rs37972 or FKBP5 rs4713916

La revisione della letteratura esistente mira a fornire informazioni aggiornate sulla capacità dei flavonoidi di ridurre il rischio di CVD.

Gli studi attuali supportano il potenziale dei flavonoidi per prevenire il rischio di CVD. Studi clinici ben disegnati sono suggeriti per valutare vantaggi e limiti dei flavonoidi per la gestione della comorbidità CVD nella BPCO.

c.3 BPCO e "impairment cognitivo" e nuovi approcci farmacologici. La BPCO negli anziani è spesso associato con diverse comorbidità. La compromissione cognitiva è una delle caratteristiche più comuni nei pazienti con BPCO, ed è associata alla gravità della BPCO e alla comorbidità. La compromissione cognitiva associata alla BPCO aumenta i requisiti di assistenza nei diversi aspetti della vita quotidiana, nell'aderenza al trattamento e nella autogestione. Questo studio descrive vari composti bioattivi di origine marina naturale che modulano diversi targets condivisi sia dalla BPCO che dal deficit cognitivo e ipotizza un possibile collegamento tra queste due sindromi. La tabella 1 riporta i composti di origine marina attivi su diversi target condivisi tra BPCO e "impairment" cognitivo.

Drug	Mechanism		References
	COPD	MCI/AD	
Activation PI3K-mTOR			
Fucoxanthin	Inhibition of mice bleomycin-induced lung fibrosis	Neuroprotective	[85,86]
Austrasulfone	NA	Anti-apoptotic	[87]
TMC-256Cl	NA	Activation of kinases	[88]
1-O-(Myristoyl) glycerol (MG)	NA	Neurite outgrowth	[89]
Sargaquinoic acid	NA	Enhancement of neurite regeneration	[90]
Altered autophagy			
Bafilomycins, coibamide A, manzamine A and papuamine	NA	Inhibits autophagy Induces autophagy Induces autophagy	[66]
Defective DNA damage repair			
Apo-9'-fucoxanthinone	Decreases cigarette smoke extract-induced DNA damage		[91]
Cellular senescence			
Antarctic krill oil (AKO)	NA	-Protective effect against AD senescence -Ameliorates learning and memory deficits and eases the anxiety -Reduces A β accumulation	[92]
Mitochondrial dysfunction			
43 kD protein	NA	-Attenuates neuronal cell death. -Alleviates mitochondrial inactivation -Recovers metallathionein-3 (MT-3) -Decreases and inhibits β - and γ -secretase, as well as A β accumulation	[93]
Gracilins	NA	-Positive trend on learning and spatial memory of treated mice. -Decreases A β 42 and hyperphosphorylated levels -Preserves neurons against oxidative damage	[94,95]

La gestione della BPCO risulta complessa: in Italia è una malattia respiratoria molto diffusa con alti costi e sostenibilità per il SSN. Nondimeno, il numero di reparti ospedalieri di riabilitazione respiratoria e di posti letto continua a diminuire senza alternative organizzative coerenti. Gli strumenti riportati dalle linee guida della Regione Lazio per la riabilitazione respiratoria comprendono 6MWT, Borg, MRC, MRF26 e BMI. La nostra sfida è fornire agli specialisti nuovi strumenti in grado di valutare ampiamente lo stato globale e il profilo specifico dei pazienti,

supportando scelte cliniche e decisioni riabilitative con strategie predittive. L'effettiva possibilità di ridurre le esacerbazioni e le riospedalizzazioni è di fondamentale importanza per la sostenibilità del sistema sanitario, alla luce dei costi sempre maggiori in una popolazione che invecchia sempre più.

