



# UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE  
COGNITIVE**

## **ANALISI MORFOLOGICA E FUNZIONALE IN PAZIENTI AFFETTI DA PARALISI CEREBRALE INFANTILE DI TIPO EMIPLEGICO: UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA**

**Relatore:**

*Chiar.mo Prof. LEONARDO FOGASSI*

**Controrelatore:**

*Chiar.mo Dott. ANTONINO ERRANTE*

**Laureanda:**

*FEDERICA GALIETTI*

**ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021**

# INDICE

<b>ABSTRACT</b>	1
<b>CAPITOLO 1 - PARTE GENERALE</b>	
<b>1.1</b> Paralisi cerebrale di tipo emiplegico.....	3
1.1.1 Riorganizzazione del sistema sensorimotorio.....	4
1.1.2 Quadro clinico.....	6
1.1.3 Disturbi associati.....	7
1.1.4 Eziopatogenesi.....	9
1.1.5 Epidemiologia delle emiplegie.....	10
1.1.6 Metodi di classificazione.....	11
1.1.6.1 <i>Kinematic Hand Classification System (KHC)</i>	
1.1.6.2 <i>Classificazione di Cioni et al.</i>	
1.1.6.3 <i>Manual Ability Classification System (MACS)</i>	
1.1.6.4 <i>House Functional Classification System (HFC)</i>	
1.1.7 Scale di valutazione.....	16
1.1.7.1 <i>Assisting Hand Assessment (AHA)</i>	
1.1.7.2 <i>Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function (MUUL)</i>	
1.1.7.3 <i>Abilhand-Kids-Questionnaire</i>	
1.1.7.4 <i>Activities Scale for Kids (ASK)</i>	
1.1.7.5 <i>Metodo Semiquantitativo di Fiori et al. (sq-MRI)</i>	
<b>1.2</b> Sistema specchio.....	23
1.2.1 Scoperta dei neuroni specchio.....	23
1.2.2 Studi sul sistema specchio.....	26
1.2.3 Il sistema specchio nell'essere umano.....	30
<b>1.3</b> Obiettivi dello studio.....	32

## **CAPITOLO 2 – PARTE SPERIMENTALE**

<b>2.1</b>	Materiali e metodi.....	34
2.1.1	Partecipanti.....	34
2.1.2	Disegno sperimentale fMRI.....	37
2.1.3	Procedura di acquisizione delle immagini fMRI.....	40
2.1.4	Sequenze per l'acquisizione dei dati.....	41
2.1.5	Analisi dei dati morfologici.....	42
2.1.6	Analisi dei dati fMRI.....	44
2.1.7	Analisi statistica di correlazione tra dati clinici e di neuroimaging.....	46

## **CAPITOLO 3 - RISULTATI**

<b>3.1</b>	Valutazione clinica.....	47
<b>3.2</b>	Analisi delle lesioni.....	48
<b>3.3</b>	Correlazione clinico-morfologica.....	56
<b>3.4</b>	Analisi dei dati fMRI.....	61
<b>3.5</b>	Correlazione clinico-funzionale.....	67

## **CAPITOLO 4 - DISCUSSIONE**

74

## **BIBLIOGRAFIA**

83

## **ABSTRACT**

Diverse evidenze hanno dimostrato la presenza di attivazioni del sistema specchio parieto-premotorio in bambini e adolescenti affetti da paralisi cerebrale infantile unilaterale (UCP) durante l'esecuzione e l'osservazione di azioni. Tali attivazioni, tuttavia, sembrano in parte diverse da quelle emerse in bambini sani, in quanto uno studio recente ha evidenziato la presenza di una maggiore attivazione del sistema specchio in bambini e adolescenti UCP durante l'osservazione di azioni svolte da un modello patologico rispetto ad azioni svolte da un modello sano. La presente ricerca nasce con lo scopo di analizzare le attivazioni funzionali associate al sistema specchio parieto-premotorio e l'entità delle lesioni in bambini e adolescenti affetti da paralisi cerebrale infantile di tipo emiplegico, in relazione all'esito funzionale dell'arto superiore paretico, valutato tramite l'utilizzo di scale cliniche. In relazione all'analisi morfologica sono stati utilizzati diversi metodi di indagine per stimare accuratamente l'estensione e la gravità del danno cerebrale di ogni paziente. Per quanto concerne l'analisi dei dati funzionali, sono state analizzate le attivazioni funzionali delle principali aree associate al sistema specchio parieto-premotorio (PMv, IPL) durante l'osservazione di azioni manuali transitive svolte da un modello sano e da un modello patologico caratterizzato da un livello di compromissione dell'arto paretico simile a quello dei partecipanti. Per esplorare le attivazioni cerebrali durante l'esecuzione di azioni manuali ed ottenere un indice della riorganizzazione funzionale motoria dei pazienti, è stato inserito nello studio un compito di esecuzione di atti di afferramento e di movimenti semplici di apertura/chiusura della mano affetta da paresi. La presente ricerca è parte di un progetto sperimentale più ampio, finalizzato a verificare l'influenza del modello osservato sull'efficacia dell'Action Observation Therapy (AOT) nella riabilitazione dell'arto superiore affetto in bambini con emiplegia spastica. L'ipotesi alla base dello studio clinico è che il modello patologico migliorativo sia più efficace rispetto all'utilizzo del modello sano nel produrre degli esiti migliori sulla funzionalità dell'arto superiore. Nel presente elaborato verranno presentati i risultati delle

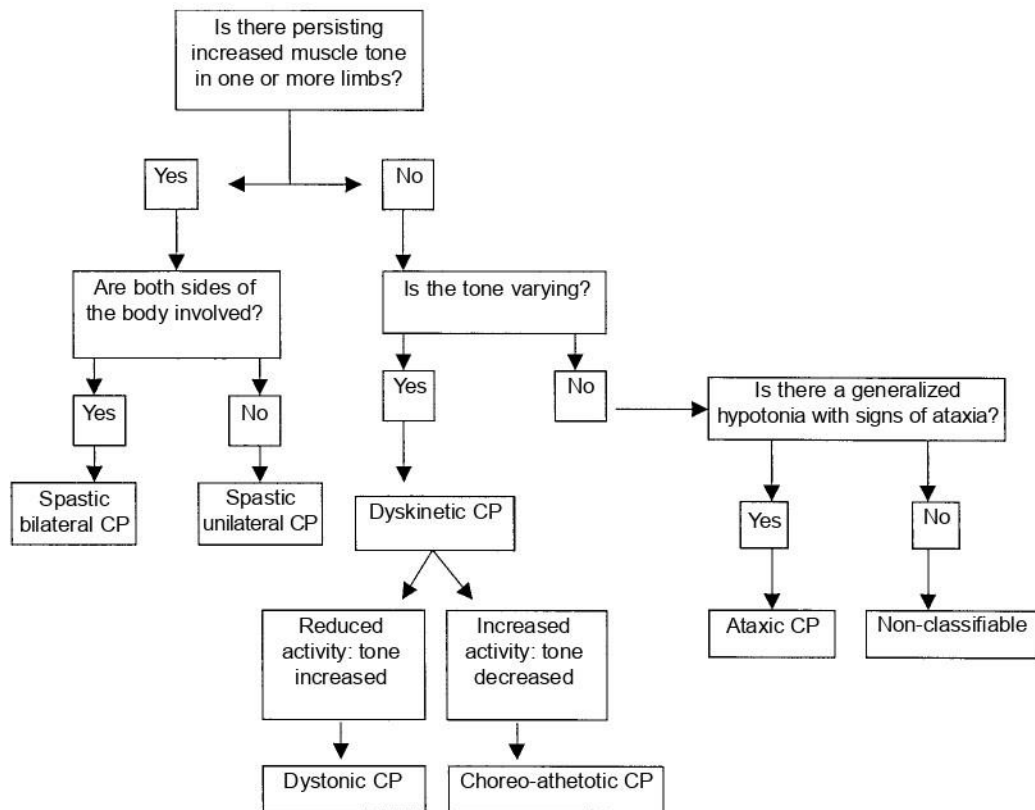
analisi morfologiche e funzionali condotte su un sottogruppo di pazienti reclutati per il progetto clinico, che hanno effettuato la valutazione di baseline (T0, pre-terapia). Dai risultati delle analisi a livello morfologico, è emerso che le lesioni più frequenti nel campione erano localizzate a livello della sostanza bianca periventricolare del lobo parietale, del braccio posteriore della capsula interna, della sezione ipsilesionale del tronco dell'encefalo e della sezione mediale del corpo calloso. Inoltre è emerso che le lesioni maggiormente causa di una compromissione funzionale dell'arto superiore paretico sono quelle che interessano, nell'emisfero lesionato, il volume di sostanza bianca, le strutture sottocorticali (gangli della base, talamo, tronco dell'encefalo) ed il tratto corticospinale. Per quanto concerne l'analisi dei dati fMRI, è emerso che il compito motorio elicitato in questi pazienti un'intensa attivazione del sistema sensorimotorio (S1/M1) ipsilesionale e risposte cerebrali parietali e premotorie più bilaterali, coerentemente con le attivazioni tipicamente osservate in popolazioni sane durante l'esecuzione di atti di afferramento e di movimenti semplici. Il compito di osservazione rivela in generale una maggiore attivazione del sistema specchio parieto-premotorio durante l'osservazione della mano paretica, confermando lo studio precedente e le ipotesi sperimentali del progetto clinico in corso. Inoltre, è emerso che l'esito funzionale dell'arto paretico è associato all'intensità di attivazione in PMv ipsilesionale durante l'osservazione del modello paretico ed al grado di differenza di attivazione in PMv di ciascun emisfero durante l'osservazione dei due modelli (patologico e sano). E' stato inoltre riscontrato che attivazioni maggiormente bilaterali nell'AON (STS, PMv, IPL) durante il compito di osservazione elicitano una miglior performance funzionale.

# CAPITOLO 1 - PARTE GENERALE

## 1.1 Paralisi cerebrale di tipo emiplegico

Il termine paralisi cerebrale infantile (PCI) comprende un gruppo eterogeneo di sindromi non progressive interessanti primariamente le funzioni posturo-motorie e conseguenti a danni che colpiscono il Sistema Nervoso Centrale (SNC) durante le prime fasi di sviluppo (Pavone et al., 2015). L'eterogeneità che caratterizza queste condizioni cliniche ha reso particolarmente complesso elaborare una definizione univoca del disturbo neurologico e nel corso degli anni, infatti, sono state fornite diverse definizioni e revisioni del termine PCI. La classificazione diagnostica più a lungo utilizzata è quella svedese di Hagberg, convalidata nel 1969 dalla International Cerebral Palsy Society, che distingue tre macro-gruppi in base al disturbo motorio prevalente: le *forme spastiche*, che prevedono la presenza di un tono muscolare aumentato; le *forme discinetiche*, con tono muscolare fluttuante ed ipercinesie e le *forme atassiche*, caratterizzate da ipotonia associata ad alterazioni della coordinazione della postura e dei movimenti. Le forme spastiche sono ulteriormente suddivise, in base alla distribuzione topografica della paralisi, in: *emiplegia*, in cui le alterazioni motorie e posturali coinvolgono solo un emilato con interessamento maggiore per l'arto superiore; *diplegia*, in cui sono coinvolti gli arti della metà superiore o inferiore del corpo e *tetraplegia*, in cui il difetto del movimento e del tono coinvolge tutti e quattro gli arti (Sandrini et al., 2012). Le classificazioni diagnostico-descrittive come quella di Hagberg sono utilizzate a fini epidemiologici e di ricerca clinica grazie alla loro relativa semplicità. Tuttavia, alcuni criteri sono stati ritenuti ambigui e non del tutto condivisi a livello internazionale. Secondo il gruppo Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE, 2000), che raggruppa 14 Centri distribuiti in 8 paesi, l'uso di queste classificazioni tradizionali non è esente da riserve. La grande variabilità, riscontrata in ricerche mirate, nel classificare bambini nelle categorie sopra descritte ha portato gli esperti del SCPE a proporre una classificazione semplificata a partire da quella di

Hagberg, in cui le forme spastiche sono suddivise esclusivamente in bilaterali ed unilaterali (Figura 1.1). La forma unilaterale corrisponde all'emiplegia, mentre la forma bilaterale unisce diplegie e tetraplegie, abbattendo un confine labile e molto dibattuto (Sandrini et al., 2012). In questo sistema classificativo il punto di vista motorio è in assoluto in primo piano e viene tradizionalmente impostato sulla semeiotica neurologica classica (in primis su tono muscolare e riflessi).



**Figura 1.1.** Flow-chart classificativo delle PCI proposto da Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (2000).

### 1.1.1 Riorganizzazione del sistema sensorimotorio

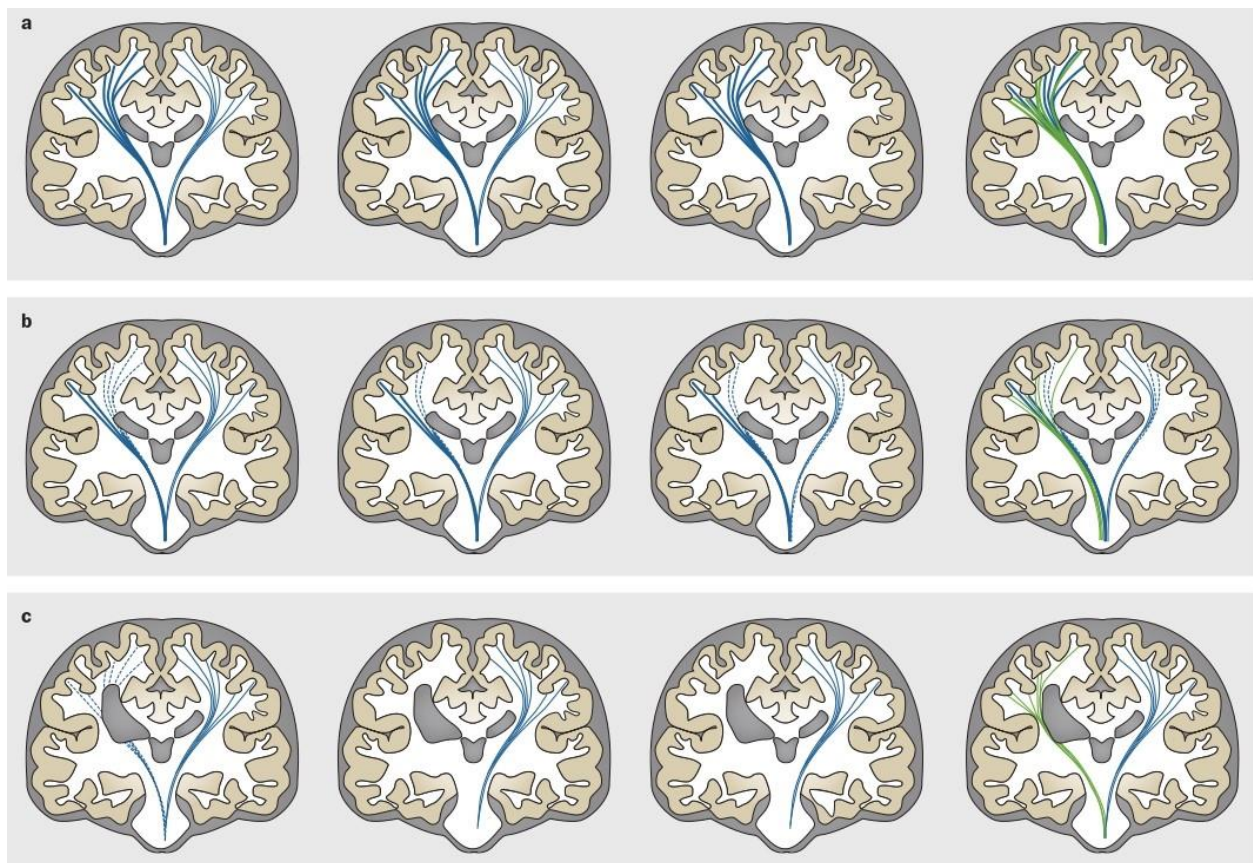
La non progressività dell'affezione nelle paralisi cerebrali infantili è dovuta al coinvolgimento del SNC in un'epoca caratterizzata da un'incompleta maturazione cerebrale che, grazie a fenomeni quali plasticità e riorganizzazione, permette nei bambini migliori opportunità di recupero rispetto all'ictus negli adulti (Sandrini et al., 2012). La neuroplasticità è una proprietà intrinseca al SNC, che è in grado di rispondere in modo dinamico all'ambiente e all'esperienza attraverso la modifica

dei circuiti neurali e/o il ripristino strutturale (Gaberova et al., 2018). Questi meccanismi di recupero dopo una lesione cerebrale possono essere:

- *Di restituzione*: quando il cervello danneggiato guarisce ed i percorsi neurali vengono riattivati e le funzioni ripristinate;
- *Di sostituzione*: quando il recupero avviene tramite trasferimento/riorganizzazione di funzioni dal tessuto cerebrale danneggiato a siti sani.

