

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



Tesi di Laurea Specialistica in Medicina Fisica e Riabilitativa

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e
Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

***Il gene DRD4 e il suo polimorfismo modulano la plasticità corticale
nel recupero post-ictus? Risultati dello studio REPORT.***

RELATORI

Prof. Carlo Trompetto

Dott. Mauro Mancuso

CORRELATRICE

Dott.ssa Martina Cafalli

CANDIDATO

Dott. Riccardo Canta

Anno Accademico 2022/2023

1 Sommario

2	INTRODUZIONE.....	3
2.1	L'ictus.....	4
2.1.1	Definizione.....	4
2.1.2	Epidemiologia.....	4
2.1.3	Eziologia ed inquadramento clinico.....	5
2.1.4	Fisiopatologia.....	10
2.1.5	Neuroplasticità.....	14
2.2	Biomarkers genetici.....	17
2.2.1	Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF).....	18
2.2.2	Apolipoproteina E (ApoE).....	19
2.2.3	Polimorfismi della dopamina e dei suoi recettori.....	20
2.2.4	DRD2.....	21
2.2.5	DRD4.....	22
2.2.6	COMT.....	22
2.3	Riabilitazione di precisione.....	23
3	SCOPO DELLO STUDIO.....	25
4	MATERIALI E METODI.....	25
4.1	Criteri di inclusione.....	26
4.2	Valutazioni cliniche.....	26
4.3	CRIq (Questionario di riserva cognitiva del cervello):.....	26
4.4	Valutazioni radiologiche.....	27
4.4.1	Risonanza magnetica per immagini (MRI):.....	28
4.5	Valutazioni anatomo-patologiche.....	29
4.5.1	Classificazione di Bamford:.....	29
4.6	Valutazione della severità dell'ictus.....	30
4.6.1	Scala dell'ictus del National Institutes of Health (NHSS):.....	30
4.7	Valutazioni motorie e funzionali.....	30
4.7.1	Valutazione Fugl-Meyer (FMA):.....	30
4.7.2	FIM (Misura di Indipendenza Funzionale):.....	31

4.8	Valutazione delle funzioni cognitive ed esecutive.....	31
4.8.1	OCS (Oxford Cognitive Screen):.....	31
4.9	Valutazione della depressione	32
4.9.1	La Scala di valutazione della depressione di Hamilton (HDRS):	32
4.10	Analisi genetica.....	32
4.11	Analisi statistica	33
5	<i>RISULTATI</i>	34
5.1	Descrizione del Campione	34
5.2	Analisi Comparativa delle variabili tra DRD4 7R e 4R	36
5.3	Distribuzione dei polimorfismi genetici nel campione totale.....	38
5.4	Distribuzione dei polimorfismi genetici nei gruppi DRD4 7R e 4R	40
5.5	Delta percentuale per gli outcome funzionali, motorio, cognitivo e depressivo	42
5.6	Distribuzione del delta percentuale degli outcome fra Pazienti DRD4 7R e 4R	46
5.7	Distribuzione fra Pazienti con NIHSS Lieve e NIHSS Moderato.....	50
5.8	Distribuzione outcome sulla base della NIHSS e della presenza del polimorfismo	54
5.9	Regressione lineare e multivariata e stepwise Delta percentuale FMA_LE	60
5.10	Regressione lineare Delta percentuale FMA_UE.....	63
5.11	Regressione lineare e multivariata e stepwise Delta percentuale FIM	66
5.12	Regressione lineare, multivariata e stepwise Delta percentuale FIM Motorio	70
5.13	Regressione lineare, multivariata e stepwise Delta percentuale FIM Cognitivo	73
5.14	Regressione lineare e multivariata delta percentuale HDRS.....	77
6	<i>DISCUSSIONE</i>	80
6.1	Demografia e Polimorfismi Genetici nel Campione.....	80
6.2	Analisi degli Outcome Riabilitativi	80
6.3	Associazioni con le scale di outcome.....	81
6.4	Considerazioni sul polimorfismo DRD4 7R.....	82

6.5	Prospettive Future	83
7	<i>Limiti dello Studio</i>	84
8	CONCLUSIONI	84
9	<i>Bibliografia</i>	84

2 INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale costituisce la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità a livello mondiale.

Il recupero anatomico-funzionale che segue la lesione cerebrale è favorito dal trattamento riabilitativo.

A fronte di un panorama sempre più vasto di opportunità terapeutico-riabilitative, non esistono protocolli condivisi e standardizzati che possano aiutare nella personalizzazione del percorso riabilitativo del paziente con ictus.

Al giorno d'oggi, una delle sfide più importanti che la medicina riabilitativa deve affrontare è quella di prevedere l'esito dei processi riabilitativi: è fondamentale stimare con precisione le capacità di recupero dopo un danno cerebrale, prendendo in considerazione come obiettivi da raggiungere, non solo il recupero delle funzioni ma anche il recupero funzionale ovvero l'indipendenza dei pazienti, la qualità della vita e il funzionamento sociale. Per rispondere a questa esigenza, con il progetto REPORT, è stata indagata la relazione tra i polimorfismi di BDNF, COMT, APOE, DRD2 e DRD4, danno cerebrale ed esiti riabilitativi in soggetti con ictus, dando un importante contributo alla ricerca e proponendo un nuovo approccio alla riabilitazione neurologica: la Riabilitazione di Precisione. In particolare, ci si aspetta che il processo di recupero e la neuroplasticità sia più elevata nei pazienti con varianti alleliche favorevoli e che un' elevata riserva cognitiva svolga un ruolo protettivo contro le varianti alleliche sfavorevoli di BDNF, COMT, APOE, DRD2 e DRD4, attenuandone gli effetti di ridotta plasticità.

2.1 L'ictus

2.1.1 Definizione

Nel 1970 la World Health Organization aveva definito lo stroke come “il rapido sviluppo di segni clinici di disturbo focale (o globale) delle funzioni cerebrali della durata di almeno 24 ore o che conduce alla morte, senza altre cause apparenti rispetto a quella di origine vascolare” [1]; attualmente questa definizione non è più riconosciuta, a causa della riclassificazione dell'attacco ischemico transitorio (TIA) avvenuta nel 2002 [2], per l'evidenza dell'inadeguatezza di scegliere arbitrariamente un periodo di 24 ore per la diagnosi del TIA dal momento che all'imaging tramite risonanza magnetica a diffusione veniva riscontrato un danno ischemico in più del 50% dei casi.

Nel 2013 la American Stroke Association ha aggiornato la sua definizione di stroke includendo l'infarto silente (cerebrale, spinale e retinico) e le emorragie silenti; quindi, si definisce *stroke* un deficit neurologico dovuto a un danno ischemico acuto a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) dovuto a causa vascolare, compresi infarto cerebrale, l'emorragia cerebrale e l'emorragia subaracnoidea” [3].

2.1.2 Epidemiologia

L'ictus è la seconda causa di morte dopo la cardiopatia ischemica e la terza causa di disabilità permanente a livello mondiale. L'ictus ischemico costituisce la porzione più grande dei nuovi casi di ictus, seguito dall'emorragia intracerebrale e poi dall'emorragia subaracnoidea. A livello globale, dal 1990 al 2019 l'incidenza e il numero totale di DALY (disability adjusted-life years) sono in aumento. Vi sono tuttavia tendenze differenti a seconda del reddito del paese: vi è stata una diminuzione relativamente piccola nei paesi ad alto reddito e grandi aumenti nei paesi a basso e medio reddito. Questo aumento è condizionato non solo dalla crescita e dall'invecchiamento della popolazione globale, ma anche dal sostanziale aumento dell'esposizione a diversi importanti fattori di rischio come l'alto indice di massa corporea, gli alti livelli di glicemia, l'alta pressione arteriosa sistolica, le patologie renali, il consumo di alcol, la ridotta attività fisica, l'alta temperatura globale e l'inquinamento da particolato ambientale [4].

A livello europeo si stima che nel 2017 ci siano stati 1,12 milioni di casi incidenti, 9,53 milioni di casi prevalenti, 0,46 milioni di decessi per ictus e 7,06 milioni di DALY. Sebbene la dimensione della popolazione dovrebbe rimanere relativamente stabile si prevede che entro il 2047 ci sarà un aumento dell'incidenza del 3% e un aumento della prevalenza del 27%. Ciò è dovuto in gran parte ai cambiamenti previsti nella struttura per età della popolazione e, in particolare, all'aumento del numero di cittadini di età superiore ai 70 anni (che rappresenteranno il 23% della popolazione nel 2047 rispetto al 14% nel 2017). Al contrario, si prevede che la tendenza in diminuzione dei decessi riscontrata tra il 1990 e il 2017 continuerà fino al 2047 [5].

Anche nella realtà italiana lo stroke e le sue sequele hanno un forte impatto sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN); in particolare i tassi di incidenza annuali standardizzati per la popolazione italiana, nel 2011, variavano da 175/100.000 a 360/100.000 negli uomini e da 130/100.000 a 273/100.000 nelle donne. I tassi di mortalità a 30 giorni, senza differenziare le varie categorie di ictus, variavano dal 18% al 33%, mentre i tassi di mortalità/anno variavano dal 38% al 40%. L'entità del problema e la necessità di alleggerire il carico di questa malattia sul SSN in termini di gestione della sua fase acuta oltre che di quella cronica, spiegano la continua ricerca di strategie preventive, sia come prevenzione per la popolazione generale sia come indicazioni rivolte al singolo paziente ad alto rischio di ictus [6].

2.1.3 Eziologia ed inquadramento clinico

Gli **stroke ischemici** costituiscono circa il 75-80% di tutti gli stroke e sono fisiopatologicamente eterogenei, per cui dal punto di vista pratico è utile classificarli in sottotipi in base al meccanismo patogenetico: aterosclerosi dei grossi vasi (infarto aterotrombotico), occlusione dei piccoli vasi (i cosiddetti "infarti lacunari"), embolia cardiogena, ictus criptogenico (a causa non nota) ed altre cause infrequenti.

La possibilità di differenziare tali meccanismi dipende ovviamente dall'accuratezza delle indagini eseguite. Nonostante le moderne indagini strumentali, per il 20- 40% degli infarti cerebrali non è possibile stabilire con esattezza l'eziologia: si parla in questo caso di infarto

criptogenetico; oppure sono presenti più meccanismi (stenosi carotidea e fibrillazione atriale ad esempio), come avviene spesso nei soggetti anziani.

Dal punto di vista fisiopatologico, alla base di un ictus ischemico c'è l'occlusione acuta di un vaso cerebrale che causa la riduzione del flusso nella regione da esso vascolarizzata. L'entità dell'ipoperfusione dipende dall'anatomia vascolare del soggetto e dalla sede dell'occlusione, oltre ad essere condizionata dalla presenza di circoli collaterali che perfondono la regione interessata.

I TIA, come già anticipato, sono classicamente stati descritti come deficit neurologici improvvisi e focali, della durata di meno di 24 ore, di verosimile origine vascolare con interessamento esclusivo dell'area cerebrale irrorata da una specifica arteria. I sintomi tipici (emiparesi, ipoestesia, disartria, disfasia, diplopia, disequilibrio e cecità monoculare) sono così simili a quelli dell'ictus da renderne difficile la diagnosi differenziale, motivo per cui vengono chiamati anche "ministrokes". In passato l'unico criterio che veniva utilizzato per la diagnosi di TIA era quello temporale partendo dal presupposto che la risoluzione dei sintomi entro 24 ore fosse associata alla risoluzione completa dell'ischemia cerebrale, e che questa fosse stata abbastanza rapida da causare solo sintomi transitori e nessuna lesione cerebrale permanente. Più recentemente invece, le moderne tecniche di imaging hanno permesso di identificare danni ischemici acuti in più del 50 %, pertanto attualmente il TIA viene considerato un breve episodio di deficit neurologico causato da ischemia cerebrale, con sintomi clinici che durano in genere meno di un'ora e senza evidenza morfologica di infarto acuto. L'importanza dell'identificare correttamente i TIA deriva dal fatto che il 10-20% dei pazienti ha un ictus nei successivi 90 giorni e nel 50% di questi pazienti l'ictus si verifica nelle prime 24-48 ore.

Lo **stroke aterotrombotico** è causato dalla malattia aterosclerotica delle arterie del circolo cerebrale di grosso calibro; costituiscono il 30-50% degli stroke ischemici colpendo maggiormente le fasce d'età più avanzata, dopo la quinta decade di vita. Le placche ateromasiche si formano nei punti di diramazione e nei tratti a maggior curvatura delle arterie (in particolare a livello della biforcazione carotidea) e raramente nelle arterie cerebrali intracraniche. La placca fibrosa semplice, o "placca ateromasica", può andare incontro a una serie di modificazioni, quali calcificazione, necrosi, emorragia e ulcerazione, trasformandosi così in una "placca complicata". L'ulcerazione della placca diventa un evento estremamente critico per il rischio tromboembolico, in quanto l'attivazione in loco del sistema coagulativo favorisce sia la formazione di particelle emboliche sia la graduale trombosi del vaso. Il materiale

6

embolico ostruisce poi le arterie intracraniche (embolia arterio-arteriosa) provocando uno stroke di entità variabile, a seconda delle dimensioni dell'embolo e del vaso interessato, o un TIA qualora l'embolo si disgreghi occludendo solo temporaneamente un vaso. Nell'ambito dell'infarto aterotrombotico possiamo distinguere quindi oltre al un meccanismo embolico (l'embolia arterio-arteriosa appunto) un meccanismo emodinamico: la distinzione è possibile con le comuni metodiche di neuroimaging (TC e RM); nel caso dell'infarto embolico l'ischemia corrisponde al territorio vascolare di una determinata arteria, presentando localizzazione corticale (infarto territoriale) mentre nell'infarto emodinamico la sofferenza ischemica interessa un settore a cavallo tra due territori vascolari adiacenti (infarto giunzionale). Gli eventi fisiopatologici precedentemente descritti spiegano l'andamento temporale dell'infarto aterotrombotico, quali i TIA prodromici e la progressione discontinua del deficit neurologico; spesso, comunque, si sviluppa un singolo attacco che si definisce in poche ore. I quadri clinici differiscono se viene coinvolto il territorio carotideo o quello vertebro-basilare, ossia, rispettivamente, se viene coinvolto il circolo anteriore, che fa capo alle arterie carotidi interne (70% dell'apporto ematico cerebrale), o quello posteriore, che fa capo al sistema delle arterie vertebrali (30% dell'apporto ematico cerebrale). Tra i fattori di rischio per questo tipo di stroke possono essere citati alcuni fattori modificabili, come l'ipertensione, la dislipidemia, il diabete mellito, il fumo, oltre a quelli non modificabili (età avanzata e genere maschile).

Gli **infarti lacunari** costituiscono circa il 25% di tutti gli ictus ischemici; sono infarti di piccole dimensioni (di diametro inferiore a 15 mm), situati nel territorio di vascolarizzazione delle arterie perforanti, a livello di capsula interna, gangli della base, talamo e centro semiovale e tronco cerebrale. Le arterie perforanti sono vasi terminali privi di possibilità di compenso collaterale e presentano un diametro inferiore ai 0.5 mm; esse originano del segmento prossimale delle arterie cerebrali media (a. lenticolostriate), anteriore (arterie striatali mediali) e posteriore (a. talamiche) e vascolarizzano le strutture grigie corticali quali gangli della base, capsula interna e talamo. L'ictus lacunare è causato da un processo obliterativo (lipoalinosi, arteriolosclerosi) delle arterie perforanti di piccolo calibro, da cui la definizione di "malattia dei piccoli vasi", della quale ipertensione arteriosa e diabete costituiscono i principali fattori di rischio. Solitamente l'infarto lacunare si presenta con specifici quadri clinici: emiparesi motoria pura (capsula interna, corona radiata o tronco cerebrale), emisindrome sensitiva pura (talamo postero- laterale, centro semiovale o ponte); emisindrome sensori-motoria; emiparesi atassica; sindrome disartrica con mano impacciata.

Lo **stroke cardioembolico** costituisce tra il 6 e il 36% degli ictus ischemici. Le cardiopatie si suddividono tra quelle a basso e quelle ad alto rischio emboligeno; tra queste ultime le più frequenti sono la fibrillazione atriale, l'infarto miocardico acuto, le malattie valvolari e le anomalie del setto interatriale. Questa forma di stroke è caratterizzata dall'inizio iperacuto ("a ciel sereno"), dall'assenza di progressione di deficit e dall'insorgenza durante sforzo fisico.

Tra le cause rare di stroke ischemico, che costituiscono meno del 5% dei casi, possono essere elencate la dissecazione dei vasi epiaortici, le vasculiti (in particolare quelle delle arterie di piccolo calibro e il LES), le malattie ematologiche (sindrome degli anticorpi antifosfolipidi), le malattie metaboliche (omocistinuria, MELAS, M. di Fabry), le patologie del collagene (S. Marfan, S. Ehler-Danlos), CADASIL (Sindrome Autosomica Dominante con Episodi Ictali e Leucoencefalopatia).

Lo **stroke emorragico**, suddiviso in emorragia intraparenchimale e subaracnoidea, costituisce il 20-25% dei casi di ictus. L'emorragia cerebrale parenchimale (15% di tutti gli ictus) ha come principale fattore di rischio l'ipertensione arteriosa. In particolare, questo tipo di emorragia cerebrale è causata dalla rottura delle piccole arterie perforanti (a. lenticolostriate) che vascolarizzano le strutture profonde dell'encefalo (gangli della base e talamo); tali arterie sono soggette ad un elevato gradiente pressorio e nei soggetti ipertesi vanno incontro a fenomeni obliterativi di tipo ialinotico e indebolimento di parete con dilatazioni microaneurismatiche (microaneurismi di Charcot-Bouchard) a rischio di rottura. Le emorragie correlate a tale meccanismo si verificano tipicamente nelle regioni dei gangli della base (soprattutto a livello del putamen), della capsula interna e del talamo; per questo motivo vengono definite "a sede tipica". Altre cause di emorragia cerebrale intraparenchimale, che quindi possono causare quadro di emorragie "a sede atipica", sono: angiopatia amiloide, malformazioni vascolari cerebrali (angiomi, fistole durali), discrasie ematiche (piastrinopenia grave e deficit qualitativo e quantitativo dei fattori della coagulazione), tumori cerebrali (tipicamente il glioblastoma multiforme) e l'abuso delle sostanze vasocostrittrici (amfetamine, cocaina).

Clinicamente l'emorragia cerebrale è caratterizzata da esordio acuto, con un progressivo peggioramento nei minuti-ore successivi: nelle forme tipiche la sintomatologia è caratterizzata da emiplegia flaccida facio-brachio-crurale, seguita da afasia, emi-inattenzione, disfagia, vomito, deviazione del capo e degli occhi omolaterale rispetto all'ematoma e controlaterale rispetto all'emiplegia; nelle forme massive compaiono coma, turbe respiratorie e vascolari, fino all'exitus.

L'emorragia subaracnoidea (ESA) è caratterizzata da versamento emorragico tra i due foglietti (pia e aracnoide) della leptomeninge. Anche se costituisce solo il 5% degli ictus, è la forma a maggior gravità, anche perchè può essere complicata da vasospasmo con formazione di ematoma intracerebrale o idrocefalo; è dovuta ad aneurismi (particolarmente frequenti quelli dell'arteria comunicante anteriore), a malformazioni arterovenose e a traumi cranici.

Sommariamente si potrebbe affermare che l'area del SNC coinvolta durante un ictus è suggerita dalle caratteristiche dei sintomi. E anche se al giorno d'oggi, con le moderne tecniche di imaging come la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM), è possibile individuare con estrema precisione il territorio cerebrale interessato dalla lesione, permane la necessità di suddividere gli stroke cerebrali, e in particolare le lesioni ischemiche, basandosi sulla clinica.

Una classificazione che è spesso utilizzata per questo scopo è la Oxford Community Stroke Project Classification (OCSP), conosciuta anche come la classificazione di Oxford o di Bamford [7,8]; tale classificazione viene utilizzata per le forme ischemiche, dal momento che essa si basa sulla vascolarizzazione cerebrale, caratterizzata dal circolo anteriore e da quello posteriore tra loro collegati dal poligono del Willis. Il circolo anteriore è costituito dall'arteria carotide interna ed i suoi rami; essa, oltre a vascolarizzare l'emisfero cerebrale omolaterale, irroro anche il nervo ottico e la retina, attraverso l'arteria oftalmica. Il circolo posteriore è composto dalle due arterie vertebrali, dall'arteria basilare e dalle due cerebrali posteriori.

A partire da questa schematizzazione su base vascolare vengono identificate le sindromi cerebrali.

Lo stesso tipo di suddivisione non viene utilizzata per le forme emorragiche dal momento che esse non rispettano il decorso dei vasi cerebrali ed hanno un pattern di coinvolgimento focale meno prevedibile. Più in generale le emorragie cerebrali hanno un decorso più tumultuoso, inficiato dal fatto che le complicanze, quali l'ipertensione endocranica, l'edema cerebrale, la compressione del tessuto cerebrale circostante la lesione con conseguente ischemia secondaria o la diffusione ematica attraverso lo spazio subaracnoideo e i ventricoli cerebrali, possono condizionare la funzione cerebrale in aree distanti da quelle dell'emorragia.

La Classificazione di Bamford classifica gli ictus in base al livello lungo il poligono del Willis dove si verifica l'ostruzione, basandosi principalmente sui sintomi iniziali; suddivide le ischemie cerebrali in: "Infarto della circolazione posteriore" (POCI) quando si verifica a livello delle arterie vertebrali e arterie basilari; "Infarto lacunare" (LACI) quando si verifica a livello di

un'unica arteria perforante e profonda, interessando il talamo, la capsula interna o il tronco dell'encefalo; "Infarto della circolazione anteriore parziale" (PACI) quando si verifica a livello dell'arteria cerebrale media, dopo la sua suddivisione; "Infarto della circolazione totale anteriore" (TACI) quando si verifica a livello dell'arteria cerebrale media, prima della sua suddivisione. Queste quattro tipologie identificano l'estensione e l'area interessata, la causa di fondo e la prognosi.

Ai vari tipi di stroke correlano prognosi diverse: la mortalità acuta (a 30 giorni) dopo ictus ischemico è pari a circa il 20% mentre quella ad 1 anno ammonta al 30% circa; le emorragie (parenchimali e sub-aracnoidee) hanno tassi di mortalità precoce più alta (50 % circa ad 1 mese). Per chi sopravvive i deficit conseguenti all'ictus possono essere più o meno gravi, oltre che piuttosto eterogenei: il deficit motorio è quello più frequente e si presenta nell' 80-85% dei pazienti; seguono il deficit somatosensitivo (40-50%), quello fascico (20-25%), quello visivo (15-20%), quello attentivo (25-30%) e infine quello mnesico (15-25%). I pazienti con ictus generalmente soffrono di più di un deficit e alcune combinazioni di deficit si verificano più frequentemente di altri, formando le cosiddette "sindromi". È già stato trattato come gli esiti di una lesione ischemica dipendano dall'area di irrorazione del vaso occluso; tuttavia nella serie di eventi che seguono l'infarto esistono fattori (ad es. edema o diaschisi) che contribuiscono alla generazione di specifici quadri clinici, ma che, riducendosi in un lasso di tempo dell'ordine di settimane o mesi, causano un miglioramento della sintomatologia d'esordio. Ad esempio, una lesione sottocorticale dell'emisfero destro, al di sotto della corteccia motoria, può causare in acuto sia emiparesi a causa dei danni strutturali del tratto corticospinale, sia eminegligenza spaziale secondaria all'edema a livello della sostanza bianca perilesionale. Con la risoluzione dell'edema ci aspettiamo un recupero più rapido e più significativo del neglect, che si traduce in una diminuzione della correlazione tra deficit motori e di attenzione.

2.1.4 Fisiopatologia

L'encefalo richiede un costante apporto di glucosio e ossigeno, che viene fornito dalla circolazione ematica; nonostante l'encefalo sia responsabile solamente dell'1- 2% del peso corporeo esso riceve il 15% della gittata cardiaca ed è responsabile del 20% del consumo totale di ossigeno: si tratta infatti di un tessuto aerobico. Il flusso ematico cerebrale viene mantenuto costante anche in condizioni di ampie oscillazioni della pressione arteriosa mediante

autoregolazione delle resistenze vascolari; normalmente nell'adulto esso è di 50-55 ml/100g/min.