AREA DI RICERCA DISABILITÀ DELLO SVILUPPO E RIABILITAZIONE

Accademia dello sport per bambini con Disabilità dello Sviluppo ed Intellettiva

Sebbene individui con disabilità intellettive abbiano generalmente diverse limitazioni fisiche e motorie (Shumway-Cook & Woollacott, 1985), è per loro possibile partecipare in molte forme di attività sportiva e ricreativa. Tuttavia, questi pazienti hanno generalmente un basso livello di attività fisica rispetto ai pari età sani, mostrando un più basso valore di consumo di ossigeno, limitazioni aerobiche funzionali, e una peggiore ventilazione. In più, molti individui affetti, ad esempio da sindrome di Down sono sovrappeso o obesi, con un'ipotonia muscolare diffusa (Dodd & Shields, 2005; Foley et al., 2014), una limitazione della coordinazione motoria e dell'equilibrio, e conseguenti alterazioni motorie e del cammino dovute anche a aumentata lassità legamentosa (Galli et al., 2008). In particolare, Caselli et al. (1991) hanno riportato che il cammino in giovani e adolescenti con sindrome di Down è caratterizzato da eccessiva extra rotazione delle anche, aumentata flessione del ginocchio e valgismo, rotazione esterna della tibia. Inoltre, si è osservato una marcata pronazione del piede con implicazioni sulla stabilità posturale della locomozione.

Al contrario, gli individui con disabilità intellettive che scelgono di praticare attività sportiva hanno maggiori probabilità di alterare il loro stato di composizione corporea (Li et al., 2015), aiutando a migliorare la propria salute generale e diminuendo la probabilità di insorgenza di altri disturbi cardiovascolari e patologie come il diabete (Crawford et al., 2015).

L'attività sportiva a sua volta promuove la fiducia in sé stessi e l'indipendenza, e pur non essendo queste direttamente connesse allo stato di salute, sono entrambi fattori importanti per la qualità della vita (Rimmer et al., 2004).

Ad oggi non vi è evidenza scientifica su quali siano gli effetti dell'attività sportiva sulla biomeccanica del cammino e sul controllo motorio e posturale in pazienti affetti da disabilità intellettive, e in particolare se tali effetti siano riconducibili ad un ripristino, anche parziale, delle funzionalità tipiche dell'individuo sano. Si può ipotizzare che la biomeccanica della deambulazione sia positivamente influenzata dall'esposizione alla pratica agonistica, ma tale ipotesi deve essere supportata da evidenze quantitative.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare in modo quantitativo e multifattoriale gli effetti dell'attività sportiva di alto livello protratta nel tempo sulla biomeccanica del cammino in pazienti affetti da disabilità intellettive.

In particolare, si confrontano le caratteristiche di un gruppo di soggetti affetti da disabilità intellettive partecipanti alle competizioni Special Olympics rispetto a un gruppo di controllo, allineato per età e tipo di patologia, di soggetti non praticanti attività sportiva, i cui dati vengono di routine raccolti dai laboratori clinici interessati.

Si intende verificare se la regolare attività fisica migliori le performance motorie, in particolare il cammino, anche nelle persone con disabilità intellettiva.

L'attività fisica regolare, fattore stimolante la plasticità cerebrale, può rappresentare un elemento importante anche per le persone con disabilità intellettiva. Un miglioramento dei parametri del cammino e della coordinazione motoria può rappresentare un risultato ancor più significativo in questi pazienti, potendo anche assumere valenza riabilitativa, oltre che ricreativa.

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico e retrospettivo di coorte con lo scopo di investigare l'effetto funzionale e motorio indotto dall'esposizione prolungata all'attività fisica di alto livello. Si prevede, in base alla disponibilità e alla disciplina degli atleti, di valutare un numero pari o superiore a 40 partecipanti ai campionati Special Olympics affetti da disabilità intellettive. I pazienti saranno confrontati con un Gruppo di Controllo (CG) costituito da soggetti di simile età e grado di disabilità, non impegnati in attività agonistiche.

Gli effetti verranno valutati mediante analisi quantitativa del cammino (Gait Analysis), anche in presenza di dual-task (evitamento di ostacoli) e analisi posturale. Le valutazioni verranno eseguite da osservatori in cieco rispetto al gruppo.

Sono state ottenute valutazioni complete di 19 bambini con disabilità intellettiva e di 30 controlli ed il progetto sarà concluso con l'elaborazione dei dati nel 2019.

RICERCA TRASLAZIONALE

LABORATORIO DI BIOINGEGNERIA DELLA RIABILITAZIONE

Analisi della solidità delle misure posturografiche durante la valutazione strumentale statica. Balance Board versus Gait Analysis

L'equilibrio umano è una funzione complessa regolata dal sistema vestibolare (SV) che consente l'interazione dinamica del soggetto con l'ambiente circostante in armonia con la forza di gravità. Nell'ambito del controllo posturo-motorio e della biomeccanica del movimento umano si ricercano i segnali connotati da una riconosciuta valenza clinica, che consentano di leggere alterazioni anche minime della funzione antigravitaria ed in base ai quali definire la rieducazione tramite la riabilitazione.

