



**Ministero della Salute**  
*Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità*

## **RELAZIONE**

**Commissione di Valutazione**  
**sulla sussistenza dei requisiti di cui all'art. 13 - comma 3 del D.lgs.288/2003 s.m.i. per la conferma del**  
**carattere scientifico dell'IRCCS Fondazione "Santa Lucia"**

Roma, 5 settembre 2017

## **1. COMMISSIONE DI VALUTAZIONE.**

In data 5/09/2017 alle ore 10,30, nella sede dell'IRCCS Fondazione Santa Lucia in Roma, si sono riuniti i Componenti della Commissione di valutazione nominati dal Ministero della Salute:

- Prof.ssa Maria Pia Amato
- Dott. Karl Albert Kob
- Prof. Luigi Tesio

Hanno partecipato ai lavori della Commissione anche i rappresentanti delle rispettive Istituzioni nelle persone sotto citate

- Dott. Giovanni Leonardi, Dott.ssa M. Novella Luciani, Dott.ssa Teresa Caruso, in rappresentanza del Ministero della Salute
- Dott.ssa Marta Petyx, in rappresentanza dell'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni del Lavoro
- Dott. Domenico Di Lallo, in rappresentanza della Regione Lazio.

Durante la visita sono intervenuti, inoltre, i direttori di strutture complesse e semplici, come di seguito riportato.

La *site visit* si è, quindi, sviluppata secondo le seguenti fasi:

- 1) Seduta plenaria
- 2) Esame e discussione preliminare dei documenti
- 3) Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto
- 4) Incontro di sintesi riservato ai Commissari e conclusioni

### **1. Seduta plenaria:**

Alle ore 10.30 il Direttore generale, Dott. Edoardo Alesse, porge un saluto di benvenuto ai presenti e pone l'attenzione sulla complessità dei bisogni e degli interventi di un ospedale di ricerca in neuro – riabilitazione quale la Fondazione Santa Lucia. Successivamente passa la parola al direttore scientifico, Prof. Carlo Caltagirone, il quale si sofferma sulla specificità e tipicità della ricerca traslazionale per il suo stretto rapporto con l'attività assistenziale e illustra la produttività scientifica della Fondazione, che nel biennio considerato presenta un Impact Factor tra i 2000 – 2500 punti, circa pari a quello prodotto dalle Facoltà di Medicina italiane di medie dimensioni. Il prof. Carlo Caltagirone si sofferma, inoltre, su talune ricerche riguardanti temi particolarmente rilevanti come gli esiti di trattamento endovascolare nello stroke ischemico acuto; la neuro- infiammazione e l'ictus, specie con riferimento alla modulazione della microglia come nuova potenziale terapia del danno ictale; nuovi approcci in neuro -riabilitazione; la TMS; l'invecchiamento, la malattia di Alzheimer e la riserva cognitiva, specificando che gli studi di risonanza magnetica permettono una diagnosi precoce; la depressione e nuove prospettive di trattamento; i disturbi affettivi e comportamentali in pazienti con danni cerebrali (lesioni dell'emisfero destro: apatia, depressione, anosodiaforia; lesioni dell'emisfero sinistro: ansia, depressione, rabbia).

Seguono le presentazioni del Direttore del Corso di Laurea in Fisioterapia, Dott. Marco Tramontano, il quale ha esposto i diversi livelli di formazione seguiti presso la Fondazione Santa Lucia, che partono dalle lauree triennali e, passando per i corsi post – laurea, giungono a Master (Rieducazione Posturale Globale, I Disturbi della comunicazione del linguaggio e dell'apprendimento in età evolutiva: valutazione e presa in carico), le Scuole di Specializzazione (Neuropsicologia, Neurologia e Medicina fisica e riabilitativa) ed una vasta offerta di Corsi con accreditamento ECM (la Fondazione è tra i primi dieci *provider* in Italia e ha ottenuto la certificazione di qualità UNI EN ISO 9001-2008). Per quanto attiene le lauree delle professioni sanitarie, circa 100 studenti frequentano Fisioterapia, 90 Logopedia e 150 Infermieristica. Entro il 2017 inizierà un progetto di formazione dei formatori, dal titolo "La formazione *core* del fisioterapista: corso per tutor clinici in fisioterapia".

Interviene quindi il Dott. Stefano Paolucci, Direttore dell'Unità Operativa di Neuro-riabilitazione 6, che si sofferma sulla complessità dei pazienti neurologici seguiti dalla Fondazione e sulla ricerca applicata alla cura

dei pazienti, specie per quanto concerne la riabilitazione post – ictale, la quale richiede il trattamento integrato di tutte le varie forme di disabilità presentate dal paziente. Necessita una concomitanza di rieducazione motoria, di trattamenti specifici delle complicanze, di trattamento dei disturbi dell'equilibrio, del linguaggio e delle prassie, della deglutizione, e sono necessari altresì la valutazione e il trattamento di molti altri disturbi cognitivi e neuropsichiatrici. Inoltre il dr. Paolucci ha illustrato brevemente una serie di studi e di pubblicazioni sul tema anche per quanto riguarda il dolore post – ictale, che si presenta in una percentuale di casi sottovalutata; la depressione, che nel 30% circa dei casi ha un rilevante impatto negativo “*quoad vitam*” e “*quoad valetudinem*”; la disfagia.

Successivamente prende la parola il Dott. Marco Molinari, Direttore dell'Unità Operativa di Neuro riabilitazione 1, il quale pone l'attenzione sul Centro Spinale, nel quale sono accolti 53 pazienti ricoverati e 8 pazienti in DH e lavorano 7 medici, 1 psicologo, 15 fisioterapisti, 33 infermieri e 9 operatori socio sanitari. I laboratori di ricerca collegati sono 4 (neuroRobot, SPIRE, Ataxia, EXP NEurorehab, Neilab). In particolare lo SPIRE, SPInal REhabilitation, svolge attività di ricerca su pazienti con lesione midollare, e, in particolare, sull'efficacia della terapia riabilitativa attraverso lo sviluppo di scale cliniche di valutazione (SCIM nelle sue varie versioni, WISWCI, SCI-ARMI, ASIA) psicometricamente validi e che sono utilizzati anche dalla Regione Lazio. Quindi, il Dott. Molinari ha richiamato i più importanti studi e progetti che hanno vinto finanziamenti con programmi aperti a reti europee, quali un progetto ERANET, un Horizon 2020 e un progetto di Ricerca Finalizzata Giovani Ricercatori sull'autismo. La Fondazione Santa Lucia, inoltre, partecipa al progetto europeo Symbitron sugli esoscheletri comandati direttamente dal paziente e non dall'esterno. Il dott. Molinari ha sottolineato, infine, come il reparto di Neuro riabilitazione concretizzi la forte integrazione tra ricerca e clinica nei pazienti con malattie del Sistema Nervoso.

Interviene successivamente il Prof. Nicola Mercuri, Direttore del laboratorio di Neurologia sperimentale, che descrive il ruolo della ricerca di base nelle malattie neurodegenerative e le relative attività di ricerca, specialmente su modelli animali, svolte nel proprio laboratorio in materia di malattie di Parkinson, Alzheimer, Huntington e in tema di S.L.A.

Successivamente parla il Dott. Luca Battistini, Direttore del Laboratorio di Neuro - immunologia, il quale descrive le attività di ricerca svolte nel proprio laboratorio, soffermandosi sulla definizione di quali temi siano ormai investiti dalla neuro-immunologia e richiama interessanti risultati scientifici frutto dell'attività di ricerca del gruppo.

Infine prende la parola il Dott. Antonino Salvia, Direttore Sanitario, che pone l'attenzione sulla definizione di Neuro – riabilitazione, ai sensi del D.M. Sanità 29 gennaio 1992 e avente per oggetto “Elenco delle alte specialità e fissazione dei requisiti necessari alle strutture sanitarie per l'esercizio delle attività di alta specialità”. In particolare viene richiamato l'Allegato A che chiarisce che l'alta specialità neuro riabilitativa è rivolta alla riabilitazione di paratetraplegie acute, coma apallico, cerebrolesioni vascolari e traumatiche. In tal senso richiama anche la sent. TAR Lazio 8937/2011 con la quale è stata dichiarata illegittima la differenziazione, che limiterebbe l'accesso ad unità operative codice 75, “tra pazienti che abbiano presentato all'esordio della patologia un coma grave (*che sarebbero ammessi al trattamento di alta specialità, n.d.a.*) e i pazienti affetti da ictus cerebrale e da patologia neurologica degenerativa quali al sclerosi multipla e la malattia di Parkinson (*che altrimenti non sarebbero appropriati, n.d.A.*)”.

Ciò premesso, il Dott. Salvia illustra i dati relativi all'attività sanitaria, che si riportano nella parte relativa all'attività sanitaria del presente verbale.

La seduta plenaria si conclude alle ore 11:20 circa. Quanto di seguito riportato, si evince dalla suddetta documentazione e dalle relazioni presentate in data odierna dal Direttore generale, dal Direttore sanitario e dal Direttore scientifico.

## **2. ESAME PRELIMINARE DEI DOCUMENTI PRODOTTI**

La commissione prende visione a campione della relazione e degli allegati predisposti ai sensi del D.M. 14 marzo 2013, come modificato dal D.M. 5 febbraio 2015, dall'Istituto, e che sono agli atti della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute.

### **A. Organizzazione generale:**

- la tematicità dell'Istituto
- la struttura e l'organizzazione
- i beni, il personale e le altre risorse necessarie allo svolgimento delle attività istituzionali a disposizione dell'Istituto
- gli accreditamenti regionali

- la gestione della qualità.
- B. Dati macroeconomici relativi al bilancio, alla produzione e ad altri finanziamenti.
- C. Attività assistenziale, con particolare riguardo all'eccellenza.
- D. Attività di ricerca, con particolare riguardo ai laboratori e alle piattaforme tecnologiche ed ai principali prodotti scientifici.