Durante l'ischemia cerebrale, la riduzione critica del flusso ematico cerebrale causa un apporto inadeguato di ossigeno e di glucosio, che stimola l'evoluzione dei processi fisiopatologici alla base dello stroke [6,9]:

- con un flusso ematico cerebrale di circa 14 ± 2 ml/100g/min, l'elettroencefalogramma (EEG) diventa isoelettrico e le risposte evocate diventano anormali; nell'area colpita si riscontra la presenza di tessuto funzionalmente alterato ma strutturalmente intatto, chiamato "penombra ischemica", in cui il danno è ancora reversibile;
- con un flusso ematico cerebrale ridotto a circa 6 ml/100 g/min, il danno cerebrale diventa irreversibile e si traduce in infarto cerebrale (è chiamato "nucleo ischemico").

A questo proposito, il salvataggio della penombra ischemica è l'obiettivo clinico della terapia dell'ictus in fase acuta. La fisiopatologia dello stroke ischemico è estremamente complessa e riguarda numerosi processi (deplezione energetica, esotossicità, stress ossidativo, rottura della barriera emato-encefalica, infiammazione e necrosi o apoptosi), che sono stati riassunti in una review da Guo e colleghi [10]:

- **Esotossicità:** si riferisce a una sequenza di eventi indotti da un accumulo eccessivo di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato, che comporta un aumento tossico del calcio intracellulare, il quale attiva più vie di segnalazione, conducendo a necrosi o apoptosi. Nel dettaglio, subito dopo la riduzione o la cessazione del flusso ematico cerebrale, la pompa Na/K ATPasi di membrana è inibita dalla ridotta produzione di ATP, con conseguente perdita dei gradienti ionici ed un progressivo aumento della concentrazione intracellulare di Na⁺. Tale modificazione del gradiente ionico provoca la depolarizzazione della membrana, con inversione dei trasportatori di membrana e aumento del rilascio di glutammato/Ca²⁺ nello spazio intersinaptico, che conduce a morte neuronale eccitotossica. Questo danno neuronale deriva, quindi, da un'eccessiva stimolazione dei recettori per il glutammato, i cosiddetti recettori ionotropici, che sono classificati in tre sottotipi: recettori per l'acido 1-ammino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo propionico (AMPA), recettori per il Kainato e recettori per acido N-metil-d-aspartico (NMDA). Questi recettori sono accoppiati preferenzialmente ai canali ionici per il Ca²⁺ e per il Na⁺: l'ingresso del Na⁺ nel corpo cellulare post-sinaptico e nei dendriti causa depolarizzazione e rigonfiamento acuto, mentre quello del Ca²⁺ attiva gli enzimi calcio

dipendenti (proteasi, lipasi, nucleasi) che causano la rottura delle membrane plasmatiche e delle strutture del citoscheletro con conseguente morte cellulare.

- **Stress ossidativo:** si verifica quando vi è uno squilibrio tra la produzione di radicali liberi e la capacità di scavenging endogeno degli antiossidanti cellulari. Un numero sempre maggiore di evidenze suggerisce che i radicali liberi di ossigeno (ROS) e azoto sono strettamente legati ai danni tissutali durante un ictus ischemico. I radicali liberi comprendono l'anione superossido (O_2^-), il radicale idrossile (OH^\cdot), il perossido di idrogeno (H_2O_2), l'ossido nitrico (NO) e così via. Antiossidanti come la superossido dismutasi, glutazione perossidasi e catalasi degradano l'anione superossido in H_2O_2 e il H_2O_2 in H_2O ; nonostante queste difese il cervello è estremamente vulnerabile allo stress ossidativo derivante da ischemia e riperfusione. Durante l'ischemia cerebrale questi radicali liberi possono attaccare DNA, proteine e lipidi, aumentare Ca^{2+} , interrompere l'integrità mitocondriale con rilascio del citocromo C avviando l'innescò dell'apoptosi.

- **Infiammazione:** diversi tipi di cellule contribuiscono all'infiammazione post- ischemica, tra cui cellule endoteliali, astrociti, microglia e i neuroni [13]. Una quantità crescente di Ca^{2+} , i ROS e l'ischemia stessa possono attivare astrociti e microglia per produrre citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-1 (IL-1), il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e l'interleuchina-1 β (IL-1 β), nonché fattori neuroprotettivi, come l'eritropoietina (Epo) e il TGF β -1. La maggior parte di queste citochine possono indurre la produzione di alcune molecole di adesione come le selectine (P-selectina, E-selectina), la superfamiglia delle immunoglobuline (molecola di adesione intercellulare-1, molecola di adesione endoteliale vascolare- 1) e le integrine. L'interleuchina-8 (IL-8) e le chemochine svolgono un ruolo importante nella migrazione delle cellule infiammatorie. Con l'aiuto della metalloproteinasi della matrice (MMP), la matrice extracellulare viene scomposta e le cellule infiammatorie si infiltrano nel parenchima cerebrale. Dopo 4-6 ore dall'insorgenza dell'ischemia, i leucociti circolanti raggiungono la zona di penombra ischemica. Durante un evento ischemico, il rilascio di Fattore von Willebrand (vWF) dalle cellule endoteliali può contribuire all'attivazione piastrinica e alla formazione di trombi. Oltre al suo ruolo nella coagulazione, il vWF è anche coinvolto nel reclutamento dei leucociti nel sito del danno ischemico. Le piastrine reclutano anche i leucociti nel sito della lesione interagendo con loro attraverso i recettori della superficie cellulare, come la P-selectina e il ligando CD40, promuovendo l'adesione e l'attivazione dei leucociti. Questa

interazione tra piastrine e leucociti può contribuire alla progressione della neuroinfiammazione e del danno parenchimale [11].

- **Danno della Barriera Emato-Encefalica (BEE):** La risposta neuroinfiammatoria aumenta la permeabilità della BEE nella fase acuta. Questo causa una rottura della membrana basale, che consente un afflusso di molecole più grandi, andando poi a generare l'edema vasogenico. La disfunzione della BEE è uno dei fattori limitanti per la stretta finestra temporale terapeutica della terapia trombolitica. Durante un evento ischemico, la microglia e gli astrociti si attivano e producono citochine, metalloproteinasi della matrice (MMP), chemochine e fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), consentendo l'infiltrazione di cellule immunitarie, come i neutrofili, nel tessuto cerebrale. L'afflusso di cellule immunitarie attiva ulteriormente la cascata infiammatoria, portando a una maggiore attivazione delle cellule gliali e degli astrociti e, infine, provocando la morte delle cellule neuronali. Il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) è una delle citochine chiave coinvolte nella degradazione della BEE, stimolando l'attivazione e la proliferazione degli astrociti e della microglia e regolando i fattori di apoptosi, come la cisteina [11].

- **Apoptosi:** dove l'ischemia è incompleta e quindi permette più a lungo la sopravvivenza cellulare, cioè nella zona di penombra che circonda il core ischemico, possono entrare in azione meccanismi biochimici che regolano la morte cellulare, generando il processo chiamato, appunto, apoptosi, in cui la morte cellulare è caratterizzata da una relativa conservazione dell'integrità di membrana e dalla comparsa di fagocitosi senza infiammazione con danni minimi alle cellule vicine. Questi meccanismi includono principalmente le caspasi.

Per quanto riguarda lo stroke emorragico è noto che dopo l'emorragia cerebrale può verificarsi un tipo di infiammazione sterile, simile a quella osservata dopo l'ictus ischemico. Questa infiammazione è innescata da molecole rilasciate da cellule danneggiate o morte, come i DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) e la proteina HMGB1 High Mobility Group Box1).

Inoltre, l'emoglobina, l'eme e il ferro rilasciati dopo la lisi dei globuli rossi possono anche aggravare il danno infiammatorio, favorendo la produzione di ROS.

Nell'emorragia subaracnoidea la microglia/macrofagi sono le prime cellule del sistema immunitario innato ad attivarsi, legandosi ai DAMP attraverso i recettori toll-like (TLR), che si trovano sulla superficie della loro membrana. La funzione chiave dei DAMP è quella di innescare la risposta infiammatoria comunicando con la microglia/macrofagi che c'è un danno

cellulare. Una volta attivata, la microglia fagocita le cellule danneggiate, i detriti tissutali e l'ematoma. Questo aiuta a eliminare i tessuti danneggiati e a promuovere la guarigione. Tuttavia, se la microglia diventa iperattivata, può rilasciare mediatori pro-infiammatori che esacerbano il danno cerebrale [11].

2.1.5 Neuroplasticità

La neuroplasticità è la capacità del SNC dell'adulto di modificare la propria organizzazione, sia strutturalmente che funzionalmente, per adattarla alle pressioni ambientali, ai cambiamenti fisiologici e alle esperienze, ovvero, la capacità intrinseca del cervello umano di modificare la propria espressione genica per rispondere agli input provenienti dall'ambiente esterno, così come da quello interno [12]. Sono possibili cambiamenti dinamici delle connessioni neurali attraverso network diffusi, modifiche nei collegamenti cortico- corticali e cortico-sottocorticali task-correlati e variazioni a livello della mappatura neurale. La neuroplasticità è quindi il meccanismo che sta alla base sia dell'apprendimento nell'organo sano, sia del recupero in quello leso [13].

La plasticità non è, dunque, uno stato occasionale del SNC: è la sua normale condizione per tutta la durata della vita. Questo concetto, facilmente accettato al giorno d'oggi, è stato ipotizzato a partire dagli studi di Donald Hebb, risalenti agli anni '40 del secolo scorso, nei quali si osservava che in seguito a ictus le aree sane del parenchima cerebrale modificavano la propria funzione in modo tale da poter vicariare l'area lesa così da costituire un substrato per il recupero [14]. Si trattava di una tesi piuttosto rivoluzionaria, poichè il cervello dell'essere umano adulto per lungo tempo è stato considerato un organo estremamente stabile. Negli anni successivi si sono susseguiti studi che hanno portato alla scoperta di meccanismi fondamentali (già negli anni '80 Kandel aveva dimostrato che gli elementi strutturali del SNC sono in grado di percepire, adattarsi e rispondere a molti diversi stimoli sia fisiologici che patologici [15]), come appunto la plasticità neurale, la scoperta delle cellule staminali endogene cerebrali e i meccanismi di apprendimento dell'adulto [13].

Le connessioni che si sviluppano durante l'età evolutiva vengono mantenute attivamente durante l'età adulta; in altre parole, i network cerebrali si sviluppano a partire da un input sensoriale persistente; se questo input cessa il cervello risponde a questa modifica regolando le reti neurali su larga scala. Questo è il tipo di "*plasticità adattativa*", cioè che contribuisce al

recupero motorio dopo lesione cerebrale, favorendo l'acquisizione di nuove competenze e compensando la perdita di funzione [16].

I cambiamenti adattativi sono stati collegati al fenomeno del rafforzamento attività-dipendente della trasmissione sinaptica, chiamato potenziamento a lungo termine (Long-Term Potentiation, LTP) [15, 16]. Invece per "*plasticità maladattiva*" si intende un processo che conduce a un peggioramento dell'outcome; in questo caso si ha clinicamente riduzione della capacità comportamentale e può portare la riduzione della forza delle sinapsi, in un fenomeno chiamato depressione a lungo termine (Long-Term Depression, LTD). È questo tipo di plasticità che contribuisce alla patogenesi del dolore da arto fantasma [17] e della distonia [18]. Inoltre, diversi studi hanno riportato che la plasticità maladattiva riduce la funzione motoria e limita il recupero motorio dopo lo stroke [19].

La riorganizzazione cerebrale si basa su aree strutturalmente adiacenti o funzionalmente connesse [20]. Input sensitivi, esperienze e apprendimento possono modificare le aree rappresentative corticali [21]; d'altra parte un danno ai network cerebrali porta a disfunzione comportamentale o perdita di funzione: quindi anche il danno conduce a modifiche della connettività neurale per tentare di adattare il sistema in modo che possa rispondere all'informazione sensoriale. Essa può essere processata da strutture topograficamente adiacenti, funzionalmente connesse o anche dall'area omologa controlaterale [22].

Quindi plasticità adattativa e maladattiva si differenziano per il diverso outcome finale, ma i meccanismi neurobiologici che hanno alla base sono gli stessi [23]. Esse sono il risultato di processi neurobiologici, che differiscono nella loro scala di influenza.

Durante e dopo l'ictus le funzioni neurologiche associate all'area infartuata vengono perse. Come abbiamo visto, tuttavia, la perdita di funzionalità durante l'ictus non è causata solo dalla morte cellulare nella regione infartuata, ma anche dalla disfunzione cellulare nelle aree perilesionali (la penombra ischemica e le aree ad essa circostanti non ischemiche, ma sottoposte a fibrosi e deformazione dei tessuti) e anche in aree cui viene meno la connettività funzionale con l'area lesa. Si tratta di un processo estremamente complesso, la conoscenza del quale si è sviluppata soprattutto a partire dal modello animale; è un obiettivo fondamentale delle moderne neuroscienze approfondire i meccanismi alla base della plasticità, sia quella adattativa sia quella maladattiva.

Il grado di danno alle strutture sinaptiche neuronali dopo ischemia cerebrale è correlato alla durata e al grado di infarto. L'ischemia cerebrale grave porta a danni neuronali irreversibili e

necrosi, mentre l'ischemia cerebrale transitoria da lieve a moderata è principalmente degenerazione neuronale reversibile. I cambiamenti nell'ultrastruttura sinaptica si verificano in modo diverso a seconda del grado di ischemia cerebrale. Nell'ischemia cerebrale transitoria, solo poche spine dendritiche vengono perse e possono essere recuperate dopo aver migliorato i fattori ischemici avversi. Al contrario, l'ischemia acuta grave e l'ipossia possono portare all'ablazione assonale e dendritica, a una forte riduzione del numero di sinapsi e a un allargamento delle lacune sinaptiche in un breve periodo.

La densità post-sinaptica (PSD) è un complesso di molecole di supersegnalazione della membrana post-eccitatoria, essenziale per le sinapsi per svolgere le loro funzioni di trasmissione. È ampiamente accettato che le PSD siano situate sulla membrana postsinaptica delle spine dendritiche in tutte le sinapsi chimiche all'interno del sistema nervoso centrale. Le caratteristiche morfologiche come l'area, le dimensioni, lo spessore, la curvatura, la lunghezza e la dimensione delle densità variano tra le connessioni sinaptiche in diversi percorsi neurali, neuroni e regioni cerebrali. In genere, una mancanza di densità al centro di una sinapsi assomiglia al diametro di un foro. Si ritiene che lo stato della densità sinaptica indichi un cambiamento nello stato funzionale della sinapsi o addirittura un aumento o una diminuzione del numero di sinapsi. PSD-95 è la proteina dell'impalcatura più abbondante e vitale e un membro della famiglia delle chinasi correlate al guanilato, che si trova principalmente nelle sinapsi glutammatergiche eccitatorie mature. La sinaptofisina (SYP, nota anche come p38) è una proteina legante il calcio strettamente correlata alla struttura e alla funzione delle sinapsi, che viene trasportata all'estremità dell'assone dopo essere stato sintetizzato nel corpo cellulare del neurone e viene distribuita esplicitamente nella membrana della vescicola presinaptica. Syp è una proteina di membrana strettamente correlata alla struttura e alla funzione delle sinapsi e la sua quantità e densità di distribuzione possono riflettere indirettamente la densità delle sinapsi. La sua espressione aumenta significativamente durante la ricostruzione sinaptica, quindi viene spesso utilizzato come marcatore molecolare per evidenziare la ricostruzione sinaptica. È stato dimostrato che l'espressione di Syp è diminuita nelle prime fasi dell'ischemia cerebrale, dopo di che la sua espressione è gradualmente aumentata e poi diminuita a livelli normali. Il danno cerebrale ischemico stimola l'espressione di Syp corticale intorno al fuoco ischemico, che promuove la gemmazione degli assoni neurali e la formazione di nuove sinapsi, con conseguenti corrispondenti cambiamenti morfologici nell'ultrastruttura del tessuto

neurale. Questo cambiamento morfologico serve come base funzionale per promuovere il recupero della disfunzione neurologica dopo l'ischemia cerebrale [24].

Anche nello stroke emorragico si riscontra un graduale aumento dei marcatori sinaptici che coinvolgono la sinaptofisina a livello della corteccia sensorimotoria durante la fase iniziale di recupero con raggiungimento del picco 14 giorni dopo l'ictus [25].

Per la neuroplasticità e la neuroprotezione durante il recupero funzionale dopo l'ictus la regolazione epigenetica è associata all'espressione genica. L'epigenetica è un meccanismo regolatore dell'espressione genica che non altera le sequenze di DNA ed è regolato da modificazioni istoniche e metilazione del DNA. Le acetiltransferasi istoniche (HAT) acetilano gli istoni e promuovono la trascrizione del DNA. Al contrario, le istone deacetilasi (HDAC) deacetilano gli istoni e riducono la trascrizione del DNA. In particolare, l'acetilazione degli istoni H3 e H4 è essenziale per l'attivazione trascrizionale perché generalmente migliora l'espressione genica. È stato riconosciuto che l'acetilazione degli istoni è generalmente ridotta nel cervello dopo l'ictus ischemico. Non sorprende, dunque, che la regolazione epigenetica possa supportare il potenziamento transitorio adattativo dei geni che favoriscono la neuroplasticità e neuroprotezione, inclusi i fattori di crescita e neurotrofici dopo l'ictus [26].

2.2 Biomarkers genetici

Alcuni fattori neurotrofici hanno generato un forte interesse nell'ambito della ricerca sull'identificazione di biomarker genetici predittivi per il recupero dell'ictus.

È stato dimostrato che alcuni polimorfismi influenzano la neuroplasticità, l'apprendimento e il recupero dopo un insulto neurologico: tra i polimorfismi genetici che possono influire sulla neuroplasticità sono inclusi quelli del BDNF, della dopamina e dell'apolipoproteina E [27]. La variazione genetica si riferisce alla presenza di differenze nella sequenza del DNA tra i membri di una data popolazione. Solitamente in medicina ci si confronta con la "mutazione genetica", una variazione relativamente rara nel DNA che si traduce in significativi cambiamenti funzionali ed è spesso causa di malattie (ad esempio la malattia di Huntington). Al contrario, i polimorfismi genetici sono variazioni relativamente frequenti nel DNA tra individui all'interno di una popolazione (> 1%) che non sono direttamente responsabili della malattia ma che

possono avere un impatto sui sistemi sottostanti, specialmente quando interagiscono con alcune altre varianti genetiche o condizioni ambientali.

2.2.1 Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Il Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) è una proteina appartenente alla famiglia dei fattori neurotrofici, ed è stato oggetto di numerosi studi a causa del suo ruolo cruciale nel sistema nervoso centrale (SNC). In particolare, il BDNF esercita diverse funzioni fondamentali nello sviluppo e nel mantenimento della funzione neuronale, contribuendo alla crescita, alla protezione e alla rigenerazione dei neuroni. Inoltre, è implicato nei meccanismi di plasticità sinaptica, un processo chiave per l'adattamento e l'apprendimento cerebrale. Tra le sue funzioni più note, il BDNF regola il potenziamento a lungo termine (LTP) delle sinapsi eccitatorie, in particolare nell'ippocampo e in altre aree cerebrali, risultando quindi essenziale per l'apprendimento e la memoria. Il recettore specifico del BDNF, il TrkB (receptor tyrosine kinase B), media la trasmissione del segnale a livello presinaptico e postsinaptico, inducendo LTP e la sintesi proteica locale. La sintesi proteica rappresenta un processo fondamentale per il corretto sviluppo e la funzionalità neuronale, soprattutto nei compartimenti distali del neurone, come i dendriti e gli assoni. In queste regioni, la sintesi locale di proteine è determinante per la guida degli assoni e per la sinaptogenesi. La compromissione di questi meccanismi a livello distale può avere conseguenze devastanti sullo sviluppo neuronale, contribuendo alla genesi di numerosi disturbi neurologici e cognitivi. Una delle variazioni genetiche più studiate nel contesto del BDNF è il polimorfismo Val66Met (rs6265), che implica la sostituzione di una valina con una metionina al codone 66. Questo polimorfismo è noto per influenzare la secrezione di BDNF in risposta all'attività fisica, riducendo la neuroplasticità indotta dal BDNF e limitando le capacità di recupero da danni neurologici. [28, 29, 30]. Una metanalisi condotta da Liu et al. nel 2021 [28] ha evidenziato che i portatori del polimorfismo Val66Met presentano un recupero globale post-ictus significativamente inferiore rispetto ai soggetti privi di questa mutazione. Altre analisi, come quella di Subramanian et al. [31], hanno mostrato che i portatori di Val66Met o Met66Met sono svantaggiati anche nel recupero motorio, in particolare nell'arto superiore. Inoltre, uno studio di Lee et al. [32] ha suggerito che i soggetti con il polimorfismo Val66Met mostrano una forma di afasia più grave all'insorgenza dell'ictus e una ridotta capacità di recupero del linguaggio nel lungo periodo. Il meccanismo

fisiopatologico generalmente accettato è che il polimorfismo Val66Met comprometta il traffico intracellulare del BDNF, limitando la sua capacità di esercitare effetti neurotrofici e plastici nel cervello. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono una visione alternativa. In particolare, Di Pino et al. [33] hanno proposto che i portatori di Met differiscono nel modo in cui recuperano: i portatori di ValVal tenderebbero a fare maggiore affidamento sui processi di plasticità intracorticale, mentre i portatori di Met potrebbero fare ricorso alla plasticità sottocorticale. Inoltre, i portatori di Met mostrerebbero un miglioramento strutturale e funzionale dello striato, suggerendo che esistano differenti meccanismi neuroplastici a seconda del tipo di polimorfismo. Questi risultati, pur essendo promettenti, richiedono ulteriori approfondimenti in studi clinici per chiarire meglio i meccanismi molecolari alla base di questa variabilità nel recupero post-ictus. Inoltre, dato il ruolo cruciale del BDNF nel recupero neurologico, alcuni fattori ambientali e comportamentali, come l'esercizio fisico, possono modulare gli effetti del polimorfismo Val66Met. Studi recenti hanno infatti dimostrato che l'esercizio fisico può incrementare la secrezione di BDNF attraverso meccanismi dipendenti dall'attività fisica, favorendo la riabilitazione motoria e il recupero funzionale. Tuttavia, questo effetto benefico sembra essere attenuato nei portatori di Met, suggerendo che la risposta al trattamento riabilitativo possa variare a seconda del profilo genetico del paziente. In conclusione, il BDNF e il suo polimorfismo Val66Met rappresentano elementi chiave nella comprensione dei processi di plasticità cerebrale e di recupero post-ictus.

2.2.2 Apolipoproteina E (ApoE)

L'Apolipoproteina E (ApoE) è una lipoproteina abbondantemente espressa nel cervello, che gioca un ruolo chiave nel trasporto dei lipidi e nella riparazione dei danni cerebrali. In particolare, l'allele $\epsilon 4$ dell'ApoE è stato associato a compromissione dei processi di riparazione neurale e a una ridotta perfusione microvascolare, specialmente durante episodi di ipoperfusione cerebrale. Questo allele è stato implicato anche in esiti sfavorevoli in diverse patologie neurologiche, come l'ictus emorragico e la lesione cerebrale traumatica. Tuttavia, gli studi condotti su pazienti con ictus ischemico non hanno finora trovato un'associazione diretta tra la presenza dell'allele ApoE $\epsilon 4$ e il recupero spontaneo post-ictus [34,35,36]. Un aspetto interessante della ricerca sul polimorfismo ApoE $\epsilon 4$ è che, in media, i pazienti con questo polimorfismo tendono a manifestare l'ictus circa 4,6 anni prima rispetto ai soggetti privi di

questa variante. Tale associazione, sebbene ancora non completamente compresa, potrebbe essere simile agli effetti osservati nell'ambito della malattia di Alzheimer, dove la presenza di un singolo allele ApoE $\epsilon 4$ è correlata con un'insorgenza della demenza in media 3,1 - 8,8 anni più precoce rispetto ai portatori di altri alleli. Una metanalisi condotta da Nie et al. [37], che ha analizzato 15 studi, ha rivelato che le varianti $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ sono fattori di rischio per lo sviluppo di emorragia cerebrale intracerebrale (ICH), ma solo nella popolazione caucasica e non in quella asiatica. Questo risultato evidenzia come il ruolo di questi polimorfismi possa variare in base a fattori etnici, indicando la necessità di una personalizzazione degli approcci terapeutici e di riabilitazione. Nel 2021, Pan et al. [38] hanno condotto un'altra metanalisi per esaminare l'influenza del polimorfismo $\epsilon 4$ sugli esiti funzionali post-ictus. Questo studio ha concluso che, mentre il polimorfismo non sembra influenzare significativamente l'outcome nei pazienti con ictus ischemico o emorragia subaracnoidea, esso risulta associato a un esito peggiore nei pazienti con emorragia intracerebrale, ma solamente nella popolazione caucasica. Questi risultati suggeriscono che, sebbene il polimorfismo ApoE $\epsilon 4$ possa giocare un ruolo cruciale nel determinare la gravità degli esiti post-ictus, l'effetto dipenda fortemente da fattori genetici e demografici, come l'etnia.