Nello specifico, in condizioni fisiologiche, la postura eretta è regolata da un sistema di controllo che organizza dinamicamente l'equilibrio e che dipende da 3 attori: il sistema sensoriale, il sistema nervoso centrale e gli attuatori muscolari.

Al fine di evidenziare cambiamenti nel comportamento posturale, in relazione ai 3 richiamati sottosistemi, è estremamente importante individuare anomalie posturali, ancorché nascoste da fenomeni di compenso e riorganizzazione funzionale, attraverso misure che possano quantificare la diversità, così da rendere la valutazione la più oggettiva possibile.

L'analisi posturografica si basa sullo studio di parametri derivanti dal centro di pressione, o CoP, che rappresenta il punto di applicazione della risultante delle forze scambiate tra piede e terreno. Per svolgere queste misure è possibile ad oggi utilizzare sistemi di realtà virtuale semi immersiva dotati di balance board commerciali a basso costo, o altrimenti un laboratorio complesso di analisi del movimento dotato di pedane con sensori di forza complessi integrati nel pavimento.

La valutazione clinica dell'equilibrio è volta alla predizione del rischio di caduta, alla valutazione della necessità e dell'efficacia di un trattamento, alla determinazione delle cause responsabili delle alterazioni dell'equilibrio.

Durante l'esame dell'equilibrio si deve valutare come le strategie di controllo cambiano al cambiare della base d'appoggio, con l'esperienza del paziente, con le specifiche del compito assegnato.

Al fine di evidenziare se la riabilitazione virtuale, effettuata tramite il Khymeia VRRS EVO, possa apportare cambiamenti del comportamento posturale si analizzeranno i parametri rappresentativi del CoP, acquisito dallo stesso Khymeia, in fase di valutazione del paziente.

La realtà virtuale si basa su tecnologie in grado di creare ambienti interattivi che coinvolgono il paziente in attività che simulano quelle del mondo reale. Questi sistemi interattivi si mostrano più coinvolgenti rispetto alla riabilitazione convenzionale e prevedono l'utilizzo di una balance board, adatta a soggetti di tutte le età.

Il Khymeia VRRS EVO è un sistema di realtà virtuale la cui efficacia è data dal fatto che il soggetto esegue la riabilitazione di ginocchio attraverso dei giochi interattivi che innescano una maggiore volontà di perseguire l'obiettivo. Il paziente, durante l'esecuzione dell'esercizio fisico, ha sempre un feedback visivo ed acustico, che insieme all'immaginazione motoria, promuovono l'apprendimento motorio nel sistema nervoso centrale.

È interesse del laboratorio dimostrare se i parametri rappresentativi del CoP acquisiti con Khymeia possano riflettere o meno le modifiche apportate al sistema di controllo posturale a seguito della riabilitazione con realtà virtuale.

Si riscontra in letteratura come i parametri derivanti dal CoP contribuiscano alla valutazione dell'equilibrio. La variazione dell'ampiezza media e della velocità media del CoP, le variazioni dell'escursione totale del CoP, la deviazione standard e l'ellisse di confidenza al 95% possono riflettere una modifica del sistema di controllo posturale, durante prove ad occhi aperti e ad occhi chiusi (Quagliarella et al., 2011; Moghadam et al., 2011; Doyle et al., 2007; Slobounov et al., 1998; Prieto et al., 1996). Ci si aspettano valori di tali parametri maggiori di quelli ricavati su soggetti sani. Anche l'età del paziente gioca un ruolo determinante nel controllo dell'equilibrio.

Nell'ambito della riabilitazione tramite realtà virtuale la letteratura non presenta moltissimi studi. Negus et al. hanno investigato gli effetti della riabilitazione di pazienti con TKR eseguita dalla console Nintendo Wii. Lo studio, oltre ad evidenziare dei miglioramenti riabilitativi tramite la realtà virtuale, evidenzia anche come eseguire la riabilitazione a casa tramite la balance board comporti la diminuzione della necessità della terapia clinica o ambulatoriale.