Tipicamente, in tempi precoci dello sviluppo, il sistema nervoso genera delle proiezioni corticospinali ipsilaterali transitorie, molte delle quali vengono successivamente eliminate, una volta raggiunta la maturazione. Studi longitudinali su infanti sani hanno infatti dimostrato che nel corso dello sviluppo si assiste ad un progressivo potenziamento delle proiezioni controlaterali e ad un ritiro di quelle ipsilaterali (Eyre et al, 2001). Nel danno cerebrale congenito che porta alla paralisi cerebrale infantile esistono, invece, differenti tipologie di organizzazione cerebrale (Figura 1.2). La riorganizzazione perilesionale (nell'emisfero controlaterale al lato paretico) si verifica nei casi di tessuto corticale e di proiezioni corticospinali risparmiati ed è il principale meccanismo di riconnessione per lesioni generalmente non estese (1.2b). In altri casi, quando la lesione è estesa a livello periventricolare è possibile osservare un meccanismo diverso in cui, per il potenziale dell'emisfero sano di trattenere componenti ipsilaterali della vie cortico-spinali, la corteccia non danneggiata controlla entrambi gli arti superiori (1.2c). Quest'ultimo caso è reso possibile dalla persistenza di una quantità significativa di connessioni ipsilaterali monosinaptiche a rapida conduzione, che non seguono il normale processo di "potatura" ma vengono mantenute in modo permanente a causa della precocità e dell'entità del danno cerebrale. Le evidenze sembrano indicare che la riorganizzazione ipsilesionale sia associata ad esiti funzionali migliori rispetto alla riorganizzazione contralesionale (Ferrari et al., 2005). La paralisi cerebrale infantile è un modello ideale per lo studio della plasticità cerebrale in quanto la lesione causale non è sempre estesa e l'emisfero meno affetto può fungere da "controllo sano" per l'emisfero lesionato (Gaberova et al., 2018).





**Figura 1.2.** Influenza delle lesioni periventricolari sulla lateralizzazione corticospinale. L'immagine mostra le connessioni corticospinali (in blu) e talamo-corticali (in verde). **a.** Sviluppo tipico, durante lo sviluppo le connessioni inizialmente bilaterali divengono progressivamente lateralizzate al solo emisfero controlaterale. **b.** UCP con danno periventricolare circoscritto che riduce il numero di connessioni corticospinali, preservando tuttavia un controllo bilaterale, prevalentemente ipsilesionale. **c.** UCP con danno periventricolare esteso, in cui le connessioni corticospinali dell'emisfero lesionato vengono completamente eliminate (Reid et al., 2015).

### 1.1.2 Quadro clinico

I fattori che condizionano la clinica dell'emiplegia sono dipendenti da componenti genetici, ambientali, dal tipo di lesione e dal suo timing. Il danno cerebrale precoce altera da subito i circuiti per l'organizzazione motoria del bambino, esprimendosi inizialmente con manifestazioni bilaterali e successivamente con asimmetrie sempre più evidenti man mano che vengono acquisite nuove competenze posturali (come la stazione seduta o statica eretta, la locomozione orizzontale, e la deambulazione) ed abilità motorie più raffinate, in particolare dell'arto superiore (Ferrari et al., 2005). Il bambino affetto da emiplegia presenta una riduzione del repertorio motorio dell'emilato affetto, con una limitazione nella dotazione di schemi motori elementari ed incapacità di

adeguamento a nuove relazioni spaziali o sequenze temporali (Bouza et al., 1994). La spasticità (l'alterazione del tono classicamente associata alla paralisi di tipo centrale) compare tardivamente, dopo circa un anno dal verificarsi della lesione (Brown et al., 1987). Nei primi mesi di vita il tono muscolare di questi pazienti può esser ridotto per poi aumentare nei mesi successivi, ma la valutazione della motricità spontanea del neonato nelle prime settimane di vita testimoniano la precocità dell'alterazione del repertorio motorio (Pavone et al., 2015). Successivamente in questi soggetti si instaurano retrazioni muscolo-tendinee e deformità articolari che porteranno ad adduzione delle spalle e flessione del gomito, l'avambraccio in posizione prona, il polso e le dita in flessione. Per quanto riguarda l'arto inferiore si osserva generalmente un'andatura "falcicante" dovuta all'equinismo e all'ipertensione che portano il soggetto a dover ruotare in modo eccessivo l'arto per poter procedere al passo (Pavone et al., 2015). Un altro aspetto clinico è costituito dalla relazione tra l'emilato del corpo affetto e quello conservato, si parla di *sinergie* e di *sincinesie* (Ferrari et al., 2005). Le prime rappresentano l'attivazione di un modulo motorio a livello distale che fa esprimere interamente la combinazione e la sequenza all'interno dell'arto, ciò implica la perdita del controllo selettivo dei muscoli portando il soggetto a non esser più in grado di produrre movimenti fini. Le seconde sono movimenti involontari prodotti nella mano plegica nel momento in cui vengono compiuti movimenti volontari della mano conservata, di cui una componente particolare sono le sincinesie di imitazione o "mirror movements", diretti in senso opposto. Le paralisi cerebrali si associano spesso ad altre patologie neurologiche quali le stereognosie, disordini dell'attenzione, disabilità intellettiva, epilessia e disturbi percettivi e sensoriali.

### 1.1.3 Disturbi associati

Le *funzioni cognitive* appaiono normali nella maggioranza dei bambini emiplegici e la disabilità intellettiva, quando presente, è di grado lieve nel 75% dei casi (Cioni et al., 1999). Tuttavia alcuni studi segnalano una media totale di Q.I. inferiore rispetto ai controlli sani e talvolta in questi soggetti è presente anche un disturbo dell'apprendimento (Riva et al., 1986). *Anomalie*

*elettroencefalografiche* si rilevano in circa l'80% dei bambini, dei quali soltanto il 38,9% presenta evidenze cliniche di crisi (Panteliadis et al., 2002). L'epilessia si manifesta nel 19,4% dei bambini con emiplegia di grado lieve e nel 47,5% dei pazienti con emiplegia severa o moderata. Un altro disturbo riscontrato nei bambini emiplegici riguarda le *disfunzioni visive* (come la ridotta acuità visiva), che non sembrano esser dipendenti dal livello clinico di severità della forma o da lesioni specifiche individuabili tramite risonanza magnetica (Guzzetta et al., 2001). Non è stata rilevata infatti nessuna evidenza di correlazione tra il tipo di disturbo e la localizzazione lesionale, considerando come sedi le radiazioni ottiche o la corteccia visiva primaria e sembra non sussistere alcuna relazione tra il timing della lesione e il difetto sensoriale visivo (Mercuri et al., 1996). Un altro disturbo associato è il deficit della *stereognosia* (l'impossibilità di riconoscere un oggetto con il tatto pur restando integra la sensibilità tattile), che rappresenta il disturbo più frequente secondo diverse casistiche, presente fino nella metà dei casi (Cooper et al., 1995). *Disordini psichici* si riscontrano nel 40% dei bambini con emiplegia, infatti il 6% dei soggetti sviluppa ADHD ed il 7% presenta invece un disturbo dell'apprendimento (Oskoui et al., 2005). Altri quadri riscontrati nel 25% dei bambini emiplegici sono: ansia, fobie, disturbo di separazione, disturbi psicosomatici, depressione, disordini del sonno e dell'appetito, inerzia e perdita di interessi. Nel 24% della popolazione emiplegica si riscontrano *disordini del comportamento* quali oppositività, aggressività e crisi di rabbia. Più frequenti rispetto ai controlli sono anche atteggiamenti di tipo autistico (stereotipie nel gioco, impoverimento degli interessi e focalizzazione ossessiva verso alcuni specifici aspetti), talvolta ritenuti il risultato di fattori organici e psicosociali (Goodman et al., 1998).

E' interessante notare che i disturbi associati alle emiplegie, nella maggior parte dei casi, non hanno una relazione prevalente con la localizzazione emisferica della lesione, a sottolineare la grande plasticità del cervello immaturo (Khaw et al., 1994).

#### 1.1.4 Eziopatogenesi

La definizione esatta dei fattori eziologici della PCI di tipo emiplegico è una questione che ancora oggi non trova piena risposta e, nonostante molti studi vi si stiano dedicando, si è giunti alla conclusione che dietro a questo disordine vi siano molti avvenimenti contribuenti ciascuno per una piccola parte nel determinare la malattia (Odding et al., 2006). Si parla pertanto di eziologia multifattoriale che coinvolge numerosi fattori di rischio, sebbene in più del 30% dei pazienti non sia stato ancora possibile risalire ad alcuno di questi fattori (Bialik et al., 2009). L'emiplegia è definita congenita se si sviluppa a seguito di una lesione incorsa entro le prime quattro settimane di vita, mentre è definita acquisita se rappresenta l'esito di fattori che hanno agito successivamente alle prime quattro settimane, ma entro i primi tre anni di vita (Oskoui et al., 2005). Le entità più spesso causa di emiplegia congenita o acquisita sono l'ischemia cerebrale, la leucomalacia periventricolare, l'emorragia intracranica e le disgenesie del tessuto cerebrale (Oskoui et al., 2005). Per quanto riguarda l'emiplegia congenita, la distribuzione dei fattori eziologici è diversa nel gruppo dei prematuri rispetto al gruppo dei nati a termine: l'emiplegia congenita del *neonato pretermine* è più probabile se la prematurità è di alto grado e se il neonato ha avuto un ritardo di crescita intrauterino o un basso peso alla nascita (Fedrizzi et al., 2004). Inoltre l'immaturità dell'apparato respiratorio e del sistema cardiocircolatorio possono predisporlo al danno secondario del sistema nervoso centrale (Goodman et al., 1998). Lesioni tipiche del prematuro sono la leucomalacia periventricolare o subcorticale e l'emorragia intraventricolare che provocano, da sole, il 34% delle forme emiplegiche di paralisi cerebrale (Bax et al., 2006). La leucomalacia periventricolare è una lesione molto frequente nel nato pretermine di età gestazionale inferiore alle 32 settimane e tale quadro dipende da una lesione ipossico-ischemica cerebrale che si colloca a livello della parete esterna dei ventricoli laterali. La leucomalacia subcorticale invece è tipica del neonato prematuro di età gestazionale superiore alle 33 settimane, in quanto in questa epoca le zone a maggiore suscettibilità all'ipossia sono periferiche, a livello profondo (Cioni et al., 1992). Questa diversa localizzazione della leucomalacia si spiega in termini di maturazione dell'encefalo

(Volpe et al., 2001). L'emiplegia congenita del *neonato a termine* ha come principale meccanismo patogenetico quello dell'encefalopatia ipossico ischemica e dell'asfissia intrapartum, che possono spiegare circa l'8% dei casi di emiplegia. Nel caso invece di una lesione ischemica cerebrovascolare le cause sono molteplici ed essa può avere luogo attraverso l'embolismo (Volpe et al., 2001). La presenza di fattori di rischio materni per l'emiplegia congenita è documentata nel 17% dei nati a termine e nel 35% dei nati pretermine. Himmelmann e collaboratori nel 2005 hanno trovato più spesso associati ad emiplegia del bambino fattori come febbre e diabete materno. In particolare, altre cause individuate riguardano le infezioni materne nel 39,5% dei casi (Bax et al., 2006).

L'emiplegia acquisita si sviluppa come complicanza embolica di malformazioni cardiovascolari. Il meccanismo trombotico dipende invece più spesso da alterazioni geneticamente determinate o secondarie alla coagulazione, analogamente a quello che succede per l'emiplegia congenita. Altre condizioni che espongono ad un rischio elevato per ischemia cerebrale ed emiplegia acquisita sono quadri genetici quali l'anemia falciforme, crisi vaso-occlusive, malattie mitocondriali e neurofibromatosi o malattia di Down, associate in particolare alla sindrome di moyamoya, un'arteriopatia intracranica progressiva con alto rischio di ictus per via di ostruzioni delle arterie della corteccia cerebrale. (Oskoui et al., 2005).

### 1.1.5 Epidemiologia delle emiplegie

Esistono due approcci per stimare la frequenza delle paralisi cerebrali. Per prevalenza si intende il numero di bambini con paralisi cerebrale appartenenti ad una popolazione definita in un dato momento, l'incidenza invece è la proporzione di nuovi casi che si verificano in una popolazione (Blair et al., 2006). La paralisi cerebrale di tipo emiplegico ha un'incidenza di circa 0,6/1000 e ammonta al 30% di tutte le tipologie di paralisi cerebrale (Gaberova et al., 2018). Ben circa il 70-90% di queste sono forme congenite, mentre il 10-30% sono forme acquisite. Il miglioramento delle condizioni sociosanitarie degli ultimi anni ha portato ad una riduzione della mortalità per i

nati pretermine e per i neonati di basso peso e questo ha coinciso con un aumento della frequenza di questo gruppo di affezioni. Per questo motivo la prevalenza varia in base al peso e all'età gestazionale e oscilla dai 2/1000 per i neonati di circa 2,5 kg, al 78/1000 per i neonati inferiori ad 1 kg (Pavone et al., 2015). L'emiplegia è la tipologia di paralisi cerebrale infantile più comune nelle nascite a termine, in quanto rappresenta circa il 50% dei casi totali, per le nascite pretermine invece rappresenta il 20% del totale (Ferrari et al., 2005). Negli studi relativi all'epidemiologia delle PCI sono stati spesso riscontrati dei risultati eterogenei e questo dipende in larga misura dai metodi di accertamento utilizzati. In molti studi infatti sono stati valutati soltanto bambini con una significativa compromissione dello sviluppo, in altri studi sono stati invece esclusi i bambini con PCI di eziologia post-natale, genetica o malformativa. Ciò che ne deriva è che la maggior parte delle ricerche non sono direttamente confrontabili (Eunson et al., 2012).

#### 1.1.6 Metodi di classificazione

La continua evoluzione del concetto di paralisi cerebrale infantile e l'estrema eterogeneità dei quadri clinici ha dato origine a numerosi modelli di classificazione. I primi tentativi di classificazione furono mossi da anatomopatologi che cercarono di correlare le diverse forme di PCI alle corrispondenti lesioni cerebrali. Il limite di questa correlazione, sottolineato anche da S. Freud, era che la complessità dei processi di trasformazione delle lesioni cerebrali rende scarsamente riconoscibile, a distanza di tempo, la natura dell'evento lesivo originario. Per questo motivo risulta fondamentale mettere ordine tra tutte le possibilità di presentazione delle PCI al fine di poter categorizzare in modo univoco tutti i bambini che ne sono affetti. I principali metodi di classificazione sono descritti di seguito.

##### 1.1.6.1 *Kinematic Hand Classification System (KHC)*

La proposta del gruppo Ferrari-Cioni adotta punti di vista multipli, partendo dal presupposto che ogni forma di PCI investe in modo e misura differenti le varie funzioni. Per questa ragione,

secondo questo metodo di classificazione, è necessario valutare funzioni diverse per le diverse forme neurologiche. Per l'emiplegia, infatti, è particolarmente importante classificare l'organizzazione della mano paretica nella manipolazione, per la diplegia è più significativo classificare l'organizzazione della marcia, mentre per la tetraplegia sarà necessaria la valutazione dell'organizzazione del controllo posturale (Ferrari, 2005). Limitatamente alle forme emiplegiche vengono distinti cinque pattern di manipolazione, basati sull'analisi dei profili di cinematica della mano e sulla funzionalità nel suo utilizzo:

- Mano integrata: La mano è semiaperta con dita quasi estese e con il pollice allineato o leggermente abdotto, è possibile l'opposizione termino-laterale con l'indice e/o il medio. Sono possibili i movimenti isolati delle dita, c'è capacità di preadattamento della mano all'oggetto, il polso è abbastanza esteso ed il gomito e la spalla risultano generalmente mobili. L'afferramento non è eccessivamente influenzato dall'utilizzo della mano conservata ed in una parte dell'emispazio la mano plegica viene utilizzata spontaneamente per prima.
- Mano semi-funzionale: La mano è semiaperta con dita semi-estese e leggermente abdote, il pollice è allineato o abdotto. Sono possibili i movimenti isolati delle dita, con presenza di anticipazione della presa e di preadattamento della mano all'oggetto. Il polso ed il gomito sono sufficientemente mobili, il braccio si presenta intraruotato con spalla abbassata e antepulsa. L'afferramento è possibile anche se la mano conservata svolge un altro compito. Esiste una parte estrema dell'emispazio laterale in cui la mano plegica è utilizzata spontaneamente per prima.
- Mano sinergica: La mano è semiaperta con le articolazioni metacarpofalangee semiestese, le dita sono semiflesse e leggermente abdote, il pollice è abdotto o sottoposto, ma non imprigionato. Risultano possibili i movimenti combinati delle dita ma non c'è possibilità di vero preadattamento della mano all'oggetto. Il gomito è semiflesso ma abbastanza mobile, il braccio è abdotto e la spalla è semiflessa ma mobile. Perché la presa sia efficace l'oggetto deve essere idoneo o potersi adattare alla mano, c'è difficoltà a liberarsi dall'oggetto. L'afferramento è possibile solo se la mano

conservata partecipa alla stessa azione. Non esistono zone dell'emispazio in cui la mano plegica è utilizzata spontaneamente per prima.