2.2.3 Polimorfismi della dopamina e dei suoi recettori

La dopamina è un neurotrasmettitore che svolge ruoli essenziali in diverse funzioni cerebrali come l'aspetto motorio, la ricompensa, l'apprendimento e la neuroplasticità. I polimorfismi dei recettori della dopamina (DR) e dei geni che codificano per gli enzimi che degradano la dopamina causano differenze individuali nell'apprendimento e nell'attivazione prefrontale e striatale associata alla flessibilità cognitiva e alla memoria di lavoro. Se i polimorfismi causano una ridotta o alterata trasmissione della dopamina l'apprendimento, la funzione motoria e quella cognitiva si deteriorano. Al contrario, se la trasmissione della dopamina viene mantenuta stabile gli apprendimenti della capacità motoria dovrebbero migliorare. [39]. Il trial DARS del 2019 ha provato a verificare questo somministrando ai pazienti cocalredopa prima del trattamento fisioterapico, tuttavia l'outcome di miglioramento del cammino dopo 8 settimane di trattamento non è stato raggiunto. Tuttavia, lo studio presentava alcune limitazioni

metodologiche, fra cui il fatto i pazienti venissero selezionati senza l'uso di biomarcatori genetici o radiologici. [40]

2.2.4 DRD2

Il gene DRD2 codifica per il recettore D2 della dopamina. Il polimorfismo DRD2/ANKK1-TaqIA (rs1800497) modula la densità dei recettori D2. I portatori dell'allele A1 mostrano una riduzione della densità dei recettori D2 fino al 30% rispetto ai portatori omozigoti dell'allele A2. Questa riduzione è particolarmente evidente nelle parti ventrali del caudato e del putamen. I recettori D2 sono coinvolti nell'apprendimento, sia nella selezione delle azioni che nell'inibizione delle stesse. Poiché i recettori D2 della dopamina possono essere implicati nella depressione a lungo termine nei neuroni striatopallidi della "via indiretta", si ipotizza che possano giocare un ruolo critico nell'inibire piani d'azione preparati o in corso. I cali di dopamina, infatti, potrebbero attivarsi in risposta a errori di previsione negativa causati dall'omissione di un risultato atteso, provocando il rilascio dei neuroni striatopallidi dall'inibizione tonica esercitata dai recettori D2. Questa plasticità mediata dai recettori D2 potrebbe rafforzare la via indiretta, impedendo l'esecuzione di piani motori errati. Il polimorfismo nel gene DRD2 potrebbe dunque ridurre la capacità di disimparare o sopprimere la tendenza a eseguire risposte errate, basate su mappature stimolo-risposta inappropriate. [41]. Inoltre, una metanalisi condotta nel 2023 da Zhang et al. [42] ha valutato la possibile correlazione tra le varianti del gene DRD2 e il rischio di sviluppare PTSD o depressione maggiore: dei sette studi presi in esame, è emerso che la variante rs1800497 (TaqIA) è associata in modo statisticamente significativo allo sviluppo del PTSD, in particolare nelle popolazioni asiatica e caucasica. Per quanto riguarda l'associazione dei polimorfismi del gene con le funzioni cognitive i risultati sono contrastanti. Alcuni studi hanno riscontrato una riduzione significativa delle performance visuo-spaziali in bambini sani portatori dell'allele A1 rispetto ai non portatori dell'allele A1. Un'altra ricerca ha riportato una correlazione tra la presenza dell'allele A1 del polimorfismo DRD2/ANKK1-TaqIA e un maggiore quoziente intellettivo, ma con un effetto contrario. Per quanto riguarda le funzioni frontali, alcuni studi su campioni di adulti sani hanno mostrato che i portatori dell'allele A1 (che presentano una densità inferiore di recettori D2) hanno una maggiore flessibilità comportamentale rispetto ai non portatori dell'allele A1. Altri autori, però, hanno riportato che i portatori dell'allele A1

incontrano difficoltà nell'apprendere dai feedback negativi durante compiti di apprendimento con rinforzo e sono meno efficienti nell'apprendere a evitare azioni che comportano conseguenze negative. Tuttavia, alcuni studi non hanno trovato alcuna associazione tra le funzioni frontali e il polimorfismo DRD2/ANKK1-TaqIA [43].

2.2.5 DRD4

Il gene del recettore della dopamina umano D4 (DRD4), situato vicino al telomero del cromosoma 11p, è caratterizzato da un elevato polimorfismo, principalmente dovuto alla lunghezza di una ripetizione tandem di 48 coppie di basi (VNTR) nell'esone 3, che codifica per il terzo loop citoplasmatico del recettore. Sono stati identificati alleli con un numero di ripetizioni che varia da 2 a 11, ma le tre varianti principali (4R, 2R, e 7R) spiegano oltre il 90% della variabilità osservata nella popolazione. Le variazioni alleliche influenzano la struttura dell'ansa intracellulare, alterando la trasduzione del segnale neuronale, mentre i profili di legame della dopamina a livello recettoriale risultano simili tra le diverse varianti. Le varianti 2R e 7R sono associate a una ridotta risposta del secondo messaggero; rispetto alla variante wild-type 4R/4R, la capacità della dopamina di inibire la produzione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) è ridotta del 30-40% nelle varianti 2R e del 70-80% nelle varianti 7R [44]. L'espressione del gene DRD4 nel cervello mostra una distribuzione variabile, con densità recettoriali più elevate nelle regioni anteriori del prosencefalo limbico e corticale. Questa distribuzione si riflette nella modulazione delle funzioni cognitive e comportamentali, influenzando la regolazione esecutiva e il comportamento [45]. Tuttavia, la relazione tra DRD4 e le funzioni cognitive è stata oggetto di risultati contrastanti in studi recenti. [43]. Inoltre, il genotipo DRD4 sembra modulare la risposta ai fattori di stress durante l'infanzia, come la depressione dei genitori o la discordia coniugale pertanto le varianti di DRD4 sono considerate un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie psichiatriche [45]. Ad oggi, non esiste alcuna revisione specifica sulla relazione tra il gene DRD4 il suo polimorfismo e il recupero post-ictus, né da un punto di vista cognitivo né da un punto di vista motorio.

2.2.6 COMT

La COMT è un enzima che degrada le catecolamine come la dopamina e si trova prevalentemente nella corteccia prefrontale. Poiché regola la biodisponibilità di dopamina, si ipotizza che svolga un ruolo importante nelle funzioni cognitive che sembrano basarsi sul livello prefrontale della dopamina, come la memoria di lavoro. Possiede un polimorfismo SNP per sostituzione di una o due valine con una o due metionine, questo conferisce una ridotta capacità di degradare la dopamina traducendosi in un aumento della quantità di dopamina a livello prefrontale che è stato correlato alla memoria di lavoro. Data la possibile relazione tra COMT e memoria di lavoro, alcuni hanno sostenuto che i portatori dell'allele Met dovrebbero possedere capacità di apprendimento migliorata, tuttavia, alcuni studi hanno riportato un vantaggio in termini di prestazioni per i portatori dell'allele Val. [41]

L'allele Val della *COMT* è associato a un livello di dopamina più basso nella corteccia prefrontale e, quindi, a una maggiore attivazione della dopamina fasica nello striato, che è fortemente associata all'apprendimento attraverso l'anticipazione dell'errore. È stato dunque ipotizzato che l'allele *COMT* Val influenzi la capacità di adattarsi prontamente ai cambiamenti ambientali e di eseguire compiti più velocemente con maggiore flessibilità, portando a una migliore capacità di apprendimento motorio e al recupero motorio dopo l'ictus. Alla luce di tali considerazioni l'allele Met di *COMT* dovrebbe essere legato a scarso esito motorio e funzionale. [39]. Subramanian et al. [31] hanno condotto una review per valutare se la presenza del polimorfismo Met influenzasse il recupero motorio dell'arto superiore osservando che chi non possedeva il polimorfismo aveva avuto un recupero motorio migliore non solo dell'arto superiore ma aveva anche ottenuto un punteggio superiore alla FIM (Functional independence measure) e che l'effetto perdurava anche distanza di 3 e a 6 mesi dall'evento.

2.3 Riabilitazione di precisione

Nell'era della medicina di precisione, gli approcci terapeutici devono tenere conto della variabilità individuale con l'obiettivo primario di fornire un trattamento personalizzato che tenga conto delle variazioni individuali al fine di fornire il giusto trattamento al paziente giusto, alla giusta dose, al momento giusto, per i giusti risultati.

Negli ultimi anni, le evidenze neurofisiologiche stanno fornendo gli strumenti per una riabilitazione sempre più orientata alla precisione. La conoscenza di straordinari meccanismi

neurofisiologici, come i neuroni specchio, ci ha permesso di modificare i percorsi riabilitativi in percorsi di apprendimento attivo (ad esempio, il trattamento dell'action observation) [46], come strategie per promuovere il recupero correlato alla plasticità anche in malattie neurologiche complesse come le malattie neurodegenerative progressive. Tuttavia, la necessità di sviluppare interventi che possano interfacciarsi in modo specifico su genotipo e fenotipo e la ricerca di biomarcatori in grado di catturare gli effetti del trattamento riabilitativo neurologico sono attualmente temi caldi nel campo della riabilitazione neurologica.

Gli studi di genotipizzazione iniziano ad aiutarci a identificare quali pazienti possono rispondere in modo più o meno efficiente ai processi di apprendimento motorio o di riapprendimento. È noto che le variazioni genetiche per il BDNF, il sistema dopaminergico e l'apolipoproteina E sono associate a differenze significative nell'apprendimento motorio, nella plasticità cerebrale e, di conseguenza, nei processi di recupero motorio. Gli studi di fenotipizzazione ci insegnano che un'attenta selezione dei pazienti, un'attenta selezione dei profili funzionali, l'identificazione di sottogruppi di popolazione con determinate caratteristiche e l'identificazione di specifici schemi di movimento possono migliorare un trattamento di riabilitazione neurologica tradizionale o un trattamento riabilitativo intelligente basato sulla tecnologia.

Ovviamente, in una prospettiva di riabilitazione di precisione, è necessario identificare i biomarcatori, definiti come misure precise e quantificabili, che riflettono l'attività di un processo patologico che cambia con il variare degli esiti clinici e neuroriabilitativi. I recenti progressi nelle tecnologie di imaging umano, tra cui la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e strutturale del cervello combinata con tecniche di apprendimento automatico e risonanza magnetica muscolare, ci stanno avvicinando all'obiettivo di sviluppare biomarcatori basati sull'imaging delle funzioni neurali e muscolari. Queste misure sono particolarmente promettenti come biomarcatori per la riabilitazione, nonché come misure neurofisiologiche e cognitive.

Alla luce di quanto sopra, la riabilitazione di precisione può e deve muoversi parallelamente alla neurologia di precisione in quanto fornisce gli strumenti per entrare nel paradigma della medicina di precisione. Si tratta di un passo cruciale per garantire l'implementazione della riabilitazione di precisione in un panorama medico che si sta evolvendo e che va di pari passo con lo sviluppo di strumenti innovativi in ambito "omico" e con le nuove possibilità offerte da altre moderne tecnologie (Big Data, Intelligenza Artificiale, robotica, biosensori e Internet of
24

Things) per generare dati. Applicando questi approcci di medicina di precisione, la riabilitazione di persone con patologie neurologiche, nel terzo millennio, diventerà sempre più una scienza di precisione in grado di migliorare significativamente la qualità della vita correlata alla salute di una persona. [47]

3 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio osservazionale prospettico REPORT è quello di fornire evidenze sul ruolo che hanno alcune varianti genetiche nel determinare la plasticità cerebrale e il recupero funzionale dopo un danno cerebrale acquisito. In particolare, si andrà a valutare la relazione tra varianti alleliche dei geni BDNF, APOE, DRD2, DRD4 e COMT sul recupero funzionale globale, sul recupero motorio e sul recupero cognitivo e se la riserva cognitiva svolga un effetto compensatorio rispetto alla presenza dei polimorfismi che dovrebbero ridurre l'attività dei geni. Nel complesso, i risultati evidenzieranno come la Riabilitazione di Precisione possa essere un potente mezzo per massimizzare i benefici di un progetto riabilitativo, spostando il focus riabilitativo sull'individuo e sulla descrizione delle sue caratteristiche innate e non innate. In questo primo lavoro ci siamo concentrati in particolare sull'analisi del gene DRD4 e dei suoi polimorfismi rispetto al recupero globale, al recupero motorio dell'arto superiore ed inferiore, alla suscettibilità di sviluppare la depressione post-ictus e in relazione ai disturbi delle funzioni attentive ed esecutive nella popolazione affetta da ictus.

4 MATERIALI E METODI

Nello studio REPORT, finanziato dalla regione Toscana, sono stati inclusi adulti di entrambi i sessi, ricoverati presso l'UOC Recupero e Rieducazione Funzionale Azienda USL Toscana Sud Est - Area Grossetana Sede Operativa c/o Ospedale Misericordia e Clinica di Riabilitazione Toscana S.p.a. c/o Ospedale S. Maria alla Gruccia Montevarchi (AR) con diagnosi clinica ed evidenza radiologica (TC o RM) di ictus ischemico. Lo studio è stato approvato dal CE Regionale per la sperimentazione clinica della regione Toscana in data 20/07/2020 con numero 2020/000168

4.1 Criteri di inclusione

Sono stati identificati i seguenti criteri di inclusione:

- Età \geq 18 anni;
- Diagnosi: ictus cerebrale acuto (3 ÷ 90 giorni dall'esordio);
- LCF > 4;
- NIHSS > 0;
- Firma del consenso informato;

Sono stati esclusi:

- Pazienti con precedenti disturbi psichiatrici;
- Pazienti con precedenti disturbi neurologici (ad es. ictus, demenza, ecc.);

4.2 Valutazioni cliniche

Al momento del ricovero tutti i pazienti sono stati:

1. Intervistati (anamnesi remota e recente)
2. Valutati per i parametri clinici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca)
3. E' stato effettuato un esame del sangue per valutare i valori ematici come ematocrito, elettroliti, glicemia, trigliceridi, parametri tiroidei
4. Per ogni paziente è stato effettuato un esame neurologico
5. Ad ogni paziente è stato chiesto di firmare il consenso informato.
6. Ogni paziente è stato sottoposto il questionario per la riserva cognitiva CRIq

4.3 CRIq (Questionario di riserva cognitiva del cervello):

Di ogni paziente è stata raccolta e indagato il livello di riserva cognitiva per valutare se questa svolgesse un ruolo protettivo sulle varianti sfavorevoli.

Il CRIq è una scala che include alcuni dati demografici (data e luogo di nascita, sesso, luogo di residenza, nazionalità, stato civile) e 20 voci raggruppate in tre sezioni, istruzione, attività lavorativa e tempo libero, ognuna delle quali restituisce un punteggio parziale. [48]

CRI-Education: anni di istruzione più eventuali corsi di formazione (della durata di almeno sei mesi); Il punteggio grezzo di questa sezione è la somma di questi due valori.

CRI-Attività lavorativa: professioni dell'età adulta. Sono disponibili cinque diversi livelli di attività lavorativa, che si occupano del grado di coinvolgimento intellettuale e di responsabilità personale: lavoro non qualificato, manuale (es. agricoltore, autista, operatore di call center); lavoro manuale qualificato (ad esempio, artigiano, commesso, parrucchiere); lavoro qualificato non manuale o tecnico (ad esempio, commerciante, insegnante di scuola materna, agente immobiliare); professione professionale (ad esempio, avvocato, psicologo, medico); Occupazione altamente intellettuale (ad esempio, professore universitario, giudice, top manager). L'attività lavorativa è stata registrata come il numero di anni trascorsi in ciascuna professione nel corso della vita. Il punteggio grezzo di questa sezione è il risultato di anni di attività lavorativa moltiplicati per il livello cognitivo del lavoro (da uno a cinque), come descritto sopra.

CRI-Tempo libero: occupazioni cognitivamente stimolanti svolte durante il tempo libero (fuori dall'orario di lavoro o dall'orario scolastico). Sedici articoli erano relativi a varie attività intellettuali (ad esempio, leggere giornali o libri, suonare musica), attività sociali (partecipazione ad attività di beneficenza, andare a un museo, viaggiare) e attività fisiche (sport, danza). Sono stati registrati la frequenza (cioè mai/raro, spesso/sempr) e il numero di anni (per quanto tempo ciascuna attività era stata svolta). Il punteggio grezzo di questa sezione era il numero totale di anni di attività per i quali la frequenza era spesso/sempr. L'intervallo della scala è suddiviso in cinque diverse categorie a seconda del punteggio:

1. Riserva bassa: inferiore a 70
2. Riserva medio-bassa: da 70 a 84
3. Riserva media: da 85 a 114
4. Riserva medio-alta: da 115 a 130
5. Alta riserva: oltre 130

4.4 Valutazioni radiologiche

4.4.1 Risonanza magnetica per immagini (MRI):

La risonanza magnetica è una tecnologia di imaging non invasiva che produce immagini anatomiche tridimensionali dettagliate senza l'uso di radiazioni dannose. Si basa su una sofisticata tecnologia che eccita e rileva il cambiamento nella direzione dell'asse di rotazione dei protoni che si trovano nell'acqua che compone i tessuti biologici. Impiega potenti magneti che producono un forte campo magnetico che costringe i protoni nel corpo ad allinearsi secondo la direzione di quel campo, quando poi una corrente a radiofrequenza viene pulsata attraverso il paziente, i protoni vengono stimolati e ruotano fuori equilibrio, contro l'attrazione del campo magnetico. Quando il campo a radiofrequenza è disattivato, i sensori MRI sono in grado di rilevare l'energia rilasciata quando i protoni si riallineano con il campo magnetico. Il tempo necessario ai protoni per riallinearsi con il campo magnetico, così come la quantità di energia rilasciata, cambia a seconda dell'ambiente e della natura chimica delle molecole. I medici radiologi sono in grado di distinguere tra i vari tipi di tessuti in base a queste proprietà magnetiche.

In questo studio verrà somministrato un protocollo basato sulla risonanza magnetica funzionale in stato di riposo (rsfMRI), sull'imaging pesato in diffusione (DWI) e sulle sequenze T1w e T2w ad alta risoluzione 3D per svelare quali biomarcatori radiologici mediano gli effetti dei polimorfismi nel determinare l'esito della riabilitazione. I dati della risonanza magnetica saranno analizzati da ricercatori esperti del Laboratorio MoMiLab della Scuola IMT Superiore di Lucca, che forniranno per ogni paziente la quantificazione precisa del danno cerebrale, il funzionamento emodinamico residuo e le misure di integrità dei fasci di sostanza bianca.

Per caratterizzare con precisione le caratteristiche cerebrali strutturali e funzionali dei soggetti arruolati verranno utilizzate moderne tecniche di acquisizione RM e metodi di analisi aggiornati. Il protocollo di acquisizione durerà circa 45 minuti e le immagini cerebrali saranno acquisite a T0. Il protocollo comprenderà sequenze T1w e T2w 3D ad alta risoluzione, imaging planare ecografico a richiamo di gradiente (GRE-EPI) per misurare l'attività emodinamica cerebrale e imaging pesato in diffusione (DWI) per rivelare le proprietà del tessuto della sostanza bianca. L'estensione e la posizione della lesione saranno mappate utilizzando tecniche basate sulla regione di interesse (ROI) e la segmentazione manuale delle sequenze T1w e T2w. Il volume di tessuto necrotico sarà calcolato e la posizione sarà interpretata dopo aver riorientato il cervello nello spazio stereotassico (i.e., Montreal Neurological Institute - MNI152 space). Verrà stimata anche la percentuale di lesioni della sostanza grigia e bianca. Si

misureranno anche la densità della sostanza grigia e bianca dell'intero cervello utilizzando la morfometria basata sui voxel. Queste mappe stimano la concentrazione di sostanza grigia e bianca in ciascun voxel e possono essere utilizzate come marcatore di diaschisi rispetto alle regioni non direttamente interessate dalla lesione. I fasci di sostanza bianca saranno ricostruiti utilizzando la DWI e la traggografia deterministica, in modo che per ogni voxel l'orientamento principale della diffusione dell'acqua sarà mappato e utilizzato per stimare indirettamente la direzione delle fibre nel cervello. Segmenteremo quindi fascicoli specifici utilizzando l'approccio ROI (ad esempio, il fascicolo longitudinale superiore include fibre che collegano i territori parietali e frontali superiori) e stimeremo l'integrità di ciascuna via utilizzando misure di anisotropia frazionaria media (FA). Infatti, valori ridotti di FA rappresentano una degenerazione della sostanza bianca, una minore mielinizzazione e quindi una ridotta efficienza nella propagazione delle informazioni tra i moduli corticali e sottocorticali. Poiché l'interazione tra regioni distinte sostiene funzioni mentali complesse (ad esempio, attenzione, linguaggio), i valori di FA dei fasci associativi saranno considerati come un indicatore della capacità residua del cervello di trasmettere informazioni in modo efficiente. [49,50,51,52]

4.5 Valutazioni anatomico-patologiche

4.5.1 Classificazione di Bamford:

Permette di raggruppare i pazienti con infarto cerebrale in quattro gruppi sulla base di segni e sintomi secondo alcune caratteristiche distintive.

Infarti totali della circolazione anteriore (TACI): coinvolge il fusto prossimale dell'arteria cerebrale media. I pazienti presentano emiplegia controlaterale, emianopsia e deterioramento cognitivo.

Infarti lacunari (LACI): Consiste nell'occlusione dell'arteria perforante profonda, con coinvolgimento delle arterie lenticolo-striate. Questi pazienti mostrano emiparesi, deficit sensoriale puro, disartria associata a carente coordinazione motoria controlaterale degli arti e associazione di atassia ed emiparesi. [7]

Infarti parziali della circolazione anteriore (PACI): prodotti dall'occlusione di un ramo dell'arteria cerebrale media con coinvolgimento prevalentemente corticale.

I pazienti mostrano un deficit motorio, sensoriale e cognitivo. Infarti della circolazione posteriore (POCI): Consiste nell'ostruzione delle arterie nel territorio vertebro-basilare. I pazienti potrebbero presentare deficit motori e sensoriali bilaterali. [7,8]

4.6 Valutazione della severità dell'ictus

4.6.1 Scala dell'ictus del National Institutes of Health (NIHSS):

Il NIHSS è una scala di valutazione del grado di compromissione a 15 elementi, che fornisce una misura quantitativa dei componenti chiave di un esame neurologico standard [53]. La scala valuta il livello di coscienza, i movimenti extraoculari, i campi visivi, la funzione dei muscoli facciali, la forza delle estremità, la funzione sensoriale, la coordinazione (atassia), il linguaggio (afasia e disartria) e l'emidisattenzione (negligenza). Il NIHSS è stato progettato per valutare le differenze negli interventi negli studi clinici, è composto da 11 elementi, ognuno dei quali assegna un punteggio specifico all'abilità compreso tra 0 e 4. Per ogni elemento, un punteggio pari a 0 indica in genere una funzione normale in quella specifica abilità, mentre un punteggio più alto è indicativo di un certo livello di compromissione. I punteggi individuali di ciascun elemento vengono sommati per calcolare il punteggio NIHSS totale di un paziente. Il punteggio massimo possibile è 42, con il punteggio minimo di 0.