In questo contesto, quindi, si inserisce questo progetto, che ha avuto come obiettivo l'elaborazione dei segnali di CoP acquisiti dalla piattaforma del VRRS Khymeia durante esercizi di valutazione dell'equilibrio in soggetti con artroprotesi di ginocchio, che hanno utilizzato il sistema di realtà virtuale come terapia riabilitativa. Nell'analisi della posturografia statica si fa largo uso di una pedana equipaggiata con estensimetri o celle di carico piezoelettriche, la balance board stabilometrica. Il sistema Khymeia VRRS EVO dispone di una pedana stabilometrica che consente di registrare le oscillazioni del corpo, sia durante esercizi virtuali riabilitativi che in posizione eretta statica. Tali oscillazioni del CoP riflettono la capacità del soggetto di mantenere l'equilibrio. Esse sono state, quindi, valutate sia prima del trattamento riabilitativo, seguito ad un intervento di protesizzazione del ginocchio, che dopo il trattamento, così da valutare l'esito della riabilitazione eseguita tramite Khymeia.

I dati acquisiti tramite la pedana di Khymeia VRRS EVO sono poi stati confrontati con i dati derivanti da un secondo sistema di analisi posturografica: la Gait Analysis, che dispone dei seguenti strumenti per l'analisi della posturografia statica e dinamica del paziente: sensori optoelettronici, elettromiografi e pedane di pressione e di forza. Essa ci consente di valutare sia la stazione eretta del paziente, sia la deambulazione. Queste misurazioni permetteranno di valutare l'affidabilità dei dati acquisiti su Khymeia.

L'oscillazione posturale, durante un'analisi di posturografia statica, è stata valutata in condizioni di quiete ed in assenza di perturbazioni. Al soggetto è stato chiesto di mantenere la stazione eretta cercando di non compiere movimenti estranei. Tale analisi può essere eseguita anche ad occhi chiusi, al fine di evidenziare il ruolo e la funzionalità delle vie sensoriali afferenti. L'applicazione del Khymeia consente di registrare un tracciato posturografico tramite il device BALANCE BOARD e di estrarre automaticamente da esso una serie di parametri standard nel dominio della posturografia statica. Gli esercizi hanno previsto la valutazione di asimmetria posturale ed il test di controllo posturale. Gli stessi esercizi sono stati svolti sulle piattaforme di forza del laboratorio di Gait Analysis.

Si è provveduto alla valutazione della traiettoria del CoP prima del trattamento riabilitativo e dopo la riabilitazione, su cui sono stati ricavati i seguenti parametri:

- la velocità media del centro di pressione (V_m), calcolata come rapporto fra la lunghezza totale della traiettoria e la durata del tempo di osservazione T ,
- la coordinata medio-laterale media del centro di pressione (CoP_{ml})
- la coordinata antero-posteriore media del centro di pressione (CoP_{ap})
- la deviazione standard lungo la direzione medio-laterale (σ_{ml})
- la deviazione standard lungo la direzione antero-posteriore (σ_{ap})
- la meandistance (MD), distanza media dei punti della traiettoria del CoP dal punto centrale della traiettoria stessa,

- la deviazione standard della meandistance (σ_{md})
- la swaypath (L), lunghezza totale della traiettoria del CoP, approssimata dalla somma delle distanze tra due punti consecutivi,
- 95% confidence ellipse (ϵ_{95}), ovvero l'area dell'ellisse di confidenza che contiene con il 95% di probabilità i punti di una distribuzione bidimensionale (AP, ML)

L'analisi statistica consentirà di valutare il p value per ogni classe di parametri sia acquisiti con Khymeia che acquisiti in Gait Analysis.

Vengono considerati soggetti sottoposti ad intervento di artroprotesi di ginocchio e riabilitati tramite il Khymeia VRRS EVO, per il recupero ed il miglioramento della ripartizione del carico e della postura. I criteri di inclusione sono i seguenti: valutazione iniziale entro massimo 10 giorni dall'operazione, pazienti operati di artroprotesi di ginocchio monolaterale in elezione, pazienti collaboranti ed in grado di eseguire l'esercizio proposto, con buon compenso cardiovascolare e cognitivamente integri. I criteri di esclusione sono: presenza di grave deficit cognitivo/comportamentale, rifiuto o impossibilità a firmare il consenso informato, la presenza di gravi comorbidità in particolare cardiorespiratorie, di deficit neurologici periferici e/o centrali, visivi, uditivi, presenza di gravi patologie osteoartromuscolari all'arto inferiore contro laterale, complicazioni della ferita, presenza di apparecchi che possono subire interferenze elettromagnetiche con il dispositivo (ad esempio portatori di pacemaker o di defibrillatore impiantabile), paziente in gravidanza, carcinoma pregresso o in atto, anamnesi di episodi epilettici. I dati ottenuti sembrano non avallare una differenza statisticamente significativa nei segnali ottenuti prima e dopo il trattamento riabilitativo, così come fra le due tipologie di prova (Khymeia vs Gait Analysis).