- Mano prigioniera: La mano è chiusa a pugno con il pollice imprigionato nel palmo o tra indice e medio. I movimenti isolati delle dita sono impossibili, il gomito è scarsamente utilizzabile, il braccio è intraruotato, la spalla è depressa e antepulsa. Il caricamento dell'oggetto tra le dita è operato totalmente dalla mano conservata sotto costante controllo visivo. E' presente una difficoltà a liberarsi dall'oggetto.
- Mano esclusa: La mano è semiaperta con dita flesse, il pollice è allineato o abdotto e non opponibile. I movimenti isolati delle dita risultano impossibili, il polso è flessso e mobilizzabile. Il braccio è affiancato al tronco, la spalla è abbassata ed antepulsa. Non c'è attenzione visiva verso la mano e questa rimane spesso fuori dal campo visivo (negligenza).

#### 1.1.6.2 *Classificazione di Cioni et al*

Questo metodo di classificazione sviluppato da alcuni autori, fra cui Cioni (1999) e Niemann (2000), si basa su risultati ottenuti tramite risonanza magnetica ed indaga il meccanismo fisiopatologico della lesione che ha causato l'emiplegia ed il suo probabile timing (il momento dello sviluppo in cui essa insorge). Sono stati così identificati quattro archetipi di emiplegia del bambino:

- I forma: malformativa precoce. La lesione è spesso vascolare o infettiva, mentre talvolta è dovuta a complessi quadri malformativi cerebrali; di qualunque origine sia, essa si verifica precocemente, tra il primo e il secondo trimestre di gravidanza. Nonostante il coinvolgimento di ampie aree parenchimali, proprio grazie alla preziosa riorganizzazione funzionale successiva all'evento lesivo, le funzioni corticali superiori sono abbastanza conservate, la disabilità intellettiva è modesta e la sensibilità è lievemente compromessa. Già dalla nascita questi bambini mostrano, in termini di lunghezza e trofismo, un'evidente asimmetria fra gli arti omologhi; tuttavia alla diagnosi si giunge tardivamente a causa della penuria di segnali di sofferenza neurologica. Il bambino è



capace di sviluppare dei compensi funzionali che gli consentono di raggiungere un buon equilibrio complessivo anche nel cammino e nella corsa. Rispetto all'arto inferiore, quello superiore è colpito in modo più severo, anche se i pazienti affetti possono diventare piuttosto abili nella manipolazione anche di piccoli oggetti.

- II forma: prenatale. La lesione è localizzata nella sostanza bianca periventricolare e può avere estensione variabile. Di conseguenza, anche il quadro clinico che ne deriva ha un ampio potenziale espressivo. Generalmente, l'evento neuropatologico avviene nel terzo trimestre di gestazione e consiste in lesioni di tipo ipossico-ischemico: infarti venosi, emorragie parenchimali dovute ad insulti anossici, leucomalacie periventricolari, ecc.
- III forma: connatale. Il danno è solitamente riferibile ad un infarto a carico di un'arteria cerebrale maggiore (in particolare l'arteria cerebrale media) di natura ipossico-ischemica, talvolta emorragica. L'insulto colpisce prevalentemente l'arteria cerebrale media nel suo ramo principale rispetto a quello corticale e qualora fossero interessati i suoi rami profondi, la lesione coinvolgerà le strutture diencefaliche. In questa forma di emiplegia la lesione interviene a ridosso del termine, quindi dopo la 37<sup>o</sup> settimana di età gestazionale, ed è spesso collocata nell'emisfero sinistro. A causa dell'interessamento cortico-sottocorticale, che è maggiore rispetto alle altre sindromi emiplegiche, e dell'estensione della lesione, i bambini affetti da questa tipologia di emiplegia hanno un esito prognostico alquanto sfavorevole con una disabilità piuttosto severa, specialmente all'arto superiore.
- IV forma: acquisita. La lesione traumatica, tumorale, infettiva o vascolare avviene nell'età del lattante o nell'infanzia e pertanto produce, distinguendosi nettamente dalle altre forme emiplegiche, la perdita di quelle funzioni che sono state precedentemente acquisite, proprio come accade nell'emiplegia dell'adulto. I bambini con emiplegia infantile presentano disturbi della percezione e dell'attenzione, oltre che sostanziali problemi dell'apprendimento. L'arto superiore ha un deficit motorio che va da moderato a grave ed è più compromesso dell'inferiore (nel quale può prevalere l'andatura falciante o steppante).

### 1.1.6.3 Manual Ability Classification System (MACS)

Il MACS è un sistema di classificazione a 5 livelli (Figura 1.3) per l'abilità manuale dei bambini con paralisi cerebrale ed è basato sull'abilità spontanea nel manipolare oggetti in casa, a scuola e nella comunità. E' un sistema progettato per soggetti di età compresa tra 4 e 18 anni e i livelli sono organizzati in base all'età specifica del soggetto (Jeevanantham et al., 2015). La classificazione è programmata per riflettere le prestazioni manuali tipiche del bambino, indagando l'uso collaborativo di entrambe le mani insieme, senza distinguere tra le diverse capacità delle mani considerate individualmente. Le distinzioni tra i livelli si basano sulla capacità del bambino di maneggiare oggetti, valutando l'eventuale bisogno di assistenza o adattamenti per svolgere compiti manuali nella vita quotidiana (Eliasson et al., 2006). Il livello di appartenenza del bambino è determinato da un genitore e/o da un caregiver, in collaborazione con un operatore sanitario, che osserva regolarmente le performance quotidiane del bambino (Morris et al., 2006).



**Figura 1.3.** Manual Ability Classification System (Eliasson et al, 2006). Traduzione italiana a cura di R. Caluri, E. Sicola e G. Sgandurra.

#### 1.1.6.4 House Functional Classification System (HFC)

La HFC è stata sviluppata per la valutazione della funzionalità della mano affetta a seguito di chirurgia riparatoria per pollice imprigionato nel palmo in bambini affetti da PCI di tipo spastico e viene utilizzata per valutare gli effetti di iniezioni botuliniche (BoNTA) all'arto superiore (House et al. 1981). Questa classificazione consiste di 9 livelli (Tabella 1.1), che vanno da una mano non utilizzata (livello 0) ad una mano utilizzata spontaneamente ed indipendentemente dalla mano meno affetta (livello 8). L'HFC si è dimostrata affidabile per fornire livelli dettagliati della funzione della mano affetta nei bambini con paralisi cerebrale infantile di tipo emiplegico (Simon-Martinez et al., 2018).

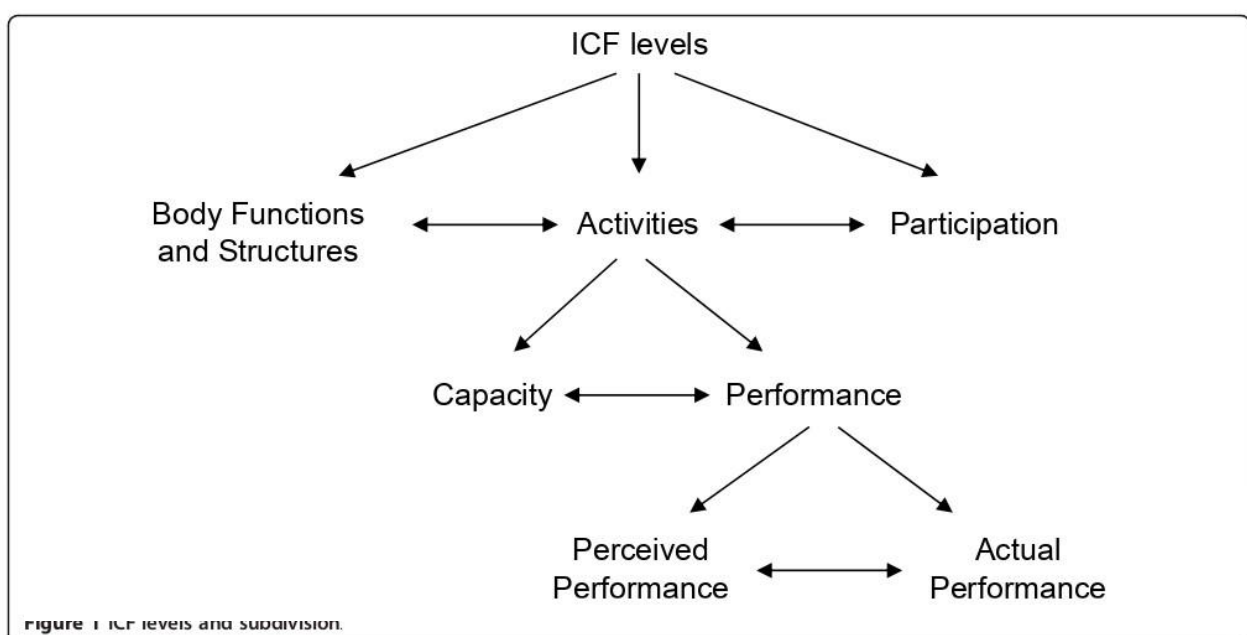
<i>Class</i>	<i>Designation</i>	<i>Activity level</i>
0	Does not use	Does not use
1	Poor passive assist	Uses as stabilizing weight only
2	Fair passive assist	Can hold onto object placed in hand
3	Good passive assist	Can hold onto object and stabilize it for use by other hand
4	Poor active assist	Can actively grasp object and hold it weakly
5	Fair active assist	Can actively grasp object and stabilize it well
6	Good active assist	Can actively grasp object and then manipulate it against other hand
7	Spontaneous use	Can perform bimanual activities easily and occasionally uses the hand spontaneously
8	Spontaneous use	Uses hand completely independently without reference to the other hand

**Tabella 1.1.** House Functional Classification system (Arner et al, 2008).

#### 1.1.7 Scale di valutazione

Oltre all'utilizzo di strumenti descrittivi vengono utilizzati strumenti standardizzati o metodiche strumentali al fine di rendere più obiettiva, quantificabile e confrontabile nel tempo e tra gli osservatori la valutazione funzionale dell'arto superiore nei bambini con paralisi cerebrale infantile. La valutazione della funzionalità e delle prestazioni dell'arto superiore sono importanti sia nella pratica clinica che nella ricerca, per determinare l'efficacia di trattamenti riabilitativi e per monitorare i progressi dei pazienti. Nel 2002 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha rivisto in chiave positiva e propositiva i termini "Impairment", "Disability" ed "Handicap", abbandonando l'impostazione del 1980 per una nuova formulazione dei loro rapporti: la ICF, classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (Figura 1.4). Nella

nuova formulazione, le interazioni tra i vari fattori che costituiscono la salute e la disabilità sono diventate più complesse ed è stato attribuito un peso diverso anche agli elementi contestuali, sia ambientali sia sociali (Ferrari et al., 2005). L'ICF è quindi uno strumento di classificazione che funge da modello di riferimento per la descrizione di: Strutture Corporee (aspetto anatomico e funzionale), Attività (livello di esecuzione di compiti significativi da parte di un individuo) e Partecipazione (coinvolgimento in situazioni di vita). Il livello di Attività è ulteriormente suddiviso in Capacità (il livello più alto possibile di funzionamento di una persona in un dato dominio ed in un dato momento, misurato in un ambiente standardizzato) e Performance Percepita (il livello di funzionamento sperimentato soggettivamente da una persona in un dato dominio ed in un dato momento) ed Effettiva (il livello oggettivamente rilevabile di funzionamento di una persona in un dato dominio ed in un dato momento). La scelta consapevole di specifiche scale di valutazione deve essere finalizzata ad esprimere la multidimensionalità dell'approccio alla disabilità e permette, dunque, di comprendere quali costrutti dell'ICF siano effettivamente espressi, confermando l'appropriatezza della misura di outcome (Monticone et al., 2007). Esistono, quindi, diverse scale cliniche per la valutazione della funzione dell'arto paretico nelle emiplegie, di cui ognuna indaga specifici domini dell'ICF (Lemmens et al., 2012).



**Figura 1.4.** ICF, livelli e suddivisioni (Lemmens et al, 2012).

### 1.1.7.1 *Assisting Hand Assessment (AHA)*

L'AHA è una scala di valutazione della Performance Effettiva, pensata per misurare e descrivere l'utilizzo della mano affetta (*assisting hand*) durante le attività bimanuali, in bambini che presentano disabilità unilaterali degli arti superiori nella fascia di età compresa tra i 18 mesi ed i 12 anni. In genere nelle performance bimanuali le due mani svolgono ruoli diversi, quella dominante manipola gli oggetti e quella non dominante ha un ruolo di presa e stabilizzazione. Nei bambini con emiplegia questa differenza è ancora più pronunciata in quanto la mano affetta svolge esclusivamente un ruolo di aiuto per la mano dominante (Krumlinde et al., 2007). L'AHA si basa su osservazioni standardizzate delle prestazioni del bambino in un contesto ludico semi-strutturato in cui vengono presentati diversi oggetti con i quali interagire e ciò permette di misurare la competenza con cui la mano affetta viene utilizzata, ponendo l'interesse sulle prestazioni abituali del soggetto e non sulle sue migliori capacità (Krumlinde et al., 2003). In un primo step viene condotta una sessione di gioco videoregistrata di 10-15 minuti in cui i bambini possono interagire con alcuni oggetti selezionati che richiedono una manipolazione bimanuale. Successivamente la prestazione del bambino è valutata da un revisore del video, che esplora la funzionalità dell'*assisting hand* attraverso 22 items raggruppati in 6 dimensioni che descrivono diversi tipi di azioni oggettuali della mano affetta durante l'esecuzione del compito:

#### ***1- Utilizzo globale della mano affetta:***

- Approccio agli oggetti;
- Iniziativa di uso;
- Sceglie la mano affetta in prossimità degli oggetti;

#### ***2- Utilizzo dell'arto superiore:***

- Stabilizza con il peso o con il supporto;
- Raggiunge;
- Muove l'arto superiore;

- Muove l'avanbraccio;

### **3- *Afferramento-Rilasciamento:***

- Afferramento;
- Mantiene;
- Stabilizza con la presa;
- Riadatta la presa;
- Varia la modalità di afferramento;
- Rilasciamento;
- Posare;

### **4- *Adattamento fine motorio:***

- Muove le dita;
- Calibra;
- Manipola;

### **5- *Coordinazione:***

- Coordina mani/braccia;
- Orienta gli oggetti;

### **6- *Velocità di esecuzione:***

- Procede;
- Cambia strategia;
- Fluency nell'esecuzione di compiti bimanuali.

Per ognuno degli items considerati viene assegnato un punteggio variabile da 1 a 4 in base alla modalità di esecuzione, in cui il punteggio più alto corrisponde alla migliore prestazione. Lo score viene attribuito considerando la strategia di utilizzo della mano affetta più frequentemente adottata dal bambino e la somma dei punteggi può variare da un minimo di 22 ad un massimo di 88 punti (in Tabella 1.2 un esempio di come avviene lo scoring). Il punteggio finale della scala è convertito in punteggio ponderato, che può variare da un minimo di 0 ad un massimo di 100, dove il minimo

indica che nessuna azione è stata eseguita mentre il massimo indica che tutte le azioni sono state eseguite in maniera efficace.