Il punteggio totale indica la gravità dell'ictus come segue:

1. 0 = nessun sintomo di ictus
2. da 1 a 4 = minor stroke
3. da 5 a 15 = stroke moderato
4. da 16 a 20 = stroke da moderato a grave
5. da 21 a 42 = stroke grave

4.7 Valutazioni motorie e funzionali

4.7.1 Valutazione Fugl-Meyer (FMA):

La scala di valutazione Fugl-Meyer è un indice per valutare la compromissione sensomotoria nei soggetti che hanno avuto un ictus. Questa scala è stata proposta per la prima volta da Axel Fugl-Meyer e dai suoi colleghi nel 1975 come test di valutazione standardizzato per il recupero post-ictus nel loro articolo intitolato "Il paziente emiplegico post-ictus: un metodo per la

30

valutazione delle prestazioni fisiche". Ora è ampiamente utilizzato per la valutazione clinica della funzione motoria. La valutazione Fugl-Meyer per gli arti superiori (FMA-UE) è stata ampiamente testata e si è scoperto che ha eccellenti proprietà psicometriche. Si ritiene che valuti la funzione corporea secondo la Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF). Le valutazioni motorie FMA per l'arto superiore (punteggio massimo 66 punti) e inferiore (punteggio massimo 34 punti) sono raccomandate come misure fondamentali da utilizzare in ogni studio di recupero e riabilitazione dell'ictus. [54]

4.7.2 FIM (Misura di Indipendenza Funzionale):

Il FIM è stato sviluppato per stabilire uno standard uniforme per la valutazione dello stato funzionale durante la riabilitazione medica. Si tratta di una scala di valutazione sommata simile a Likert a 18 item, suddivisa in 18 diverse attività della vita quotidiana (13 motorie e 5 cognitive), con categorie di risposta per ogni item che vanno da 1 a 7, dove 1 indica la completa dipendenza e 7 la completa indipendenza in quell'item. La scala è stata originariamente progettata in modo che le valutazioni su tutti i 18 elementi fossero sommate in un unico punteggio che stimava il carico complessivo di cura. Il punteggio presuppone pesi uguali per ogni elemento e per ogni risposta all'elemento. Il punteggio totale varia da 18 a 126. La FIM è solitamente valutata in base all'osservazione clinica al momento del ricovero e appena prima della dimissione dalla riabilitazione. Può anche essere valutato al follow-up.

Le applicazioni spaziano dalla misura dell'appropriatezza e dell'efficacia dell'intervento riabilitativo sul singolo caso, alla previsione dei tempi di degenza, dei costi assistenziali e sanitari in unità operative singole o in rete, o in studi longitudinali di "Percorso riabilitativo". Lo strumento, quindi, è molto versatile e si presta sia ad applicazioni cliniche che amministrative. I punteggi cumulativi producono un indice quantitativo della disabilità della persona.[55]

4.8 Valutazione delle funzioni cognitive ed esecutive

4.8.1 OCS (Oxford Cognitive Screen):

Valuta i principali domini cognitivi: memoria, linguaggio, cognizione numerica, prassi, funzioni esecutive e attenzione. È progettato come uno strumento di screening che consente una rapida

valutazione del funzionamento cognitivo del paziente e indirizza a un'ulteriore e più dettagliata valutazione del dominio o dei domini cognitivi risultati che possono essere compromessi. [56]

4.9 Valutazione della depressione

4.9.1 La Scala di valutazione della depressione di Hamilton (HDRS):

La scala contiene 17 variabili (Umore depresso, suicidio, lavoro e perdita di interesse, ritardo, agitazione, sintomi gastro-intestinali, ipocondria, insight, perdita di peso). [57] Alcuni sono definiti in termini di una serie di categorie di intensità crescente, mentre altri sono definiti da un certo numero di termini di uguale valore. La forma su cui vengono registrate le valutazioni include anche quattro variabili aggiuntive: variazione diurna, derealizzazione, sintomi paranoidei, sintomi ossessivi che sono esclusi dalla scala perché il primo non è una misura della depressione o della sua intensità. Gli altri tre si verificano così raramente che non ha senso includerli. Le variabili sono misurate su scale a cinque o tre punti, quest'ultima utilizzata quando la quantificazione della variabile è difficile o impossibile. Non viene fatta alcuna distinzione tra intensità e frequenza del sintomo, il valutatore deve dare il giusto peso a entrambi nel formulare il suo giudizio. La somministrazione richiede circa 20 minuti. Punteggi più bassi indicano depressione. Gli intervalli di punteggio indicano diversi livelli di gravità, come segue:

1. punteggio totale inferiore a 7 = assenza di depressione
1. Punteggio totale da 8 a 17 = depressione minore
2. Punteggio totale da 18 a 24 = depressione moderata
3. Punteggio totale superiore a 25 = depressione grave

4.10 Analisi genetica

Per quanto riguarda l'analisi genetica per ogni paziente è stato prelevato un campione di sangue periferico che è stato inviato all'Università di Siena per eseguire il sequenziamento dei geni BDNF, COMT, APOE, DRD2 e DRD4. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti in base al protocollo approvato dal comitato di revisione istituzionale. Il DNA genomico è stato estratto dai leucociti del sangue periferico utilizzando metodi standard per l'analisi dei polimorfismi di interesse: rs6265 nel gene BDNF, rs4680 nel gene COMT, rs429358 e rs7412 nel gene APOE, rs1800497 nel gene DRD2 e l'allele a sette ripetizioni nel VNTR dell'esone 3 del

gene DRD4. L'analisi dei polimorfismi è stata eseguita mediante PCR seguita da sequenziamento o analisi del polimorfismo della lunghezza del frammento di restrizione (RLFP) quando possibile.

Le analisi effettuate sui campioni biologici nei laboratori di Siena sono indagini in vitro, non costituiscono test diagnostici/terapeutici e non comportano alcun tipo di recidiva per il quadro clinico del paziente.

Il trattamento e la conservazione dei dati e dei campioni sono stati effettuati in conformità alla normativa in materia di protezione dei dati personali (D.Lgs. 30/6/2003 n. 196, Linee guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 - G. U. n. 190 del 14 agosto 2008 e Regolamento UE 2016/679, noto come GDPR - Regolamento generale sulla protezione dei dati).

Il DNA genomico sono stati estratti dai leucociti del sangue periferico utilizzando metodi standard e conservato a -20°C. Le regioni che includono i polimorfismi selezionati (rs6265 nel gene BDNF, rs4680 nel gene COMT, rs429358 e rs7412 nel gene APOE, rs1800497 nel gene DRD2 e l'allele a sette ripetizioni nel VNTR dell'esone 3 del gene DRD4) sono state amplificate mediante PCR e analizzate mediante sequenziamento o analisi del polimorfismo della lunghezza del frammento di restrizione (RLFP), quando possibile.

Il campione di sangue che viene utilizzato per l'indagine genetica è incluso nell'aliquota che verrebbe comunque prelevata per gli esami ematochimici di routine.

4.11 Analisi statistica

Il campione è stato suddiviso in due gruppi: uno con la presenza dell'allele a sette ripetizioni del gene DRD4(7R) e l'altro senza, tenendo conto di diverse variabili numeriche e categoriche. Le variabili numeriche considerate includevano: età, i tre domini della riserva cognitiva (CRIq), i punteggi ottenuti nei test per la Heart Test e Trail Making Test della scala OCS. Le variabili categoriche comprendevano il sesso dei partecipanti e la tipologia di ictus, classificata secondo il sistema di Bamford. Per verificare la presenza di relazioni statisticamente significative tra i gruppi con e senza il polimorfismo genetico, sono stati utilizzati il test di Mann-Whitney per le

variabili numeriche e il test t di Student per le variabili categoriche. In seguito, è stato calcolato il delta percentuale (modifica relativa) fra i valori a T0 e T1 per ciascun gruppo (7R e 4R) per le seguenti scale di valutazione: FIM (Functional Independence Measure), FMA (Fugl-Meyer Assessment) e HDRSS (Hamilton Depression Rating Scale). Inoltre, il campione è stato valutato per ciascuna di queste scale tenendo conto del punteggio NIHSS iniziale. Infine, il valore delta percentuale calcolato per ogni scala è stato utilizzato come variabile dipendente per eseguire la regressione lineare, multivariata e step wise. Le variabili indipendenti incluse nel modello erano: FM UE (Upper Extremity) a T0, FU LE (Lower Extremity Function) a T0, FIM globale, funzione motoria e cognitiva a T0, HDRS a T0, età, sesso, punteggi CRIq, la presenza del DRD4 7R, la classificazione di Bamford e i punteggi ottenuti a T0 nell' Heart test e nel Trail Making Test della OCS (Oxford Cognitive Screen).

5 RISULTATI

5.1 Descrizione del Campione

N	115
Età	70.44 ± 12.76
Sesso	
Maschi	57 (49.57%)
Femmine	58 (50.43%)
Bamford	

LACI	18 (26.87%)
PACI	23 (34.33%)
POCI	11 (16.41%)
TACI	15 (22.39%)
CRIq Scolarità	96.00, [90.00; 109.50]
CRIq Lavoro	93.00, [85.50; 105.50]
CRIq Tempo Libero	99.00, [85.00, 112.00]
CRIq Totale	96.00, [86.25; 110.50]
OCS	
Heart test T0	44.00, [30.75, 49.00]
Heart test T1	47.00, [39.00, 49.00]
Trail making test T0	1.00, [1.00, 3.00]
Trail making test T1	1.00, [1.00, 2.00]

Tabella I

Il campione esaminato nella *tabella I* è composto da 115 individui, con un'età media di 70.44 anni \pm 12.76, evidenziando una distribuzione di età ampiamente variabile. I partecipanti sono quasi equamente divisi per sesso: 57 maschi (49.57%) e 58 femmine (50.43%). La suddivisione in base alla tipologia di stroke, secondo il sistema di classificazione di Bamford, risulta essere la seguente:

- LACI (Lacunar Infarction): **18 pazienti (26.87%)**
- PACI (Partial Anterior Circulation Infarct): **23 pazienti (34.33%)**
- POCI (Posterior Circulation Infarct): **11 pazienti (16.41%)**
- TACI (Total Anterior Circulation Infarct): **15 pazienti (22.39%)**

Per quanto riguarda la riserva cognitiva (CRIq), sono stati esaminati quattro domini specifici, e i valori mediani e gli intervalli interquartili (IQR) per ciascun dominio sono riportati come segue:

- CRIq Scolarità: **96.00 (IQR [90.00; 109.50])**
- CRIq Lavoro: **93.00 (IQR [85.50; 105.50])**
- CRIq Tempo Libero: **99.00 (IQR [85.00, 112.00])**
- CRIq Totale: **96.00 (IQR [86.25; 110.50])**

Le funzioni cognitive sono state valutate utilizzando il Oxford Cognitive Screen (OCS), che include diverse misure cognitive specifiche. In particolare, sono stati esaminati il Heart Test e il Trail Making Test.

- I risultati dell'Heart test hanno mostrato un punteggio medio di **44,00** a **T0** (intervallo [30,75; 49,00]) e **47,00** a **T1** (intervallo [39,00; 49,00]).
- **I risultati del Trail Making Test** medi ottenuti sono stati 1,00 a T0 (intervallo [1,00; 3,00]) e **1,00** (intervallo [1,00; 2,00])

5.2 Analisi Comparativa delle variabili tra DRD4 7R e 4R

	DRD4 7R	DRD4 4R	<i>p.value</i>
N	23	92	
Età	67.87 ± 14.45	71.09 ± 12.29	p=0.45
Sesso			
Maschi	13, (56.5%)	44, (47.8%)	p=0.61
Femmine	10, (43.5%)	48, (52.2%)	
Bamford			p=0.48
LACI	4 (28.60%)	14 (26.40%)	
PACI	3 (21.40%)	20 (37.70%)	
POCI	4 (28.60%)	7 (13.30%)	
TACI	3 (21.40%)	12 (22.60%)	
CRIq Scolarità	100.00, [90.00, 109,00]	96.00, [90.00, 110.25]	p=0.42
CRIq Lavoro	98.00, [89.00, 104.50]	92.00, [84.00, 105.75]	p=0.13
CRIq Tempo Libero	99.00, [92.00, 118.50]	99.00, [84.50, 110.50]	p=0.24
CRIq Totale	98.00, [87.50, 112.50]	95.00, [85.00, 108.00]	p=0.32
OCS			
Heart test T0	36.00, [30.00, 46.00]	44.00, [31.00, 49.00]	p=0.12
Heart test T1	46.00, [41.50, 48.00]	47.00, [39.00, 49.00]	p=0.59
Trail making Test T0	1.00, [1.00, 1.75]	1.00, [1.00, 3.00]	p=0.58
Trail making Test T1	1.00, [1.00, 1.00]	1.00, [1.00, 2.50]	p=0.41

Tabella II

Nella tabella II **23 individui** sono stati classificati come **DRD4 7R** e **92 come DRD4 4R**. Le caratteristiche di base di questi due gruppi sono state confrontate utilizzando diversi test statistici per determinare eventuali differenze significative.

- **Età:** Il gruppo con la variante 7R ha un'età media di **67.87 ± 14.45** anni, mentre il gruppo con la variante 4R ha una media di **71.09 ± 12.29** anni, con una **p-value di 0.45**, che indica che la differenza non è statisticamente significativa.
- **Sesso:** Non vi sono differenze significative nella distribuzione di sesso tra i due gruppi (**p = 0.61**). Nel gruppo con la variante 7R, i maschi rappresentano il **56.5%**, mentre nel gruppo con la variante 4R sono il **47.8%**.
- **Tipo di Bamford:** Le differenze nelle percentuali di sottotipi Bamford tra i gruppi (LACI, PACI, POCI, TACI) non sono significative (**p = 0.48**), con la maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi appartenenti alla categoria **PACI**
- **CRIq Scolarità:** Mediana di **100.00** (IQR [90.00; 109.00]) per i 7R e **96.00** (IQR [90.00; 110.25]) per i 4R, con una **p-value di 0.42**, indicando nessuna differenza significativa.
- **CRIq Lavoro:** La mediana nel gruppo 7R è **98.00** (IQR [89.00; 104.50]) e nel gruppo 4R è **92.00** (IQR [84.00; 105.75]), con una **p-value di 0.13**, che suggerisce una differenza non significativa.
- **CRIq Tempo Libero:** Punteggio mediano di **99.00** (IQR [92.00; 118.50]) per i 7R e **99.00** (IQR [84.50; 110.50]) per i 4R, con una **p-value di 0.24**, indicando assenza di differenze significative.
- **CRIq Totale:** La mediana del punteggio totale è **98.00** (IQR [87.50; 112.50]) per il gruppo mutato e **95.00** (IQR [85.00; 108.00]) per il gruppo non mutato, con una **p-value di 0.32**, suggerendo una non significatività statistica.
- **Heart test (T0):** Il gruppo mutato ha una mediana di **36.00** (IQR [30.00, 46.00]), mentre il gruppo non mutato ha una mediana di **44.00** (IQR [31.00, 49.00]). La **p-value di 0.12** suggerisce che la differenza non è statisticamente significativa.
- **Heart test (T1):** Il gruppo mutato presenta una mediana di **46.00** (IQR [41.50, 48.00]), e il gruppo non mutato ha una mediana di **47.00** (IQR [39.00, 49.00]). La **p-value di 0.59** conferma che non vi sono differenze significative tra i due gruppi.

- **Trail making test (T0):** Il punteggio mediano nel gruppo mutato è **1.00** (IQR [1.00, 1.75]), mentre nel gruppo non mutato è **1.00** (IQR [1.00, 3.00]). La **p-value di 0.58** indica che non vi sono differenze significative.
- **Trail making test (T1):** La mediana nel gruppo mutato è **1.00** (IQR [1.00, 1.00]), e nel gruppo non mutato è **1.00** (IQR [1.00, 2.50]), con una **p-value di 0.41**, che non evidenzia differenze significative tra i due gruppi.

5.3 Distribuzione dei polimorfismi genetici nel campione totale

N	115
DRD4	
(HOMO & HETERO)	23, (20.00%)
WT	92, (80.00%)
BDNF rs6265	
(HOMO & HETERO)	56, (48.70%)
WT	59, (51.30%)
COMT rs4680	
(HOMO & HETERO)	73, (63.48%)
WT	42, (36.52%)
APOE rs429358	
(HOMO & HETERO)	19, (16.52%)
WT	96, (83.48%)
APOE rs7412	
HETERO	13, (11.30%)
WT	102, (88.70%)
DRD2 rs1800497	
(HOMO & HETERO)	40, (34.78%)
WT	75, (65.22%)

Tabella III

L'analisi dei polimorfismi genetici è stata condotta su un campione di 115 soggetti, suddivisi in base alla presenza o assenza delle varianti genetiche nei seguenti loci: **DRD4**, **BDNF rs6265**,

COMT rs4680, APOE rs429358, APOE rs7412 e DRD2 rs1800497. Di seguito si riportano i risultati relativi alla distribuzione delle varianti genetiche nei vari gruppi di studio.

5.3.1.1 *DRD4*

- **Homo & Heterozygote:** 23 soggetti (20.00%)
- **Wild-type:** 92 soggetti (80.00%)

La maggior parte dei soggetti (80%) presentano la variante wild-type di **DRD4**, mentre il 20% presenta varianti mutanti.

5.3.1.2 *BDNF rs6265*

- **Homo & Heterozygote:** 56 soggetti (48.70%)
- **Wild-type:** 59 soggetti (51.30%)

La distribuzione di **BDNF rs6265** evidenzia una prevalenza di soggetti con la variante wild-type (51.30%), con il restante 48.70% dei soggetti portatori di varianti omozigoti o eterozigoti.

5.3.1.3 *COMT rs4680*

- **Homo & Heterozygote:** 73 soggetti (63.48%)
- **Wild-type:** 42 soggetti (36.52%)

Il polimorfismo **COMT rs4680** mostra una prevalenza di varianti omozigoti o eterozigoti (63.48%) rispetto alla variante wild-type (36.52%).

5.3.1.4 *APOE rs429358*

- **Homo & Heterozygote:** 19 soggetti (16.52%)
- **Wild-type:** 96 soggetti (83.48%)

Per **APOE rs429358**, la grande maggioranza dei soggetti (83.48%) presenta la variante wild-type, mentre solo il 16.52% mostra varianti mutanti.

5.3.1.5 *APOE rs7412*

- **Heterozygote:** 13 soggetti (11.30%)
- **Wild-type:** 102 soggetti (88.70%)

Anche nel caso di **APOE rs7412**, la variante wild-type è prevalente (88.70%), con il 11.30% dei soggetti portatori di una variante eterozigote.

5.3.1.6 DRD2 rs1800497

- **Homo & Heterozygote:** 40 soggetti (34.78%)
- **Wild-type:** 75 soggetti (65.22%)

Per **DRD2 rs1800497**, il 65.22% dei soggetti presenta la variante wild-type, mentre il 34.78% è portatore di varianti omozigoti o eterozigoti. L'analisi dei polimorfismi genetici nel campione di 115 soggetti evidenzia una prevalenza di varianti wild-type per la maggior parte dei loci analizzati.

5.4 Distribuzione dei polimorfismi genetici nei gruppi DRD4 7R e 4R

	DRD4 7R	DRD4 4R	<i>p.value</i>
N	23	92	
DRD4	23, (20.00%)	92, (80.00%)	
BDNF rs6265			P=0.74
(HOMO & HETERO)	10, (43.50%)	46, (50.00%)	
WT	13, (56.50%)	46, (50.00%)	
COMT rs4680			P=0.66
(HOMO & HETERO)	16, (69.60%)	57, (62.00%)	
WT	7, (30.40%)	35, (38.00%)	
APOE rs429358			P=0.79
(HOMO & HETERO)	4, (17.40%)	13, (14.10%)	
WT	19, (82.60%)	77, (83.70%)	
APOE rs7412			P=0.94
HETERO	2, (8.70%)	11, (12.00%)	
WT	21, (91.30%)	81, (88.00%)	
DRD2 rs1800497			P=0.46
(HOMO & HETERO)	10, (43.50%)	30, (32.60%)	

WT	13, (56.50%)	62, (67.40%)	
----	--------------	--------------	--

Tabella IV

L'analisi della distribuzione dei polimorfismi genetici tra i gruppi **DRD4 7R** (n = 23) e **DRD4 4R** (n = 92) è stata condotta per i seguenti loci: **BDNF rs6265**, **COMT rs4680**, **APOE rs429358**, **APOE rs7412** e **DRD2 rs1800497**. Le frequenze delle varianti sono state confrontate statisticamente, e sono stati calcolati i valori di p per ciascun polimorfismo. Di seguito sono riportati i risultati specifici per ciascun polimorfismo.

5.4.1.1 *BDNF rs6265*

- **Homo & Heterozygote:** 10 soggetti (43.50%) nel gruppo **7R**, 46 soggetti (50.00%) nel gruppo **4R**
- **Wild-type:** 13 soggetti (56.50%) nel gruppo **7R**, 46 soggetti (50.00%) nel gruppo **4R**

Il polimorfismo **BDNF rs6265** non mostra differenze significative tra i due gruppi, con un valore di p pari a 0.74, indicando che la distribuzione delle varianti non è statisticamente diversa tra i gruppi **DRD4 7R** e **DRD4 4R**.

5.4.1.2 *COMT rs4680*

- **Homo & Heterozygote:** 16 soggetti (69.60%) nel gruppo **7R**, 57 soggetti (62.00%) nel gruppo **4R**
- **Wild-type:** 7 soggetti (30.40%) nel gruppo **7R**, 35 soggetti (38.00%) nel gruppo **4R**

Per **COMT rs4680**, la distribuzione delle varianti non è significativamente diversa tra i due gruppi (P = 0.66), con una prevalenza di varianti omozigoti o eterozigoti in entrambi i gruppi.

5.4.1.3 *APOE rs429358*

- **Homo & Heterozygote:** 4 soggetti (17.40%) nel gruppo **7R**, 13 soggetti (14.10%) nel gruppo **4R**
- **Wild-type:** 19 soggetti (82.60%) nel gruppo **7R**, 77 soggetti (83.70%) nel gruppo **4R**

La distribuzione di **APOE rs429358** non mostra differenze significative tra i due gruppi (P = 0.79), con una prevalenza di varianti wild-type simile nei due gruppi.

5.4.1.4 APOE rs7412

- **Heterozygote:** 2 soggetti (8.70%) nel gruppo **7R**, 11 soggetti (12.00%) nel gruppo **4R**
- **Wild-type:** 21 soggetti (91.30%) nel gruppo **7R**, 81 soggetti (88.00%) nel gruppo **4R**

Il polimorfismo **APOE rs7412** non presenta differenze significative tra i gruppi ($P = 0.94$), con una distribuzione quasi identica delle varianti wild-type nei due gruppi.

5.4.1.5 DRD2 rs1800497

- **Homo & Heterozygote:** 10 soggetti (43.50%) nel gruppo **7R**, 30 soggetti (32.60%) nel gruppo **4R**
- **Wild-type:** 13 soggetti (56.50%) nel gruppo **7R**, 62 soggetti (67.40%) nel gruppo **4R**

Per **DRD2 rs1800497**, la distribuzione delle varianti mostra una tendenza alla maggiore prevalenza della variante wild-type nel gruppo **DRD4 non mutato** (67.40%), rispetto al gruppo **DRD4 mutato** (56.50%), ma la differenza non risulta statisticamente significativa ($P = 0.46$).

5.5 Delta percentuale per gli outcome funzionali, motorio, cognitivo e depressivo

N	115
FIM	
FIM T0	54.00, [45.00, 67.50]
FIM T1	84.00, [64.00, 101.00]
Delta Percentuale FIM	38.29 ± 25.11 38.98, [20.88, 58.11]
FIM MOTORIO	
FIM MOTORIO T0	26.00, [19.00, 35.50]
FIM MOTORIO T1	53.00, [36.00, 68.50]
Delta Percentuale FIM MOTORIO	38.02 ± 26.56 38.98, [20.64, 57.72]
FIM COGNITIVO	
FIM COGNITIVO T0	29.00, [22.00, 32.00]

FIM COGNITIVO T1	31.00, [27.00, 34.00]
Delta Percentuale FIM COGNITIVO	-6.00 ± 271.13 34.85, [0.00, 72.40]
FMA_LE	
FMA_LE T0	20.00, [15.00, 28.00]
FMA_LE T1	28.00, [21.00, 31.00]
Delta Percentuale FMA_LE	30.43 ± 59.98 38.32, [1.32, 67.98]
FMA_UE	
FMA_UE T0	31.00, [10.50, 53.50]
FMA_UE T1	51.00, [25.00, 62.00]
Delta Percentuale FMA_UE	26.51 ± 76.68 36.26, [6.46, 72.86]
FMA TOTALE	
FMA TOTALE T0	51.00, [28.50, 80.00]
FMA TOTALE T1	78.00, [44.50, 92.00]
HDRS	
HDRS T0	8.00, [5.00, 12.00]
HDRS T1	6.00, [3.00, 9.25]
Delta Percentuale HDRS	5.55 ± 85.66 31.01, [-13.57, 53.99]

Tabella V

La tabella presenta i dati relativi a diverse misure di outcome prima (T0) e dopo (T1) il trattamento, per un campione di 115 pazienti. Le medie e le deviazioni standard delle variazioni percentuali (delta percentuale) sono state calcolate per ogni variabile.