Dalle misurazioni e dall'esperienza clinica però sono apparse chiare alcune considerazioni utili sia alla pratica clinica che alla gestione delle procedure di valutazione strumentale del movimento.

I protocolli di misura e valutazione svolti attraverso i due sistemi Khymeia e Gait Analysis differiscono per l'approccio sperimentale utilizzato: mentre nel primo caso i terapisti si muovono in palestra con scopi operativi e riabilitativi, in Gait Analysis i tecnici sono orientati essenzialmente alla qualità della misura. Questo fa sì che sia permesso, in caso di paura di cadere o di equilibrio compromesso, l'uso di un ausilio statico durante l'utilizzo di Khymeia, senza, per questo ripetere la misura (i terapisti devono rispettare un tempo di esercizio schedato dal sistema sanitario nazionale) in quanto la macchina è utilizzata essenzialmente a scopi riabilitativi.

Nasce quindi la necessità di sottolineare come la valutazione dei parametri posturografici offerti da Khymeia debbano essere valutati alla luce di una conoscenza esatta del protocollo di valutazione eseguito.

Il progetto continuerà nel 2019.

Al fine di approfondire questi risultati, occorre procedere con l'analisi di un numero maggiore di pazienti così da rendere disponibile un numero idoneo di dati sui quali effettuare ulteriori valutazioni di tipo statistico e procedere a misurazioni a occhi aperti e a occhi chiusi per permettere la valutazione anche del contributo dell'integrazione visiva alla stabilità posturale ed esami di simmetria che prevedano una corretta correzione dell'offset iniziale.

L'accuratezza dell'utilizzo dello strumento resta comunque un parametro fondamentale per la corretta valutazione dell'efficacia riabilitativa.

Caratteristiche EMG tempo-frequenza del cammino

Camminare è un'azione del tutto normale per la maggior parte degli esseri umani e la sua realizzazione è una delle caratteristiche che distingue l'uomo dagli animali, eppure consiste in un meccanismo estremamente complesso. Ciò che entra in gioco per consentire ad un individuo di

andare avanti coinvolge, infatti, il sistema nervoso, quello scheletrico e quello muscolare in una rigorosa combinazione di coordinazione ed equilibrio.

La lesione netta o parziale di uno o più meccanismi coinvolti nella locomozione, derivante da traumi o patologie invalidanti, rappresenta la condizione nella quale la "funzione movimento" è alterata, ridotta, inefficace, inducendo un 'deficit' motorio e inficiando il corretto e fisiologico cammino nel caso in cui essa interessi gli arti inferiori.

Per molti disordini motori non è ancora sufficientemente chiaro quali siano i trattamenti terapeutici e i protocolli clinici che risultino oggettivamente più efficaci per il migliore recupero della funzionalità motoria; ciò deriva anche dal fatto che le abilità residue del paziente vengono spesso valutate mediante metodi in larga misura soggettivi, il che rende difficile monitorare adeguatamente gli effetti del trattamento riabilitativo sul paziente, a causa della mancanza di metodologie e di strumenti che consentano di confrontare le diverse terapie riabilitative e la loro reale efficacia.

Il bisogno di superare le limitazioni motorie del paziente ha condotto alla progettazione e alla realizzazione di sistemi per la riabilitazione delle disabilità motorie: oggi si parla prevalentemente di esoscheletri e di altri sistemi robotici per la rieducazione degli arti, come robot indossabili in grado di restituire una mobilità almeno parziale a chi ha perso l'uso delle gambe o delle mani. L'impiego di macchine robotiche per la neuroriabilitazione si ispira a evidenze in ambito neurofisiologico che dimostrano come, a partire dal livello cellulare, le connessioni sinaptiche subiscano continue modifiche, in risposta a eventi fisiologici, stimoli ambientali (processi di apprendimento e memorizzazione) e danni al Sistema Nervoso Centrale (SNC): la topologia della corteccia motoria e sensoriale non è fissa, ma flessibile e si adatta in base all'apprendimento e all'esperienza al punto da rendere il ruolo del paziente estremamente centrale durante il trattamento.