## **2.A Organizzazione generale**

Dalla discussione dei documenti, è emersa l'organizzazione generale dell'Istituto.

- L'Istituto gode della personalità giuridica di Fondazione di diritto privato.
- L'Istituto è stato riconosciuto come IRCCS il 7 agosto 1992, per l'area tematica "Neurologia", e, successivamente per la disciplina specifica "Riabilitazione Neuromotoria, con estensione al settore delle Neuroscienze", riconoscimento confermato, da ultimo, con D.M. 20 luglio 2015.
- La struttura direzionale dell'Istituto prevede un Presidente, un Direttore Generale, un Direttore Scientifico, un Direttore Sanitario, un Comitato Etico, un Collegio Sindacale e un Consiglio dei Sanitari.
- L'Istituto svolge attività di cura, assistenza sanitaria, ricerca, didattica e formazione, nell'ambito sanitario e socio-assistenziale.
- L'organico all'1/1/2017 è composto da 872 professionisti, dei quali 122 medici, altri laureati, 239 infermieri, 221 terapisti, 73 OSS, 18 ausiliari, 24 amministrativi, 24 altri tecnici e 45 collaboratori a progetto, contrattisti e borsisti.
- L'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente e convenzionato, con indicazione della qualifica professionale, del tipo e della durata (determinato/indeterminato) di rapporto di lavoro, e della U.O. di aggregazione, è presente nella documentazione.
- È inoltre presente nella documentazione un elenco di rapporti convenzionali con strutture di ricerca, università, e simili, che prevedano l'integrazione delle strutture e del personale; tale elenco comprende il personale che ha collaborato nell'ambito di tali convenzioni.
- L'Istituto è stato accreditato con il decreto del Commissario ad Acta 6 aprile 2016, in ottemperanza alle sentenze del Consiglio di Stato – Sez. III - n. 5868/2014 e n. 2555/2016, per n. 325 posti letto di cui n. 293 ordinari e n. 32 in day hospital, tutti in cod. 75.
- Presso la Fondazione Santa Lucia è presente un servizio di gestione del Sistema Qualità aziendale e di controllo della qualità, allo scopo di identificare i punti di forza, le opportunità di miglioramento e le potenziali o effettive cause di errore e di disturbo di tutti i processi e tutte le attività dell'IRCCS, anche attraverso il monitoraggio e la misurazione della soddisfazione del Paziente/Utente e dei dipendenti, e un sistema di segnalazione degli eventi avversi.
- La qualità è anche certificata da Enti esterni: l'IRCCS ha la certificazione UNI EN ISO 9001 in tre diversi ambiti: in area assistenziale, ha ottenuto il certificato ISO 9001:2008 rilasciato dall'Ente Bureau Veritas, per le seguenti attività: "Erogazione dei servizi di diagnosi e cura per il recupero e la rieducazione funzionale dei neuromotulesi in degenza ordinaria, day hospital e attività extra ospedaliera. Erogazione di prestazioni polispecialistiche e di diagnostica strumentale anche in regime ambulatoriale"; in area di ricerca ha ottenuto la certificazione, rilasciata da CSQ, del processo di "Progettazione e realizzazione di studi e ricerche nel settore della Fisiologia Neuromotoria"; nell'area didattica e di formazione, ha ottenuto il certificato ISO 9001: 2008 per la "Progettazione ed erogazione di attività di formazione per professionisti della sanità nell'ambito del programma nazionale di Educazione Continua in Medicina (ECM)".

## **2.B Dati macroeconomici**

La Commissione, esaminati gli schemi di Stato Patrimoniale e di Conto Economico per il triennio 2015 – 2016, riportato in dettaglio nello schema seguente, prende atto che il bilancio risulta leggermente in attivo:

C.9 Schema sintetico del bilancio di esercizio dell'ultimo biennio				
Schema	STATO PATRIMONIALE	2015	2014	2016
A)	IMMOBILIZZAZIONI	16.424.628	13.165.619	15.177.324
B)	ATTIVO CIRCOLANTE	96.781.192	97.822.615	119.797.912
C)	RATEI E RISCOINTI ATTIVI	561.425	1.902.689	385.645
	<b>TOTALE ATTIVO</b>	<b>113.767.245</b>	<b>112.890.923</b>	<b>135.360.881</b>
D)	CONTI D'ORDINE DELL'ATTIVO	117.356.312	115.333.389	117.346.268
A)	PATRIMONIO NETTO	4.861.440	5.235.635	3.921.067
B)	FONDI PER RISCHI ED ONERI	1.500.000	10.700.242	1.500.000
C)	TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO LAVORO	7.423.392	7.607.743	7.090.882
D)	DEBITI	95.386.935	86.930.756	118.061.130
E)	RATEI E RISCOINTI PASSIVI	4.595.478	2.416.547	4.787.802
	<b>TOTALE PASSIVO</b>	<b>113.767.245</b>	<b>112.890.923</b>	<b>135.360.881</b>
F)	CONTI D'ORDINE DEL PASSIVO	117.356.312	115.333.389	117.346.268
	VALORE DELLA PRODUZIONE	76.613.853	81.975.882	78.375.137
	COSTI DELLA PRODUZIONE	74.636.460	86.441.356	83.332.909
	RISULTATO OPERATIVO	1.977.393	-4.465.474	-4.957.772
	+ - GESTIONE FINANZIARIA	-307.030	4.482.399	5.929.128
	+ - GESTIONE STRAORDINARIA	-104.009	1.500.805	0
	RISULTATO AL LORDO IMPOSTE	1.566.354	1.517.730	971.356
	UTILE O (PERDITA) DI ESERCIZIO	973.703	842.529	403.336

Si rileva, tuttavia, che, come rappresentato anche nei “Richiami di informativa” contenuti nella certificazione del bilancio 2016 da parte della società di revisione Berger & Berger, “il saldo clienti, pari a complessivi Euro 112 milioni circa, si compone prevalentemente di crediti verso la A.S.L. RM/C per Euro 99 milioni circa riguardanti prestazioni sanitarie erogate nelle specialità riconosciute all’Ente. La rilevante dimensione della voce in questione è stata determinata dal mancato riconoscimento e, conseguentemente, pagamento da parte della A.S.L. competente, di quanto fatturato dalla Fondazione con riferimento agli atti e alle delibere di riferimento susseguitesi nel corso degli anni. Questa situazione ha generato un complesso contenzioso che si protrae da diversi anni”.

Al riguardo la Commissione ha richiesto chiarimenti al rappresentante della Regione Lazio, il quale ha spiegato che la Fondazione Santa Lucia ha impugnato una serie di provvedimenti regionali di tipo programmatico e di determinazione delle tariffe per il rimborso delle prestazioni, con alterne vicende in sede di contenzioso.

Per gli anni precedenti al 2014 la Regione Lazio e la Fondazione Santa Lucia stanno cercando un accordo, mentre dal 2014 in poi l’amministrazione regionale valorizzerà le prestazioni dell’Istituto applicando le tariffe di cui al DM 18 ottobre 2012 e alla DCA n. 444/2014, le quali stabiliscono che unicamente nel caso in cui ricorrano determinate condizioni di gravità le suddette prestazioni possono essere rimborsate con la tariffa giornaliera massima di € 470.

Dal 2012, peraltro, la produzione della Fondazione non è in grado di raggiungere il livello di budget assegnato dalla Regione Lazio sulla base di quanto raggiunto negli anni precedenti proprio a causa della tipologia delle patologie trattate, le quali non possono essere rimborsate tutte con la tariffa giornaliera massima di € 470, come sopra specificato. Sussiste, pertanto, un *quantum* che la Regione non può per ora riconoscere all’Istituto.

Vi è in compenso l’intenzione della Regione Lazio di valorizzare l’unità spinale della Fondazione Santa Lucia come “centro spinale” regionale.

Il bilancio sezionale della ricerca chiude con un disavanzo pari a - € 2.536.208 nel 2015 e pari a - € 927.796 nel 2016.

## 2.C Attività assistenziale

La Fondazione Santa Lucia è un ospedale con 325 posti letto di Neuroriabilitazione ad Alta Specializzazione (Codice 75), un’Unità Operativa di Neuroriabilitazione Extra ospedaliera, un Servizio di Radiologia e Diagnostica per Immagini, una Piscina per idrokinesiterapia, un Laboratorio di Analisi e Genetica Molecolare e infine un Poliambulatorio che copre le principali specialità mediche.

Le principali patologie trattate in regime di ricovero ordinario e day hospital sono le lesioni del midollo spinale, il post-coma, l’ictus, le malattie degenerative (in particolare sclerosi multipla e Parkinson), le cerebrolesioni infantili.

I principali trattamenti riabilitativi eseguiti dalla Fondazione sono i seguenti: fisioterapia (esercizio motorio

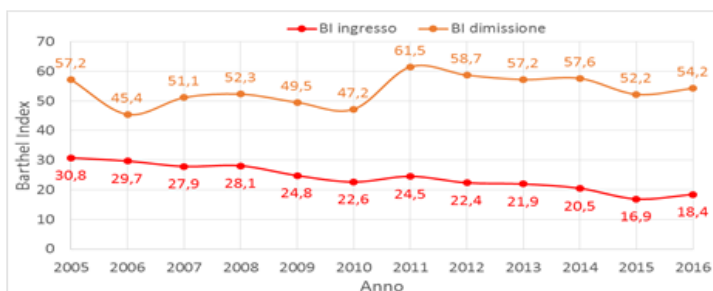
terapeutico e terapie fisiche strumentali), idrokinesiterapia, terapia occupazionale e del linguaggio, ortottica, foniatra e riabilitazione respiratoria, cura della disfagia, terapie riabilitative per le funzioni cognitive, quali attenzione e memoria, e per le abilità esecutive. Un'équipe di psicologi clinici assiste inoltre il paziente e i suoi famigliari.