Item	Score	Specification
Holds	4	Actively holds objects, closes fingers actively around objects
	3	Holds with passive grip (fingers are passively held in a flexed position), places objects in AH using the other hand
	2	Holds objects that are placed in the AH by others
	1	Does not hold objects, refuses to have objects placed in the hand
Uses AH	4	Spontaneously, quickly and automatically
	3	Questionable, delay in using AH
	2	Uses AH with considerable delay disrupting the performance or on verbal cueing or if objects are given directly to the AH
	1	Does not use the AH
Manipulates (in-hand manipulation)	4	Moves object easily within the hand, changes an object's position in the hand without help from the other hand or from supportive surfaces
	3	Questionable ability to move object within the hand, some slowness or clumsiness, but does change the object's position in the hand without using the other hand or supportive surfaces
	2	Changes the position of the object in the hand using the other hand or external surfaces
	1	Does not change the position of the object in the hand

**Tabella 1.2.** Esempi di items dell'AHA e di assegnazione dei punteggi (L Krumlinde Sundholm & A.C. Eliasson, 2003).

#### 1.1.7.2 Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function (MUUL)

Il MUUL è una scala di valutazione della Capacità del soggetto, utilizzata allo scopo di misurare la qualità della funzione dell'arto superiore nei bambini di età compresa tra i 5 ed i 15 anni con patologia neurologica congenita o acquisita (Klingels et al., 2008). La scala consiste di 37 items che rappresentano specifici aspetti del movimento come l'ampiezza, la fluidità, la precisione, la velocità e la qualità, raggruppati in 16 dimensioni (Tabella 1.3), rappresentative delle più importanti componenti della funzione dell'arto superiore (raggiungere, rilasciare, afferrare e manipolare). Per ogni item è attribuito un punteggio variabile tra 0 e 4 o tra 0 e 3, dove il punteggio più alto è attribuito alla miglior performance eseguita (Randall et al., 2001). In seguito il punteggio totale grezzo è convertito in un punteggio percentuale, che sarà tanto maggiore quanto migliore risulta la qualità del movimento dell'arto superiore (Bourke et al., 2003).

<i>Item</i>	<i>Task</i>
1	Reach forwards
2	Reach forwards to an elevated position
3	Reach sideways to an elevated position
4	Grasp of crayon
5	Drawing grasp
6	Release of crayon
7	Grasp of pellet
8	Release of pellet
9	Manipulation
10	Pointing
11	Reach to brush from forehead to back of neck
12	Palm to bottom
13	Pronation/supination
14	Hand to hand transfer
15	Reach to opposite shoulder
16	Hand to mouth and down

**Tabella 1.3.** Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function (Bourke et al., 2003).

#### 1.1.7.3 *Abilhand-Kids-Questionnaire*

L'AbilHand-Kids-Questionnaire è un breve questionario costruito per valutare la percezione dei genitori sull'abilità del bambino durante l'esecuzione di 21 diverse attività quotidiane, presentate nel questionario in maniera casuale e senza un ordine di difficoltà. Il questionario è somministrato ai genitori, che sono istruiti a valutare il grado di difficoltà del figlio nello svolgimento di ogni attività quotidiana, su una scala di risposta a tre livelli (facile, difficile, impossibile). Durante le performance quotidiane, ai genitori è richiesto di prendere in considerazione soltanto le attività in cui il bambino non richiede assistenza tecnica, indipendentemente dall'arto e dalle strategie utilizzate. Il questionario è specifico per bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile di età compresa tra i 6 ed i 15 anni (Bleyenheuft et al., 2016). Il punteggio totale può essere determinato anche se non vi è risposta ad alcuni item, anche se le risposte mancate tendono a ridurre la precisione della misurazione. I punteggi grezzi ottenuti a tale questionario sono poi convertiti in una misurazione lineare. L'Abilhand, secondo i domini dell'ICF, è uno strumento che valuta la Performance Percepita.



#### 1.1.7.4 *Activities Scale for Kids (ASK)*

L'ASK è una misura self-report della disabilità fisica infantile, un questionario autosomministrato composto da 30 item, che rappresentano 9 domini differenti, in grado di discriminare tra i vari livelli di disabilità (Plint et al., 2003). L'ASK è molto utilizzata in ambito clinico in quanto ha il vantaggio di cogliere la percezione del paziente rispetto alla propria abilità (Young et al., 2000). In questo test viene valutato cosa i bambini riescono a fare in determinati contesti quotidiani (come a casa e a scuola) e con quale grado di difficoltà riescono a farlo (se con dolore o sforzo extra). L'ASK è stato sviluppato in due versioni, ciascuna delle quali copre le stesse attività ma con diverse opzioni di risposta (Wen Chien et al., 2014; Young et al., 2000).

#### 1.1.7.5 *Metodo Semiquantitativo di Fiori (sqMRI)*

La scala semi-quantitativa di valutazione di Fiori et al. è stata progettata specificamente per individui con paralisi cerebrale e consente di individuare la localizzazione della lesione, permettendo confronti tra pazienti e correlazioni tra struttura e funzione del cervello (Fiori et al., 2014). Questo metodo consente di riportare la lesione di un paziente, disegnandola manualmente, su un modello grafico adattato dall'atlante CH2 e presentato in sei sezioni assiali equidistanti tra loro. Ogni sezione mostrata è divisa in tre strati (cortico-sottocorticale, sostanza bianca periventricolare e media) che vengono valutati separatamente, confrontando il numero di sezioni assiali in cui la lesione li invade con il numero di sezioni in cui ogni strato è rappresentato. Un punteggio di 0 è assegnato quando uno specifico strato non è interessato, un punteggio di 0,5 è assegnato quando il numero di strati interessati è inferiore o uguale alla metà degli strati totali ed il punteggio massimo (1) viene assegnato quando più della metà degli strati totali sono interessati dalla lesione. Questa procedura viene ripetuta per tutti e 4 i lobi (ogni punteggio lobare è compreso tra 0 e 3 punti), in entrambi gli emisferi (punteggio emisferico compreso tra 0 e 12). Successivamente vengono valutate cinque strutture sottocorticali quali il tronco dell'encefalo, il putamen, il nucleo caudato, il talamo ed il braccio posteriore della capsula interna, che vengono

classificate come affette dalla lesione (punteggio 1) o non interessate (punteggio 0) in entrambi gli emisferi. Il punteggio totale emisferico è quindi compreso in un range di 0-17 punti. Successivamente vengono valutati anche gli eventuali danni alla sezione anteriore, media e posteriore del corpo calloso (intervallo di 0-3 punti) ed eventuali danni alle tre sezioni del cervelletto (emisfero destro, verme ed emisfero sinistro) per un punteggio compreso tra 0 e 3. La somma di tutti i punteggi porta al punteggio globale (range da 0 a 40) che risulta tanto maggiore quanto più grave è la lesione (Mailleux et al., 2017).

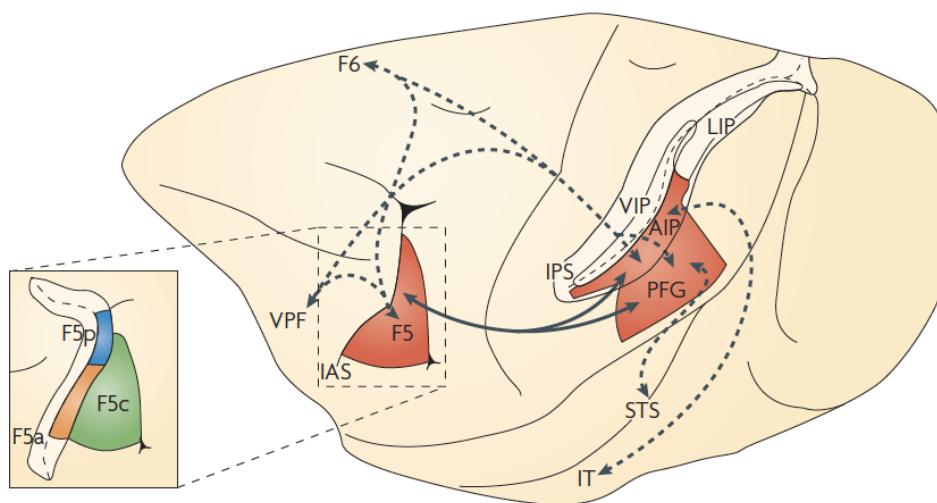
## 1.2 Sistema specchio

### 1.2.1 Scoperta dei neuroni specchio

I neuroni specchio sono stati scoperti nell'area F5 della corteccia premotoria del macaco (in particolare nella convessità postarcuata F5c) da un gruppo di ricercatori dell'università di Parma all'inizio degli anni 90'. Questi neuroni, indistinguibili dai neuroni circostanti in termini di proprietà motorie, scaricano sia quando la scimmia esegue un atto motorio, come afferrare un oggetto o produrre gesti comunicativi con la bocca, sia quando si osserva un altro individuo eseguire un atto motorio o un gesto simile (Rizzolatti et al., 2006). Le cose cambiano, invece, per quanto riguarda le proprietà visive. A differenza dei neuroni canonici presenti in F5, i neuroni specchio non rispondono alla semplice presentazione di cibo o di generici oggetti tridimensionali, né il loro comportamento è influenzato dalle dimensioni dello stimolo visivo. Piuttosto, la loro attivazione è legata all'osservazione da parte della scimmia di determinati atti compiuti dallo sperimentatore (o da un conspecifico) che comportano un'interazione effettore-oggetto (Kandel, 2014). Occorre precisare che nei primati non umani né le pantomime né i gesti intransitivi (privi di correlato oggettuale) provocano risposte significative. Una gran parte dei neuroni specchio di F5 risponde all'osservazione di un solo determinato tipo di atto (come afferrare) e altri neuroni sono invece meno selettivi (Molenberghs et al., 2011). Successivamente sono stati individuati neuroni che rispondono selettivamente all'osservazione di un'ampia gamma di movimenti

corporei compiuti da un altro individuo anche nella parte anteriore del solco temporale superiore (STS) della scimmia. Le proprietà visive di questi neuroni appaiono simili a quelle dei neuroni specchio in F5 ma vi è una differenza sostanziale: i neuroni di STS sono puramente visivi e non si attivano durante l'esecuzione di movimenti da parte dell'animale. Questi neuroni sono però essenziali in quanto permettono di comprendere la genesi di neuroni complessi come quelli specchio, mostrando come la codifica dei movimenti biologici compiuta da altri avvenga in un sistema specifico e come il processo di identificazione di tali movimenti cominci nel sistema visivo. Da un punto di vista anatomico, l'area STS non proietta però direttamente alla corteccia premotoria ventrale, ma è fortemente connessa con il lobo parietale inferiore, dove le aree PF e PFG presentano ricchissime connessioni con F5. E' stato quindi ipotizzato che il complesso PF-PFG possa essere considerato una sorta di "ponte" tra STS ed F5, infatti i neuroni di queste aree rispondono a stimoli sensoriali (visivi e somatosensoriali), circa il 40% di essi si attiva durante l'osservazione di atti compiuti con la mano e circa il 70% possiede proprietà motorie, rispondendo quando la scimmia esegue azioni con la mano, con la bocca o con entrambe (Rizzolatti et al., 2006). A partire dai primi studi che hanno permesso di identificare i neuroni specchio nella corteccia premotoria ventrale del macaco, grazie ad una gran mole di ricerche neurofisiologiche e neuroanatomiche, oggi è ampiamente riconosciuta l'esistenza di un sistema specchio corticale (MNS, mirror neuron system, Figura 1.5) che coinvolge tre aree principali (Rizzolatti et al. 2014): la porzione rostrale del solco temporale superiore (STSa) nella corteccia temporale, l'area F5 nella corteccia premotoria ventrale e le aree PF/PFG nel lobulo parietale inferiore (Fogassi et al. 2005). L'ipotesi che l'attivazione dei neuroni specchio intervenga in modo fondamentale nella comprensione delle azioni altrui è stata definita "direct matching hypothesis" (ipotesi dell'accoppiamento diretto) (Rizzolatti, Fogassi e Gallese, 2001). Secondo quest'ipotesi, grazie alla congruenza fra lo schema motorio generato in modo esogeno dall'osservazione dell'atto motorio e lo schema motorio generato in modo endogeno durante l'esecuzione dell'atto motorio, è resa possibile una comparazione fra le due rappresentazioni che permette di accedere al significato

e, dunque, ad una comprensione diretta ed immediata dell'atto motorio osservato. È importante, a questo punto, sottolineare che non è l'attività dei neuroni specchio di per sé che permette la comprensione delle azioni altrui, ma il fatto che la scarica di questi neuroni inneschi l'attivazione a cascata di un gran numero di neuroni ad essi connessi, situati in altri centri motori, fra cui il tratto cortico-spinale. La maggior parte dei risultati sono stati ottenuti grazie all'impiego della registrazione intracorticale dell'attività elettrica di singoli neuroni su primati non umani e questo ha permesso la definizione delle proprietà funzionali dei neuroni specchio. Nell'uomo la registrazione intracorticale è applicabile solo in condizioni cliniche particolari e non è percorribile allo scopo di perseguire finalità di ricerca di base. Per questo motivo, l'indagine del sistema specchio, nell'uomo, si è servita principalmente di tecniche di neuroimmagine funzionale (fMRI, PET) e di registrazione elettroencefalografica.

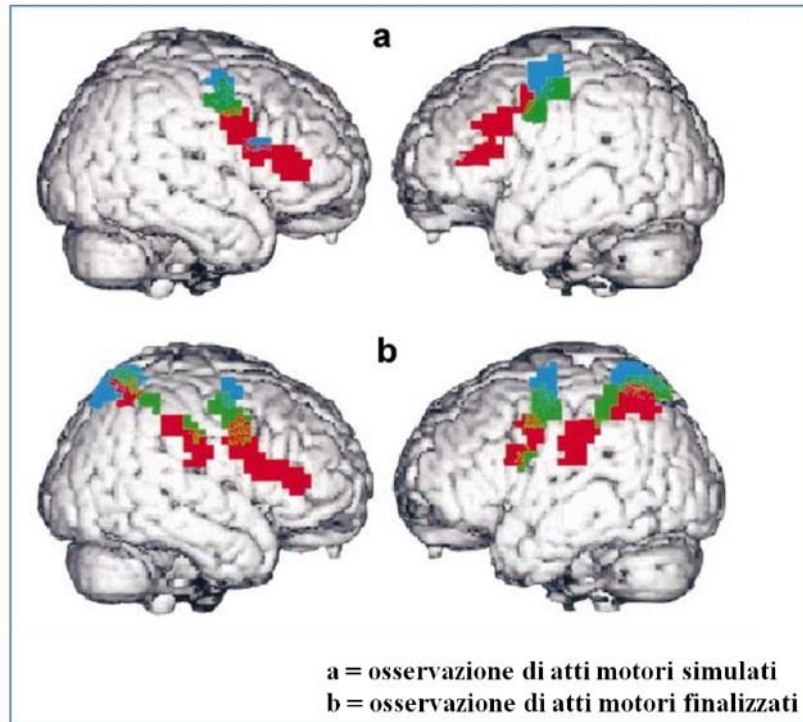


**Figura 1.5.** Sistema specchio parieto-premotorio. Visione laterale del cervello del macaco. Le regioni colorate rappresentano le aree cerebrali del circuito parieto-premotorio contenenti neuroni specchio. Il solco intraparietale è stato aperto per mostrare le aree al suo interno. Il circuito parieto-premotorio riceve informazioni visive di alto livello dal solco temporale superiore (STS) e dal lobo temporale inferiore (IT). L'inserto, a sinistra contiene una versione ampliata di F5 raffigurante i suoi settori (F5a, F5p ed F5c). Tratto da Rizzolatti e Sinigaglia (2010).