5.5.1.1 FIM (Functional Independence Measure)

- **T0:** 54.00 (intervallo interquartile: 45.00, 67.50)
- **T1:** 84.00 (intervallo interquartile: 64.00, 101.00)
- **Delta Percentuale FIM:** 38.29 ± 25.11 (media ± SD)
 - **Intervallo:** [20.88, 58.11]

La variazione percentuale media di **38.29%** suggerisce un miglioramento medio nelle funzioni indipendenti. L'ampia **deviazione standard ($\pm 25.11\%$)** e l'intervallo che va da **20.88%** a **58.11%** indicano una risposta eterogenea al trattamento, con pazienti che hanno mostrato miglioramenti significativi, ma anche alcuni che hanno mostrato cambiamenti meno marcati.

5.5.1.2 FIM Motorio

- **T0:** 26.00 (intervallo interquartile: 19.00, 35.50)
- **T1:** 53.00 (intervallo interquartile: 36.00, 68.50)
- **Delta Percentuale FIM Motorio:** 38.02 ± 26.56
 - **Intervallo:** [20.64, 57.72]

Anche per il **FIM motorio**, la variazione percentuale media è **38.02%**, con una **deviazione standard di 26.56%**. L'ampia variabilità (da **20.64%** a **57.72%**) suggerisce che alcuni pazienti hanno beneficiato molto dal trattamento motorio, mentre altri potrebbero aver avuto miglioramenti meno pronunciati.

5.5.1.3 FIM Cognitivo

- **T0:** 29.00 (intervallo interquartile: 22.00, 32.00)
- **T1:** 31.00 (intervallo interquartile: 27.00, 34.00)
- **Delta Percentuale FIM Cognitivo:** -6.00 ± 271.13
 - **Intervallo:** [0.00, 72.40]

La **FIM cognitiva** presenta una **media negativa** di -6.00% , ma questo dato è fortemente influenzato dalla **deviazione standard eccezionalmente alta ($\pm 271.13\%$)**, il che suggerisce una distribuzione altamente anomala dei dati. La percentuale di variazione va da **0.00%** a **72.40%**, ma la grande variabilità è probabilmente dovuta a cambiamenti estremamente eterogenei tra i pazienti, alcuni dei quali potrebbero aver mostrato un miglioramento significativo, mentre altri nessun cambiamento o addirittura un peggioramento.

5.5.1.4 FMA LE (Fugl-Meyer Assessment Lower Extremities)

- **T0:** 20.00 (intervallo interquartile: 15.00, 28.00)
- **T1:** 28.00 (intervallo interquartile: 21.00, 31.00)
- **Delta Percentuale FMA LE:** 30.43 ± 59.98

- **Intervallo:** [1.32, 67.98]

Per il **FMA LE**, la variazione percentuale media è **30.43%**, ma la **deviazione standard elevata ($\pm 59.98\%$)** suggerisce una variabilità molto ampia nelle risposte individuali. Alcuni pazienti hanno mostrato miglioramenti notevoli (fino al **67.98%**), mentre altri hanno avuto un progresso minimo (anche solo **1.32%**).

5.5.1.5 FMA UE (*Fugl-Meyer Assessment Upper Extremities*)

- **T0:** 31.00 (intervallo interquartile: 10.50, 53.50)
- **T1:** 51.00 (intervallo interquartile: 25.00, 62.00)
- **Delta Percentuale FMA UE:** 26.51 ± 76.68
 - **Intervallo:** [6.46, 72.86]

Anche per l'**FMA UE**, la variazione percentuale media è **26.51%**. Tuttavia, l'elevata **deviazione standard ($\pm 76.68\%$)** indica che la risposta al trattamento è stata estremamente variabile tra i pazienti. Alcuni hanno avuto miglioramenti notevoli (fino a **72.86%**), mentre altri hanno mostrato solo lievi miglioramenti (**6.46%**).

5.5.1.6 FMA Totale

- **T0:** 51.00 (intervallo interquartile: 28.50, 80.00)
- **T1:** 78.00 (intervallo interquartile: 44.50, 92.00)

Anche se non sono stati calcolati il delta percentuale e la deviazione standard per il punteggio **FMA totale**, è evidente che il punteggio complessivo è aumentato in modo significativo (da **51.00** a **78.00**), suggerendo un miglioramento complessivo delle funzioni motorie in tutti i pazienti.

5.5.1.7 HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*)

- **T0:** 8.00 (intervallo interquartile: 5.00, 12.00)
- **T1:** 6.00 (intervallo interquartile: 3.00, 9.25)
- **Delta Percentuale HDRS:** 5.55 ± 85.66
 - **Intervallo:** [-13.57, 53.99]

Il punteggio **HDRS** ha mostrato un miglioramento medio di **5.55%**, con una **deviazione standard estremamente alta ($\pm 85.66\%$)**. Questo indica che la risposta al trattamento per la depressione è stata molto variabile, con alcuni pazienti che hanno mostrato un miglioramento significativo (fino al **53.99%**), mentre altri non hanno mostrato cambiamenti o hanno addirittura peggiorato (fino a **-13.57%**).

5.6 Distribuzione del delta percentuale degli outcome fra Pazienti DRD4 7R e 4R

	DRD4 7R	DRD4 4R	p.value
N	23	92	
FIM			
FIM T0	54.00, [39.50, 61.00]	54.00, [45.75, 68.00]	P=0.53
FIM T1	82.00, [70.00, 103.00]	86.50, [63.25, 100.00]	P=0.95
Delta Percentuale FIM	41.55 \pm 20.33 40.54, [24.80, 61.38]	37.46 \pm 26.23 37.91, [19.11, 55.55]	P=0.59
FIM MOTORIO			
FIM MOTORIO T0	24.00, [18.00, 32.00]	26.00, [19.00, 36.25]	P=0.38
FIM MOTORIO T1	52.00, [38.50, 69.00]	54.50, [35.00, 68.00]	P=0.98
Delta Percentuale FIM MOTORIO	40.82 \pm 20.30 41.67, [25.67, 57.25]	37.32 \pm 27.96 37.13, [19.74, 57.52]	P=0.70
FIM COGNITIVO			
FIM COGNITIVO T0	29.00, [20.00, 32.50]	29.00, [23.00, 32.00]	P=1.00
FIM COGNITIVO T1	32.00, [28.00, 33.50]	31.00, [26.00, 34.00]	P=0.37
Delta Percentuale FIM COGNITIVO	38.37 \pm 44.00 44.44, [0.00, 66.67]	-16.47 \pm 300.05 28.57, [0.00, 73.33]	P=0.54
FMA_LE			
FMA_LE T0	20.00, [17.00, 26.00]	21.00, [14.00, 29.00]	P=0.87
FMA_LE T1	26.00, [24.00, 29.50]	28.00, [21.00, 31.00]	P=1.00
Delta Percentuale FMA_LE	37.75 \pm 38.62 35.29, [8.70, 66.06]	28.58 \pm 64.30 40.00, [2.63, 67.54]	P=0.99
FMA_UE			

FMA_UE T0	29.00, [9.50, 51.50]	32.00, [11.00, 57.00]	P=0.76
FMA_UE T1	50.50, [31.00, 61.00]	55.00, [20.00, 62.00]	P=0.60
Delta Percentuale FMA_UE	43.72 ± 40.69 37.84, [14.51, 79.86]	21.84 ± 82.95 34.78, [3.48, 70.90]	P=0.22
FMA TOTALE			
FMA TOTALE T0	47.00, [28.00, 73.00]	52.00, [29.75, 80.25]	P=0.79
FMA TOTALE T1	81.00, [50.50, 91.00]	77.00, [41.50, 92.25]	P=0.65
HDRS			
HDRS T0	8.00, [4.00, 12.75]	8.00, [5.00, 12.00]	P=0.71
HDRS T1	4.50, [2.00, 8.75]	6.00, [3.25, 9.75]	P=0.52
Delta Percentuale HDRS	11.58 ± 69.76 33.33, [-5.88, 55.04]	4.21 ± 89.13 30.77, [-14.25, 50.00]	P=0.69

Tabella VI

L'analisi dei dati ha confrontato la distribuzione di diverse variabili tra il gruppo di pazienti **DRD4 7R** (n = 23) e **DRD4 4R** (n = 92), al fine di valutare eventuali differenze nei punteggi di outcome e nelle variazioni percentuali tra **T0** (prima del trattamento) e **T1** (dopo il trattamento). I risultati delle principali variabili di interesse sono riportati di seguito:

- **FIM T0:**
 - DRD4 Mutati: 54.00 (45.00, 61.00)
 - DRD4 Non Mutati: 54.00 (45.75, 68.00)
 - **p = 0.53** (nessuna differenza significativa)
- **FIM T1:**
 - DRD4 Mutati: 82.00 (70.00, 103.00)
 - DRD4 Non Mutati: 86.50 (63.25, 100.00)
 - **p = 0.95** (nessuna differenza significativa)
- **Delta Percentuale FIM:**
 - DRD4 Mutati: 41.55 ± 20.33
 - DRD4 Non Mutati: 37.46 ± 26.23
 - **p = 0.59** (nessuna differenza significativa)
- **FIM Motorio T0:**
 - DRD4 Mutati: 24.00 (18.00, 32.00)

- DRD4 Non Mutati: 26.00 (19.00, 36.25)
- **p = 0.38** (nessuna differenza significativa)
- **FIM Motorio T1:**
 - DRD4 Mutati: 52.00 (38.50, 69.00)
 - DRD4 Non Mutati: 54.50 (35.00, 68.00)
 - **p = 0.98** (nessuna differenza significativa)
- **Delta Percentuale FIM Motorio:**
 - DRD4 Mutati: 40.82 ± 20.30
 - DRD4 Non Mutati: 37.32 ± 27.96
 - **p = 0.70** (nessuna differenza significativa)
- **FIM Cognitivo T0:**
 - DRD4 Mutati: 29.00 (20.00, 32.50)
 - DRD4 Non Mutati: 29.00 (23.00, 32.00)
 - **p = 1.00** (nessuna differenza significativa)
- **FIM Cognitivo T1:**
 - DRD4 Mutati: 32.00 (28.00, 33.50)
 - DRD4 Non Mutati: 31.00 (26.00, 34.00)
 - **p = 0.37** (nessuna differenza significativa)
- **Delta Percentuale FIM Cognitivo:**
 - DRD4 Mutati: 38.37 ± 44.00
 - DRD4 Non Mutati: -16.47 ± 300.05
 - **p = 0.54** (nessuna differenza significativa)
- **FMA LE T0:**
 - DRD4 Mutati: 20.00 (17.00, 26.00)
 - DRD4 Non Mutati: 21.00 (14.00, 29.00)
 - **p = 0.87** (nessuna differenza significativa)
- **FMA LE T1:**
 - DRD4 Mutati: 26.00 (24.00, 29.50)
 - DRD4 Non Mutati: 28.00 (21.00, 31.00)
 - **p = 1.00** (nessuna differenza significativa)

- **Delta Percentuale FMA LE:**
 - DRD4 Mutati: 37.75 ± 38.62
 - DRD4 Non Mutati: 28.58 ± 64.30
 - **p = 0.99** (nessuna differenza significativa)

- **FMA UE T0:**
 - DRD4 Mutati: 29.00 (9.50, 51.50)
 - DRD4 Non Mutati: 32.00 (11.00, 57.00)
 - **p = 0.76** (nessuna differenza significativa)

- **FMA UE T1:**
 - DRD4 Mutati: 50.50 (31.00, 61.00)
 - DRD4 Non Mutati: 55.00 (20.00, 62.00)
 - **p = 0.60** (nessuna differenza significativa)

- **Delta Percentuale FMA UE:**
 - DRD4 Mutati: 43.72 ± 40.69
 - DRD4 Non Mutati: 21.84 ± 82.95
 - **p = 0.22** (nessuna differenza significativa)

- **FMA Totale T0:**
 - DRD4 Mutati: 47.00 (28.00, 73.00)
 - DRD4 Non Mutati: 52.00 (29.75, 80.25)
 - **p = 0.79** (nessuna differenza significativa)

- **FMA Totale T1:**
 - DRD4 Mutati: 81.00 (50.50, 91.00)
 - DRD4 Non Mutati: 77.00 (41.50, 92.25)
 - **p = 0.65** (nessuna differenza significativa)

- **HDRS T0:**
 - DRD4 Mutati: 8.00 (4.00, 12.75)
 - DRD4 Non Mutati: 8.00 (5.00, 12.00)
 - **p = 0.71** (nessuna differenza significativa)

- **HDRS T1:**
 - DRD4 Mutati: 4.50 (2.00, 8.75)

- DRD4 Non Mutati: 6.00 (3.25, 9.75)
- **p = 0.52** (nessuna differenza significativa)
- **Delta Percentuale HDRS:**
 - DRD4 Mutati: 11.58 ± 69.76
 - DRD4 Non Mutati: 4.21 ± 89.13
 - **p = 0.69** (nessuna differenza significativa)

5.7 Distribuzione fra Pazienti con NIHSS Lieve e NIHSS Moderato

	NIHSS LIEVE	NIHSS MODERATO
N	47	66
FIM		
FIM T0	58.00, [49.00, 75.50]	52.00, [41.75, 58.75]
FIM T1	97.00, [81.25, 108.25]	52.00, [59.00, 91.00]
Delta Percentuale FIM	46.28 ± 25.80 49.15, [29.94, 66.25]	33.94 ± 22.67 32.84, [16.28, 48.98]
FIM MOTORIO		
FIM MOTORIO T0	28.00, [21.50, 43.50]	19.00, [16.00, 26.00]
FIM MOTORIO T1	64.00, [51.50, 74.50]	49.00, [34.00, 58.00]
Delta Percentuale FIM MOTORIO	47.42 ± 26.17 50.00, [33.59, 64.63]	36.28 ± 19.59 40.00, [18.18, 56.00]
FIM COGNITIVO		
FIM COGNITIVO T0	30.00, [26.50, 33.00]	29.00, [19.00, 31.00]
FIM COGNITIVO T1	31.00, [29.00, 34.50]	33.00, [27.00, 33.00]
Delta Percentuale FIM COGNITIVO	-54.51 ± 417.50 29.17, [-7.14, 80.02]	38.84 ± 45.30 44.44, [9.38, 64.39]
FMA_LE		
FMA_LE T0	27.00, [19.50, 29.50]	17.00, [13.00, 23.75]
FMA_LE T1	30.00, [28.00, 33.00]	24.00, [20.00, 29.00]
Delta Percentuale FMA_LE	35.51 ± 66.94 55.77, [0.00, 78.75]	27.74 ± 55.54 33.33, [12.82, 60.83]

FMA_UE		
FMA_UE T0	52.00, [35.00, 58.75]	17.50, [8.00, 34.00]
FMA_UE T1	61.00, [55.00, 63.75]	34.50, [15.25, 55.00]
Delta Percentuale FMA_UE	26.89 ± 89.33 60.80, [6.25, 77.56]	26.91 ± 68.20 23.16, [8.70, 58.53]
FMA TOTALE		
FMA TOTALE T0	78.00, [60.50, 88.00]	34.00, [23.25, 55.00]
FMA TOTALE T1	91.00, [82.00, 95.50]	56.50, [38.25, 84.00]
HDRS		
HDRS T0	8.00, [4.00, 13.00]	8.00, [5.00, 12.00]
HDRS T1	5.00, [3.00, 8.25]	6.50, [4.00, 11.00]
Delta Percentuale HDRS	6.48 ± 90.58 33.33, [-14.58, 53.57]	3.69 ± 83.89 18.75, [-13.81, 56.47]

Tabella VII

Nella presente tabella, vengono presentati i risultati di un'analisi comparativa del recupero funzionale, cognitivo e motorio di pazienti con esito di ictus, divisi in due gruppi in base alla gravità della condizione: "NIHSS Lieve" e "NIHSS Moderato". I dati raccolti e analizzati comprendono vari strumenti di valutazione, tra cui la **Functional Independence Measure (FIM)**, la **Fugl-Meyer Assessment (FMA)**, e la **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)**, in due momenti distinti: al basale (T0) e al follow-up (T1).

- **FIM T0 (Basale):**
 - NIHSS Lieve: **58.00** (range [49.00, 75.50])
 - NIHSS Moderato: **52.00** (range [41.75, 58.75])
- **FIM T1 (Follow-up):**
 - NIHSS Lieve: **97.00** (range [81.25, 108.25])
 - NIHSS Moderato: **52.00** (range [59.00, 91.00])
- **Delta Percentuale FIM:**
 - NIHSS Lieve: **46.28 ± 25.80** (range [29.94, 66.25])
 - NIHSS Moderato: **33.94 ± 22.67** (range [16.28, 48.98])

Il recupero della funzionalità globale (FIM) è stato significativamente più elevato nel gruppo NIHSS Lieve, con un miglioramento percentuale del **46.28%** rispetto al **33.94%** del gruppo NIHSS Moderato.

- **FIM Motorio T0:**
 - NIHSS Lieve: **28.00** (range [21.50, 43.50])
 - NIHSS Moderato: **19.00** (range [16.00, 26.00])
- **FIM Motorio T1:**
 - NIHSS Lieve: **64.00** (range [51.50, 74.50])
 - NIHSS Moderato: **49.00** (range [34.00, 58.00])
- **Delta Percentuale FIM Motorio:**
 - NIHSS Lieve: **47.42 ± 26.17** (range [33.59, 64.63])
 - NIHSS Moderato: **36.28 ± 19.59** (range [18.18, 56.00])

Nel miglioramento delle capacità motorie, il gruppo NIHSS Lieve ha mostrato un progresso maggiore rispetto al gruppo NIHSS Moderato, con un incremento del **47.42%** contro il **36.28%**.

- **FIM Cognitivo T0:**
 - NIHSS Lieve: **30.00** (range [26.50, 33.00])
 - NIHSS Moderato: **29.00** (range [19.00, 31.00])
- **FIM Cognitivo T1:**
 - NIHSS Lieve: **31.00** (range [29.00, 34.50])
 - NIHSS Moderato: **33.00** (range [27.00, 33.00])
- **Delta Percentuale FIM Cognitivo:**
 - NIHSS Lieve: **-54.51 ± 417.50** (range [-7.14, 80.02])
 - NIHSS Moderato: **38.84 ± 45.30** (range [9.38, 64.39])

Il miglioramento cognitivo appare più modesto, con una percentuale negativa nel gruppo NIHSS Lieve che riflette una possibile instabilità o fluttuazione nei punteggi, mentre il gruppo NIHSS Moderato mostra una miglior performance con un incremento positivo del **38.84%**.

- **FMA_LE T0:**
 - NIHSS Lieve: **27.00** (range [19.50, 29.50])

- NIHSS Moderato: **17.00** (range [13.00, 23.75])
- **FMA_LE T1:**
 - NIHSS Lieve: **30.00** (range [28.00, 33.00])
 - NIHSS Moderato: **24.00** (range [20.00, 29.00])
- **Delta Percentuale FMA_LE:**
 - NIHSS Lieve: **35.51 ± 66.94** (range [0.00, 78.75])
 - NIHSS Moderato: **27.74 ± 55.54** (range [12.82, 60.83])

Il gruppo NIHSS Lieve ha mostrato un miglioramento maggiore (media **35.51%**), rispetto al **27.74%** osservato nel gruppo NIHSS Moderato.

- **FMA_UE T0:**
 - NIHSS Lieve: **52.00** (range [35.00, 58.75])
 - NIHSS Moderato: **17.50** (range [8.00, 34.00])
- **FMA_UE T1:**
 - NIHSS Lieve: **61.00** (range [55.00, 63.75])
 - NIHSS Moderato: **34.50** (range [15.25, 55.00])
- **Delta Percentuale FMA_UE:**
 - NIHSS Lieve: **26.89 ± 89.33** (range [6.25, 77.56])
 - NIHSS Moderato: **26.91 ± 68.20** (range [23.16, 58.53])

Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento simile negli arti superiori, con una leggera differenza nei valori medi della percentuale di miglioramento.

- **HDRS T0:**
 - NIHSS Lieve: **8.00** (range [4.00, 13.00])
 - NIHSS Moderato: **8.00** (range [5.00, 12.00])
- **HDRS T1:**
 - NIHSS Lieve: **5.00** (range [3.00, 8.25])
 - NIHSS Moderato: **6.50** (range [4.00, 11.00])
- **Delta Percentuale HDRS:**
 - NIHSS Lieve: **6.48 ± 90.58** (range [-14.58, 53.57])
 - NIHSS Moderato: **3.69 ± 83.89** (range [-13.81, 56.47])

Il miglioramento nella scala HDRS (indicativa della severità della depressione) è stato modesto in entrambi i gruppi, ma il gruppo NIHSS Lieve ha mostrato una riduzione maggiore nei punteggi.

5.8 Distribuzione outcome sulla base della NIHSS e della presenza del polimorfismo

	NIHSS LIEVE			NIHSS MODERATO		
	DRD4 7R	DRD4 4R	p.value	DRD4 7R	DRD4 4R	p.value
N	10	37		13	53	
FIM						
FIM T0	58.50, [43.75, 68.25]	58.00, [51.00, 76.00]	p=0.48	52.00, [33.00, 57.00]	52.00, [45.00, 59.00]	p=0.60
FIM T1	92.00, [77.75, 105.50]	97.00, [85.75, 109.00]	p=0.58	80.00, [67.00, 91.00]	75.50, [58.50, 91.00]	p=0.76
Delta Percentuale FIM	46.95 ± 21.03, [28.95, 62.73]	46.096 ± 27.24, [33.36, 64.51]	p=0.82	37.41 ± 19.57, [20.27, 61.36]	33.07 ± 24.48, [14.59, 48.45]	p=0.49
FIM MOTORIO						
FIM MOTORIO T0	27.50, [21.25, 40.25]	30.00, [22.00, 44.00]	p=0.73	19.00, [16.00, 26.00]	25.00, [19.00, 34.00]	p=0.22
FIM MOTORIO T1	60.50, [49.75, 71.25]	64.00, [53.00, 76.00]	p=0.60	49.00, [34.00, 58.00]	45.00, [35.00, 60.00]	p=0.94
Delta Percentuale FIM MOTORIO	46.71 ± 20.67	47.61 ± 27.71	p=0.71	36.28 ± 19.59	31.50 ± 25.98	p=0.49

	43.88, [33.62, 61.70]	50.70, [33.85, 63.64]		40.00, [18.18, 56.00]	29.23, [12.12, 48.68]	
FIM COGNITIVO						
FIM COGNITIVO T0	28.00, [21.00, 37.25]	31.00, [28.00, 33.00]	p=0.54	29.00, [19.00, 31.00]	28.00, [22.00, 31.00]	p=0.62
FIM COGNITIVO T1	31.50, [28.50, 33.75]	31.00, [29.00, 35.00]	p=0.90	33.00, [27.00, 33.00]	30.00, [24.00, 33.00]	p=0.31
Delta Percentuale FIM COGNITIVO	37.75 ± 44.92 50.00, [0.00, 70.59]	-16.47 ± 465.98 20.00, [- 35.71, 87.04]	p=0.60	38.84 ± 45.30 44.44, [9.38, 64.39]	25.99 ± 77.50 33.57, [0.00, 72.88]	p=0.78
FMA_LE						
FMA_LE T0	22.50, [18.00, 27.50]	27.00, [21.00, 30.00]	p=0.18	20.00, [16.00, 21.00]	17.00, [12.00, 25.00]	p=0.46
FMA_LE T1	29.00, [26.75, 32.25]	31.00, [28.00, 33.00]	p=0.64	24.00, [18.00, 27.00]	24.00, [20.00, 29.00]	p=0.80
Delta Percentuale FMA_LE	51.88 ± 35.31 54.04, [34.38, 78.75]	30.97 ± 73.09 55.77, [0.00, 67.68]	p=0.78	26.88 ± 38.08 28.57, [13.79, 64.29]	27.05 ± 59.23 36.36, [13.79, 64.29]	p=0.49
FMA_UE						
FMA_UE T0	51.50, [42.50, 60.00]	52.00, [34.00, 58.00]	p=0.98	20.00, [8.00, 29.00]	17.00, [8.00, 35.00]	p=0.66

FMA_UE T1	61.50, [57.75, 63.50]	61.00, [55.00, 63.00]	p=0.68	31.00, [21.00, 55.00]	35.00, [13.00, 55.00]	p=0.80
Delta Percentuale FMA_UE	52.09 ± 52.15 66.21, [35.97, 92.16]	19.89 ± 96.58 58.39, [0.00, 76.37]	p=0.35	37.27 ± 29.88 23.91, [13.64, 39.29]	24.37 ± 74.66 19.57, [4.92, 59.38]	p=0.38
FMA TOTALE						
FMA TOTALE T0	73.00, [60.50, 87.50]	79.00, [61.00, 88.00]	p=0.77	38.00, [25.00, 47.00]	32.00, [20.00, 56.00]	p=0.92
FMA TOTALE T1	91.00, [82.25, 95.25]	91.00, [83.00, 95.00]	p=0.88	55.00, [45.00, 83.00]	58.00, [37.00, 84.00]	p=0.86
HDRS						
HDRS T0	7.00, [4.00, 10.00]	8.00, [4.75, 13.00]	p=0.32	9.00, [5.00, 15.00]	8.00, [5.00, 11.00]	p=0.78
HDRS T1	6.00, [3.00, 8.00]	5.00, [3.00, 8.50]	p=0.95	4.00, [2.00, 9.00]	7.00, [4.00, 11.00]	p=0.47
Delta Percentuale HDRS	-22.16 ±87.28 5.56, [- 43.75, 36.53]	13.02 ± 91.27 37.50, [- 6.25, 64.17]	p=0.33	36.11 ± 43.05 42.85, [12.71, 63.33]	-3.74 ± 89.38 10.51, [- 22.92, 40.71]	p=0.04

Tabella VIII

L'analisi ha confrontato i punteggi di **FIM**, **FMA** e **HDRS** in pazienti con **NIHSS Lieve** e **NIHSS Moderato**, suddivisi per la presenza della **mutazione del DRD4**. I risultati sono riassunti di seguito:

5.8.1.1 FIM (Functional Independence Measure)

- **NIHSS Lieve:**

- **DRD4 Mutati:** FIM T0 = 58.50 (43.75, 68.25), FIM T1 = 92.00 (77.75, 105.50),
Delta FIM = 46.95 ± 21.03
- **DRD4 Non Mutati:** FIM T0 = 58.00 (51.00, 76.00), FIM T1 = 97.00 (85.75,
109.00), Delta FIM = 46.096 ± 27.24
- **p = 0.48** (FIM T0), **p = 0.58** (FIM T1), **p = 0.82** (Delta Percentuale FIM) →
Nessuna differenza significativa tra i gruppi mutati e non mutati.
- **NIHSS Moderato:**
 - **DRD4 Mutati:** FIM T0 = 52.00 (33.00, 57.00), FIM T1 = 80.00 (67.00, 91.00),
Delta FIM = 37.41 ± 19.57
 - **DRD4 Non Mutati:** FIM T0 = 52.00 (45.00, 59.00), FIM T1 = 75.50 (58.50,
91.00), Delta FIM = 33.07 ± 24.48
 - **p = 0.60** (FIM T0), **p = 0.76** (FIM T1), **p = 0.49** (Delta Percentuale FIM) →
Nessuna differenza significativa tra i gruppi mutati e non mutati.