Il Dott. Antonino Salvia, nella suddetta presentazione, ha richiamato i dati relativi all'andamento numerico dei pazienti dimessi negli anni 2014 – 2016 (per il 2015 è pari a 1498 in Degenza ordinaria (DO) e a 537 in Day Hospital (DH) mentre nel 2016 è pari a 1418 in DO e 660 in DH: viene fornita anche la frequenza dei relativi DRG, dalla quale emerge che le diagnosi principali associate al maggior numero di ricoveri riguardano le malattie neurodegenerative del sistema nervoso, le malattie e traumi del midollo spinale, altre malattie del sistema nervoso e la sclerosi multipla e atassia cerebellare.

DRG	DESCRIZIONE	ANNO 2014	ANNO 2015	ANNO 2016	% sul totale dei dimessi 2016	% cumulativa dimessi 2016
12	Malattie degenerative del sistema nervoso	998	935	1007	48,5	48,5
9	Malattie e traumi del midollo spinale	456	391	423	20,4	68,8
35	Altre malattie del sistema nervoso senza cc	131	106	163	7,8	76,7
13	Sclerosi multipla ed atassia cerebellare	167	175	134	6,4	83,1
23	Stato stuporoso e coma di origine non traumatica	93	111	111	5,3	88,5
27	Stato stuporoso e coma di origine traumatica, coma > 1 ora	31	58	77	3,7	92,2
34	Altre malattie del sistema nervoso con cc	21	10	10	0,5	92,6
14	Malattie cerebrovascolari specifiche eccetto attacco ischemico transitorio	4	4	10	0,5	93,1
19	Malattie dei nervi cranici e periferici senza cc	18	17	9	0,4	93,6
560	Infezioni batteriche e tubercolosi del sistema nervoso	5	10	7	0,3	93,9
	TOTALE DIMESSI	2263	2035	2078		

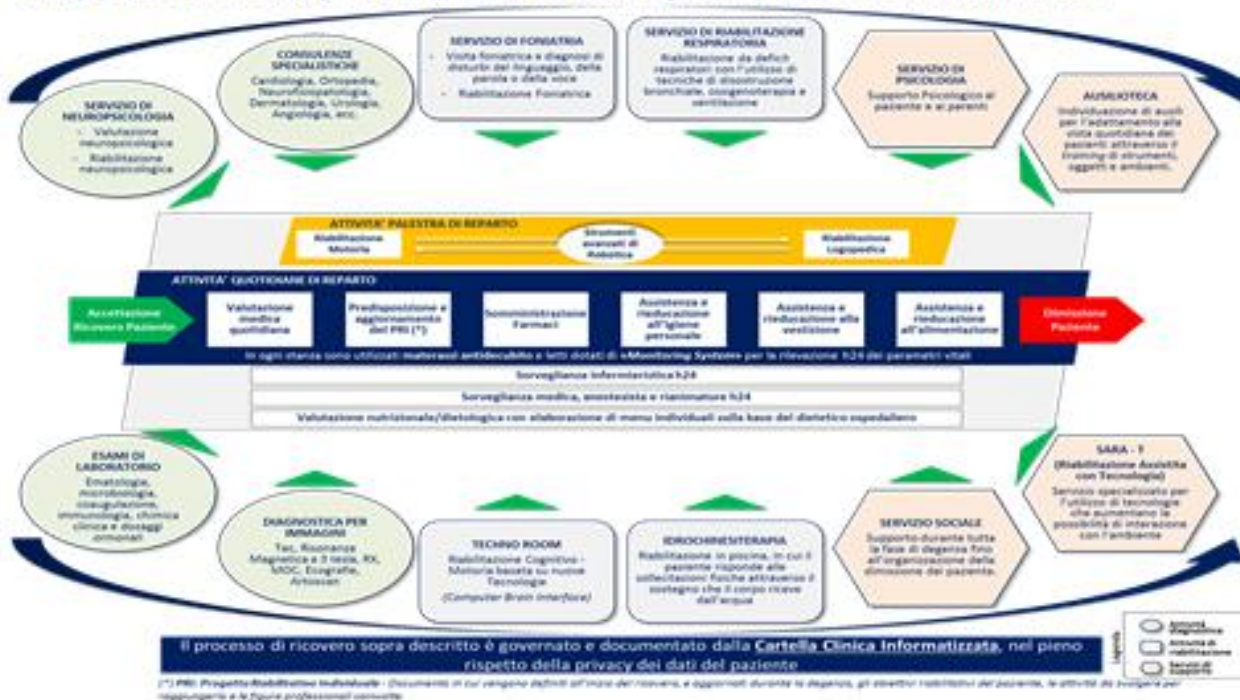
Il relatore si sofferma, inoltre, sul *trend* in aggravamento dell'indice Barthel di autosufficienza, e mostra come nel 2016 i pazienti post-ictali siano stati ricoverati con indice pari in media a 18,4/100 e siano stati dimessi con indice pari a 54,2/100: e questo, a dimostrazione della gravità dei pazienti accolti e della efficacia dell'attività riabilitativa svolta dall'Istituto.

**Trend Barthel Index in e Barthel Index out  
pazienti con ictus dimessi da FSL**  
Anni 2005-2016



Il relatore illustra, infine, la mappa dei servizi per i ricoveri di alta specialità neuro-riabilitativa, specificando che il processo di ricovero è governato e documentato dalla Cartella Clinica informatizzata, nel pieno del rispetto della privacy dei dati del paziente.

**Mappa dei servizi per i ricoveri in Alta specialità neuroriabilitativa**



Per quanto concerne il numero di ricoveri, questi nel 2015 sono stati pari a 2.035 (di cui 1835 per MDC1 – Malattie e disturbi del sistema nervoso) mentre nel 2016 pari a n. 2078 (di cui n. 1968 per MDC1 - Malattie e disturbi del sistema nervoso).

La degenza media è stata pari, nel 2015, a n. 64,97 giorni di ricoveri in regime di degenza ordinaria (RO) e n. 30,35 in regime diurno (Day Hospital, DH) e, nel 2016, a n. 72,09 giorni in RO e n. 27,61 in DH. In

proposito, durante la *site visit* è emerso che frequentemente dopo il ciclo di trattamento riabilitativo intensivo è molto difficile, e talvolta impossibile, trasferire i pazienti –molti dei quali provenienti da altre Regioni- in un'altra struttura riabilitativa a minore intensità di cura (estensiva o di lungodegenza post-acuzie) o a domicilio, per motivi sia clinici sia sociali. Questo incide in misura rilevante sulla degenza media dei pazienti e, di conseguenza, sulla possibilità di ricovero di altri pazienti che avrebbero anch'essi bisogno di cure riabilitative di elevato livello.

L'indice di occupazione media in entrambi gli anni è stata pari a circa il 95% in RO e al 100% in DH. Relativamente all'indice di attrazione da altre Regioni, la Fondazione presenta una significativa attrazione di pazienti, specialmente dalle regioni meridionali, come si evidenzia dallo schema concernente l'anno 2016:

DRG	DESCRIZIONE	Anno 2016		
		Dimessi Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione
9	Malattie e traumatismi del midollo spinale	384	423	9,22
12	Malattie degenerative del sistema nervoso	921	1007	8,54
13	Sclerosi multipla ed atassia cerebellare	116	134	13,44
19	Malattie dei nervi cranici e periferici senza cc	7	9	22,23
23	Stato stuporoso e coma di origine non traumatica	98	111	13,27
27	Stato stuporoso e coma di origine traumatica, coma > 1 ora	66	77	14,29
34	Altre malattie del sistema nervoso con cc	9	10	10,00
35	Altre malattie del sistema nervoso senza cc	144	163	11,66
248	Tendinite, miosite, borsite	20	21	4,77
429	Disturbi organici e ritardo mentale	3	4	25,00
524	Ischemia cerebrale transitoria	6	7	14,29
464	Segni e sintomi senza cc	3	4	25,00
560	Infezioni batteriche e tubercolosi del sistema nervoso	5	7	28,58

La Fondazione, inoltre, è Centro provinciale per la prescrizione dei farmaci per il trattamento della Sclerosi Multipla e Centro prescrittore e di erogazione dei derivati della Cannabis DeltaTetraidrocannabinolo (THC) + Cannabidiolo (CBD) – SATIVEX®.

La Fondazione è anche Unità Valutativa dell'Alzheimer e Centro Regionale di Servizio per la neuro –riabilitazione.

L'Istituto dispone di diverse Biobanche: “Neuropsicobiologia Sperimentale-Banca Biologica (LNS-BB)”, in cui sono conservati circa n. 241000 campioni biologici umani prevalentemente di pazienti con malattie Neurodegenerative e psichiatriche -Sangue intero-DNA-RNA-Plasma-Siero-Liquor-Cellule mononucleate del sangue; “Neuroimmunologia”, in cui sono conservati n. 12.300 campioni biologici umani prevalentemente di pazienti con Sclerosi Multipla - -Plasma-Siero-Cellule mononucleate del sangue; “Neurogenetica”, in cui sono conservati circa n. 9.000 campioni di DNA, RNA, liquor, sangue intero, cellule.

Di particolare rilievo è stata l'implementazione della riabilitazione robotica, nonché la realizzazione del Servizio Ausilioteca per Riabilitazione Assistita con tecnologia (SARA-t) formato da un'équipe multidisciplinare di medici specialisti, bioingegneri, terapisti della neuropsicomotricità, psicologi esperti di Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA).