### 1.2.2 Studi sul sistema specchio

La scoperta dei neuroni specchio nella scimmia ha suggerito da subito l'idea che un sistema di risonanza simile potesse essere presente anche nell'essere umano ed è stato possibile dimostrarlo attraverso l'utilizzo di tecniche non invasive di visualizzazione e stimolazione cerebrale, quali elettroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG), tecniche funzionali di neuroimmagini (PET, fMRI) e stimolazione magnetica transcranica (TMS). In particolare, le tecniche di neuroimmagini funzionali, ad oggi, rappresentano lo strumento d'elezione per l'indagine e la localizzazione delle funzioni mentali all'interno della corteccia cerebrale, permettendo di visualizzare l'attività dell'intero encefalo durante compiti di diversa natura. Grazie all'utilizzo di queste tecniche, una moltitudine di studi ha dimostrato la presenza di un pattern consistente di attivazioni corticali sovrapponibili, evocate dall'osservazione di azioni altrui e dall'esecuzione di azioni in prima persona, mostrando come l'osservazione di atti motori di afferramento attiva, nell'uomo, un circuito formato principalmente da: lobulo parietale inferiore (IPL), corteccia premotoria ventrale (PMv), la porzione più caudale del giro frontale inferiore (IGFc). Una delle prime dimostrazioni empiriche ha visto l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS), una tecnica che consiste nell'applicazione di elettrodi sullo scalpo del soggetto i quali, generando un impulso magnetico, provocano un campo magnetico nella zona sottostante che eccita i neuroni, provocando così una contrazione muscolare nella zona corrispondente alla corteccia motoria stimolata. Tali risposte muscolari vengono chiamati potenziali motori evocati (MEP). In uno studio del 1995, Luciano Fadiga e colleghi hanno utilizzato questa tecnica per registrare i MEP in vari muscoli della mano (estensore comune delle dita, flessore superficiale, primo interosseo ed opponente del pollice), stimolando la rispettiva zona della corteccia motoria di individui cui era stato chiesto di osservare uno sperimentatore mentre afferrava degli oggetti con la mano o compiva gesti privi di qualsiasi correlato oggettuale. Con questo studio è stato riscontrato un incremento dei MEP durante l'osservazione di atti transitivi (diretti cioè verso un oggetto), coerentemente con i dati raccolti negli studi sulla scimmia. La cosa sorprendente era

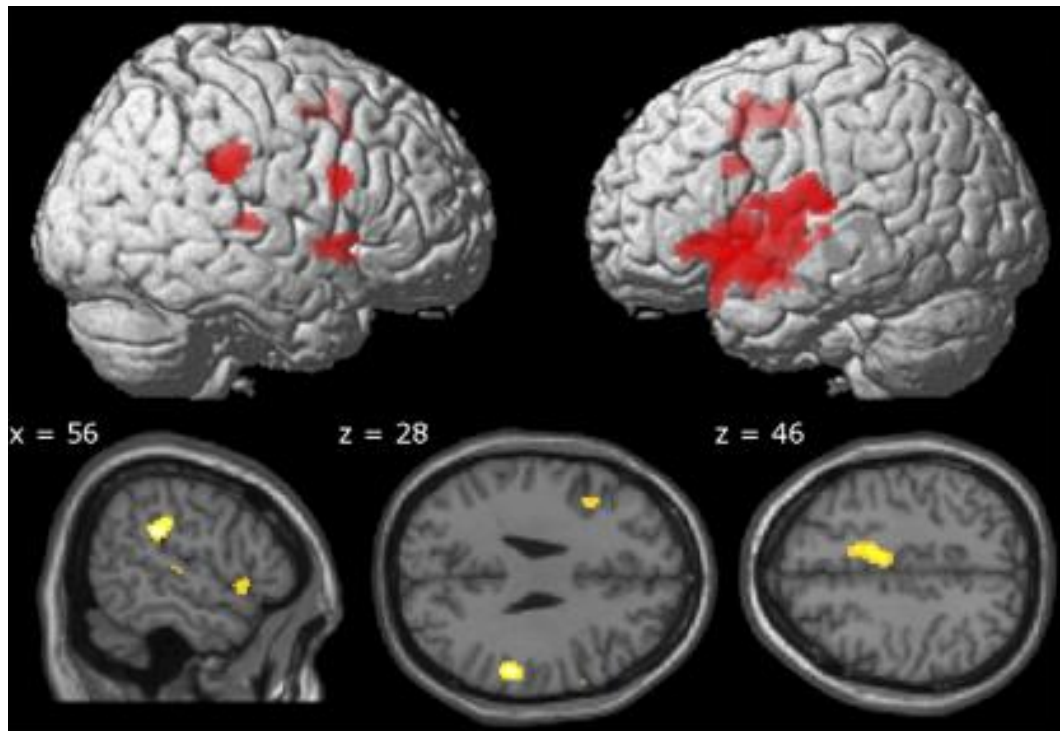
l'aumento dei potenziali motori evocati in occasione dell'osservazione degli atti intransitivi (non diretti verso un oggetto), in quanto i neuroni specchio della scimmia non rispondono alla vista di movimenti non finalizzati del braccio. Inoltre, la registrazione dei MEP nei muscoli della mano di soggetti normali che stavano osservando lo sperimentatore compiere i movimenti tipici dell'afferramento ha evidenziato come l'attivazione della corteccia motoria riproduceva fedelmente il decorso temporale dei vari movimenti osservati e ciò sembra suggerire che i neuroni specchio dell'uomo siano in grado di codificare tanto lo scopo dell'atto motorio, quanto gli aspetti temporali dei singoli movimenti che lo compongono (Fadiga et al., 1995). L'utilizzo di una tecnica come la TMS non ha, però, consentito di rilevare le aree anatomiche coinvolte nel sistema specchio. Soltanto con l'utilizzo di tecniche di neuroimmagine come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) è stato possibile visualizzare le variazioni del metabolismo cerebrale determinate dall'esecuzione e dall'osservazione di specifici atti motori. Giovanni Buccino e colleghi nel 2001 hanno condotto un esperimento fMRI in cui era chiesto ai soggetti di osservare dei videoclip in cui un attore compiva azioni transitive (come mordere una mela, prendere una tazzina di caffè, dare un calcio a un pallone) o in cui mimava le stesse. L'osservazione dei movimenti transitivi fatti con la bocca attivava due regioni nel lobo frontale (una in corrispondenza della parte posteriore del giro frontale inferiore e una nella parte inferiore del giro precentrale) e due regioni nel lobo parietale inferiore. L'osservazione dei movimenti transitivi eseguiti con la mano e con il piede determinava un pattern d'attivazione simile e con un notevole grado di sovrapposizione, ma presentando una chiara organizzazione somatotopica di mano, bocca e piede (Buccino et al. 2001). L'osservazione delle azioni mimate dava un pattern di attivazione analogo ma limitato al lobo frontale, dimostrando che, a differenza della scimmia dove i neuroni specchio non sono attivati da azioni intransitive, il sistema nervoso centrale nell'uomo è attivato anche dall'osservazione delle pantomime (Figura 1.6). Dall'esperimento di Buccino e colleghi, dunque, appare chiaro come il sistema specchio nell'uomo comprenda larghe parti della corteccia premotoria e del lobo parietale inferiore.



**Figura 1.6.** Attivazioni durante l’osservazione di atti motori simulati e finalizzati nel cervello dell’essere umano e somatotopia della corteccia premotoria e parietale rivelata dall’osservazione dell’azione. **a.** Osservazione di atti motori simulati. **b.** Osservazione di atti motori finalizzati. In rosso è presentata l’attivazione durante l’osservazione dei movimenti di bocca, in verde è mostrata l’attivazione durante l’osservazione di movimenti di mano, in blu è mostrata l’attivazione durante l’osservazione di movimenti di piede. La sovrapposizione di colori indica focolai di attivazione presenti durante l’osservazione delle azioni compiute da diversi effettori (Buccino et al, 2001).

La ricerca neuroscientifica sui neuroni specchio ha suggerito evidenze molto interessanti per la riabilitazione motoria funzionale in individui con lesioni cerebrali focali. Nel 2007 Ertelt e colleghi hanno condotto uno studio in cui hanno sfruttato il sistema specchio, e la sua capacità di attivare le rappresentazioni motorie, come mezzo di riabilitazione del controllo motorio. Per farlo hanno combinato l’osservazione di azioni quotidiane con l’esecuzione di quelle stesse azioni in un nuovo programma neuroriabilitativo noto come Action Observation Therapy (AOT). Al gruppo clinico dello studio (pazienti con ictus cronico localizzato nell’area dell’arteria cerebrale media) è stato chiesto di osservare azioni manuali presentate mediante video clip e, successivamente, di imitare quelle stesse azioni, mentre il gruppo di controllo eseguiva lo stesso allenamento motorio ma senza dover osservare i video. In questo studio l’AOT si è dimostrata uno strumento efficace nel promuovere un miglioramento della funzionalità dell’arto superiore, mantenuta fino a 8 settimane

post-terapia. L'indagine dei cambiamenti nelle attivazioni cerebrali durante la manipolazione di oggetti, valutata attraverso fMRI, ha rilevato un significativo incremento nell'attivazione delle aree motorie e di alcune regioni del sistema specchio del gruppo sperimentale, in Figura 1.7 sono mostrate le aree maggiormente attive post trattamento nel gruppo clinico, sia nell'emisfero lesionato che in quello sano (Ertelt et al. 2007).



**Figura 1.7.** Regioni che mostrano un'aumentata attività come conseguenza al trattamento. Le regioni includono componenti della corteccia premotoria ventrale (IFG), l'area motoria supplementare (SMA) ed il giro sopramarginale (SMG). (Ertelt et al. 2007).

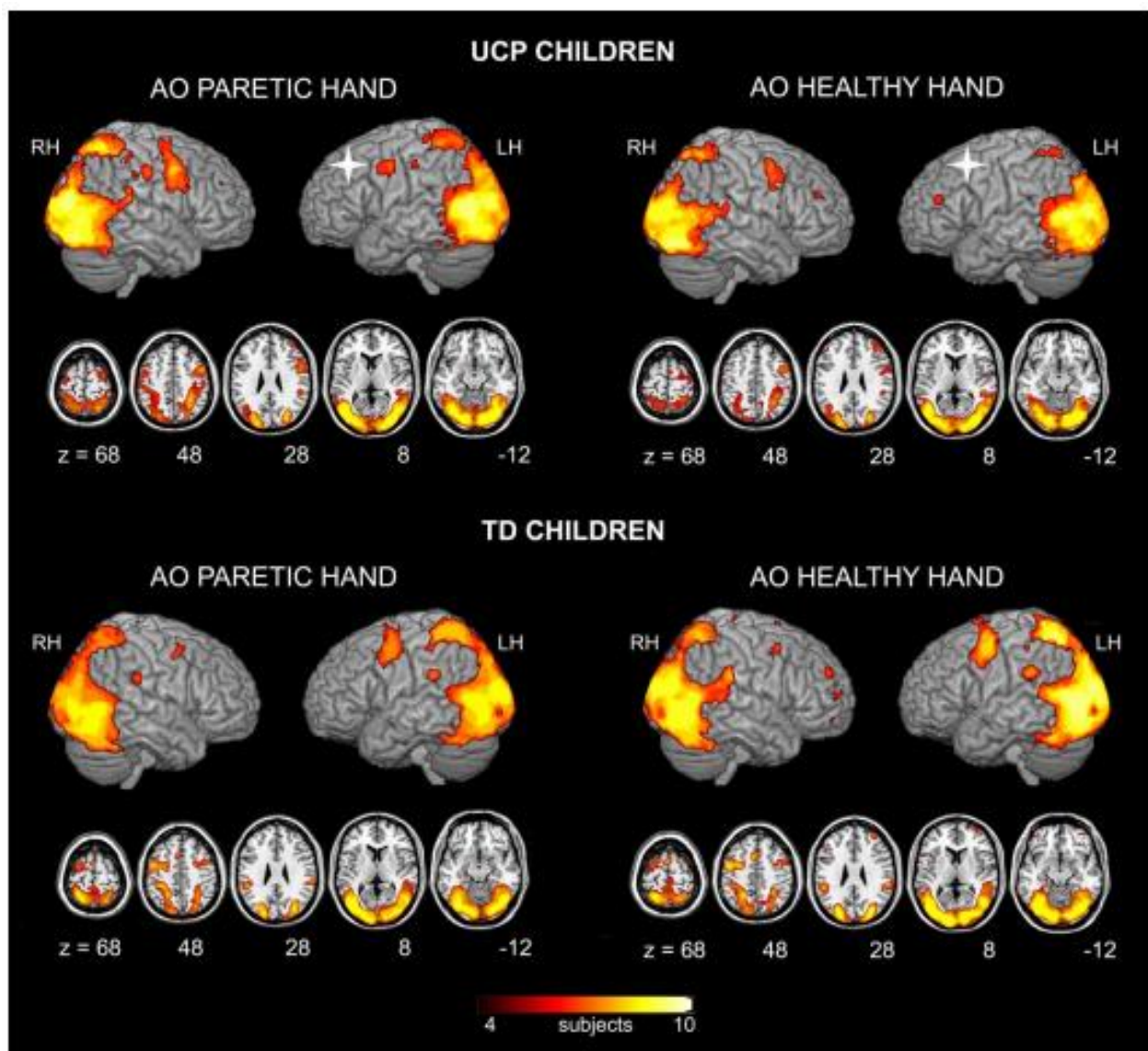
Prove crescenti hanno dimostrato che anche durante l'infanzia potrebbe essere presente un meccanismo di rispecchiamento, similmente a quello che accade negli adulti, ma con un'attivazione meno lateralizzata. A partire da queste evidenze sperimentali, Errante e collaboratori (2019) hanno ipotizzato che, anche nei bambini affetti da PCI sia presente una modulazione del sistema specchio in relazione al repertorio motorio, che si traduce in un coinvolgimento maggiore del sistema durante l'osservazione di azioni eseguite da un modello patologico rispetto all'osservazione di azioni eseguite da un modello sano. In base all'ipotesi del



matching diretto, l'osservazione di un'azione svolta da un modello patologico determinerebbe una maggiore risonanza con le rappresentazioni motorie corrispondenti agli schemi d'azione del bambino emiplegico, generando una maggiore attivazione delle aree normalmente coinvolte nell'esecuzione delle stesse. Per esplorare la validità di questa ipotesi, gli autori hanno condotto uno studio fMRI, in cui bambini affetti da PCI e controlli sani osservavano azioni di raggiungimento e afferramento eseguite da un modello patologico o da un modello sano. Il primo dato importante è consistito nella presenza di forti attivazioni bilaterali del sistema specchio nei bambini affetti da paralisi cerebrale durante l'osservazione, con una maggiore attivazione dell'emisfero controlaterale. Inoltre è stato dimostrato che le azioni motorie distanti dal repertorio motorio dell'osservatore non inducono alcun fenomeno di risonanza motoria nel cervello dell'osservatore (il sistema specchio è attivo quando la descrizione visiva dell'azione osservata è coerente con la corrispondente rappresentazione motoria nel cervello dell'osservatore). Pertanto, date le differenze nel loro repertorio motorio, i bambini con PCI hanno mostrato una maggiore attivazione della corteccia parietale posteriore (PPC) e della corteccia premotoria (PMC) durante l'osservazione del modello patologico, rispetto all'osservazione del modello sano. Nei controlli sani, al contrario, le attivazioni del circuito parieto-premotorio non differivano fra le due condizioni sperimentali (Figura 1.8).

### 1.2.3 Il sistema specchio nell'essere umano

La scoperta dei neuroni specchio nel cervello del macaco e la conseguente scoperta di meccanismi di rispecchiamento nel cervello umano ha mostrato il fondamento neurobiologico di una modalità diretta di accesso al significato dei comportamenti e delle esperienze altrui. Il sistema specchio negli esseri umani è formato da una rete neurale che comprende il lobo parietale inferiore, il giro frontale inferiore ed il solco temporale superiore (Verzelloni et al., 2021). Questo meccanismo di rispecchiamento consegna una nuova nozione di intersoggettività, connotata principalmente come intercorporeità (Gallese et al., 2015).



**Figura 1.8.** Mappa di sovrapposizione Voxel-based del sistema specchio in bambini con paralisi cerebrale di tipo emiplegico (UCP) e con sviluppo tipico (TD). Ciascun pannello mostra contrasti differenti: AO Mano Paretica versus Rest in UCP (in alto a sinistra), AO Mano Sana versus Rest in UCP (in alto a destra), AO Mano Paretica versus Rest in TD (in basso a sinistra), AO Mano Sana versus Rest in TD (in basso a destra). La Color bar indica quanto consistentemente l'effetto si verifica tra i soggetti, dal 40% al 100% (il valore massimo della scala di colore si presenta in aree che sono attivate in tutti i soggetti appartenenti allo stesso gruppo) (Errante et al 2019).

Il sistema motorio, insieme alle sue connessioni alle aree corticali viscero-motorie e sensoriali, struttura non solo l'esecuzione dell'azione ma anche la sua percezione, così come l'imitazione dell'azione e la sua immaginazione. Quando l'azione è eseguita o imitata, si attiva la via cortico-spinale, inducendo il movimento. Quando l'azione è osservata o immaginata, la sua esecuzione è inibita. In questo caso, si attivano i circuiti corticali motori, anche se non in tutte le loro componenti

e non con la stessa intensità: l'azione quindi non viene prodotta, bensì simulata. La presenza del meccanismo di rispecchiamento nel cervello umano apre uno scenario evuzionistico che riconosce la “cognizione motoria” come elemento cardine per la comparsa dell'intersoggettività umana. Questo indica che per capire gli scopi e le intenzioni motorie degli altri non c'è bisogno necessariamente di metarappresentarle in un formato linguistico, infatti il più delle volte non si attribuiscono intenzioni agli altri, semplicemente, si comprendono. Da ciò deriva una nuova concezione della percezione e cognizione umana: l'intercorporeità diviene la fonte primaria, anche se non l'unica, di comprensione degli altri. Questo significa che le azioni e le esperienze altrui non sono estranee a chi le osserva perché ne è condivisa la natura corporea ed il sottostante formato rappresentazionale corporeo a livello neurale. Questi neuroni hanno permesso di scoprire un meccanismo funzionale neurofisiologico che per la prima volta mostra la connessione tra due individui diversi, mappando le azioni dell'uno sul sistema motorio dell'altro (Gallese et al., 2015).