Il progetto nasce dalla condizione odierna per la quale risulta tuttavia prematura una valutazione corretta e definitiva sulle tecnologie disponibili sul mercato in ambito robotico. È consolidata la consapevolezza sui benefici associati all'utilizzo di un robot, in quanto richiede una forza lavoro minore, permette una terapia più duratura e più intensa, amministra procedure standardizzate oggettivamente replicabili, rende possibile una valutazione oggettiva e quantitativa della disabilità del paziente neurologico e della sua evoluzione ed è in grado di fornire stimoli multisensoriali anche modificati. Al fine di valutare e validare l'efficacia reale della riabilitazione qualsiasi sia la tecnologia utilizzata è necessario, però, addentrarsi il più possibile, in maniera non invasiva, in quelli che risultano essere i meccanismi nervosi, muscolari e articolari adottati dal soggetto prima e dopo la terapia per realizzare l'atto motorio della locomozione. Ci si propone pertanto di determinare indici di valutazione dell'atto motorio utilizzando le nuove tecnologie portatili wireless tramite le quali estrapolare informazioni utili sui soggetti normodotati in cammino libero, che possano fornire fattori prognostici rispetto al recupero di una corretta andatura, di sane connessioni cerebrali e attivazioni muscolari durante la locomozione. Un'attenta analisi dei segnali fisiologici muscolari durante il cammino sui soggetti sani, rispetto ai quali confrontare quelli dei soggetti affetti da una patologia neurologica, è il primo passo come valido supporto alla ricerca di base che deve stimolare il clinico ed il terapeuta ad individuare approcci innovativi e standardizzati per facilitare il recupero della deambulazione.

L'obiettivo fondamentale del progetto è consentire ai clinici e ai terapisti di essere dotati di ulteriori strumenti e metodologie avanzati utili non solo per rispondere a tutte le esigenze di un soggetto paretico in termini di riacquisizione dei meccanismi neuronali, dei movimenti fisiologici articolari, di recupero in tempi più brevi possibili delle capacità motorie, ma anche per stilare una valutazione funzionale della disabilità motoria basata su criteri quantitativi, oggettivi, accurati e ripetibili (elettrogoniometro, sistema inerziale, elettromiografia,...). Da questa valutazione sarà

possibile definire la terapia più efficace e mirata caso per caso favorendo, oltre alla personalizzazione della cura, un'azione riabilitativa opportuna che porti al recupero motorio nel minor tempo possibile. È possibile così monitorare lo stato funzionale del paziente e l'evoluzione della terapia, con l'obiettivo di valutare se, ad esempio, la riabilitazione robotica con esoscheletro possa risultare più idonea di altri interventi riabilitativi.

Il progetto propone, come potenziamento dello studio nel dominio del tempo già effettuato, di definire una caratterizzazione spettrale del segnale elettromiografico (EMG) di quattro muscoli degli arti inferiori di 20 soggetti sani nei loro intervalli di attivazione osservati durante le fasi del cammino. Ci si pone il quesito sull'esistenza di un pattern di frequenza media, durante l'evoluzione del passo, dello spettro stimato per ciascun muscolo che possa essere immagine della sua sana attivazione.

E' necessario un approfondimento su cosa è già stato osservato finora in letteratura scientifica riguardo l'analisi tempo-frequenza dei segnali elettromiografici, con particolare attenzione alle acquisizioni svolte durante tasks dinamici. Quest'esigenza nasce dalla necessità di mettere insieme le conoscenze su un segnale aleatorio quale quello EMG, che rientra nella categoria dei processi stocastici e che, pertanto, richiede elaborazioni, algoritmi avanzati e accortezze particolari se lo si studia nel dominio della frequenza, per poter così delineare un modello di analisi il più possibile coerente anche durante misurazioni non isometriche.