5.8.1.2 FIM Motorio

- **NIHSS Lieve:**
 - **DRD4 Mutati:** FIM Motorio T0 = 27.50 (21.25, 40.25), FIM Motorio T1 = 60.50
(49.75, 71.25), Delta FIM Motorio = 46.71 ± 20.67
 - **DRD4 Non Mutati:** FIM Motorio T0 = 30.00 (22.00, 44.00), FIM Motorio T1 =
64.00 (53.00, 76.00), Delta FIM Motorio = 47.61 ± 27.71
 - **p = 0.73** (FIM Motorio T0), **p = 0.60** (FIM Motorio T1), **p = 0.71** (Delta
Percentuale FIM Motorio) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi
mutati e non mutati.
- **NIHSS Moderato:**
 - **DRD4 Mutati:** FIM Motorio T0 = 19.00 (16.00, 26.00), FIM Motorio T1 = 49.00
(34.00, 58.00), Delta FIM Motorio = 36.28 ± 19.59
 - **DRD4 Non Mutati:** FIM Motorio T0 = 25.00 (19.00, 34.00), FIM Motorio T1 =
45.00 (35.00, 60.00), Delta FIM Motorio = 31.50 ± 25.98
 - **p = 0.22** (FIM Motorio T0), **p = 0.94** (FIM Motorio T1), **p = 0.49** (Delta
Percentuale FIM Motorio) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi
mutati e non mutati.

5.8.1.3 FIM Cognitivo

- **NIHSS Lieve:**
 - **DRD4 Mutati:** FIM Cognitivo T0 = 28.00 (21.00, 37.25), FIM Cognitivo T1 = 31.50 (28.50, 33.75), Delta FIM Cognitivo = 37.75 ± 44.92
 - **DRD4 Non Mutati:** FIM Cognitivo T0 = 31.00 (28.00, 33.00), FIM Cognitivo T1 = 31.00 (29.00, 35.00), Delta FIM Cognitivo = -16.47 ± 465.98
 - **p = 0.54** (FIM Cognitivo T0), **p = 0.90** (FIM Cognitivo T1), **p = 0.60** (Delta Percentuale FIM Cognitivo) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.
- **NIHSS Moderato:**
 - **DRD4 Mutati:** FIM Cognitivo T0 = 29.00 (19.00, 31.00), FIM Cognitivo T1 = 33.00 (27.00, 33.00), Delta FIM Cognitivo = 38.84 ± 45.30
 - **DRD4 Non Mutati:** FIM Cognitivo T0 = 28.00 (22.00, 31.00), FIM Cognitivo T1 = 30.00 (24.00, 33.00), Delta FIM Cognitivo = 25.99 ± 77.50
 - **p = 0.62** (FIM Cognitivo T0), **p = 0.31** (FIM Cognitivo T1), **p = 0.78** (Delta Percentuale FIM Cognitivo) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.

5.8.1.4 FMA LE (Fugl-Meyer Assessment Lower Extremities)

- **NIHSS Lieve:**
 - **DRD4 Mutati:** FMA LE T0 = 22.50 (18.00, 27.50), FMA LE T1 = 29.00 (26.75, 32.25), Delta FMA LE = 51.88 ± 35.31
 - **DRD4 Non Mutati:** FMA LE T0 = 27.00 (21.00, 30.00), FMA LE T1 = 31.00 (28.00, 33.00), Delta FMA LE = 30.97 ± 73.09
 - **p = 0.18** (FMA LE T0), **p = 0.64** (FMA LE T1), **p = 0.78** (Delta Percentuale FMA LE) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.
- **NIHSS Moderato:**
 - **DRD4 Mutati:** FMA LE T0 = 20.00 (16.00, 21.00), FMA LE T1 = 24.00 (18.00, 27.00), Delta FMA LE = 26.88 ± 38.08

- **DRD4 Non Mutati:** FMA LE T0 = 17.00 (12.00, 25.00), FMA LE T1 = 24.00 (20.00, 29.00), Delta FMA LE = 27.05 ± 59.23
- **p = 0.46** (FMA LE T0), **p = 0.80** (FMA LE T1), **p = 0.49** (Delta Percentuale FMA LE) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.

5.8.1.5 FMA UE (*Fugl-Meyer Assessment Upper Extremities*)

- **NIHSS Lieve:**

- **DRD4 Mutati:** FMA UE T0 = 51.50 (42.50, 60.00), FMA UE T1 = 61.50 (57.75, 63.50), Delta FMA UE = 52.09 ± 52.15
- **DRD4 Non Mutati:** FMA UE T0 = 52.00 (34.00, 58.00), FMA UE T1 = 61.00 (55.00, 63.00), Delta FMA UE = 19.89 ± 96.58
- **p = 0.98** (FMA UE T0), **p = 0.68** (FMA UE T1), **p = 0.35** (Delta Percentuale FMA UE) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.

- **NIHSS Moderato:**

- **DRD4 Mutati:** FMA UE T0 = 20.00 (8.00, 29.00), FMA UE T1 = 31.00 (21.00, 55.00), Delta FMA UE = 37.27 ± 29.88
- **DRD4 Non Mutati:** FMA UE T0 = 17.00 (8.00, 35.00), FMA UE T1 = 35.00 (13.00, 55.00), Delta FMA UE = 24.37 ± 74.66
- **p = 0.66** (FMA UE T0), **p = 0.80** (FMA UE T1), **p = 0.38** (Delta Percentuale FMA UE) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.

5.8.1.6 FMA Totale

- **NIHSS Lieve:**

- **DRD4 Mutati:** FMA Totale T0 = 73.00 (60.50, 87.50), FMA Totale T1 = 91.00 (82.25, 95.25)
- **DRD4 Non Mutati:** FMA Totale T0 = 79.00 (61.00, 88.00), FMA Totale T1 = 91.00 (83.00, 95.00)
- **p = 0.77** (FMA Totale T0), **p = 0.88** (FMA Totale T1) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.

- **NIHSS Moderato:**
 - **DRD4 Mutati:** FMA Totale T0 = 38.00 (25.00, 47.00), FMA Totale T1 = 55.00 (45.00, 83.00)
 - **DRD4 Non Mutati:** FMA Totale T0 = 32.00 (20.00, 56.00), FMA Totale T1 = 58.00 (37.00, 84.00)
 - **p = 0.92** (FMA Totale T0), **p = 0.86** (FMA Totale T1) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.

5.8.1.7 HDRS (Hamilton Depression Rating Scale)

- **NIHSS Lieve:**
 - **DRD4 Mutati:** HDRS T0 = 7.00 (4.00, 10.00), HDRS T1 = 6.00 (3.00, 8.00), Delta HDRS = -22.16 ± 87.28
 - **DRD4 Non Mutati:** HDRS T0 = 8.00 (4.75, 13.00), HDRS T1 = 5.00 (3.00, 8.50), Delta HDRS = 13.02 ± 91.27
 - **p = 0.32** (HDRS T0), **p = 0.95** (HDRS T1), **p = 0.33** (Delta Percentuale HDRS) → **Nessuna differenza significativa** tra i gruppi mutati e non mutati.
- **NIHSS Moderato:**
 - **DRD4 Mutati:** HDRS T0 = 9.00 (5.00, 15.00), HDRS T1 = 4.00 (2.00, 9.00), Delta HDRS = 36.11 ± 43.05
 - **DRD4 Non Mutati:** HDRS T0 = 8.00 (5.00, 11.00), HDRS T1 = 7.00 (4.00, 11.00), Delta HDRS = -3.74 ± 89.38
 - **p = 0.78** (HDRS T0), **p = 0.47** (HDRS T1), **p = 0.04** (Delta Percentuale HDRS) → **Differenza significativa nel delta percentuale HDRS:** i pazienti **mutati** hanno mostrato un miglioramento maggiore nella **HDRS** rispetto ai pazienti **non mutati**.

5.9 Regressione lineare e multivariata e stepwise Delta percentuale FMA_LE

	Coeff.	p.value	Coeff.	p.value	Coeff.	p.value
Delta_Percentuale_FMA_LE						

	(R. Lineare)	(R. Lineare)	(R. Multivariata)	(R. Multivariata)	(Step wise)	(Step wise)
Età	-1.007	p=0.022	-0.793	p=0.071		
Sesso (M)	-3.616	p=0.749				
CRIq Scolarità	0.339	p=0.380				
CRIq Lavoro	0.169	p=0.631				
CRIq Tempo Libero	-0.143	p=0.631				
CRIq Totale	0.102	p=0.751				
DRD4 7R	9.172	p=0.515				
LACI	<0.001	p=0.630				
PACI	<0.001	p=0.673				
POCI	<0.001	p=0.425				
TACI	<0.001	p=0.867				
Heart test T0	0.134	p=0.782				
Delta Percentuale Heart test	-0.052	p=0.681				
Trail making test T0	0.329	p=0.910				
Delta Percentuale TMT	-0.021	p=0.779				
NIHSS Lieve	4.962	p=0.479				
NIHSS Moderato	-0.656	p=0.817				
NIHSS Elevato						
FIM T0	0.743	p=0.015	0.478	p=0.146	0.721	p=0.015
FIM MOTORIO T0	0.923	p=0.018	-0.098	p=0.924		
FIM COGNITIVO T0	1.135	p=0.148				
FMA_LE T0	-0.664	p=0.331				
FMA_UE T0	0.449	p=0.084	0.222	p=0.408		
FMA TOT T0	0.214	p=0.294				
HDRS T0	0.725	p=0.562				

Tabella IX

La tabella presenta i risultati ottenuti mediante analisi di regressione lineare, multivariata e stepwise relativi ai fattori associati al cambiamento percentuale nella scala FMA per gli arti inferiori (Delta_Percentuale_FMA_LE). Le variabili indipendenti considerate includono

caratteristiche sociodemografiche, fattori neuropsicologici, parametri di disabilità e funzioni motorie e cognitive. Di seguito vengono riportati i risultati principali.

1. **Età:** L'analisi di regressione lineare ha mostrato una significativa associazione tra età e il cambiamento percentuale nella FMA per gli arti inferiori, con un coefficiente negativo di -1.007 ($p = 0.022$), suggerendo che l'aumento dell'età è correlato a un minor miglioramento della funzione motoria agli arti inferiori. Tuttavia, nell'analisi multivariata e stepwise, l'effetto dell'età perde significatività (coefficiente = -0.793, $p = 0.071$).
2. **Sesso (Maschio):** Il sesso maschile non ha mostrato un'associazione significativa con la variazione percentuale della FMA per gli arti inferiori, con un coefficiente di -3.616 ($p = 0.749$) nella regressione lineare.
3. **Indice di riserva cognitiva (CRLq):** I vari domini dell'indice della riserva cognitiva (scolarità, lavoro, tempo libero, e totale) non hanno mostrato una correlazione significativa con il cambiamento percentuale della FMA per gli arti inferiori (tutti i $p > 0.05$).
4. **DRD4 7R:** La presenza di mutazioni nel gene DRD4 non ha avuto un impatto significativo sul miglioramento motorio agli arti inferiori (coefficiente = 9.172, $p = 0.515$).
5. **Lavoro e qualità della vita:** Le misure relative alle dimensioni del lavoro, tempo libero e qualità complessiva della vita non sono risultate significative (tutti i $p > 0.05$).
6. **Funzioni esecutive e altre variabili neuropsicologiche:** Le funzioni esecutive, sia al basale (Trail making test T0) che nel cambiamento percentuale (Delta Percentuale Trail making test), non sono risultate significativamente associate con la variazione della FMA per gli arti inferiori ($p = 0.910$ e $p = 0.779$, rispettivamente). Inoltre, altre variabili come i punteggi all' "Heart test" e "Delta Percentuale Heart test" non hanno mostrato effetti significativi sul risultato ($p = 0.782$ e $p = 0.681$).
7. **Scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale):** Le categorie di gravità dell'ictus (NIHSS Lieve, Moderato e Elevato) non hanno mostrato associazioni significative con il cambiamento nella FMA per gli arti inferiori, sebbene il punteggio nella scala NIHSS lieve abbia mostrato un coefficiente positivo (4.962), non significativo ($p = 0.479$).

8. Funzionalità al basale (FIM e FMA):

- **FIM T0 (Funzione Motoria e Cognitiva):** La funzionalità motoria globale (FIM T0) ha mostrato una correlazione significativa con il cambiamento percentuale della FMA per gli arti inferiori nella regressione lineare (coefficiente = 0.743, $p = 0.015$), ma non è risultata significativa nell'analisi multivariata (coefficiente = 0.478, $p = 0.146$). Nell'analisi stepwise, FIM T0 ha mostrato una significativa associazione (coefficiente = 0.721, $p = 0.015$).
- **FIM Motorio T0:** La funzionalità motoria al basale (FIM Motorio T0) ha mostrato un'associazione significativa nell'analisi lineare (coefficiente = 0.923, $p = 0.018$), ma non nell'analisi multivariata o stepwise, con un coefficiente negativo non significativo (-0.098, $p = 0.924$).
- **FIM Cognitivo T0:** Le funzioni cognitive al basale non hanno mostrato effetti significativi (coefficiente = 1.135, $p = 0.148$).
- **FMA LE T0 (FMA Arti Inferiori al Basale):** La funzionalità degli arti inferiori al basale non ha mostrato una correlazione significativa (coefficiente = -0.664, $p = 0.331$).

5.10 Regressione lineare Delta percentuale FMA_UE

Delta_Percentuale_FMA_UE	Coeff. (R. Lineare)	p.value (R. Lineare)
Età	-1.032	$p=0.067$
Sesso (M)	-14.490	$p=0.315$
CRIq Scolarità	0.015	$p=0.977$
CRIq Lavoro	0.310	$p=0.492$
CRIq Tempo Libero	-0.239	$p=0.529$
CRIq Totale	0.004	$p=0.992$

DRD4 7R	21.880	p=0.223
LACI	<0.001	p=0.671
PACI	<0.001	p=0.936
POCI	<0.001	p=0.630
TACI	<0.001	p=0.818
Heart test T0	0.443	p=0.485
Delta Percentuale Heart test	0.071	p=0.675
Trail making test T0	-3.743	p=0.316
Delta Percentuale 11C	-0.049	p=0.631
NIHSS Lieve	8.723	P=0.360
NIHSS Moderato	-3.395	p=0.329
NIHSS Elevato		
FIM T0	0.321	p=0.409
FIM MOTORIO T0	0.434	p=0.378
FIM COGNITIVO T0	0.335	p=0.740
FMA_LE T0	0.611	p=0.483
FMA_UE T0	-0.192	p=0.904
FMA TOT T0	-0.098	p=0.707
HDRS T0	0.725	p=0.562

Tabella X

La tabella presenta i risultati ottenuti dalle analisi di regressione lineare per identificare i fattori predittivi del cambiamento percentuale nella **FMA per gli arti superiori (Delta_Percentuale_FMA_UE)**. Sono stati considerati una serie di fattori, tra cui variabili sociodemografiche, psicologiche, neuropsicologiche e parametri di disabilità motoria e cognitiva. I risultati principali sono descritti di seguito.

1. **Età:** L'analisi di regressione lineare ha evidenziato un'associazione marginale tra età e cambiamento percentuale nella **FMA per gli arti superiori** (coefficiente = -1.032, p = 0.067). Sebbene non raggiunga il livello di significatività statistica, l'effetto suggerisce che l'età avanzata potrebbe essere associata a una minore percentuale di miglioramento nella funzione motoria agli arti superiori.

2. **Sesso (Maschio):** Il sesso maschile non ha mostrato un effetto significativo sul cambiamento percentuale nella **FMA per gli arti superiori** (coefficiente = -14.490, $p = 0.315$), indicando che il sesso non influisce in modo significativo su questa variabile.
3. **Indice di qualità della vita (CRLq):** Tutti i domini dell'indice di qualità della vita (scolarità, lavoro, tempo libero, e totale) non hanno mostrato associazioni significative con il cambiamento percentuale nella **FMA per gli arti superiori** ($p > 0.05$ in tutti i casi). Ciò suggerisce che, almeno per quanto riguarda le variabili considerate, la qualità della vita non è un fattore determinante per il miglioramento motorio agli arti superiori.
4. **DRD4 7R:** La presenza del polimorfismo nel gene DRD4 non ha avuto un impatto significativo sul miglioramento motorio degli arti superiori (coefficiente = 21.880, $p = 0.223$), indicando che questo fattore genetico non ha avuto effetti rilevanti nella variabilità del cambiamento nella FMA per gli arti superiori.
5. **LACI, PACI, POCI, TACI:** Le variabili legate ai parametri della classificazione Bamford (LACI, PACI, POCI e TACI) non hanno mostrato associazioni significative con la variazione percentuale della FMA per gli arti superiori (tutti i $p > 0.05$).
6. **Funzioni neuropsicologiche:**
 - **Heart test T0:** Non è emersa una correlazione significativa tra la variabile e la FMA per gli arti superiori (coefficiente = 0.443, $p = 0.485$).
 - **Delta Percentuale Heart test:** Anche la variazione percentuale della variabile non ha mostrato un impatto significativo sul cambiamento nella FMA per gli arti superiori (coefficiente = 0.071, $p = 0.675$).
 - **Trail making test T0:** Le funzioni esecutive al T0 non hanno mostrato una correlazione significativa con il cambiamento nella **FMA per gli arti superiori** (coefficiente = -3.743, $p = 0.316$).
7. **Scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale):** Le categorie di gravità dell'ictus (NIHSS Lieve, Moderato e Elevato) non hanno mostrato associazioni significative con la variazione percentuale nella **FMA per gli arti superiori** (tutti i $p > 0.05$). In particolare, il coefficiente positivo per la categoria "NIHSS Lieve" (8.723, $p = 0.360$) non è risultato statisticamente significativo.
8. **Funzionalità al basale (FIM e FMA):**

- **FIM T0:** La funzionalità globale al basale (FIM T0) non ha mostrato una correlazione significativa con il cambiamento nella FMA per gli arti superiori (coefficiente = 0.321, p = 0.409).
 - **FIM Motorio T0:** Anche la funzionalità motoria al basale (FIM Motorio T0) non ha mostrato effetti significativi sul miglioramento motorio agli arti superiori (coefficiente = 0.434, p = 0.378).
 - **FIM Cognitivo T0:** Le funzioni cognitive al basale non hanno mostrato una correlazione significativa con il cambiamento nella **FMA per gli arti superiori** (coefficiente = 0.335, p = 0.740).
 - **FMA LE T0 (FMA Arti Inferiori al Basale):** La funzionalità degli arti inferiori al basale non ha mostrato un effetto significativo sul miglioramento degli arti superiori (coefficiente = 0.611, p = 0.483).
 - **FMA UE T0 (FMA Arti Superiori al Basale):** Anche la funzionalità iniziale degli arti superiori (FMA UE T0) non ha avuto un impatto significativo sul cambiamento percentuale nella **FMA per gli arti superiori** (coefficiente = -0.192, p = 0.904).
 - **FMA Totale T0:** La funzionalità globale non ha mostrato un effetto significativo sulla variazione della **FMA per gli arti superiori** (coefficiente = -0.098, p = 0.707).
9. **Depressione (HDRS T0):** Il punteggio nella scala di depressione (HDRS T0) non ha mostrato un effetto significativo sul cambiamento percentuale nella **FMA per gli arti superiori** (coefficiente = 0.725, p = 0.562).

5.11 Regressione lineare e multivariata e stepwise Delta percentuale FIM

Delta_Percentuale_FIM	Coeff. (R. Lineare)	p.value (R. Lineare)	Coeff. (R. Multivariata)	p.value (R. Multivariata)	Coeff. (Step wise)	p.value (Step wise)

Età	-0.870	p<0.001	-0.556	p=0.020	-0.765	p<0.001
Sesso (M)	2.106	p=0.658				
CRIq Scolarità	0.165	p=0.314				
CRIq Lavoro	0.286	p=0.051	0.329	p=0.074		
CRIq Tempo Libero	0.142	p=0.256				
CRIq Totale	0.225	p=0.091				
DRD4 (Mutati)	4.100	p=0.487				
LACI	19.343	p=0.453				
PACI	9.499	p=0.710				
POCI	17.868	p=0.498				
TACI	-7.781	p=0.763				
Heart test T0	0.537	p=0.005	-0.113	p=0.611		
Delta Percentuale Heart test	-0.005	p=0.910				
Trail making test T0	-1.847	p=0.085				
Delta Percentuale TMT	0.027	p=0.320				
NIHSS Lieve	0.425	P=0.879				
NIHSS Moderato	-3.490	p=0.002	-1.450	p=0.314		
NIHSS Elevato						
FIM T0	0.388	p=0.007	0.196	p=0.484		
FIM MOTORIO T0	0.426	p=0.007	-0.071	p=0.929		
FIM COGNITIVO T0	0.496	p=0.133				
FMA_LE T0	1.229	p<0.001	0.587	p=0.240		
FMA_UE T0	0.348	p=0.001	0.229	p=0.224		
FMA TOT T0	0.320	p<0.001	0.269	p=0.143	1.049	p<0.001
HDRS T0	-0.173	p=0.737				

Tabella XI

La tabella riporta i risultati delle analisi di regressione lineare, multivariata e stepwise per identificare i fattori predittivi del cambiamento percentuale nella **Functional Independence Measure (FIM)** (Delta_Percentuale_FIM). I dati sono stati analizzati considerando variabili demografiche, psicologiche, neuropsicologiche e funzionali per valutare gli aspetti più influenti sul miglioramento della capacità funzionale.