Grazie alla collaborazione tra il Laboratorio di Immagini Neuroeletttriche e Interfacce Cervello-Computer della Fondazione e il Dipartimento di Ingegneria Informatica Automatica e Gestionale (DIAG) dell'Università di Roma La Sapienza, l'IRCCS Santa Lucia ha recentemente conquistato un ruolo primario nell'applicazione della tecnologia delle Interfacce Cervello-Computer (Brain Computer Interface, BCI) nella pratica clinico-riabilitativa e nel 2015 è nata la TechnoRoom, un ambiente interamente dedicato alla



riabilitazione motoria e cognitiva assistita da tecnologie d'avanguardia di pazienti colpiti da diverse patologie neurologiche, quali l'ictus cerebrale. La TechnoRoom è dotata di sistemi BCI appositamente disegnati, implementati e validati clinicamente per assistere il paziente e il terapista nella esecuzione degli esercizi riabilitativi (motori e cognitivi).

## **2.D Attività di ricerca**

Nel biennio considerato, l'*Impact Factor* risulta pari a 2.387,10 punti nel 2015, in relazione a 518 pubblicazioni, e pari a n. 2009,20 punti nel 2016, in relazione a 468 pubblicazioni.

Il rapporto annuale tra *Impact Factor* normalizzato e persona dedicata è pari a 7,82 (con IF grezzo 10,15) per ricercatore nel 2015 e a n. 9,69 (con IF grezzo 7,22) per ricercatore nel 2016.

La ricerca scientifica è organizzata in 7 linee di ricerca, come di seguito evidenziato:

### **Linea di ricerca n. 1: NEUROLOGIA CLINICA E COMPORTAMENTALE**

La linea dal titolo "Neurologia Clinica e Comportamentale" è suddivisa in tre filoni principali di ricerca:

- 1) Diagnosi funzionale dei deficit neurologici e loro riabilitazione,
- 2) Indici predittivi di efficacia riabilitativa del deficit cognitivo nei pazienti neurologici,
- 3) Metodiche innovative per la diagnosi del deficit neurologico a fini riabilitativi.

### **Linea di ricerca n. 2: METODOLOGIE INNOVATIVE IN RIABILITAZIONE**

Questa linea di ricerca ha come obiettivo strategico la progettazione e la realizzazione di metodologie avanzate per lo studio della fisiologia e fisiopatologia neuromotoria e per la riabilitazione di pazienti con disturbi neuromotori. Per raggiungere le finalità prefissate, il Dipartimento di Fisiologia Neuromotoria nel corso degli anni ha costituito un gruppo di ricercatori con elevate caratteristiche d'interdisciplinarietà. Il team, formato da medici, ingegneri, fisici ed informatici, possiede caratteristiche di trasversalità culturale e annovera al suo interno le competenze necessarie allo sviluppo delle metodologie innovative nel campo della neuromotricità. Due sono i filoni principali di ricerca:

- a) lo studio degli effetti della gravità sugli organi di senso, il controllo motorio e le applicazioni alla diagnosi e riabilitazione di pazienti neurologici. Questa linea di ricerca si avvale sia di esperimenti condotti sugli astronauti nella stazione spaziale internazionale sia di esperimenti condotti a terra simulando diversi effetti della ipogravità;
- b) lo studio quantitativo delle sinergie neuromuscolari in condizioni patologiche come le lesioni midollari, le sindromi cerebellari, l'ictus, la paraparesi spastica, la paralisi cerebrale infantile.

### **Linea di ricerca n. 3: NEUROSCIENZE SPERIMENTALI**

Tale linea di ricerca ha come principale interesse lo studio della fisiopatologia di diverse aree del sistema nervoso centrale e periferico e la comprensione dell'etiopatogenesi di patologie neurodegenerative e autoimmuni quali il morbo di Parkinson, le discinesie, la malattia di Huntington, il morbo di Alzheimer, la Sclerosi Multipla, la Sclerosi laterale amiotrofica, l'Atrofia muscolare spinale, la Distrofia muscolare e l'Ictus cerebrale. I programmi di ricerca di questa linea sperimentale si avvalgono di sperimentazioni comprendenti studi *in vitro* e *in vivo* e l'utilizzo di metodiche di biologia molecolare e cellulare, istologia-istochimica, biochimica, elettrofisiologia, citofluorimetria, analisi genetiche e comportamentali.

### **Linea di ricerca n. 4: RIABILITAZIONE COGNITIVA E MOTORIA DELL'ADULTO E DELL'ETA' EVOLUTIVA**

Tale linea di ricerca si articola in numerosi progetti che affrontano diverse tematiche di riabilitazione cognitiva e motoria, e di neuroscienze cognitive. Vanno citati in particolare studi sul linguaggio in pazienti cerebrolesi e in adolescenti dislessici; sui disturbi aprassici; sull'attenzione in soggetti sani e cerebrolesi; sui disturbi della navigazione spaziale e dell'immaginazione spaziale. Inoltre sono stati condotti studi clinici per valutare gli effetti di tecnologie innovative (tDCS, Exergame, BCI, Robot) sul recupero motorio a seguito di un danno del sistema nervoso centrale.

### **Linea di ricerca n. 5: NEUROFISIOPATOLOGIA CLINICA**

Il programma di ricerca della linea in oggetto si è svolta nell'ambito dei due settori attivi presso il laboratorio

di "Imaging Neuroelettrico e Interfacce Cervello-Computer":

Settore 1: "Sviluppo di tecniche e modelli di analisi del segnale EEG per la stima delle sorgenti corticali e dei circuiti funzionali e loro validazione come strumenti per lo studio di funzioni cerebrali nell'uomo in condizioni fisiologiche e/o di disordine neurologico.

Settore 2: "Interfacce Cervello-Computer (BCI) e ausili tecnologici: sviluppo e applicazioni in campo riabilitativo neurologico". Questo secondo settore prosegue un percorso di ricerca in ambito delle BCI con l'obiettivo a lungo termine di favorire la traslazione di dispositivi BCI, dal loro stato attuale di prototipi di ricerca in strumenti di supporto per la neuro - riabilitazione in persone affette da deficit motori e cognitivi dovuti a lesioni acquisite del sistema nervoso centrale.

Questi settori riflettono l'evolversi della linea stessa verso temi basati sull'integrazione di competenze neurofisiologiche cliniche e della bioingegneria, con l'obiettivo ultimo di sviluppare e validare misure quantitative basate su segnali EEG del recupero funzionale dopo lesione cerebrale e lo sviluppo di nuovi approcci neuroriabilitativi, supportati da tecnologie di frontiera come le Interfacce Cervello-Computer (BCI).

### **Linea di ricerca n. 6: NEUROIMMAGINI FUNZIONALI**

L'attività del Laboratorio di Neuro-immagini si articola in quattro linee di ricerca principali: studio delle strutture cerebrali in soggetti sani e pazienti neurologici; studio delle strutture cerebrali in pazienti con disturbi del neuro-sviluppo; studio del fenotipo neurale in soggetti sani in relazione al rischio cardio-vascolare; sviluppo di nuove metodologie di studio con risonanza magnetica.

Il Laboratorio di Neuro-immagini si propone obiettivi legati sia alla comprensione delle complesse funzioni del cervello sano, sia allo sviluppo e all'utilizzo della risonanza magnetica (RM) in campo clinico. L'attività di ricerca delle Neuroimmagini si è articolata in due macro aree: 1) ricerca neurofisiologica; 2) ricerca clinica, condotta dal gruppo di "scienze cliniche". Relativamente alla ricerca neurofisiologica, è proseguita un'intensa attività mediante RM funzionale, prevalentemente incentrata sullo studio delle abilità di attenzione visuospatiale, con interessanti risultati non solo in ambito neurofisiologico, ma anche di comprensione dei meccanismi di deficit e di recupero funzionale in corso di patologia cerebrale.

### **Linea di ricerca n. 7: RICERCA CLINICA TRASLAZIONALE**

L'obiettivo principale della linea di ricerca traslazionale è quello di produrre nuove conoscenze scientifiche che abbiano un'immediata ricaduta pratica in termini di nuovi approcci e strumenti riabilitativi più efficaci per la neuro - riabilitazione dei pazienti con ictus, con lesioni midollari, con trauma cranico, con amputazioni e/o protesi, con sclerosi multipla, dei bambini con esiti da paralisi cerebrale e bambini affetti da sindromi generiche.

Per quanto concerne la capacità di attrarre risorse finanziarie si riporta il seguente schema.

#### **ATTIVITA' DI ASSISTENZA**

	<b>Anno 2015</b>	<b>Anno 2016</b>
<b>Totale contributi dal S.S.N.</b>	58.253.741	56.857.582
<b>Totale contributi da privati</b>	5.709.994	8.261.745
<b>Donazioni</b>	0	0
<b>Altri contributi (specificare)</b>	0	0

#### **ATTIVITA' DI RICERCA**

	<b>Anno 2015</b>	<b>Anno 2016</b>
<b>Contributi pubblici italiani</b>	6.423.642	7.694.495
<b>Contributi pubblici europei</b>	1.136.672	694.495
<b>Contributi pubblici extra europei (NIH ecc...)</b>	0	0
<b>TOTALE CONTRIBUTI PUBBLICI</b>	7.560.314	8.164.733
<b>Contributi privati italiani</b>	848.957	669.632
<b>Contributi privati europei</b>	95.884	111.649
<b>Contributi privati extra europei (NIH ecc...)</b>	194.899	184.450
<b>TOTALE CONTRIBUTI PRIVATI</b>	1.139.740	965.732

<b>Donazioni</b>	28.128	44.884
<b>Brevetti</b>	0	0
<b>Altri contributi (specificare)</b>	0	0

### 3.ISPEZIONE ALLE STRUTTURE ASSISTENZIALI E AI LABORATORI DELL'IRCCS.

**La Commissione ha visitato, come da programma, le seguenti strutture dell'IRCCS Santa Lucia.**

*Sede di via Ardeatina n. 306*

#### **Riabilitazione Estensiva Ambulatoriale per Bambini. Responsabile Dott.ssa Daniela Morelli**

Il Servizio di Riabilitazione Estensiva Ambulatoriale per Bambini eroga trattamenti riabilitativi ai minori di 18 anni in regime non residenziale. Comprende terapia neuromotoria, occupazionale, foniatria, ortottica, respiratoria, logopedica, neuropsicologica e dei disturbi visuo-percettivi. I progetti di riabilitazione multidisciplinare possono prevedere anche idrochinesiterapia (piscina), psicomotricità e terapia cognitiva per l'età evolutiva. Il Servizio include anche la valutazione e il collaudo di ausili e ortesi. In base alle necessità della persona viene stabilito il numero di sedute settimanali, di controlli medici, d'interventi di supporto psicologico alla famiglia e di supporto alla scuola.