### 1.3 Obiettivi dello studio

La presente ricerca nasce con lo scopo di analizzare le attivazioni funzionali associate al sistema specchio e l'entità delle lesioni in bambini e adolescenti affetti da paralisi cerebrale infantile di tipo emiplegico. In particolare, sono state analizzate le attivazioni funzionali delle aree associate al sistema specchio parieto-premotorio durante l'osservazione di azioni manuali transitive svolte da un modello sano e da un modello patologico caratterizzato da un livello di compromissione dell'arto paretico simile a quello dei partecipanti. E' stata ipotizzata la presenza di attivazioni più intense del sistema specchio durante l'osservazione del modello patologico rispetto all'osservazione del modello sano, in continuità con i risultati emersi nello studio di Errante e collaboratori del 2019 (vedi paragrafo 1.2.2). Per esplorare le attivazioni cerebrali durante l'esecuzione di azioni manuali ed ottenere un indice della riorganizzazione funzionale motoria dei pazienti, è stato inserito nello studio un compito di esecuzione di atti di afferramento e di movimenti semplici di apertura/chiusura della mano affetta da paresi. Riguardo alla

riorganizzazione funzionale motoria, date le caratteristiche del campione analizzato, l'ipotesi preliminare prevedeva la presenza di una forma di riorganizzazione ipsilesionale nella maggioranza del campione, in accordo con i risultati emersi nello studio di Reid e collaboratori (2015). In relazione all'analisi morfologica, sono stati utilizzati diversi metodi di indagine per stimare accuratamente l'estensione e la gravità del danno cerebrale di ogni paziente.

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di esplorare il modo in cui l'attivazione del sistema specchio e l'entità della lesione dei pazienti con paralisi cerebrale infantile unilaterale (UCP) si relazionano alla funzionalità motoria dell'arto superiore, valutata tramite una serie di scale cliniche, ovvero: *Assisting Hand Assessment (AHA)*, *Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function (MUUL)*, *Activities Scale For Kids (ASK)* ed *ABILHAND-Kids questionnaire*. La presente ricerca è parte di un progetto sperimentale più ampio, finalizzato a verificare l'influenza del modello osservato sull'efficacia dell'Action Observation Therapy (AOT) nella riabilitazione dell'arto superiore affetto in bambini con emiplegia spastica. Nello specifico, il protocollo consiste in uno studio clinico randomizzato in cui la metà dei partecipanti (gruppo sperimentale) è stato sottoposto ad AOT basata su un modello patologico e l'altra metà dei partecipanti (gruppo di controllo) ha svolto l'AOT basata su un modello sano. L'ipotesi alla base dello studio clinico è che il modello patologico migliorativo sia più efficace rispetto all'utilizzo del modello sano nel produrre degli esiti favorevoli sulla funzionalità dell'arto superiore.

Nel presente elaborato verranno presentati i risultati delle analisi morfologiche e funzionali condotte su un sottogruppo di pazienti reclutati per il progetto clinico, che hanno effettuato la valutazione di baseline (T0, pre-terapia).

## CAPITOLO 2 – PARTE SPERIMENTALE

### 2.1 Materiali e metodi

#### 2.1.1 Partecipanti

Per lo studio di neuroimaging sono stati reclutati 16 bambini e adolescenti affetti da emiplegia all'interno di una coorte di pazienti emiplegici seguita dall'Unità per la riabilitazione delle Gravi Disabilità dell'Età Evolutiva, UDGEE, dell'AUSL-IRCCS di Reggio Emilia (>300 pazienti). I criteri di inclusione per la partecipazione allo studio sono stati i seguenti:

- Diagnosi clinica di emiplegia da PCI confermata da storia clinica e indagini strumentali (TAC/MRI), in accordo alla definizione di PCI (Bax et al., 2005);
- Età 9-16 anni al momento del reclutamento;
- Livello di classificazione basato sull' House Functional Classification System (HFC) compreso tra 4 (scarsa assistenza attiva) e 7 (parziale uso spontaneo dell'arto paretico), con un grado di compromissione funzionale della mano paretica lieve o moderato;
- Grado di collaborazione e comprensione sufficienti per partecipare a studi di neuroimmagini della durata di circa 30 minuti, nel giudizio del medico/fisioterapista da cui il bambino era in cura.

Sono stati esclusi i pazienti che:

- Hanno ricevuto un'iniezione di tossina botulinica (BoNT-A) all'arto superiore plegico nei sei mesi precedenti l'arruolamento;
- Sono stati sottoposti a chirurgia ortopedica all'arto superiore plegico negli otto mesi precedenti l'arruolamento;
- Sono affetti da epilessia farmaco-resistente;
- Presentano menomazioni sensoriali e/o deficit visivi di origine centrale non compensati;

- Presentano controindicazioni all'esecuzione di indagini strumentali mediante dispositivi RM (impianti e protesi metalliche ecc.);
- Presentano disabilità intellettiva.

Sedici pazienti con PCI di tipo emiplegico sono stati ritenuti idonei ed arruolati per lo studio da professionisti che hanno condotto lo screening. Prima dell'arruolamento, i pazienti ed i loro genitori sono stati informati in modo approfondito circa le finalità ed i metodi dello studio. Il consenso informato è stato ottenuto da entrambi i genitori e dai partecipanti stessi, in accordo alla Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico di Area Vasta Emilia Nord (AVEN). Il campione finale era composto da 7 maschi e 9 femmine, con un'età media di 11 anni (range 9-14, ds=1.73). La maggioranza (11/16) aveva ricevuto una diagnosi di UCP destra e soltanto 5 bambini avevano una diagnosi di UCP sinistra, a fronte di una lesione prevalente nell'emisfero controlaterale al lato paretico. Il campione era composto da 9 bambini nati a termine (con età gestazionale superiore o uguale alle 37 settimane) e 7 bambini nati pretermine (con età gestazionale inferiore alle 37 settimane). I valori percentili per le matrici progressive colorate di Raven hanno permesso di escludere la presenza di disabilità intellettiva nel campione, in quanto nessun partecipante ha ottenuto un punteggio inferiore al centile 10 (corretto per età e scolarità). I dati individuali sono riportati in Tabella 2.1.

### **Valutazione clinica**

I pazienti sono stati categorizzati secondo tre diversi metodi di classificazione: la *Kinematic Hand Classification system* (KHC; Ferrari, 2005), la *Manual Ability Classification System* (MACS) e l'*House Functional Classification system* (HFC). Secondo la KHC, il campione si presentava equamente suddiviso in 8 pazienti con mano sinergica e 8 pazienti con mano semi-funzionale.

Paz.	Età	Genere	Tipo UCP	Lato della lesione	EG (settimane)	Punteggi Raven	Percentili Raven
01	12	M	DX	SX	40	34	95
02	10	M	DX	SX	35	30	95
03	9	F	SX	BI (DX)	38	30	95
04	13	F	SX	DX	40	33	95
05	10	F	SX	DX	28	30	95
06	12	F	SX	DX	41	18	10
07	9	F	DX	BI (SX)	32	17	25
08	14	F	DX	SX	36	28	90
09	10	M	DX	SX	40	31	95
10	10	M	DX	SX	31	23	50
11	14	M	DX	BI (SX)	30	34	95
12	13	M	SX	BI (DX)	39	21	25
13	11	F	DX	SX	37	31	95
14	11	M	DX	SX	39	31	95
15	9	F	DX	SX	28	18	25
16	9	F	DX	SX	40	27	95

**Tabella 2.1.** Resoconto dei dati demografici e delle caratteristiche cliniche del campione. Abbreviazioni: M = maschio; F = femmina; Tipo UCP = emilato paretico (SX: emilato sinistro; DX: emilato destro); Lato della lesione = SX = emisfero sinistro, DX = emisfero destro, BI = bilaterale); EG (settimane)= età gestazionale in settimane. Punteggi Raven = punteggi grezzi al test delle matrici progressive colorate di Raven; Percentili Raven = valori percentili al test delle matrici progressive colorate di Raven.

Secondo la scala MACS, 3 pazienti mostravano un'indipendenza nella manipolazione degli oggetti (livello 1), 7 pazienti mostravano una lenta ma funzionale manipolazione (livello 2) e 6 pazienti manipolavano gli oggetti con difficoltà (livello 3). Secondo l'HFC, 5 pazienti mostravano un parziale uso spontaneo della mano paretica e svolgevano attività bimanuali con facilità (livello 7), 5 pazienti presentavano una buona assistenza attiva (livello 6), 4 pazienti mostravano una parziale assistenza attiva (livello 5) e soltanto 2 pazienti appartenevano al livello 4 della classificazione, mostrando una scarsa assistenza attiva e presa degli oggetti debole. Oltre all'utilizzo di modelli descrittivi sono stati utilizzati anche strumenti standardizzati, al fine di rendere più obiettiva e quantificabile la valutazione funzionale dell'arto superiore, quali: la *Melbourne Assessment of*

*Unilateral Upper Limb Function (MUUL), l'Assisting Hand Assessment (AHA), l'Activities Scale for Kids (ASK) e l'ABILHAND Kids questionnaire.*

I punteggi individuali nelle scale di valutazione ed i livelli di classificazione del campione sono riportati in tabella 2.2.

Paz.	KHC	MACS	HFC	MUUL	AHA	ASK	ABILHAND-kids	Mirror movements
01	Semi	2	7	98%	82%	88%	90%	No
02	Sin	2	6	84%	68%	88%	88%	Yes
03	Semi	2	6	98%	86%	89%	76%	No
04	Sin	3	5	73%	56%	99%	94%	No
05	Sin	3	4	49%	45%	63%	55%	Yes
06	Sin	3	4	70%	47%	82%	75%	Yes
07	Semi	1	7	98%	98%	89%	98%	No
08	Semi	2	6	86%	65%	98%	90%	Yes
09	Sin	1	7	95%	85%	100%	94%	No
10	Semi	2	6	93%	73%	84%	86%	No
11	Sin	3	5	82%	55%	94%	76%	No
12	Semi	2	5	90%	73%	94%	86%	No
13	Semi	1	7	100%	95%	98%	83%	No
14	Sin	3	5	83%	61%	83%	79%	Yes
15	Sin	3	6	77%	53%	82%	40%	No
16	Semi	2	7	97%	80%	88%	81%	No

**Tabella 2.2.** Resoconto dei metodi di classificazione e delle scale di valutazione nel campione. Abbreviazioni: KHC = Kinematic Hand Classification system (Semi = Livello Semi-funzionale, Sin = Livello Sinergico); MACS = Manual Ability Classification System; HFC = House Functional Classification system; MUUL = Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function; AHA = Assisting Hand Assessment; ASK = Activities Scale for Kids; ABILHAND-kids = ABILHAND Kids questionnaire.

### 2.1.2 Disegno sperimentale fMRI

Prima dell'acquisizione funzionale, i pazienti hanno preso parte ad una sessione di training di 20 minuti circa che ha consentito loro di familiarizzare con il sistema RM e con la procedura sperimentale. Durante la sessione di training sono stati utilizzati strumenti informatici (video-clip) e opuscoli informativi. In questa fase è stata valutata la capacità di riconoscimento di forme su



input tattile, escludendo nel campione un eventuale deficit di riconoscimento (stereoagnosia). Successivamente i pazienti sono stati invitati a partecipare alla seduta reale di risonanza magnetica funzionale, composta da 2 compiti sperimentali: un compito di osservazione ed uno di esecuzione di azioni. Per entrambi i compiti è stato utilizzato un disegno sperimentale a blocchi alternati (Figura 2.1).

Per il compito di osservazione di azioni sono state create due run sperimentali della durata di 5 minuti e 24 secondi ciascuna. Nel corso di queste prime due run funzionali i pazienti osservavano dei filmati di breve durata (2 secondi) in cui venivano riprodotte azioni di raggiungimento e afferramento di un oggetto, presentate in prospettiva soggettiva. Gli oggetti scelti per l'interazione erano di colore e forma diversi al fine di aumentare la variabilità delle prove (es. sfera, cubo, cilindro, macchinina, giocattoli Lego). Nel compito di osservazione erano presenti tre condizioni sperimentali:

- Osservazione mano paretica, in cui le azioni riprodotte sono state eseguite da un altro paziente affetto da paralisi cerebrale di tipo emiplegico (*AO Mano paretica*);
- Osservazione mano sana, in cui le azioni sono state svolte da un bambino sano (*AO Mano sana*);
- Osservazione immagine statica, costituita da immagini rappresentanti una mano paretica o sana accanto all'oggetto (*AO Immagine statica*).

Ogni partecipante ha osservato un tipo specifico di mano paretica, corrispondente al suo emilato affetto ed al suo livello di compromissione funzionale (mano sinergica o semi-funzionale secondo la classificazione KHC). Sono stati quindi preparati 32 video per la condizione di osservazione della mano paretica (8 oggetti x 2 livelli di compromissione x 2 tipi di lateralizzazione dell'emiplegia) e 16 video per la condizione di osservazione della mano statica (8 oggetti x 2 tipi di lateralizzazioni dell'emiplegia). Le caratteristiche visive sono state bilanciate fra le diverse condizioni sperimentali, in modo da controllare possibili effetti legati a differenze di luminosità, contrasto, nitidezza e quantità di informazione visiva. Ogni run funzionale era composta da 3 blocchi indipendenti per condizione (9 blocchi totali) della durata di 20 secondi ciascuno. Ogni

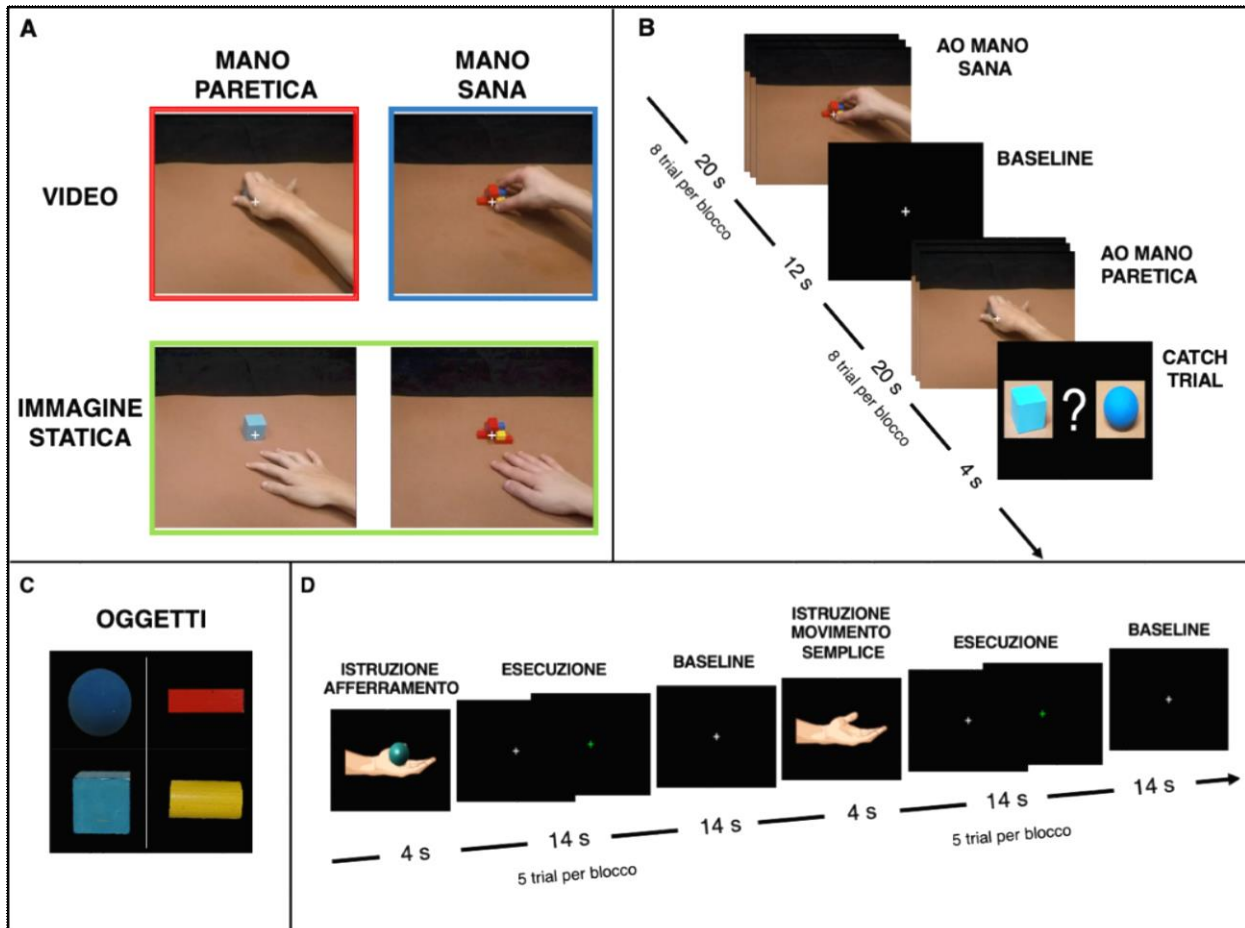
blocco era costituito da 8 trial appartenenti alla stessa condizione sperimentale (*AO Mano paretica / AO Mano sana*) o di controllo (*AO Immagine statica*), intervallati da un periodo interstimolo (ISI) di 500 ms. In ogni run funzionale era presente un periodo di riposo (Rest), della durata di 12 secondi, durante il quale è stata presentata una croce bianca di fissazione su sfondo nero. Per prevenire cali attenzionali è stato inoltre presentato, in modo randomizzato, un catch trial nel quale i pazienti dovevano indicare con la mano sana il colore o il tipo di oggetto presentato nell'ultimo trial osservato, tramite l'utilizzo di una response-box.