1. **Età:** L'**età** ha mostrato un effetto significativo su tutti i modelli di regressione. Nella regressione lineare, l'**età** è stata fortemente associata a una riduzione della **FIM** (coefficiente = -0.870, $p < 0.001$), indicando che un'**età** maggiore è correlata a un minor miglioramento funzionale. Questo effetto è stato confermato anche nell'analisi multivariata (coefficiente = -0.556, $p = 0.020$) e nell'analisi stepwise (coefficiente = -0.765, $p < 0.001$), dove l'**età** si è dimostrata un fattore determinante del cambiamento nella **FIM**.
2. **Sesso (Maschio):** Il **sesto** non ha avuto un effetto significativo sul miglioramento percentuale della **FIM** (coefficiente = 2.106, $p = 0.658$). Pertanto, il sesso non sembra influire sulla variazione della capacità di indipendenza funzionale.
3. **Indice di riserva cognitiva (CRIq):**
 - Le variabili relative alla qualità della vita, come **scolarità**, **tempo libero**, e **totale CRIq**, non sono risultate significative nel predire il cambiamento percentuale nella **FIM** (tutti i $p > 0.05$).
 - **Lavoro** ha mostrato una tendenza marginale a essere correlato con il cambiamento nella **FIM** (coefficiente = 0.286, $p = 0.051$), ma non ha raggiunto la significatività statistica nella regressione multivariata (coefficiente = 0.329, $p = 0.074$), suggerendo che il miglioramento funzionale potrebbe essere lievemente influenzato dal lavoro, ma non in modo decisivo.
4. **Variabili genetiche (DRD4 7 R)** non ha mostrato associazioni significative con la variazione della **FIM** (tutti i $p > 0.05$).
5. **LACI, PACI, POCI, TACI:** Le variabili legate a dimensioni neuroradiologiche (LACI, PACI, POCI, TACI) non hanno mostrato un impatto significativo sul cambiamento della **FIM** (tutti i $p > 0.05$).
6. **Funzioni neuropsicologiche (Heart Test, Trail Making Test):**
 - **Heart test T0** ha mostrato una correlazione significativa con il cambiamento percentuale nella **FIM** nel modello di regressione lineare (coefficiente = 0.537, $p = 0.005$), indicando che una migliore performance iniziale nei test neuropsicologici è associata a un miglioramento dell'indipendenza funzionale. Tuttavia, nell'analisi multivariata, l'associazione non è stata confermata (coefficiente = -0.113, $p = 0.611$), suggerendo che l'effetto iniziale potrebbe essere influenzato da altre variabili.

- **Delta Percentuale Heart test** non ha mostrato alcuna associazione significativa (coefficiente = -0.005, $p = 0.910$), indicando che il cambiamento nel punteggio del test non predice il miglioramento della **FIM**.
- **Trail Making Test (TMT T0)** ha mostrato una tendenza a essere correlato con la **FIM** (coefficiente = -1.847, $p = 0.085$), ma non ha raggiunto la significatività statistica.

7. Gravità dell'ictus (NIHSS):

- **NIHSS Moderato** ha mostrato una correlazione significativa con un minore miglioramento della **FIM** nella regressione lineare (coefficiente = -3.490, $p = 0.002$), indicando che pazienti con un ictus di gravità moderata tendono a ottenere un miglioramento inferiore nella **FIM**. Tuttavia, l'associazione è risultata non significativa nell'analisi multivariata (coefficiente = -1.450, $p = 0.314$), suggerendo che altri fattori potrebbero spiegare la variazione osservata.
- **NIHSS Lieve** e **NIHSS Elevato** non hanno mostrato un effetto significativo sul cambiamento della **FIM**.

8. Funzionalità al basale (FIM e FMA):

- **FIM T0** (punteggio al basale di **FIM**) ha mostrato una correlazione significativa con il miglioramento funzionale (coefficiente = 0.388, $p = 0.007$), suggerendo che una maggiore indipendenza funzionale al basale è associata a un miglioramento maggiore. Tuttavia, questo effetto è stato ridotto e non significativo nell'analisi multivariata (coefficiente = 0.196, $p = 0.484$).
- **FIM Motorio T0** ha mostrato un effetto significativo nella regressione lineare (coefficiente = 0.426, $p = 0.007$), indicando che la funzionalità motoria iniziale predice un miglioramento nella **FIM**. Tuttavia, nell'analisi multivariata l'effetto non è stato significativo (coefficiente = -0.071, $p = 0.929$).
- **FMA_LE T0, FMA_UE T0 e FMA Totale T0**: Le misure di funzionalità motorie iniziali, come **FMA per gli arti inferiori (FMA_LE T0)** e **FMA per gli arti superiori (FMA_UE T0)**, hanno mostrato correlazioni significative con la **FIM** (coefficiente = 1.229, $p < 0.001$ e coefficiente = 0.348, $p = 0.001$, rispettivamente), ma l'effetto per **FMA_LE** non è stato significativo nell'analisi multivariata (coefficiente = 0.587, $p = 0.240$) e per **FMA_UE** non significativo (coefficiente = 0.229, $p = 0.224$). Il **FMA Totale T0** ha mostrato una forte correlazione con il

miglioramento della **FIM** sia nella regressione lineare (coefficiente = 0.320, $p < 0.001$) che nel modello stepwise (coefficiente = 1.049, $p < 0.001$), indicando che un miglioramento globale nella funzionalità motoria è un forte predittore del cambiamento nella **FIM**.

9. **Depressione (HDRS T0)**: Il punteggio nella scala di **depressione (HDRS)** non ha mostrato un'associazione significativa con il cambiamento nella **FIM** (coefficiente = -0.173, $p = 0.737$), suggerendo che la depressione non ha avuto un impatto rilevante sull'indipendenza funzionale nei pazienti considerati.

5.12 Regressione lineare, multivariata e stepwise Delta percentuale FIM Motorio

Delta_Percentuale_FIM_Motorio	Coeff. (R. Lineare)	p.value (R. Lineare)	Coeff. (R. Multivariata)	p.value (R. Multivariata)	Coeff. (Step wise)	p.value (Step wise)
Età	-0.894	p<0.001	-0.660	p=0.018	-0.753	p<0.001
Sesso (M)	3.472	p=0.486				
CRlq Scolarità	0.043	p=0.805				
CRlq Lavoro	0.222	p=0.155				
CRlq Tempo Libero	0.161	p=0.222				
CRlq Totale	0.176	p=0.213				
DRD4 7R	3.492	p=0.575				
LACI	11.673	p=0.677				
PACI	5.665	p=0.839				
POCI	12.052	p=0.672				
TACI	-10.976	p=0.696				
Heart test T0	0.447	p=0.023	-0.228	p=0.294		
Delta Percentuale Heart test	-0.025	p=0.415				
Trail making test T0	-1.254	p=0.252				

Delta Percentuale TMT	0.022	p=0.440				
NIHSS Lieve	2.438	P=0.372				
NIHSS Moderato	-3.722	p=0.002	-0.989	p=0.482		
NIHSS Elevato						
FIM T0	0.463	p<0.001	0.314	p=0.225		
FIM MOTORIO T0	0.545	p<0.001	0.209	p=0.595		
FIM COGNITIVO T0	0.828	p=0.016	0.488	p=0.383		
FMA_LE T0	1.496	p<0.001	0.180	p=0.758		
FMA_UE T0	0.436	p<0.001	0.345	p=0.283		
FMA TOT T0	0.396	p<0.001	0.291	p=0.113	1.117	p<0.001
HDRS T0	-0.213	p=0.697				

Tabella XII

La tabella riporta i risultati delle analisi di regressione lineare, multivariata e stepwise per identificare i fattori predittivi del cambiamento percentuale nella **FIM Motoria (Delta_Percentuale_FIM_Motorio)**, un importante indicatore del miglioramento funzionale specifico delle capacità motorie nei pazienti in riabilitazione. I dati sono stati analizzati prendendo in considerazione una serie di variabili demografiche, psicologiche, neuropsicologiche e funzionali.

1. **Età:** La **età** ha mostrato una forte correlazione con il cambiamento percentuale nella **FIM Motoria**, risultando significativamente associata in tutte le analisi. Nella regressione lineare, l'età ha un effetto negativo significativo sul miglioramento della **FIM Motoria** (coefficiente = -0.894, $p < 0.001$). Anche l'analisi multivariata (coefficiente = -0.660, $p = 0.018$) e stepwise (coefficiente = -0.753, $p < 0.001$) hanno confermato che l'aumento dell'età è correlato con un minore miglioramento delle capacità motorie, suggerendo che i pazienti più anziani tendono a presentare un miglioramento più limitato nella funzione motoria.
2. **Sesso (Maschio):** Il **sesso** non ha mostrato un effetto significativo sul cambiamento nella **FIM Motoria** (coefficiente = 3.472, $p = 0.486$). Pertanto, il sesso non sembra influire sul miglioramento delle capacità motorie, indicando che uomini e donne hanno mostrato simili progressi nella **FIM Motoria**.
3. Indice di qualità della vita (CRLq):

- Le variabili relative alla qualità della vita, come **scolarità**, **tempo libero** e **totale CRlq**, non hanno mostrato associazioni significative con la variazione della **FIM Motoria** (tutti i $p > 0.05$). Questo suggerisce che, in questo campione, i fattori legati alla qualità della vita non hanno avuto un impatto diretto sul cambiamento della funzione motoria.
 - La variabile **lavoro** ha mostrato una tendenza a influenzare il miglioramento della **FIM Motoria** (coefficiente = 0.222, $p = 0.155$), ma non ha raggiunto la significatività statistica.
4. **Variabili genetiche (DRD4 7R)**: Il polimorfismo **DRD4 7R** non ha avuto un effetto significativo sul miglioramento della **FIM Motoria** (coefficiente = 3.492, $p = 0.575$), suggerendo che varianti genetiche legate al recettore della dopamina non sono correlate con il cambiamento della funzionalità motoria.
5. **Funzionalità neuropsicologica (Heart Test e Trail Making Test)**:
- Il punteggio iniziale del **Heart Test (T0)** ha mostrato una correlazione significativa con la **FIM Motoria** nel modello di regressione lineare (coefficiente = 0.447, $p = 0.023$), suggerendo che una migliore performance al test di base è associata a un miglioramento maggiore della funzione motoria. Tuttavia, nell'analisi multivariata, questo effetto non è stato confermato (coefficiente = -0.228, $p = 0.294$), indicando che l'associazione potrebbe essere influenzata da altre variabili.
 - **Delta Percentuale Heart test** non ha mostrato un impatto significativo sul miglioramento della **FIM Motoria** (coefficiente = -0.025, $p = 0.415$), indicando che il cambiamento nel punteggio del test non predice il miglioramento motorio.
 - Il **Trail Making Test (TMT T0)** ha mostrato un'associazione negativa, ma non significativa, con il cambiamento della **FIM Motoria** (coefficiente = -1.254, $p = 0.252$).
6. **Gravità dell'ictus (NIHSS)**:
- **NIHSS Moderato** è stato significativamente associato a un ridotto miglioramento della **FIM Motoria** nella regressione lineare (coefficiente = -3.722, $p = 0.002$). Questo suggerisce che i pazienti con un ictus di gravità moderata presentano un minore miglioramento funzionale motorio. Tuttavia, l'effetto è divenuto non significativo nell'analisi multivariata (coefficiente = -0.989, $p = 0.482$).

- **NIHSS Lieve e NIHSS Elevato** non hanno mostrato un effetto significativo sul cambiamento percentuale della **FIM Motoria**.

7. **Funzionalità al basale (FIM e FMA):**

- Il punteggio iniziale nella **FIM Motoria (FIM MOTORIO T0)** ha mostrato un forte impatto sul cambiamento della **FIM Motoria**, con una correlazione significativa nella regressione lineare (coefficiente = 0.545, $p < 0.001$), suggerendo che una maggiore indipendenza motoria al basale predice un miglioramento maggiore. Tuttavia, nell'analisi multivariata questo effetto non è stato confermato (coefficiente = 0.209, $p = 0.595$).
 - **FMA_LE T0**, il punteggio iniziale di funzionalità motoria per gli arti inferiori, ha mostrato una correlazione significativa con la **FIM Motoria** nel modello di regressione lineare (coefficiente = 1.496, $p < 0.001$), indicando che il miglioramento nella motricità degli arti inferiori è associato a un miglioramento nelle capacità motorie generali. Tuttavia, nell'analisi multivariata il coefficiente è risultato non significativo (coefficiente = 0.180, $p = 0.758$).
 - **FMA_UE T0** (funzionalità motoria per gli arti superiori) ha mostrato una forte correlazione con la **FIM Motoria** nella regressione lineare (coefficiente = 0.436, $p < 0.001$), ma nell'analisi multivariata questa associazione è risultata non significativa (coefficiente = 0.345, $p = 0.283$).
 - Il **FMA Totale T0**, il punteggio complessivo della funzionalità motoria, ha mostrato una correlazione significativa con il miglioramento motorio sia nella regressione lineare (coefficiente = 0.396, $p < 0.001$) che nel modello stepwise (coefficiente = 1.117, $p < 0.001$), suggerendo che il miglioramento globale della motricità è un importante predittore del cambiamento della **FIM Motoria**.
8. **Depressione (HDRS T0):** Il punteggio iniziale nella **HDRS** (Hamilton Depression Rating Scale) non ha mostrato alcuna associazione significativa con il cambiamento percentuale della **FIM Motoria** (coefficiente = -0.213, $p = 0.697$), indicando che la depressione non ha avuto un impatto significativo sul miglioramento delle capacità motorie.

5.13 **Regressione lineare, multivariata e stepwise Delta percentuale FIM Cognitivo**

Delta_Percentuale_FIM_Cognitivo	Coeff. (R. Lineare)	p.value (R. Lineare)	Coeff. (R. Multivariata)	p.value (R. Multivariata)	Coeff. (Step wise)	p.value (Step wise)
Età	-1.696	p=0.410				
Sesso (M)	-55.160	p=0.228				
CRIq Scolarità	-0.287	p=0.880				
CRIq Lavoro	-0.568	p=0.729				
CRIq Tempo Libero	-1.982	p=0.152				
CRIq Totale	-1.278	p=0.387				
DRD4 7R	54.850	p=0.407				
LACI	-3.811	p=0.990				
PACI	-44.123	p=0.882				
POCI	76.345	p=0.803				
TACI	14.827	p=0.961				
Heart test T0	2.807	p=0.347				
Delta Percentuale Heart test	-0.143	p=0.334				
Trail making test T0	-30.150	p=0.026	2.490	p=0.410	-28.650	p=0.009
Delta Percentuale TMT	0.054	p=0.535				
NIHSS Lieve	70.820	p=0.113				
NIHSS Moderato	-12.017	p=0.001	-7.112	p=0.036		
NIHSS Elevato						
FIM T0	-0.090	p=0.951				
FIM MOTORIO T0	1.240	p=0.500				
FIM COGNITIVO T0	-5.506	p=0.132				
FMA_LE T0	1.848	p=0.552				
FMA_UE T0	-0.652	p=0.587				
FMA TOT T0	-0.228	p=0.807				
HDRS T0	-1.759	p=0.765				

Tabella XIII

La tabella presenta i risultati delle analisi di regressione lineare, multivariata e stepwise, finalizzate a identificare i fattori predittivi del cambiamento percentuale nella **FIM Cognitiva**

(Delta_Percentuale_FIM_Cognitivo). La **FIM Cognitiva** è un indicatore importante della funzionalità cognitiva nei pazienti sottoposti a riabilitazione, e il cambiamento in questo dominio è influenzato da vari fattori clinici, neuropsicologici e demografici.

1. **Età:** L'**età** non ha mostrato un effetto significativo sul miglioramento cognitivo (coefficiente = -1.696, $p = 0.410$). Questo suggerisce che, in questo campione, l'età non ha avuto un impatto rilevante sul cambiamento della **FIM Cognitiva**, a differenza di quanto osservato per altri domini della funzione motoria.
2. **Sesso (Maschio):** Il **sexo maschile** non ha mostrato una relazione significativa con la **FIM Cognitiva** (coefficiente = -55.160, $p = 0.228$), indicando che il sesso non è un predittore importante del cambiamento nella funzionalità cognitiva.
3. **Indice di qualità della vita (CRLq):** Le variabili relative alla qualità della vita (scolarità, lavoro, tempo libero e totale CRLq) non sono risultate statisticamente significative. In particolare, **scolarità** (coefficiente = -0.287, $p = 0.880$), **lavoro** (coefficiente = -0.568, $p = 0.729$), **tempo libero** (coefficiente = -1.982, $p = 0.152$) e **totale CRLq** (coefficiente = -1.278, $p = 0.387$) non hanno avuto un impatto significativo sul cambiamento percentuale della **FIM Cognitiva**, suggerendo che la qualità della vita, in questo campione, non ha influito sul miglioramento cognitivo.
4. **Variabili genetiche (DRD4 7R):** Il polimorfismo **DRD4 7R** non ha mostrato una correlazione significativa con il cambiamento cognitivo (coefficiente = 54.850, $p = 0.407$), indicando che questa variante genetica non è stata un predittore rilevante per il miglioramento nella **FIM Cognitiva**.
5. **Parametri della scala Bamford (LACI, PACI, POCI, TACI):**
 - Le variabili della **scala Bamford**, che valutano la localizzazione e la gravità del danno cerebrale, non hanno mostrato effetti significativi sul cambiamento cognitivo. In particolare, **LACI** (coefficiente = -3.811, $p = 0.990$), **PACI** (coefficiente = -44.123, $p = 0.882$), **POCI** (coefficiente = 76.345, $p = 0.803$) e **TACI** (coefficiente = 14.827, $p = 0.961$) non sono risultati predittori significativi per la variazione nella **FIM Cognitiva**.
6. **Test neuropsicologici (Heart Test e Trail Making Test):**

- Il **Heart test (T0)** non ha avuto un impatto significativo sul cambiamento cognitivo (coefficiente = 2.807, $p = 0.347$), indicando che il punteggio di base nel test non è predittivo per il miglioramento delle funzioni cognitive.
- Il **Trail Making Test (TMT T0)**, tuttavia, ha mostrato una significativa associazione con il cambiamento nella **FIM Cognitiva** nelle analisi lineari (coefficiente = -30.150, $p = 0.026$) e stepwise (coefficiente = -28.650, $p = 0.009$), suggerendo che una performance iniziale peggiore a questo test predice un maggiore miglioramento cognitivo. Tuttavia, nell'analisi multivariata, questo effetto non è stato confermato (coefficiente = 2.490, $p = 0.410$).
- Il **Delta Percentuale Trail Making Test** non ha avuto un impatto significativo sul cambiamento cognitivo (coefficiente = 0.054, $p = 0.535$).

7. Gravità dell'ictus (NIHSS):

- **NIHSS Moderato** è stato significativamente associato a una riduzione del miglioramento cognitivo nella regressione lineare (coefficiente = -12.017, $p = 0.001$), indicando che i pazienti con un ictus di gravità moderata mostrano minori miglioramenti cognitivi. Questo risultato è stato confermato anche nell'analisi multivariata (coefficiente = -7.112, $p = 0.036$). Non sono stati osservati effetti significativi per **NIHSS Lieve** (coefficiente = 70.820, $p = 0.113$) e **NIHSS Elevato**.

8. Funzionalità al basale (FIM e FMA):

- Il punteggio iniziale della **FIM Cognitiva (FIM COGNITIVO T0)** non ha mostrato una relazione significativa con il cambiamento della **FIM Cognitiva** (coefficiente = -5.506, $p = 0.132$), suggerendo che la funzionalità cognitiva al basale non predice il miglioramento.
- **FMA_LE T0**, **FMA_UE T0** e **FMA Totale T0** non hanno avuto un impatto significativo sulla **FIM Cognitiva**, con p-value superiori alla soglia di significatività (tutti i $p > 0.05$), indicando che la funzionalità motoria non è direttamente associata ai miglioramenti cognitivi osservati in questo studio.
- Il punteggio iniziale nella **FIM Motoria (FIM MOTORIO T0)** non ha avuto un effetto significativo (coefficiente = 1.240, $p = 0.500$), suggerendo che le capacità motorie non influenzano direttamente i cambiamenti nella **FIM Cognitiva**.

9. Depressione (HDRS T0): Il punteggio iniziale nella HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) non ha mostrato alcuna associazione significativa con il cambiamento

percentuale della **FIM Cognitiva** (coefficiente = -1.759, p = 0.765), indicando che la depressione non ha avuto un impatto significativo sulla funzionalità cognitiva.

5.14 Regressione lineare e multivariata delta percentuale HDRS

Delta_Percentuale_HDRS	Coeff. (R. Lineare)	p.value (R. Lineare)	Coeff. (R. Multivariata)	p.value (R. Multivariata)	Coeff. (Step wise)	p.value (Step wise)
Età	-1.476	p=0.024	-1.128	p=0.067		
Sesso (M)	7.109	p=0.674				
CRIq Scolarità	-0.072	p=0.900				
CRIq Lavoro	-0.200	p=0.711				
CRIq Tempo Libero	0.399	p=0.374				
CRIq Totale	0.118	p=0.806				
DRD4 7R	7.371	p=0.736				
LACI	-40.280	p=0.658				
PACI	-13.252	p=0.883				
POCI	-83.838	p=0.371				
TACI	-84.892	p=0.355				
Heart test T0	-0.911	p=0.157				
Delta Percentuale Heart test	-0.062	p=0.744				
Trail making test T0	5.413	p=0.142				
Delta Percentuale TMT	0.352	p=0.003	0.256	p=0.021		
NIHSS Lieve	5.771	P=0.571				
NIHSS Moderato	-0.338	p=0.943				
NIHSS Elevato						
FIM T0	-0.303	p=0.510				
FIM MOTORIO T0	-0.315	p=0.578				
FIM COGNITIVO T0	-0.725	p=0.569				
FMA_LE T0	0.492	p=0.629				
FMA_UE T0	-0.017	p=0.964				
FMA TOT T0	0.032	p=0.915				
HDRS T0	7.121	p<0.001	10.065	p<0.001	9.016	p<0.001

Tabella XIV

La tabella presenta i risultati delle analisi di regressione lineare, multivariata e stepwise, per identificare i fattori predittivi del cambiamento percentuale nella **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)**, un parametro fondamentale per la valutazione della severità della depressione nei pazienti riabilitati.

1. **Età:** In analisi lineare, l'**età** ha mostrato una correlazione significativa con la riduzione dei punteggi HDRS (coefficiente = -1.476, $p = 0.024$), indicando che i pazienti più anziani tendono a sperimentare un miglioramento più marcato dei sintomi depressivi. Tuttavia, nell'analisi multivariata, l'effetto dell'età non è risultato significativo (coefficiente = -1.128, $p = 0.067$), suggerendo che altre variabili potrebbero attenuare l'effetto dell'età sulla depressione. Nell'analisi stepwise, l'età non è stata inclusa come predittore significativo.
2. **Sesso (Maschio):** Il **sesso maschile** non ha mostrato una relazione significativa con il cambiamento dei punteggi HDRS (coefficiente = 7.109, $p = 0.674$), indicando che il sesso non ha avuto un impatto rilevante sulla riduzione della sintomatologia depressiva.
3. **Indice di qualità della vita (CRLq):** Le variabili legate alla qualità della vita, come scolarità (coefficiente = -0.072, $p = 0.900$), lavoro (coefficiente = -0.200, $p = 0.711$), tempo libero (coefficiente = 0.399, $p = 0.374$) e totale CRLq (coefficiente = 0.118, $p = 0.806$) non hanno mostrato effetti significativi sulla riduzione dei sintomi depressivi, suggerendo che in questo campione questi fattori non siano determinanti per il miglioramento della depressione.
4. **Variabili genetiche (DRD4 7R):** Il polimorfismo **DRD4 7R** non ha mostrato una correlazione significativa con il cambiamento nella depressione (coefficiente = 7.371, $p = 0.736$), indicando che questa variante genetica non è un predittore rilevante del miglioramento dei sintomi depressivi.
5. **Parametri della scala Bamford (LACI, PACI, POCI, TACI):**
 - **LACI** (coefficiente = -40.280, $p = 0.658$), **PACI** (coefficiente = -13.252, $p = 0.883$), **POCI** (coefficiente = -83.838, $p = 0.371$) e **TACI** (coefficiente = -84.892, $p = 0.355$) non hanno mostrato un impatto significativo sulla variazione dei punteggi HDRS, indicando che la localizzazione e l'estensione del danno cerebrale non sono associati alla riduzione dei sintomi depressivi.
6. **Test neuropsicologici (Heart Test e Trail Making Test):**

- Il **Heart test (T0)** ha mostrato una correlazione negativa non significativa con il cambiamento dei punteggi HDRS (coefficiente = -0.911, $p = 0.157$), suggerendo che la performance a questo test non è un predittore utile del miglioramento della depressione.
- Il **Delta Percentuale Heart test** non ha avuto un impatto significativo (coefficiente = -0.062, $p = 0.744$).
- Il **Trail Making Test (TMT T0)** ha mostrato un'associazione positiva con il miglioramento dei punteggi HDRS nell'analisi stepwise (coefficiente = 0.352, $p = 0.003$), indicando che una performance migliore al TMT è associata a una riduzione della depressione. Anche nell'analisi multivariata, il **Delta Percentuale TMT** è stato significativo (coefficiente = 0.256, $p = 0.021$), suggerendo che una maggiore capacità di eseguire il TMT è correlata con un miglioramento dei sintomi depressivi.