Il Servizio prende in carico con priorità bambini di età inferiore ai 18 mesi, che presentano patologie complesse. Tra queste vanno citate paralisi cerebrali infantili, gravi prematurità, gravi disturbi di alimentazione e comunicazione, disabilità intellettive, sindromi genetiche rare come Down, Prader-Willi e Cri du Chat.

La terapia che viene svolta in tale reparto è sia neuromotoria sia logopedica, Cognitivo-Comportamentale, di supporto Psicologico e di Counseling.

#### **Laboratorio di Fisiologia Neuromotoria. Responsabile Prof. Francesco Lacquaniti.**

##### **Interventi del Prof. Lacquaniti, del Dott. Ivanenko e della Dott.ssa Zago.**

Il Laboratorio di Fisiologia Neuromotoria studia la fisiopatologia del movimento e della coordinazione sensorimotoria e la loro applicazione per lo sviluppo di nuovi protocolli riabilitativi. Vengono svolte ricerche sull'integrazione multisensoriale per la generazione di movimenti volontari finalizzati, sulla psicofisica della percezione di moti gravitazionali, sul controllo dei movimenti oculari, la coordinazione intersegmentaria degli arti, le sinergie muscolari e la ritmicità locomotoria. I diversi approcci sono applicati allo studio di pazienti in età pediatrica e adulta affetti da disturbi sensorimotori. Il Laboratorio svolge attività di ricerca in collaborazione anche con ESA, Nasa e Agenzia Spaziale Italiana. Ha realizzato esperimenti con astronauti durante la loro permanenza sulla Stazione Spaziale Internazionale. Le conoscenze acquisite grazie allo studio dell'adattamento del corpo umano alle nuove condizioni di microgravità sono utilizzate per individuare strategie di adattamento dell'organismo umano all'ambiente circostante, anche in gravità terrestre, in presenza di deficit neuromotori. Le conoscenze sono applicabili a scopi neuro-riabilitativi. Il Laboratorio detiene tre brevetti.

Nel laboratorio sono applicate le tecniche di Risonanza Magnetica e psicofisica alle Neuroscienze cognitive. In particolare sono studiati i processi attentivi e di "navigazione" nell'Uomo e la Fisiologia dei sistemi vestibolare e motorio. Si occupa dei meccanismi d'ansia e del legame tra ansia e sistema vestibolare. In particolare è il primo laboratorio in Italia a studiare la fisiopatologia della sindrome da disequilibrio soggettivo cronico (CSD) che consiste nella presenza persistente di capogiri in assenza di vertigine oggettiva e forte correlazione con disturbi d'ansia. Allo scopo di migliorare la diagnosi e il trattamento, nel laboratorio si è iniziato a individuare i marcatori neurali collegati a tale disturbo.

Gli studi hanno evidenziato come l'informazione relativa all'accelerazione di gravità, uno dei principali invarianti fisici presenti sulla terra, sia internalizzata dal sistema nervoso e usata in modo predittivo sia per generare azioni, come intercettare con la mano un oggetto che cade, sia per decodificare efficientemente gli stimoli sensoriali, come quelli che consentono di identificare il movimento di un essere umano. Usando le moderne tecniche di *imaging* si è inoltre riusciti a evidenziare la complessa rete cerebrale nella regione temporo-parietale (comprendente aree visive, vestibolari e somatosensoriali) alla base di questi processi.

#### **TechnoRoom e Laboratorio di Immagini Neuroelettiche e BCI (NeilLab). Responsabile Dott.ssa Donatella Mattia**

Il reparto ospedaliero è dotato di un ambiente dedicato per programmi di neuroriabilitazione con l'ausilio di

alte tecnologie. Interfacce cervello-computer (BCI) sono impiegate per la riabilitazione di pazienti con funzioni di movimento limitate degli arti superiori a seguito d'ictus. Supporti di realtà virtuale vengono ugualmente impiegati nella riabilitazione del movimento e nella riabilitazione di funzioni cognitive, come attenzione, memoria e capacità esecutive.

Il Laboratorio di Immagini Neuroelettiche e Interfacce Cervello-Computer (*Brain-Computer Interface - BCI*) integra competenze di neurofisiologia clinica e bioingegneria. Ha l'obiettivo di sviluppare, implementare e validare tecniche avanzate di analisi del segnale elettroencefalografico (EEG) ad alta risoluzione, per lo studio dei correlati neurali di funzioni cerebrali e dei processi che sottendono il loro recupero post-lesionale. Il Laboratorio è altresì specializzato nello sviluppo di nuovi approcci neuroriabilitativi supportati da tecnologie come le interfacce cervello-computer (BCI). Si avvale della collaborazione del Dipartimento d'Ingegneria Informatica, Automatica e Gestionale della Sapienza Università di Roma (gruppo di Bioingegneria). Un primo gruppo di ricerche mira a sviluppare tecniche di modellizzazione anatomo-funzionale del segnale EEG al fine di migliorare la definizione delle complesse relazioni spazio-temporali dei segnali elettrici cerebrali. La loro validazione avviene all'interno di specifici protocolli sperimentali per lo studio di alcune funzioni motorie e cognitive e che includono altresì tecniche di neuromodulazione non invasiva attraverso la stimolazione magnetica (rTMS) ed elettrica (tDCS) transcranica, il *monitoring* di altri biosegnali (EMG, GSR, HRV *etc.*) e del carico cognitivo (*workload*). L'attività di ricerca dedicata alle interfacce cervello-computer (BCI) mira invece alla loro traslazione da prototipi di ricerca a strumenti di supporto da una parte per la neuroriabilitazione e dall'altra come *assistive technology* per la comunicazione aumentativa alternativa e per il controllo dell'ambiente domestico. L'obiettivo è comunque quello di favorire l'autonomia e l'inclusione sociale di persone con grave disabilità motoria. L'attività di ricerca del Laboratorio ha portato nell'ultimo triennio all'introduzione di piattaforme BCI nei protocolli di neuro - riabilitazione per il recupero del movimento degli arti superiori in pazienti post-ictus e alla creazione di SARA-t, il servizio di assistenza e formazione dei pazienti all'utilizzo di strumenti di comunicazione aumentativa alternativa.

#### **Neuro-riabilitazione 5. Direttore Dott.ssa Maria Grazie Grasso**

L'Unità Operativa Complessa di Neuro riabilitazione 5 tratta pazienti con patologie neurologiche acute, di natura cerebrovascolare, infiammatoria e degenerativa. L'attività clinica è svolta in stretta relazione con l'attività di ricerca. Quest'ultima si concentra in particolare sul trattamento neuroriabilitativo di pazienti affetti da sclerosi multipla. I protocolli terapeutici si estendono a fisioterapia in palestra e in piscina (idrochinesiterapia), terapia occupazionale, riabilitazione cognitiva e logopedia. La dott.ssa Grasso rappresenta la difficoltà che la Fondazione Santa Lucia incontra per il ricovero dei suddetti pazienti in quanto queste condizioni cliniche, secondo la normativa statale e regionale, sono considerate non "congrue" ai fini del rimborso delle prestazioni da parte della Regione Lazio.

#### **Neuro-riabilitazione 4. Direttore Dott. Marco Traballesi**

L'Unità Operativa Complessa di Neuroriabilitazione 4 assicura percorsi di riabilitazione per pazienti affetti da deficit di movimento e cognitivi provocati da patologie e traumi di origine neurologica. Tra le patologie neurologiche, in particolare, si occupa della riabilitazione a seguito di vasculopatie cerebrali. È inoltre specializzata nel trattamento di disabilità di origine ortopedica, con particolare riferimento ad amputazioni dell'arto inferiore (anche se ormai in misura molto limitata), politraumatismi, fratture degli arti inferiori e artroprotesi dell'anca e del ginocchio.

#### **Neuro-riabilitazione 2 e Unità Post-Coma. Direttore Dott.ssa Rita Formisano**

L'Unità Operativa Complessa di Neuroriabilitazione 2 assicura percorsi di riabilitazione per pazienti affetti da deficit neuromotori e cognitivo-comportamentali provocati da patologie e traumi di origine neurologica. È in particolare specializzata, sia dal punto di vista clinico sia dell'attività di ricerca, nel trattamento di pazienti con gravi cerebrolesioni acquisite e disordini della coscienza. I pazienti provengono da strutture ospedaliere nelle quali hanno presentato una grave cerebrolesione acquisita con o senza coma e sono stati trattati in unità operative ad alta intensità di cura, come Terapie Intensive, Neurochirurgie e Neurologie, Cardiochirurgie, Stroke Unit (Unità per il trattamento dell'ictus in fase acuta). Al momento del ricovero, il paziente può trovarsi in stato vegetativo, in stato di minima responsività o disabilità grave e può essere portatore di cannula tracheostomica e di nutrizione enterale attraverso sondino naso-gastrico o PEG.