Per il compito di esecuzione di azioni sono state create due run sperimentali della durata di 4 minuti e 32 secondi ciascuna, in cui i pazienti sono stati istruiti ad eseguire due compiti motori con la mano affetta da paresi:

- Un atto di afferramento di un oggetto (*Afferramento*);
- Un movimento semplice di apertura e chiusura della mano (*Movimento semplice*).

Per la condizione *Afferramento* sono stati utilizzati 4 oggetti di materiale amagnetico, di differente forma e di dimensioni ridotte: una sfera, un cilindro, un parallelepipedo ed un cubo (vedi Figura 2.1). Il tipo di compito motorio da eseguire era indicato ai pazienti immediatamente prima del task motorio mediante una schermata di istruzione (della durata di 4 secondi) raffigurante una mano che reggeva un oggetto (per la condizione *Afferramento*) o una mano vuota (per la condizione *Movimento semplice*). Durante queste ultime due run funzionali lo sperimentatore era presente all'interno della sala magnete per poter fornire l'oggetto al paziente nel momento opportuno (durante la schermata di istruzione). Dopo che il paziente aveva ricevuto l'oggetto in mano o l'istruzione del movimento semplice, sullo schermo appariva una croce di fissazione bianca, che cambiava colore (in verde) ogni volta che il paziente doveva eseguire il movimento richiesto (5 trials per blocco). I pazienti erano stati precedentemente istruiti a compiere l'atto di chiusura della mano alla presentazione della croce verde e ad interrompere il movimento alla comparsa della croce bianca. Per ogni run funzionale di esecuzione di azioni erano presentati 4 blocchi per condizione sperimentale (8 in totale) della durata di 14 secondi ciascuno (durata trial motorio: 2s,

ISI: 1s). Ogni blocco era preceduto dalla schermata di istruzione della durata di 4 secondi e seguito da un periodo di rest di 14 secondi, in cui il partecipante doveva rimanere semplicemente fermo e rilassato.



**Figura 2.1.** Stimoli e paradigma sperimentale. **A.** Compito di osservazione di azioni; riquadro rosso: osservazione di azioni svolte da una mano paretica (*AO Mano paretica*). Riquadro blu: osservazione di azioni svolte da una mano sana (*AO Mano sana*). Riquadro verde: osservazione di immagini statiche raffiguranti una mano paretica o sana accanto all'oggetto. **B.** Disegno sperimentale a blocchi alternati del compito di osservazione di azioni. **C.** Oggetti in materiale amagnetico impiegati per il compito di esecuzione (sfera, parallelepipedo, cubo e cilindro). **D.** Disegno sperimentale a blocchi alternati del compito di esecuzione di azioni.

### 2.1.3 Procedura di acquisizione delle immagini fMRI

Le sessioni fMRI hanno avuto luogo presso la Torre delle Medicine dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma (IT). Le immagini morfologiche e funzionali sono state acquisite mediante uno scanner 3T (GE Discovery MR750) equipaggiato con una bobina di ricezione testa a 32 canali.

Prima dell'inizio delle sessioni di acquisizione, i soggetti ricevevano le istruzioni del compito di osservazione di azioni tramite l'utilizzo di un opuscolo informativo contenente una rappresentazione grafica del task. I pazienti venivano istruiti dal tecnico radiologo per la preparazione alla procedura di acquisizione. Successivamente venivano accompagnati in sala magnetite ed aiutati ad entrare nello scanner. Gli stimoli visivi sono stati presentati in visione binoculare, mediante l'uso di visori LCD (VisuaStim-SVGA-Resonance Technology, USA). Un sistema di cuffie con meccanismo pneumatico è stato usato per attutire di 30 dB il rumore provocato dal sistema MR durante la seduta. Prima dello svolgimento delle run funzionali, è stato acquisito un volume 3D morfologico pesato in T1 della durata di circa 4 minuti. In seguito i pazienti hanno svolto le prime due run funzionali del compito di osservazione, della durata di 5 minuti e 24 secondi ciascuna, intervallate da uno o due minuti di pausa trascorsa all'interno dello scanner. Al termine del compito di osservazione i pazienti ricevevano le istruzioni per il compito di esecuzione delle azioni fuori dal magnetite. Una volta compreso il compito, venivano riaccompagnati all'interno dello scanner per procedere con l'acquisizione delle ultime due run funzionali, della durata di 4 minuti e 36 secondi ciascuna. Per tutta la durata della sessione fMRI i parametri dei movimenti effettuati dai pazienti venivano controllati tramite la console di acquisizione.

#### 2.1.4 Sequenze per l'acquisizione dei dati

Per l'acquisizione del volume morfologico sono stati utilizzati i seguenti parametri: 196 slice, matrice 280x280 con risoluzione spaziale 1x1x1 mm, TR = 9700 ms, TE = 4 ms, FOV = 252x252 mm, flip angle = 9°. Le immagini funzionali sono state acquisite mediante sequenza Echo Planar Imaging (EPI) pesata in T2\* con i seguenti parametri: 40 slice assiali a coprire tutto il volume cerebrale, TR=2000ms. Ogni run del compito di osservazione è stata acquisita in una serie temporale di 160 volumi, mentre ogni run del compito motorio in 132 volumi.

### 2.1.5 Analisi dei dati morfologici

**Descrizione neuroradiologica delle lesioni.** Per ciascun paziente è stata effettuata, da un esperto neuroradiologo, una descrizione accurata del grado di perdita della sostanza grigia e della sostanza bianca, che è stata inoltre classificata come perdita lieve, moderata o severa in base al coinvolgimento periventricolare, profondo e sottocorticale. È stato inoltre analizzato il grado di atrofia del corpo calloso, classificato come lieve, moderato o severo e l'eventuale presenza di atrofia del tratto corticospinale (degenerazione Walleriana). In seguito è stato esaminato il grado di dilatazione ventricolare e valutato come minimo, moderato o severo e sono stati identificati i lobi cerebrali interessati dalla lesione.

Tenendo in considerazione sia il timing presunto che il tipo di lesione cerebrale, in accordo alla classificazione delle lesioni nelle forme emiplegiche di Cioni e collaboratori (1999), il campione è stato classificato in: Tipo I, forma malformativa precoce; Tipo II, forma prenatale e Tipo III, forma connatale.

**Metodo semi-quantitativo di classificazione delle lesioni (sq-MRI).** In aggiunta al metodo standard di descrizione delle lesioni, è stato utilizzato un secondo metodo semi-quantitativo basato sulla scala proposta da Fiori e collaboratori (2014). In particolare, sono state disegnate le lesioni di ogni soggetto su una riproduzione grafica in bianco e nero di sei fette assiali selezionate dal template CH2, disponibile sul software MRIcron, dettagliato e coregistrato al modello MNI. Successivamente è stata eseguita la procedura di scoring delle lesioni, separatamente per i due emisferi (si rimanda al Capitolo 1 per la descrizione dettagliata del metodo di scoring). In breve, le principali suddivisioni delle regioni interessate includevano: a) emisferi cerebrali, b) strutture sottocorticali (talamo, putamen, nucleo caudato, braccio posteriore della capsula interna e tronco encefalico), c) corpo calloso (Figura 2.2). I punteggi relativi al cervelletto sono stati esclusi dall'analisi a causa di possibili artefatti rilevati nelle immagini morfologiche dei pazienti.

Le lesioni sono state mappate da un neuroradiologo esperto, che ha utilizzato le sequenze morfologiche T1 dei pazienti ad alta risoluzione, non normalizzate.

NAME		DATE OF BIRTH	DATE OF SCAN	SCANNER	SUPPORT
					<input type="checkbox"/> Digital <input type="checkbox"/> Physical
SEQUENCE AND QUALITY				NOTES (E.G. PRESUMED TIMING, TYPE OF LESION ETC.)	
T1	T2	FLAIR	PD	Notes	SCANS AVAILABLE
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Y N
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	AXIAL	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SAGITTAL	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CORONAL	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
				COMPLETE SET	Y N
				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
				MOTION ARTEFACT	Y N
				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
				ACPC	<input type="checkbox"/> Yes
					<input type="checkbox"/> No
					<input type="checkbox"/> ?
SIDE				SIDE	
<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
F		F		F	
P		P		P	
a		b		c	
F		F		F	
T		T		T	
O		O		O	
d		e		f	
F	T	Lenticular		Lenticular	F
PV	PV	Caudate	Caudate	Caudate	T
M	M	PLIC	PLIC	PLIC	PV
CSC	CSC	Thalamus	Thalamus	Thalamus	M
P	O	Brainstem (half)	Brainstem (half)	Brainstem (half)	CSC
PV	PV				PV
M	M				M
CSC	CSC				CSC
Anterior		Right Hemisphere		HEMISPHERIC SUBSCORES	
Middle		Left Hemisphere		RIGHT	TOTAL
Posterior		Vermis		LEFT	
				SLICES	6
				LOBES	4
				PV	4
				M	4
				CSC	4
				TOTAL	12
				GLOBAL SCORES	
				RIGHT	TOTAL
				LEFT	
				Hemisph.	12
				BG & BS	5
				CC	3
				Cerebell.	3
				TOTAL	17

**Figura 2.2.** Scheda per lo scoring del metodo semi-quantitativo di classificazione delle lesioni (Fiori et al., 2014).

**Quantitative Brain Tissue Segmentation (qBTS):** Oltre ai metodi sopra descritti, è stato utilizzato un metodo quantitativo basato sulla segmentazione automatica dei tessuti. Tutte le immagini anatomiche sono state normalizzate al modello MNI (Montreal Neurological Institute)

mediante l'utilizzo del software SPM 12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK), operante su piattaforma Matlab R2017a. Le immagini normalizzate sono state successivamente segmentate in sostanza grigia e sostanza bianca tramite una *Tissue classification*, in cui ogni voxel è stato assegnato ad una classe di tessuto in base alla sua intensità. È importante notare che le sequenze morfologiche dei pazienti con lesione all'emisfero destro sono state riorientate per avere, in tutto il campione, l'emisfero ipsilesionale a sinistra e quello contralesionale a destra. Quindi, da qui in poi, le immagini riferite all'emisfero sinistro corrispondono a quello ipsilesionale.

Per la segmentazione è stato calcolato il numero di voxel (volume) di sostanza bianca a livello del tronco encefalico, del corpo calloso, del tratto corticospinale e della sostanza bianca sottocorticale in ciascun emisfero. Inoltre, è stato calcolato il volume della sostanza grigia presente in determinate regioni di interesse (ROI), quali i quattro lobi cerebrali (frontale, parietale, temporale ed occipitale), i gangli della base (il nucleo caudato, il putamen) ed il talamo.

#### 2.1.6 Analisi dei dati fMRI

Le immagini funzionali dei soggetti con lesione all'emisfero destro sono state riorientate seguendo lo stesso criterio delle immagini morfologiche (emisfero ipsilesionale a sinistra). È stato effettuato il pre-processamento delle immagini funzionali, con l'utilizzo del software SPM12, mediante le routine di *riallineamento spaziale* (per correggere i movimenti della testa attuati dal soggetto durante la scansione), *correzione del tempo di scansione* (durante l'esame fMRI è stata infatti eseguita un'acquisizione interleaved bottom-up per minimizzare l'influenza dell'impulso di eccitazione tra fette cerebrali adiacenti), *co-registrazione anatomo-funzionale* (sovrapponendo il set di immagini funzionali all'immagine anatomica di ciascun paziente ad alta risoluzione, per avere una localizzazione accurata dell'origine del segnale e della sua assegnazione anatomica), di *normalizzazione al modello MNI* e di *smoothing spaziale* (Gaussian smoothing kernel di 6 mm).

Le immagini preprocessate relative alle run di osservazione e di esecuzione sono state utilizzate per l'analisi statistica delle attivazioni cerebrali. In primo luogo, è stato utilizzato un approccio single-subject basato sul Modello Lineare Generale (GLM) per poter calcolare i principali effetti delle condizioni sperimentali. Tramite questa analisi sono state prodotte le mappe statistiche parametriche. Inoltre, è stata condotta una analisi della varianza per Regioni di Interesse (ROI) nelle principali aree del sistema specchio (PMv e IPL), al fine di estrarre il segnale BOLD (blood oxygen level dependent) associato a ciascuna condizione sperimentale. Il test *t* di Student è stato utilizzato per valutare le differenze di segnale BOLD tra le condizioni sperimentali e la fase di Rest. Tutte le mappe parametriche statistiche sono state corrette applicando il metodo Family Wise Error (FWE) per confronti multipli, con un livello di significatività di  $P < 0.001$  o  $< 0.005$  a livello di cluster. I contrasti analizzati per il compito di osservazione sono stati: *AO Mano paretica vs Rest*; *AO Mano sana vs Rest*; *Immagine statica vs Rest*. I contrasti per il compito di esecuzione sono stati: *Afferramento vs Rest*, *Movimento semplice vs Rest*.

Le mappe statistiche parametriche in ogni soggetto sono state usate per calcolare le mappe della attivazioni di gruppo tramite il Modello Lineare Generale. In particolare, è stata usata una Flexible anova in cui le condizioni sperimentali di osservazione ed esecuzione sono state trattate come misure ripetute, con un livello di significatività di  $P < 0.001$  a livello di cluster corrected.

Per indagare le attivazioni del sistema specchio, è stata eseguita un'analisi di congiunzione (Friston et al. 2005) tra le condizioni di *AO Mano paretica* ed *Afferramento*.

Successivamente, per calcolare l'indice di lateralizzazione (LI) delle attivazioni durante il compito di Osservazione di azioni ed il Compito motorio, è stato estratto il totale dei voxels attivati all'interno di ROI specifiche per i due task, confrontando aree omologhe nei due emisferi cerebrali. In particolare, l'LI è stato calcolato all'interno della regione sensorimotoria (SI/MI) per le attivazioni motorie, e all'interno dell'Action Observation Network (AON: STS, IPL, PMv) per le attivazioni corrispondenti al compito di osservazione. Per l'estrazione del volume dei voxel attivati



è stato usato il toolbox *bspmview*. Il risultato di questo calcolo si è espresso in un valore con range -1/+1 in cui un valore prossimo allo 0 esprimeva un'assenza di lateralizzazione, un valore negativo (< -0.20) indicava una lateralizzazione contralesionale ed un valore positivo (> 0.20) indicava una lateralizzazione ipsilesionale.

### 2.1.7 Analisi statistica di correlazione tra dati clinici e di neuroimaging

Per studiare le relazioni tra valutazione clinica dell'arto superiore ed i dati morfologici e funzionali, sono state svolte delle elaborazioni statistiche tramite l'utilizzo del programma RStudio. Il paziente con numero identificativo 08, in quanto outlier, non è stato incluso nelle analisi. Per quanto concerne i dati morfologici, sono state calcolate delle regressioni lineari tra le scale di valutazione della *Performance Effettiva* (AHA) e della *Capacità* (MUUL) e:

- punteggi globali e parziali ottenuti nella scala semi-quantitativa di Fiori et al (2014), separatamente per l'emisfero ipsilesionale e contralesionale.
- numero di voxel di sostanza bianca calcolati tramite q-BTS per ciascun emisfero e per ciascuna ROI (tronco encefalico, corpo calloso, tratto corticospinale).
- numero di voxel di sostanza grigia calcolati tramite q-BTS per ciascun emisfero e per ciascuna ROI (nucleo caudato, putamen, talamo, lobo frontale, lobo temporale, lobo parietale, lobo occipitale).