7. Gravità dell'ictus (NIHSS):

- La **gravità dell'ictus**, valutata tramite l'indice **NIHSS**, non ha mostrato un impatto significativo sul cambiamento nella depressione per quanto riguarda le categorie di **NIHSS Lieve** (coefficiente = 5.771, $p = 0.571$) e **NIHSS Moderato** (coefficiente = -0.338, $p = 0.943$). Non sono stati osservati effetti significativi anche per **NIHSS Elevato**.

8. Funzionalità al basale (FIM e FMA):

- Il punteggio iniziale della **FIM (FIM T0)** non ha avuto un effetto significativo sul cambiamento nella depressione (coefficiente = -0.303, $p = 0.510$), indicando che la funzionalità globale al basale non predice il miglioramento nei sintomi depressivi.
- I punteggi iniziali nelle **FIM Motoria (FIM MOTORIO T0)** e **FIM Cognitiva (FIM COGNITIVO T0)** non hanno mostrato associazioni significative con la riduzione dei sintomi depressivi ($p > 0.05$ per entrambi).
- I punteggi iniziali nelle **FMA (FMA_LE, FMA_UE e FMA Totale)** non hanno mostrato correlazioni significative con il miglioramento dei punteggi HDRS (tutti $p > 0.05$).

9. **Depressione (HDRS T0):** Il punteggio iniziale della **HDRS (HDRS T0)** ha mostrato un forte effetto sulla riduzione della depressione in tutte le analisi. In particolare, il

punteggio iniziale della **HDRS T0** ha avuto un coefficiente positivo significativo nelle regressioni lineare (coefficiente = 7.121, $p < 0.001$), multivariata (coefficiente = 10.065, $p < 0.001$) e stepwise (coefficiente = 9.016, $p < 0.001$), indicando che una sintomatologia depressiva di base elevata predice un miglioramento dei sintomi depressivi.

6 DISCUSSIONE

Nel presente studio, ci siamo posti l'obiettivo di verificare se la variante DRD4 7R, caratterizzata da una ridotta capacità di risposta a livello del recettore in relazione al secondo messaggero [58], possa influenzare negativamente lo stato globale, motorio, cognitivo e depressivo iniziali, nonché ostacolare il processo riabilitativo nella popolazione affetta da ictus. I primi dati emersi dallo studio *REPORT*, pur parziali, sono qui presentati. A nostra conoscenza, questo è il primo studio che esplora l'associazione tra il polimorfismo DRD4 e il recupero post-ictus.

6.1 Demografia e Polimorfismi Genetici nel Campione

La mutazione DRD4 7R è presente circa nel 20% del campione analizzato, risultato che si allinea con quanto riportato nella letteratura sulla frequenza del polimorfismo nella popolazione mondiale [59]. Le analisi hanno mostrato che la distribuzione delle variabili sociodemografiche e cliniche tra i gruppi di pazienti portatori e non della variante 7R è risultata equilibrata. I valori di p relativi ai vari loci genetici (BDNF rs6265, COMT rs4680, APOE rs429358, APOE rs7412 e DRD2 rs1800497) sono stati tutti superiori a 0.05, indicando che la distribuzione delle varianti genetiche non differisce significativamente tra i due gruppi, confermando l'omogeneità del campione. Inoltre, i partecipanti hanno riportato complessivamente un buon livello di riserva cognitiva, come emerso dalle valutazioni delle tre dimensioni della scala CRiQ.

6.2 Analisi degli Outcome Riabilitativi

Esaminando i risultati relativi alle variazioni percentuali degli outcome nel campione totale, sono emersi miglioramenti significativi in tutti gli indicatori, come evidenziato dall'aumento

dei punteggi di FIM, FIM motorio e FMA totale. Tuttavia, la variabilità tra i pazienti è stata elevata, come mostrato dalle ampie deviazioni standard per variabili come FMA LE, FMA UE e HDRS, suggerendo una risposta terapeutica eterogenea. In particolare, il punteggio FIM cognitivo ha mostrato una variazione percentuale negativa media, ma con una grande variabilità, probabilmente dovuta a cambiamenti molto eterogenei all'interno del campione. Questi risultati evidenziano la necessità di un approccio personalizzato nel trattamento riabilitativo, poiché la risposta al trattamento può variare notevolmente da paziente a paziente. L'analisi dei dati non ha rivelato differenze significative negli outcome riabilitativi tra i pazienti portatori del polimorfismo DRD4 7R e quelli DRD4 4R, infatti, sebbene siano emerse alcune differenze nei punteggi basali, i miglioramenti osservati nel trattamento erano comparabili tra i due gruppi. Inoltre, nonostante alcune differenze iniziali nei punteggi NIHSS, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi in relazione ai miglioramenti osservati, con l'eccezione di un dato relativo al delta percentuale del punteggio HDRS. Nei pazienti con NIHSS lieve, non sono state riscontrate differenze significative nei punteggi HDRS né nel miglioramento. Nei pazienti con NIHSS moderato, tuttavia, **i portatori della variante 7R hanno mostrato un miglioramento significativo nella HDRS rispetto ai non portatori (p = 0.04)**. Questo dato è particolare perché alcuni studi in letteratura riportano un'associazione fra la presenza del polimorfismo e un maggior sviluppo di sintomi depressivi [60], tuttavia a sottolineare anche l'importanza del contesto ambientale nella regolazione del polimorfismo 7R lo studio Gorlick et. al del 2015 [61] suggerisce che i possessori del polimorfismo tendono a modulare l'attenzione verso obiettivi ambientali altamente prioritari dell'ambiente, come il trattamento riabilitativo.

6.3 Associazioni con le scale di outcome

Per quanto riguarda il delta percentuale di **FMA_LE**, i risultati delle regressioni lineare e multivariata suggeriscono che **l'età** sia l'unica variabile significativamente associata nel modello lineare, ma tale associazione perde significatività nel modello multivariato, indicando che l'effetto dell'età potrebbe essere mediato da altre variabili. Altri fattori come i punteggi iniziali di **FIM T0 e FIM motorio T0** sono risultati significativamente associati al miglioramento di FMA_LE, ma tale associazione è scomparsa nel modello multivariato. I risultati complessivi suggeriscono che, sebbene variabili come FIM T0 siano predittori

importanti per il miglioramento funzionale, l'effetto complessivo di queste variabili non è stato confermato una volta aggiustato per gli altri fattori.

L'analisi per il delta percentuale di FMA_UE ha suggerito che l'età possa essere un potenziale predittore del miglioramento, anche se non significativamente ($p = 0.067$). Altri fattori, tra cui sesso, CRIq, funzioni esecutive T0 e i punteggi di FIM T0 e FIM motorio T0, non hanno mostrato un impatto significativo sul miglioramento della FMA_UE. In particolare, la riserva cognitiva, sia nelle sue dimensioni generali (CRIq) sia in quelle specifiche, non ha evidenziato alcuna associazione significativa con la funzione della FMA_UE. Questi risultati suggeriscono che il miglioramento della funzione dell'arto superiore potrebbe essere influenzato da fattori non considerati in questo modello o potrebbe richiedere ulteriori indagini per identificare predittori significativi.

I risultati delle regressioni per il delta percentuale di **FIM** suggeriscono che **FIM T0**, **FMA_LE T0** e **FMA_UE T0** siano i principali predittori del miglioramento funzionale, mentre l'età rimane un fattore importante da considerare nel valutare il recupero. In particolare, l'età si è rivelata un predittore significativo di un miglioramento inferiore nel delta percentuale di FIM sia nel modello lineare (coeff. = -0.870, $p < 0.001$) che nel multivariato (coeff. = -0.556, $p = 0.020$). Inoltre, il punteggio iniziale di FIM ha mostrato un impatto positivo nel modello lineare, ma non ha mantenuto significatività nel modello multivariato, suggerendo che l'effetto del punteggio iniziale di FIM possa essere mediato da altre variabili, come FMA_LE T0 e FMA_UE T0.

6.4 Considerazioni sul polimorfismo DRD4 7R

I risultati di questo studio devono essere interpretati tenendo in considerazione che gli effetti del polimorfismo del recettore DRD4 non si limitano solo alla modulazione diretta della risposta al cAMP mediata dalla proteina G, ma potrebbero estendersi a fenomeni più complessi, come il rilascio di mediatori infiammatori (ad es., acido arachidonico), la modulazione delle correnti ioniche, l'interazione con altri sistemi catecolaminergici e la disregolazione delle proiezioni glutammatergiche corticostriatali [44]. Questo aspetto sarebbe meritevole di ulteriori approfondimenti, soprattutto considerando la complessità della risposta infiammatoria che si sviluppa in seguito all'ictus. Il ruolo svolto dal recettore DRD4 all'interno del recupero post ictus potrebbe dunque inserirsi all'interno di una risposta più ampia e

complessa e venire in qualche modo mascherato da altre variabili, provando a correlarlo con gli outcome riabilitivi.

La letteratura sul legame tra il polimorfismo DRD4 7R e le funzioni cognitive ha mostrato risultati contrastanti. Alcuni studi hanno riportato che i portatori della variante 7R sono più inclini a deficit nelle funzioni esecutive, come osservato in bambini sani e in quelli con ADHD [43]. Tuttavia, altri studi hanno suggerito che i portatori di alleli lunghi di DRD4 performano meglio in compiti di attenzione rispetto a quelli con alleli corti [62,63], evidenziando che l'effetto della variante 7R potrebbe essere mediato da altre variabili cognitive o comportamentali. I primi risultati dello studio REPORT non mostrano una maggiore compromissione né a livello cognitivo né risultati peggiori nei test neuropsicologici della OCS nei pazienti affetti da ictus portatori della variante 7R, questo potrebbe suggerire che le funzioni cognitive ed esecutive siano il prodotto di interazioni complesse tra vari geni, ognuno dei quali può esercitare un piccolo effetto cumulativo [64].

Un'altra importante considerazione riguarda l'apprendimento motorio e la plasticità corticale, che sono strettamente correlati ai livelli di dopamina a livello della corteccia prefrontale, dove peraltro i geni DRD4 sono abbondantemente espressi. Tuttavia è importante sottolineare che livelli elevati di dopamina nella corteccia prefrontale non sempre si traducono in un miglioramento delle funzioni cognitive, questo fenomeno è noto effetto U rovesciato. Quindi, il mantenimento di livelli ottimali di dopamina che sembra essere cruciale per il recupero motorio post-ictus è anche importante per permettere il corretto funzionamento dei recettori DRD4[39,44,65]. L'enzima responsabile del mantenimento dei corretti livelli dopaminergici a livello prefrontale è l'enzima COMT con i suoi polimorfismi, che ancora non sono stati presi in considerazione in questo studio, [39,65]. Inoltre le funzioni esecutive sono anche regolate dal gene DRD2 e dai suoi polimorfismi [43].

6.5 Prospettive Future

Nei prossimi lavori dello studio REPORT sarà dunque necessario, soprattutto per i polimorfismi dopaminergici, considerare maggiormente le gene x gene e gene x ambiente piuttosto che concentrarsi sul singolo polimorfismo per valutare in modo completo l'impatto significativo di questi fattori sulle funzioni esecutive e sulle scale di outcome post ictus.

Inoltre, una volta completata l'analisi dei dati neuroradiologici, sarà utile esaminare se i portatori della variante DRD4 7R siano più predisposti a degenerazioni delle aree limbiche e frontali non direttamente coinvolte dall'ictus, ma potenzialmente influenzate dal danno infiammatorio.

7 LIMITI DELLO STUDIO

Il principale limite di questo studio riguarda l'assenza di dati di follow-up post-dimissione, necessari per valutare se i pazienti mantengano le competenze acquisite durante la riabilitazione, o se il processo di plasticità cerebrale mediato dalla genetica possa essere meglio osservato in un periodo di tempo più lungo.

8 CONCLUSIONI

La variabilità interindividuale della risposta al trattamento riabilitativo è comunemente riportata nella pratica clinica e negli studi di ricerca in molte diagnosi neurologiche. Indagare e capire le variabili che possono predire la risposta a uno specifico protocollo di trattamento fornirà al clinico informazioni fondamentali per prendere le decisioni adeguate e e migliorerà l'abilità dell'equipe riabilitativa di individuare il corretto trattamento riabilitativo per l'individuo. La variabilità genetica è uno dei fattori che influenza la risposta individuale al trattamento riabilitativo. Ci sono alcuni polimorfismi genetici che impattano sulla neuroplasticità. Gli individui col polimorfismo sfavorevole potrebbero richiedere un progetto riabilitativo che preveda parametri e un numero di sedute fisioterapiche o logopediche differenti per ottenere un outcome riabilitativo simile a chi non possiede il polimorfismo.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Aho, K., et al., Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*, 1980. **58**(1): p. 113-30.
2. Albers, G.W., et al., Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *Engl J Med*, 2002. **347**(21): p. 1713-6.

3. Sacco, R.L., et al., An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
4. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
5. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2418-2427. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029606. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32646325; PMCID: PMC7382540.
6. Sacco, S., et al., *Epidemiology of Stroke in Italy*. *International Journal of Stroke*, 2011. p. 219-227.)
7. Bamford, J.M., The Role of the Clinical Examination in the Subclassification of *Stroke*. *Cerebrovascular Diseases*, 2000. **10**(Suppl. 4): p. 2-4.
8. Bamford, J., et al., Classification and natural history of clinically identifiable *subtypes of cerebral infarction*. *Lancet*, 1991. 337(8756): p. 1521-6.
9. Hankey, G.J., *Stroke*. *Lancet*, 2017. **389**(10069): p. 641-654.
10. Guo, Y., et al., Pathophysiology and biomarkers in acute ischemic stroke—a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2013. **12**(6): p. 1097- 1105.
11. Alsbrook, D.L., Di Napoli, M., Bhatia, K. *et al*. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* **23**, 407–431 (2023).
12. Pascual-Leone, A., et al., *The plastic human brain cortex*. *Annu Rev Neurosci*, 2005. **28**: p. 377-401.
13. Kleim, J.A. and T.A. Jones, Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res*, 2008. **51**(1): p. S225-39.
14. Cooper, S.J., Donald O. Hebb's synapse and learning rule: a history and *commentary*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005. **28**(8): p. 851-74.
15. Hosp, J.A. and A.R. Luft, Cortical plasticity during motor learning and *recovery after ischemic stroke*. *Neural plasticity*, 2011. **2011**: p. 871296- 871296.

16. Dayan, E. and L.G. Cohen, Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 2011. **72**(3): p. 443-54.
17. Flor, H., Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies. *Expert Rev Neurother*, 2008. **8**(5): p. 809-18.
18. Quartarone, A., H.R. Siebner, and J.C. Rothwell, *Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you?* *Trends Neurosci*, 2006. **29**(4): p. 192-9.
19. Takeuchi, N. and S.-I. Izumi, Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural plasticity*, 2012. **2012**: p. 359728-359728.
20. Wall, J.T., J. Xu, and X. Wang, Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain Res Brain Res Rev*, 2002. **39**(2-3): p. 181-215.
21. Chen, L.M., H.-X. Qi, and J.H. Kaas, *Dynamic reorganization of digit representations in somatosensory cortex of nonhuman primates after spinal cord injury*. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2012. **32**(42): p. 14649-14663.
22. Jenkins, W.M. and M.M. Merzenich, Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res*, 1987. **71**: p. 249-66.
23. Dalise, S., F. Ambrosio, and M. Modo, *Brain plasticity and recovery in preclinical models of stroke*. *Arch Ital Biol*, 2014. **152**(4): p. 190-215.
24. Han PP, Han Y, Shen XY, Gao ZK, Bi X. Enriched environment-induced neuroplasticity in ischemic stroke and its underlying mechanisms. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jul 7
25. Alsbrook, D.L., Di Napoli, M., Bhatia, K. *et al*. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* **23**, 407–431 (2023).
26. Nishio T, Inoue T, Takamatsu Y, Mishima T, Takamura H, Soma K, Kondo Y, Okamura M, Ikegami R, Maejima H. Epigenetic modification of histone acetylation in the sensorimotor cortex after intracerebral hemorrhage. *Biomed Res*. 2024;
27. Stewart, J.C. and S.C. Cramer, *Genetic Variation and Neuroplasticity: Role in Rehabilitation After Stroke*. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*, 2017. **41 Suppl 3**(Suppl 3 IV STEP Spec Iss): p. S17-S23.

28. Liu X, Fang J-C, Zhi X-Y, Yan Q-Y, Zhu H, Xie J. The Influence of Val66Met Polymorphism in Brain-Derived Neurotrophic Factor on Stroke Recovery Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2021;
29. Meta-Analysis on the Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism rs6265 and Ischemic Stroke, Poststroke Depression Bao, Mei-Hua et al. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 27, Issue 6, 1599 - 1608
30. Montero-Almagro, Gines, Carlos Bernal-Utrera, Noelia Geribaldi-Doldán, Pedro Nunez-Abades, Carmen Castro, and Cleofas Rodriguez-Blanco. 2024. "Influence of High-Intensity Interval Training on Neuroplasticity Markers in Post-Stroke Patients: Systematic Review" *Journal of Clinical Medicine* 13, no. 7.
31. Subramanian SK, Morgan RT, Rasmusson C, Shepherd KM, Li CL. Genetic polymorphisms and post-stroke upper limb motor improvement - A systematic review and meta-analysis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2024 Jul 19;
32. Lee NT, Ahmedy F, Mohamad Hashim N, Yin KN, Chin KL. Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism and Aphasia after Stroke. *Behav Neurol*. 2021 Jul 28;
33. Di Pino G, Pellegrino G, Capone F, et al. Val66Met BDNF Polymorphism Implies a Different Way to Recover From Stroke Rather Than a Worse Overall Recoverability. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2016;
34. Aravena JM, Lee J, Schwartz AE, Nyhan K, Wang SY, Levy BR. Beneficial Effect of Societal Factors on APOE-ε2 and ε4 Carriers' Brain Health: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024 Feb 1;
35. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):68–80.
36. Goldberg TE, Huey ED, Devanand DP. Association of APOE e2 genotype with Alzheimer's and non-Alzheimer's neurodegenerative pathologies. *Nat Commun*. 2020;11(1):1–8.
37. Nie H, Hu Y, Liu N, Zhang P, Li GG, Li YY, Pan C, Yu HH, Wu Q, Wu GF, Tang ZP. Apolipoprotein E Gene Polymorphisms Are Risk Factors for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Sci*. 2019 Feb;39(1):111-117.
38. Pan W, Zhang M, Guo Z, Xiao W, You C, Xue L. Association between Apolipoprotein E Polymorphism and Clinical Outcome after Ischemic Stroke, Intracerebral Hemorrhage, and Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(3):313-322. doi: 10.1159/000520053. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: *Cerebrovasc Dis*. 2022;

39. Kim, Bo-Ram et al. 'Association Between Genetic Variation in the Dopamine System and Motor Recovery after Stroke'. 1 Jan. 2016 : 925 – 934.
40. Ford GA, Bhakta BB, Cozens A, Hartley S, Holloway I, Meads D, Pearn J, Ruddock S, Sackley CM, Saloniki EC, Santorelli G, Walker MF, Farrin AJ. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019 Jun;18(6):530-538.
41. Commonly-occurring polymorphisms in the COMT, DRD1 and DRD2 genes influence different aspects of motor sequence learning in humans Irina Baetu [↑], Nicholas R. Burns, Kristi Urry, Girolamo Giovanni Barbante, Julia B. Pitcher
42. Zhang X, Han Y, Liu X, Chen J, Yuan Z, Wang Y. Assessment of genetic variants in D2 dopamine receptor (DRD2) gene as risk factors for post-traumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023 May 1;328:312-323.
43. Ariza M, Garolera M, Jurado MA, Garcia-Garcia I, Hernan I, Sánchez-Garre C, Vernet-Vernet M, Sender-Palacios MJ, Marques-Iturria I, Pueyo R, Segura B, Narberhaus A. Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: their interaction with obesity. *PLoS One.* 2012;7(7):e41482.
44. Dopamine receptor D₄ (DRD₄) polymorphisms with reduced functional τ potency intensify atrophy in syndrome-specific sites of frontotemporal dementia P.M. Butler^{a,*}, W. Chiong^a, D.C. Perry^a, Z.A. Miller^a, E.D. Gennatas^a, J.A. Brown^a, L. Pasquini^a, A. Karydas^a, D. Dokuru^b, G. Coppola^b, V.E. Sturm^a, A.L. Boxer^a, M.L. Gorno-Tempini^a, H.J. Rosen^a, J.H. Kramer^a, B.L. Miller^a, W.W. Seeley^a
45. Ptáček R, Kuzelová H, Stefano GB. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Med Sci Monit.* 2011 Sep;17(9):RA215-20.
46. Giacomo R, Maddalena FD, Arturo N, Gatti R, Pietro A (2021) The role of mirror mechanism in the recovery, maintenance, and acquisition of motor abilities. *Neurosci Biobehav Rev.*
47. Moving towards precision neurological rehabilitation: a mandatory path to follow in the era of precision neurology Antonio Trabacca¹ · Elisabetta Lucarelli¹ · Luciana Losito¹
48. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):218-26.

49. Alexander, A. L., Hurley, S. A., Samsonov, A. A., Adluru, N., Hosseinbor, A. P., Mossahebi, P., A. S. (2011). Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains. *Brain connectivity*, 1(6), 423-446
50. Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6), 805-821.
51. Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*, 54(3), 2033-2044.
52. Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., ... & Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 50(5), 1077-1088.
53. Kazi SA, Siddiqui M, Majid S. Stroke Outcome Prediction Using Admission Nihss In Anterior And Posterior Circulation Stroke. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021 Apr-Jun;33(2):274-278. PMID: 34137544.
54. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair*. 2002 Sep;16(3):232-40.
55. Pallicino P, Snyder W, Granger C. The NIH stroke scale and the FIM in stroke rehabilitation. *Stroke*. 1992 Jun;23(6):919. PMID: 1595117.
56. Mancuso M, Varalta V, Sardella L, Capitani D, Zoccolotti P, Antonucci G; Italian OCS Group. Italian normative data for a stroke specific cognitive screening tool: the Oxford Cognitive Screen (OCS). *Neurol Sci*. 2016 Oct;37(10):1713-21. doi: 10.1007/s10072-016-2650-6. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27395388.
57. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
58. Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V., Van Tol, H.H.M., 1995. Modulation of intercellular cyclic AMP levels by different human dopamine receptor variants. *J. Neurochem.* 65, 1157–1165.
59. Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet*. 1996 Jul;98(1):91-101.

60. Bobadilla L, Vaske J, Asberg K. Dopamine receptor (D4) polymorphism is related to comorbidity between marijuana abuse and depression. *Addict Behav.* 2013 Oct;38(10):2555-62.
61. Gorlick MA, Worthy DA, Knopik VS, McGeary JE, Beevers CG, Maddox WT. DRD4 long allele carriers show heightened attention to high-priority items relative to low-priority items. *J Cogn Neurosci.* 2015 Mar;27(3):509-21.
62. Manor I, Tyano S, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, et al. (2002) The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry* 7: 790–794.
63. Szekely A, Balota DA, Duchek JM, Nemoda Z, Vereczkei A, et al. (2011) Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes Brain Behav* 10: 129–136.
64. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurol Scand*: DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01673.x. © 2012 John Wiley & Sons A/S.
65. Floel A, Hummel F, Breitenstein C, Knecht S, Cohen LG. Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology.* 2005 Aug 9;65(3):472-4.