### **Laboratorio di Neuroimmagini funzionali – Responsabile: Dott. Marco Bozzali**

Studia l'applicazione al cervello di tecniche di Risonanza Magnetica (RM) utili al recupero delle funzioni sensoriali, motorie e cognitive compromesse da una lesione cerebrale. L'attività di ricerca interessa l'impiego della risonanza magnetica come strumento di valutazione dell'efficacia di nuovi trattamenti neuroriabilitativi. Gli studi effettuati dal Laboratorio mirano a comprendere sia il funzionamento del cervello sano sia i cambiamenti strutturali e funzionali che si verificano a causa di disturbi neurologici e psichiatrici. Il Laboratorio collabora con diverse Università/Centri di Ricerca in Italia e Regno Unito. L'attività di ricerca si divide in due gruppi: Neuroscienze Cognitive e Scienze Cliniche.

### **Piscina-Idrokinesiterapia**

La Fondazione Santa Lucia è dotata di una piscina terapeutica lunga 25 m e larga 12 m, che raggiunge una profondità minima di 90 cm e una massima di 170 cm.

Presenta bordi rialzati, una scala con corrimano e due sollevatori idraulici per favorire l'accesso in acqua.

Un lato della piscina è costituito da una superficie perimetrale di vetro, che permette ai terapisti l'osservazione dei movimenti del paziente sott'acqua.

L'idrochinesiterapia viene rivolta, in riferimento alle prescrizioni mediche e al progetto riabilitativo individuale, sia ai pazienti ricoverati sia ai pazienti ambulatoriali che afferiscono alla Fondazione Santa Lucia, nonché ai piccoli Pazienti che afferiscono al servizio di riabilitazione pediatrica extraospedaliera.

La terapia in acqua permette di praticare esercizi di riabilitazione con sollecitazioni fisiche inferiori alla terapia in palestra, grazie al sostegno che il corpo riceve dall'acqua per il tramite della spinta idrostatica.

La possibilità di eseguire esercizi in assenza di gravità e con riduzione di carico, conseguente all'immersione, permette un trattamento precoce e prolungato per tutte quelle condizioni cliniche alle quali non è permesso il carico osteoarticolare completo.

### **Laboratori della Fondazione presso il Centro Europeo di Ricerca sul Cervello - CERC (via del Fosso di Fioranello 64):**

#### **Laboratorio di Proteomica e Metabonomica - Responsabile: Prof. Andrea Urbani**

Il Laboratorio di Proteomica e Metabonomica del CERC si dedica alla caratterizzazione del corredo proteico (Proteoma) e metabolico (Metabonoma) e delle sue modulazioni in campioni biologici a fini ricerca clinica e di base, utilizzando tecnologie di analisi all'avanguardia nel settore, basate sulla Spettrometria di Massa.

Il gruppo di Ricerca segue più progetti nel campo delle neuroscienze, con particolare attenzione alla caratterizzazione fenotipica di malattie neurodegenerative, anche note come proteinopatie, proprio per la rilevante importanza della componente proteica, nell'insorgenza e nella progressione di queste patologie. Questi studi sono inoltre determinanti per la caratterizzazione di biomarcatori diagnostici e prognostici dei pazienti neurologici.

In quest'ottica il gruppo di ricerca ha preso parte al progetto internazionale JPND. 1 (2013-2015) occupandosi della caratterizzazione di marcatori liquorali nella malattia di Parkinson e nell'Alzheimer e delle procedure per la standardizzazione di queste analisi.

In quanto Core Facility del CERC, il laboratorio ospita progetti di Ricerca Finalizzata finanziati a Giovani Ricercatori dal Ministero della Salute.

In convenzione con L'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma il Prof. Urbani ha recentemente ottenuto un finanziamento PRIN dal MIUR per lo svolgimento di un progetto incentrato sulla caratterizzazione del ruolo dei mitocondri nella SLA. Il gruppo partecipa inoltre, nell'ambito dell'attività di ricerca dell'Organizzazione mondiale di Proteomica Umana (HuPO), al progetto per la caratterizzazione del proteoma umano e in particolare nella caratterizzazione del proteoma mitocondriale (HPP project/mtHPP iniziative).

Grazie ad accordi con istituzioni nazionali e internazionali il gruppo lavora anche su commesse di ricerca private che gli permettono di cofinanziare la Fondazione S. Lucia nel mantenimento del laboratorio che dispone di un'ampia piattaforma tecnologica.

#### **Laboratorio di Neurologia Sperimentale – Responsabile: Prof. Nicola Mercuri**

In questo laboratorio vengono studiati i modelli sperimentali di malattie neurologiche, tra le quali morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer e sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Gli studi sul morbo di Parkinson sono indirizzati alla comprensione di meccanismi alla base della degenerazione progressiva della popolazione

neuronal dopaminergica mesencefalica e le risposte funzionali della medesima popolazione cellulare, al fine di comprendere le conseguenze della loro degenerazione nell'ambito della circuiteria dei nuclei della base. Il sistema dopaminergico è studiato anche in relazione a patologie di natura psichiatrica. Gli studi cellulari e molecolari sulla malattia di Alzheimer sono focalizzati sui meccanismi alla base delle disfunzioni nella plasticità sinaptica ippocampale e corticale. Le ricerche sulla sclerosi laterale amiotrofica (SLA) mirano ad analizzare i meccanismi cellulari e molecolari che determinano la degenerazione dei neuroni motori spinali. In quest'ambito, centrale è anche la ricerca su molecole che, con la propria azione, si rivelano in grado di prevenire o di rallentare i processi neurodegenerativi. Tra le metodiche utilizzate spiccano le registrazioni in *whole-cell patch-clamp* da singoli neuroni su preparati in vitro e l'analisi elettrofisiologica mediante registrazione extracellulare con multi-elettrodo. All'analisi elettrofisiologica vengono abbinate valutazioni neurochimiche. Il Laboratorio collabora con Università/Centri di Ricerca in Italia, Nuova Zelanda e Svezia.

**Laboratorio di Neurochimica – Responsabile: Prof.ssa Maria Teresa Carri**

Questo Laboratorio studia i meccanismi molecolari sottesi alla patogenesi della sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la demenza frontotemporale e l'atrofia muscolare spinale. Nelle ricerche sulla SLA utilizza modelli cellulari e animali che mimano il genotipo dei pazienti affetti da SLA familiare, al fine d'individuare bersagli terapeutici. Mediante manipolazioni genetiche si è ottenuto di rallentare del 50 per cento il decorso della malattia in modelli murini portatori di mutazioni SOD1, tipiche di parte dei pazienti affetti da SLA. La ricerca si è quindi orientata all'identificazione di terapie non geniche con gli stessi bersagli molecolari. Tale laboratorio collabora con il CNR e con Centri di Ricerca in Belgio e Francia.

**Laboratorio di Neuroimmunologia – Responsabile: Dott. Luca Battistini**

Studia le risposte immunitarie e i meccanismi che concorrono allo sviluppo dell'autoimmunità nelle malattie neurodegenerative e in particolare nella sclerosi multipla (SM). Utilizza in particolare citofluometria e biologia cellulare per l'analisi del materiale biologico ottenuto direttamente dai pazienti, al fine di studiare cause e sviluppo delle patologie e individuare biomarcatori utili a diagnosi e terapie precoci. Il Laboratorio è attualmente impegnato nello studio dei linfociti T regolatori (Treg) e delle cellule MAIT. Ha inoltre individuato i linfociti Th9. Altro ambito d'interesse del Laboratorio è il ruolo del virus di Epstein-Barr (EBV) nell'eziologia della SM. Il Laboratorio è detentore di due brevetti e ha collaborazioni con ISS, NIH e diverse Università/Centri di Ricerca in Italia.

**Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale e del Comportamento – Responsabile: Prof.ssa Laura Petrosini**

Questo Laboratorio indaga le basi neurobiologiche (anatomiche, biochimiche, molecolari) del comportamento motorio, cognitivo ed emozionale, per il tramite dell'analisi della morfologia e della fisiologia del sistema nervoso. Studia in particolare le modifiche del comportamento nelle diverse fasi della vita o in presenza di malattie del sistema nervoso centrale. Utilizza modelli sperimentali di malattia di Alzheimer o di lesioni del cervelletto per studiare le relazioni fra funzioni cognitive ed emozionali e caratteristiche strutturali delle aree cerebrali coinvolte. In generale, il Laboratorio è impegnato in attività di ricerca centrate su aspetti comportamentali e neurobiologici di numerose malattie neurodegenerative e psichiatriche. Le ricerche del Laboratorio si concentrano anche sul modello di arricchimento ambientale e sulla sua ereditabilità, in relazione alle capacità di resistenza del cervello a eventi patologici (riserva cognitiva). Altri studi mirano a chiarire se la supplementazione della dieta con specifici nutrienti possa aumentare le capacità cognitive ed emotive in soggetti anziani. Il Laboratorio si occupa infine dei comportamenti di scelta, anche associati ad analisi neurochimiche e strutturali e in relazione alle aree cerebrali coinvolte.

**Laboratorio di Neuroscienze Molecolari – Responsabile: Dott. Marcello D'Amelio**

Il Laboratorio di Neuroscienze Molecolari impiega modelli e procedure sperimentali per caratterizzare alterazioni molecolari e biochimiche che si verificano a causa d'invecchiamento, di malattie neurodegenerative legate all'età o di danni cerebrali. Di particolare interesse sono gli studi delle alterazioni sinaptiche sull'ippocampo, area cerebrale cruciale per la funzione della memoria e durante le fasi precoci di sviluppo della malattia di Alzheimer. In particolare, le ricerche finora condotte si sono concentrate sull'individuazione e sulla caratterizzazione funzionale di fattori enzimatici che, se non correttamente regolati a livello sinaptico, portano a una progressiva riduzione della funzione della sinapsi ippocampale fino alla sua completa distruzione e al conseguente deterioramento cognitivo. L'individuazione di molecole

cruciali nel processo degenerativo della sinapsi ha promosso una serie di altri studi funzionali, finalizzati alla caratterizzazione di farmaci in grado di modulare l'attività dei fattori che determinano la perdita sinaptica. Le stesse molecole si prestano a essere utilizzate come marcatori precoci di malattia.