Eventuali alterazioni del cammino incidono sull'involuppo spettrale dei segnali poiché alterano la sequenza temporale fisiologica di reclutamento delle fibre muscolari lente e veloci. Lo studio dei risultati ottenuti dai segnali acquisiti su un soggetto patologico, confrontati con i pattern sani, sarà di supporto per approfondire il deficit neurologico che la patologia ha indotto sul soggetto coinvolto, in termini di alterate attivazioni neuronali di precise fibre muscolari. Si cerca quindi di attribuire ai vari valori di frequenza media rilevati, laddove possibile, un significato fisiologico che sia univoco.

Ci si aspetta di poter individuare i pattern di comportamento delle fasce muscolari coinvolte nel cammino nel dominio della frequenza.

Tale operazione potrà facilitare il processo di personalizzazione della cura e la valutazione puntuale dell'inefficienza funzionale muscolare dovuta alla malattia neurologica.

Sono stati applicati 8 sensori EMG bipolari sui muscoli bicipite femorale, retto femorale, complesso gastro-soleo, tibiale anteriore su entrambi gli arti inferiori di 20 soggetti sani, di cui 10 soggetti giovani (età compresa tra i 20 e i 45 anni) e 20 soggetti anziani (età compresa tra 60 e 80 anni); due sensori elettrogoniometrici sono stati applicati sulle articolazioni di ginocchio facendo cura a non impedire la corretta fisiologia del movimento. Un sensore inerziale è stato posizionato tramite banda elastica all'altezza della vertebra L5. I sensori inerziali e gli elettrogoniometri restituiscono andamenti nel tempo di segnali biometrici, quali accelerazioni e velocità angolari di bacino e angoli di articolazione di anca e di ginocchio. Tali segnali sono stati utilizzati per il rilevamento oggettivo delle dinamiche e delle caratteristiche temporali degli istanti del passo e quindi ricavare dati clinici, come la velocità media del cammino e le percentuali rispetto al passo delle fasi di appoggio e di volo del soggetto. Inoltre, tramite l'analisi delle dinamiche di passo è possibile discriminare le fasi del passo e la fine discriminazione di biomarcatori del segnale elettromiografico.

Lo scopo dell'analisi dei dati è stimare lo spettro di densità di potenza dei segnali EMG tramite la Trasformata Wavelet continua e di essi studiare la frequenza media puntuale dello spettro. Mediante implementazione in codice MATLAB, i marcatori elettromiografici sono stati calcolati e normalizzati sul ciclo del passo. Poiché il segnale non presenta riproducibilità evidente anche nel singolo soggetto, è stato necessario mediare le misure ripetute su numerosi passi. La frequenza media è stata valutata su sei sottointervalli del passo, in particolare separatamente tra gli istanti

temporali durante i quali il segnale EMG supera la soglia di attivazione e quelli in cui è al di sotto di tale soglia.

In virtù dei risultati statistici ottenuti, è possibile affermare che l'analisi tempo-frequenza realizzata sui segnali in esame ha consentito il raggiungimento di un risultato che può essere considerato positivo. Infatti, riscontrata la mancanza di differenze statisticamente significative tra gli andamenti delle frequenze medie di tutti i soggetti sani osservati (40 soggetti di cui 20 giovani e 20 anziani), è stato possibile definire un pattern in frequenza per ciascuno dei quattro muscoli che fosse immagine di un'attivazione sana dei muscoli durante il passo.

Poiché non è semplice attribuire ai vari valori di frequenza media un significato fisiologico che sia univoco, non si faranno congetture su quali siano le caratteristiche fisiologiche che si rispecchiano in questi valori di frequenza media rilevati.

Sicuramente, essendo il cammino svolto dai quaranta soggetti in esame un esercizio semplice e senza particolari sforzi richiesti, il valore della frequenza media non dipende dalla fatica muscolare, poiché il task osservato non ha portato nessuno dei soggetti a manifestare fatica muscolare. Il progetto continuerà nel 2019.

Sviluppi futuri dello studio provvederanno ad osservare quali valori sono assunti dalla frequenza media negli intervalli in cui i muscoli si trovano al di sotto della soglia di attivazione; nonché a comprendere a fondo il significato fisiologico dei valori di frequenza media rilevati durante il passo; infine, si potrà procedere con un confronto tra quanto ricavato dallo studio dei soggetti sani e la stessa analisi applicata ai segnali di soggetti patologici, per poterne successivamente ricavare informazioni utili al processo riabilitativo del paziente.