### **Laboratorio di Neurofisiologia e Plasticità – Presentazione Dott. Giuseppe Sciamanna**

Questo Laboratorio studia la fisiopatologia dei gangli della base, in particolare dello striato, in modelli genetici di disordini del movimento come la malattia di Parkinson e la distonia. Il Laboratorio utilizza tecniche biochimiche, immunoistochimiche, molecolari ed elettrofisiologiche, per individuare le alterazioni dei meccanismi molecolari che possono essere alla base dei deficit neurologici caratteristici di questi disturbi.

### **Stabulario**

Infine, la Commissione si è recata presso lo stabulario della Fondazione, il quale è uno stabulario convenzionale che ospita roditori (topi e ratti) ed è autorizzato come stabilimento utilizzatore con decreto del Ministero della Salute DM 9/2006-A. E' composto da un'area di stabulazione animali e un'area di servizio, per un totale di circa 520 mq.

L'area di stabulazione, deputata a ospitare gli animali (circa 320 mq) è organizzata in 14 stanze di stabulazione con scaffali e gabbie convenzionali per un totale di 2.300 gabbie; 1 stanza quarantena arredata con armadi ventilati per garantire una maggiore protezione; 1 magazzino per la preparazione e lo stoccaggio delle gabbie pulite.

L'area di servizio (circa 200 mq) è costituita da una zona di lavaggio suddivisa in "pulito" e "sporco", da una stanza "eutanasia"; da un piccolo magazzino per i prodotti monouso e di pulizia, da un ufficio con servizi per il personale addetto allo stabulario, da un magazzino principale per lo stoccaggio di grandi quantitativi di mangime, lettiera, detersivi, ecc., da una stanza con l'attrezzatura per l'anestesia gassosa con isofluorano.

Il Servizio Stabulario coadiuva i ricercatori nella loro attività sperimentale, in particolare seguendo tutte le fasi di presentazione del protocollo sperimentale al Ministero della Salute, dalla stesura all'approvazione.

Realizza, inoltre, corsi di formazione per il personale (ricercatori e operatori del settore) nell'ambito del corretto utilizzo dell'animale da laboratorio nella ricerca scientifica.

## **2. INCONTRO DI SINTESI RISERVATO AI COMMISSARI E CONCLUSIONI**

- L'esame della documentazione sottoposta, la presentazione dell'Istituto, i colloqui durante la visita e l'ispezione diretta di alcune delle strutture di diagnostica e di ricerca hanno permesso alla Commissione di apprezzare positivamente la quantità e la qualità dell'attività clinico-assistenziale, con particolare riferimento alle eccellenze, e di apprezzare positivamente la ricerca scientifica dell'Istituto, nonché il dimensionamento in termini di spazi e di personale dei laboratori di ricerca.
- La struttura presenta requisiti strutturali ottimali per garantire la riabilitazione delle varie disabilità, ivi comprese quelle neuromotorie più complesse di alta specialità, in conformità alle esigenze del progetto riabilitativo predisposto per ciascun paziente.
- Per quanto concerne l'equilibrio economico – finanziario, la Commissione prende atto che al momento il bilancio della Fondazione, come certificato dalla società di revisione esterna, risulta leggermente in attivo. Al contempo è a conoscenza del fatto che sussiste un rilevante contenzioso concernente ingenti crediti vantati dall'Istituto nei confronti della Regione Lazio (con esiti a volte favorevoli alla Fondazione e a volte non favorevoli) e che, considerata la delicatezza della questione e la difficoltà di pervenire a un'esatta quantificazione proprio in ragione del contenzioso, è stato istituito presso il Ministero della Salute un tavolo tecnico con l'Istituto e la Regione. Si rimettono, pertanto, alle valutazioni ministeriali le definitive considerazioni in merito, posto che dal predetto tavolo tecnico si attendono soluzioni complessive che potrebbero anche prescindere da una mera disamina contabile del dare/avere tra Fondazione e Regione Lazio: ciò anche in ragione del fatto che la Società di revisione ha comunque certificato l'avanzo di bilancio.

Nell'incontro riservato vengono poi definiti i punti essenziali che saranno oggetto di valutazione da parte della Commissione di valutazione, che si è riservata di produrre la presente relazione conclusiva nel più breve tempo possibile.

La Commissione auspica un rapido superamento del contenzioso finanziario sopra esposto, affinché l'Istituto possa dare continuità, in termini quantitativi e qualitativi, alla sua attività clinico-assistenziale, con particolare riferimento alle eccellenze, e di ricerca scientifica.

La descrizione delle linee di ricerca e l'elenco dei lavori scientifici contenuti nella documentazione presentata, così come i colloqui diretti con i responsabili dei laboratori di ricerca, hanno permesso alla Commissione di verificare che le attività condotte nell'ambito delle Linee di Ricerca sono in gran parte coerenti con la tematica di riconoscimento dell'IRCCS, ovvero la Riabilitazione di pazienti disabili a causa di menomazioni indotte da neurolesioni.

La produzione scientifica appare ampia e di buona qualità e ben supportata dalle strutture dell'IRCCS. Sono ben rappresentate ricerca di base e ricerca clinica riabilitativa.

La commissione valuta positivamente l'attività di ordine formativo, sia interna sia esterna, in particolare nel contesto di programmi formativi Universitari.

Per quanto concerne l'assistenza, l'attività di ricovero (oltre 2000 dimissioni/anno nel periodo di valutazione) i primi cinque DRG si riferiscono alle seguenti malattie: malattie del sistema nervoso (DRG 12), alle malattie del midollo spinale (DRG 9), ad altre malattie del sistema nervoso senza cc (DRG 35), alla sclerosi multipla ed atassia cerebellare (DRG 13) e allo stato stuporoso e coma di origine traumatica (DRG 23). Si evidenzia quindi una forte congruità con la mission di neuro-riabilitazione.

Appare di ottimo livello il grado di collaborazione scientifica con altre istituzioni nazionali ed internazionali.

Prescindendo da quanto sopra esposto in merito all'equilibrio economico-finanziario con le corrispondenti criticità, il disavanzo per la ricerca è pari a - € 2.536.208 nel 2015 e pari a - € 927.796 nel 2016. La Commissione auspica un ulteriore progresso che porti al pareggio del bilancio sezionale per la ricerca scientifica. A tale riguardo, la Commissione rileva la ridotta dimensione delle risorse provenienti da donazioni, rispetto alla rilevanza e alla visibilità dell'Ente. Si raccomanda considerazione per un potenziamento delle attività promozionali di fund raising, in analogia con quanto altri IRCCS, e in generale molte altre Fondazioni di ricerca, fanno da molti anni.

La degenza media in ricovero ordinario (65 gg nel 2015 e 72 gg nel 2016) viene considerata eccessiva. Sono ben note le difficoltà di ordine sociale (contesto economico-familiare non ricettivo, servizi carenti presso la sede di residenza ecc.) che possono giustificare, in casistiche di particolare gravità funzionale come

La Commissione, in analogia con quanto emerso in occasione della precedente site visit eseguita nel 2015, rinnova alla Fondazione l'invito ad intraprendere efficaci iniziative presso le sedi competenti affinché siano reperite soluzioni intese a ridurre i tempi di ricovero. La Fondazione è altamente specializzata e dovrebbe rivolgersi a casistica fortemente appropriata per la successiva dimissione di pazienti verso percorsi di continuità assistenziale, in particolare in ambito territoriale. Fra queste iniziative potrebbe rientrare, dopo un'analisi accurata delle provenienze dei pazienti in termini sia di residenza regionale e locale, sia di ospedali invianti, la costituzione di una rete collaborativa "longitudinale" che identifichi precocemente un percorso per i casi prevedibilmente problematici. La potenziale indisponibilità di uno sbocco post-ricovero dovrebbe rappresentare un requisito da registrare e considerare in sede di accettazione del caso clinico. È pertanto auspicabile che la Regione Lazio promuova la creazione di questa "rete", identificando risorse al suo interno ma anche sollecitandole alle altre Regioni invianti, oppure dovrebbe accettare la inappropriata lunghezza delle degenze di alcune casistiche riconsiderando le attuali penalizzazioni economiche.

La Commissione è del parere che non sia sufficientemente valorizzato il potenziale di ricerca scientifica offerto dall'importante servizio di idrokinesiterapia, molto oneroso e di raro reperimento in strutture ospedaliere. Per esempio sembra esservi una sola pubblicazione sul tema, molto appropriata, censita da PubMed (*keywords* "fondazione santa lucia" and "hydrotherapy", Arch Phys Med Rehabil, 2003). Il termine "Fondazione Santa Lucia" senza ulteriori limitazioni restituisce 1422 articoli. Eppure l'immersione termo-neutrale sembra un paradigma molto interessante a fini di studio del controllo posturale (che pure in Fondazione è oggetto di studio in condizioni -ben più complicate da produrre- di microgravità). L'immersione ha anche effetti fisiologici in parte noti e in parte inesplorati su molti parametri vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, viscosità plasmatica) alterati in molte



neurolesioni (si pensi alle patologie cerebrovascolari). Sono pure noti, ma sostanzialmente non ancora compresi, i positivi effetti sulla spasticità. Già questi esempi richiamano come una maggiore attenzione alla sperimentazione nel mezzo acquatico potrebbe generare una ricerca sia fisiopatologica sia traslazionale appropriata e di interesse traslazionale.

La Commissione suggerisce di potenziare la ricerca rivolta agli effetti biologici e neuromotori della immersione e dell'esercizio in acqua.

Non sembra valorizzato appieno, in termini di ricerca, la importante attività intrinsecamente riabilitativa svolta dal Gruppo Sportivo disabili. Il gruppo compie circa 40 anni ed è fra i primi in Italia in termini di prestazioni agonistiche, oltre che svolgere un importante ruolo nel recupero di partecipazione sociale dei disabili che vi afferiscono. Benché non evidenziata specificamente nel corso della site visit questa attività integra positivamente l'immagine riabilitativa della Fondazione (copre il dominio "partecipazione" che è uno dei cardini del sistema tassonomico ICF-OMS) e vi dovrebbe essere forse indirizzata una quota superiore di ricerca scientifica. Una semplice ricerca PUBMED con parole-chiave ["fondazione santa lucia" AND "sport"] –certamente riduttiva ma sufficiente a rendere l'idea- restituisce 5 articoli in qualche misura attinenti il tema (sempre su 1422 come sopra riportato).

La Commissione suggerisce, inoltre, di sviluppare un'attività di ricerca alla intersezione fra sport e disabilità, eventualmente acquisendo le opportune collaborazioni in ambito di competenze di fisiologia dell'esercizio e/o di medicina dello sport.

Una considerazione specifica merita il tema, cruciale per la identità stessa di un IRCCS, del rapporto quantitativo, e della interazione, fra ricerca biomedica (o "di base"), ricerca clinica su specifiche malattie disabilitanti, e sulla medicina fisica e riabilitativa in sé. Con questo ultimo termine si vuole qui indicare lo specifico patrimonio della Fisiatria in termini di metodi e tecniche di valutazione funzionale della persona nel suo complesso e di trattamento con tecniche relazionali, ovvero nella fattispecie esercizio terapeutico motorio, cognitivo, sfinterico. In altre parole, l'identità di un IRCCS in quanto Ente che svolge ricerca finalizzata al miglioramento dell'assistenza riabilitativa è definibile dal particolare quadro generato

- a) dal "mix" di attività collocabili lungo un gradiente ideale esteso dal livello di osservazione cellulo-molecolare a quello di apparato-malattia fino alla interazione persona-ambiente (inclusivo questo ultimo di altre persone).
- b) dal grado di interazione fra i diversi gradini, e dalla loro finalizzazione al recupero –appunto-di interazione persona-ambiente. Il "gradiente" morfologico cellula/organo-malattia/persona prevede comunque pari dignità per questi livelli e la possibilità di aumento di conoscenze grazie alla interazione e retroazione fra i "gradini" stessi. La "traslationalità" non indica soltanto il percorso "dal banco di laboratorio al letto del paziente" (*from bench to bedside*) ma anche il percorso opposto. La ricerca "di base" non necessariamente comporta un miglioramento della clinica. D'altro canto da sempre la clinica fornisce di per sé soluzioni empiriche efficaci –sia diagnostiche, sia terapeutiche- e fornisce idee alla ricerca "di base" su come e dove indirizzarsi e il successo nell'*outcome* sulla persona ne rappresenta –nel caso della ricerca biomedica- il criterio ultimo di validazione.

La disamina dell'organizzazione e delle "Unità produttive" sia clinico-assistenziali sia laboratoristiche della Fondazione consente di asserire che i tre gradini logici sopra proposti della ricerca medica sono tutti rappresentati (vi sono efficienti Unità centrate su ricerca cellulo-molecolare, su specifici modelli di malattia, su modelli assistenziali e tecniche di esercizio terapeutico). La interdisciplinarietà e la traslationalità sono rappresentate all'interno di diverse linee e di diverse Unità Operative ma non sembra che lo siano altrettanto fra Linee e Unità operative nel loro complesso.

Se l'attività di ricerca viene vista secondo la prospettiva delle 7 Linee proposte non emerge con chiarezza ottimale un disegno organico. Per esempio, la Linea di "Neuroscienze sperimentali" sembrerebbe dover comprendere quelle di Neurofisiopatologia, di Neuroimaging funzionale e di Metodologie innovative. La linea di Neurologia clinica e comportamentale sembrerebbe dover comprendere quella di Riabilitazione cognitiva. La linea di Ricerca clinica traslazionale sembrerebbe sovrapporsi a tutte le altre linee, ecc. Questo potrebbe generare, a seconda dei temi e degli operatori coinvolti, ridondanza, compartimentazione comunicativa, scarsa integrazione fra le risorse da investire

in obiettivi strategici. In altre parole la organizzazione per “Linee” sembra ricalcare quella per Unità operative (cliniche o bio-sperimentali): e il termine Unità indica di per se stesso compartimentazione. Il responsabile di “linea” coincide con quello della “corrispondente” Unità operativa, ma non si è data evidenza a meccanismi istituzionali e organizzativi che definiscano priorità e gerarchie “per Linea” cui subordinare l’attività delle Unità operative. Per l’IRCCS sarebbe riduttivo accontentarsi di una somma di Linee e di UO, o di una somma di punti di *impact factor*, senza che sia esplicito il disegno nel quale si inseriscono, per quanto queste variabili siano accomunate da un’attinenza con le neuroscienze.

Verosimilmente vi sono in Fondazione momenti decisionali “strategici” del tipo sopra richiamato ma sarebbe opportuno che il piano e l’assetto “strategico-organico” della ricerca, e il meccanismo di sovraordinamento rispetto alle Unità operative, venissero sviluppati o quanto meno meglio esplicitati in occasione di una prossima eventuale *site visit*.

Se l’attività di ricerca dell’Istituto viene vista secondo le prospettive delle Unità operative (cosa riduttiva, come sopra esposto), per la Fondazione Santa Lucia si può fare riferimento alle 15 Unità visitate dalla Commissione, inclusi Piscina e Stabulario. Fra quelle visitate, soltanto le UO Neuroriab 2,4 e 5 e la Piscina/idrokinesiterapia sembrano svolgere un’attività in netta prevalenza clinica, la TechnoRoom sembra svolgere un’attività nella quale rientrano in livelli comparabili ricerca e assistenza, mentre per tutte le altre UO (in particolare, quelle localizzate presso il CERC) si evidenzia un’attività nettamente o totalmente rivolta alla ricerca cellulo-molecolare o animale, anche quando essa sia orientata verso specifiche malattie umane (per es. SLA; malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson) o specifiche menomazioni sia animali sia umane (per es. deficit mnestici e di orientamento spaziale nell’Uomo o in modelli murini).

La natura traslazionale –a fini medico-riabilitativi- delle attività del CERC appare ancora ridotta e comunque molto indiretta. Si raccomanda il potenziamento di progetti collaborativi che ne evidenzino le ricadute riabilitative nel medio termine, tenuto conto della natura di Istituto di Ricovero e Cura e non di Istituto di Ricerca di base, della Fondazione. Anche l’interazione/integrazione fra Unità cliniche e/o fra Unità di ricerca di base, per quanto attiene progetti su tematiche trasversali, dovrebbe trovare una chiara esplicitazione nei piani dell’Ente.

*Prospettiva: interazione fra livelli bio-medico e clinico, e fra ricerca e assistenza*

Lo sforzo profuso dalla Fondazione per l’attività di ricerca biomedica e clinica e per l’attività assistenziale, nel rispetto della specificità neurologica e funzionale della casistica, emerge con chiarezza. Con minore evidenza, invece, emerge la interazione fra i livelli biologico, clinico di malattia e clinico riabilitativo. Disegni sperimentali che considerino queste interazioni sono molto complessi, poiché ogni “livello” ha sue proprie tradizioni relativamente a variabili osservate, disegni sperimentali, metodi statistici.

Manca uno specifico servizio centrale di biostatistica/epidemiologia. Si suggerisce di considerarne l’istituzione e comunque di dare maggiore evidenza istituzionale alle risorse già presenti. Ben al di là del suo nucleo storico di tecnica probabilistica, la scienza statistica ha ormai assunto lo status di una disciplina metodologica ed epistemologica.

Un servizio centrale presenta, infatti, i seguenti vantaggi:

- incide sulla crescita di competenze statistiche specifiche per il settore riabilitativo. Si cita, a titolo di esempio, l’integrazione fra misure psicometriche e biomediche e la debolezza di gran parte delle misure grezze su questionari tradizionali che sono necessariamente alla base di misure psico-comportamentali (proprio il tipo di *outcome* atteso, di regola, da interventi riabilitativi). L’esperienza psicometrica su mielolesi (attività SPIRE, si veda sopra) dovrebbe estendersi all’Ente nel suo complesso. Si pensi anche alla difficoltà di sviluppare disegni sperimentali validi nel settore psico-comportamentale (ove ben raramente si possono applicare disegni randomizzati in cecità), rispetto a quelli ormai consolidati in settori chimico-biologici.
- favorisce il dialogo e le interazione fra i diversi Laboratori “di base” e fra questi e le Unità cliniche
- pone le basi per un’attività di follow-up che darebbe importanti informazioni sull’*outcome* funzionale a lungo termine di molti pazienti, il cui percorso di disabilità (se non quello di riabilitazione) di regola non si esaurisce con la dimissione dalla Fondazione.

- genera una linea di ricerca specificatamente statistica (sviluppo di disegni sperimentali, meta-analisi, alberi decisionali ecc.)

In considerazione delle valutazioni suddette, e fatte salve le esplicite raccomandazioni sopra elencate, la Commissione Ministeriale di valutazione ritiene che per gli aspetti clinico-assistenziali-organizzativi e di ricerca scientifica sussistano le condizioni affinché l'Istituto conservi il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per la disciplina specifica di "Riabilitazione Neuromotoria, con estensione al settore delle Neuroscienze".

Prof.ssa Maria Pia Amato \_\_\_\_\_

Dott. Karl Albert Kob \_\_\_\_\_

Prof. Luigi Tesio \_\_\_\_\_