Per i dati funzionali sono state calcolate delle regressioni lineari tra le scale di valutazione della *Performance Effettiva* (AHA) e della *Capacità* (MUUL) e:

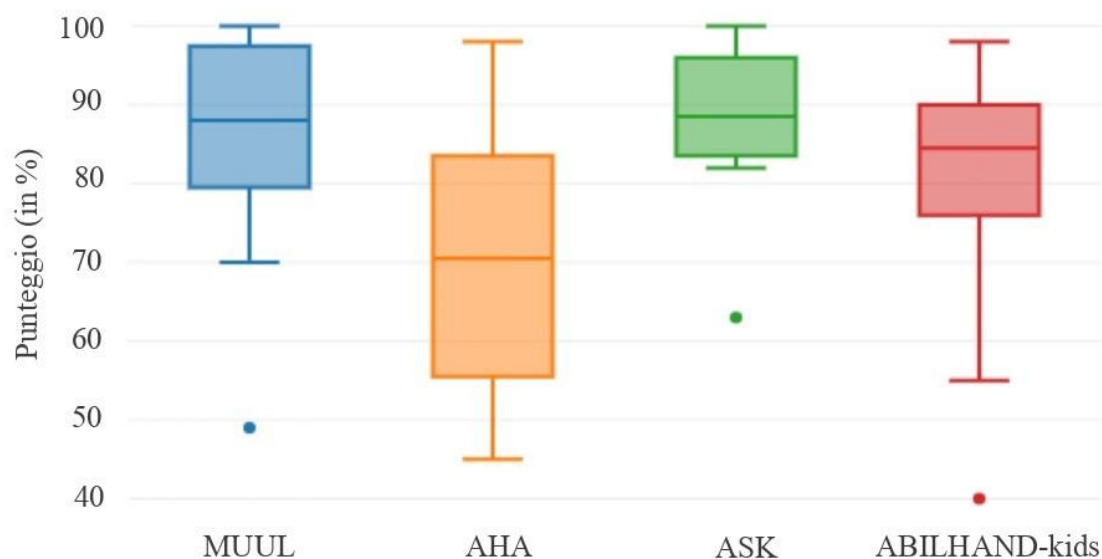
- attivazioni in PMv ed IPL durante i due compiti sperimentali, separatamente per emisfero ipsilesionale e contralesionale;
- differenza di attivazione tra la condizione *AO Mano paretica* e *AO Mano sana* (normalizzata in punti z) in PMv ed IPL, separatamente per emisfero ipsilesionale e contralesionale;
- indici di lateralizzazione calcolati separatamente per i task di Osservazione di azioni e Compito motorio.

## CAPITOLO 3 – RISULTATI

### 3.1 Valutazione clinica

Prima dell'acquisizione fMRI, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione funzionale dell'arto superiore, tramite quattro scale cliniche: la *Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function* (MUUL), l'*Assisting Hand Assessment* (AHA), l'*Activities Scale for Kids* (ASK) e l'*ABILHAND Kids questionnaire*.

La distribuzione campionaria dei punteggi relativi alla scala di valutazione MUUL è risultata compatta ed uniforme. La metà dei punteggi del campione (in valori %) erano compresi tra 80.75 e 97.25 (range interquartilico) e la media del campione è stata di 85.8 (ds = 13.65), considerando anche la presenza di un valore anomalo rispetto al resto della distribuzione (*paziente 05* con un punteggio di 49). Nella distribuzione campionaria dei punteggi ottenuti all'AHA è stata riscontrata maggiore variabilità rispetto alla MUUL. La metà dei punteggi del campione erano compresi tra 55.75 e 82.75, con un punteggio minimo di 45 ed uno massimo di 98. La media in percentuale del campione è stata di 70.1 (ds = 16.58). Nella valutazione della distribuzione dei punteggi nella scala ASK è stata riscontrata maggiore omogeneità rispetto alle altre scale cliniche. La metà dei punteggi erano infatti compresi in un range interquartilico ristretto (da 83.75 a 95), con una media di 88.69 (ds = 9.19). Anche in questa distribuzione era presente un valore anomalo (*paziente 05* con punteggio di 63). La distribuzione dei punteggi relativi alla scala ABILHAND-kids si è mostrata eterogenea, ampia e variabile, con un range interquartilico di 76-90 ed una media di 80.69 (ds = 9.20). Per questa scala, a differenza della MUUL e dell'ASK, è stato il paziente 15 ad ottenere un punteggio anomalo (di 40/100) rispetto al resto del campione. Le distribuzioni dei punteggi del campione nelle quattro scale cliniche sono rappresentate in Figura 3.1.



**Figura 3.1.** Distribuzione campionaria dei punteggi nelle scale di valutazione dell'arto superiore. Abbreviazioni: MUUL = *Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function*; AHA = *Assisting Hand Assessment*; ASK = *Activities Scale for Kids*; ABILHAND-kids = *ABILHAND-kids questionnaire*.

### 3.2 Analisi delle lesioni

**Descrizione neuroradiologica delle lesioni.** La maggioranza del campione (12 pazienti) presentava una lesione unilaterale e soltanto 4 pazienti avevano una lesione bilaterale. Il danno principale, in tutti i pazienti, era localizzato nell'emisfero controlaterale al lato clinico dell'emiplegia. La maggior parte delle regioni lesionate nel campione riguardavano la sostanza bianca periventricolare e profonda, a seguito di insulti avvenuti durante il periodo pre- e perinatale associati alla presenza di leucomalacia periventricolare e sottocorticale. Le lesioni della sostanza bianca erano principalmente periventricolari nei pazienti che avevano subito l'insulto prima della 32<sup>a</sup> settimana di gestazione, mentre erano prevalentemente sottocorticali in coloro che lo avevano subito dopo la 33<sup>a</sup> settimana, a seguito dello spostamento delle zone di confine vascolari durante la maturazione del cervello. La dilatazione ventricolare (VD) era minima in 10 pazienti, moderata in 5 e grave in 1 paziente. Al contrario, il coinvolgimento corticale (gray matter - GM) è stato riscontrato meno frequentemente (soltanto in 4 pazienti). Il corpo calloso (CC) era preservato in

5 pazienti, presentava un'atrofia lieve in 6 pazienti, moderata in 4 e grave in 1. Dieci pazienti hanno mostrato segni di degenerazione Walleriana del tratto corticospinale, documentata da riduzione volumetrica secondaria del peduncolo cerebrale controlaterale al lato clinico interessato. I lobi cerebrali maggiormente colpiti sono stati il parietale (in 13 pazienti) e quello frontale (in 11 pazienti).

Le caratteristiche anatomiche individuali delle lesioni sono riportate in Tabella 3.1.

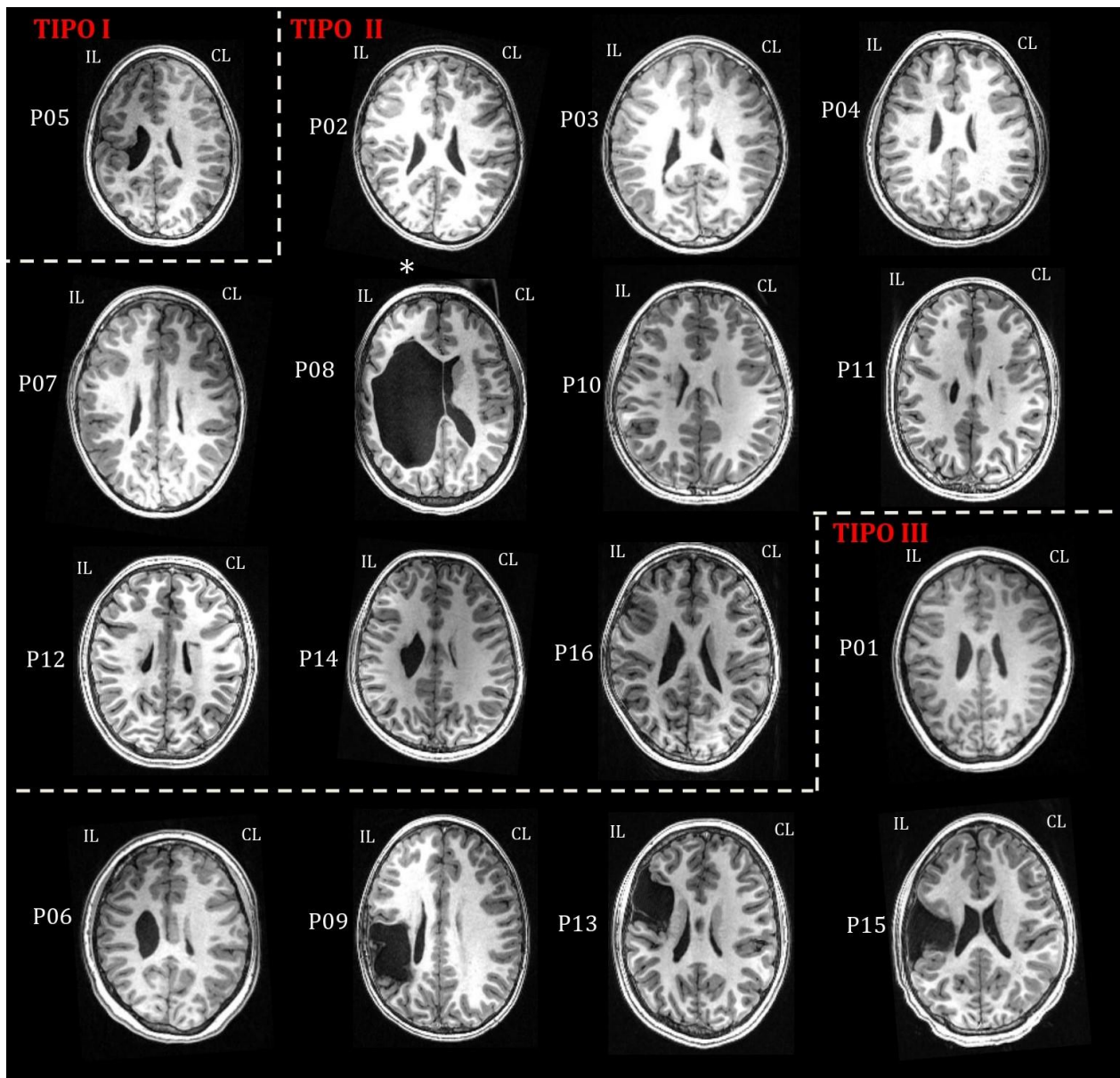
PAZ.	Tipo UCP	GM-D	WM-D	PV-WM	D-WM	SC-WM	VD	Lesione Principale	Atrofia CC	Atrofia CS
1	III	xx	x	0	0	x	Min	F	0	no
2	II	0	x	x	0	0	Min	P	x	No
3	II	0	x	x	0	0	Min	P	0	No
4	II	0	x	x	0	0	Min	P	0	Yes
5	I	0	x	x	x	x	Mod	F-P	x	Yes
6	III	0	x	x	x	0	Mod	F-P	xx	Yes
7	II	0	x	x	x	0	Min	F-P	x	No
8	II	0	x	x	x	x	Sev	F-P-T-O	xxx	Yes
9	III	xx	x	x	x	x	Mod	P	xx	Yes
10	II	0	x	x	x	0	Min	F	x	Yes
11	II	0	x	x	0	0	Min	F-P	0	No
12	II	0	x	x	x	0	Min	F-P	x	Yes
13	III	xx	x	0	x	x	Min	F	xx	Yes
14	II	0	x	x	x	0	Mod	F-P	xx	Yes
15	III	x	x	x	x	x	Mod	F-P	0	Yes
16	II	0	x	x	0	0	Min	F-P	x	No

**Tabella 3.1.** La dilatazione ventricolare (VD) è stata classificata come minima (Min), moderata (Mod) e severa (Sev). È stata valutata la presenza e la gravità (0, x, xx) di danni della sostanza grigia (GM-D); della sostanza bianca (WM-D); della sostanza bianca periventricolare (PV-WM) profonda (D-WM) e sottocorticale (SC-WM). Il grado di atrofia del corpo calloso (CC) è stato classificato come lieve (x), moderato (xx) e severo (xxx). È indicata la presenza o assenza di atrofia del tratto corticospinale (CS). Abbreviazioni: Paz. = paziente; F = lobo frontale; P = lobo parietale; T = lobo temporale; O = lobo occipitale; Tipo UCP = suddivisione secondo la Classificazione di Cioni et al. (1999).

Le lesioni dei pazienti sono state categorizzate secondo il metodo di classificazione di Cioni et al., (Figura 3.2). Il primo tipo di lesione è stato riscontrato soltanto nel *paziente 05*, affetto da schizencefalia a labbra aperte legata ad un'anomalia genetica insorta in un periodo molto precoce dello sviluppo prenatale (durante la 28<sup>a</sup> settimana di età gestazionale). La maggior parte del campione (N = 10) ha mostrato lesioni di Tipo II, associate a danni della sostanza bianca periventricolare come risultato di un infarto venoso periventricolare o di una leucomalacia periventricolare emorragica, avvenuti durante il terzo trimestre di gestazione. I pattern di lesione presenti in questo gruppo sono variabili e di conseguenza anche il quadro clinico che ne deriva ha un ampio potenziale espressivo. In genere, i pazienti appartenenti al Tipo II sono accomunati da un buon risparmio corticale. L'ultimo gruppo è rappresentato dai pazienti affetti da lesioni di III tipo (N = 5), tipicamente cortico-sottocorticali, associate a infarto dell'arteria cerebrale media che, in genere, avviene a ridosso del termine (dopo la 37<sup>a</sup> settimana di età gestazionale).

#### **Metodo semi-quantitativo di classificazione delle lesioni (sq-MRI).**

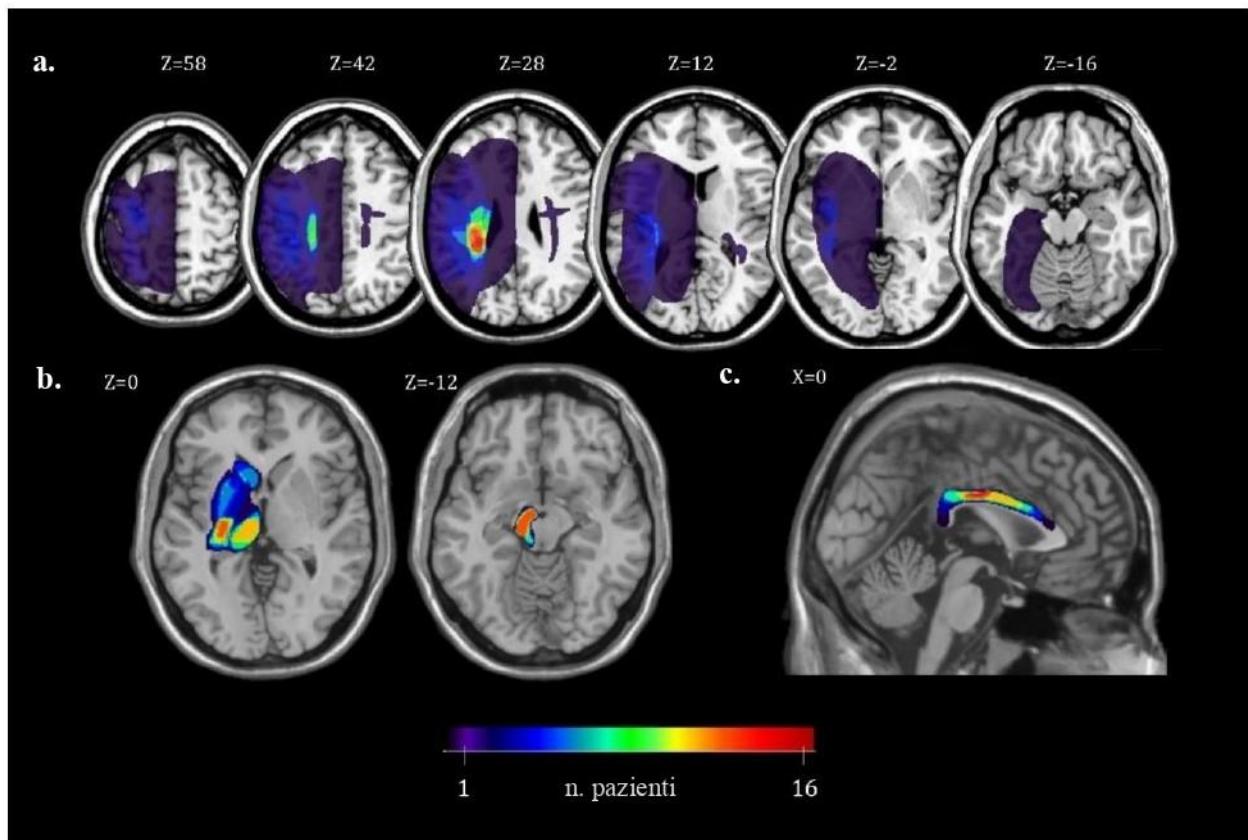
Le lesioni di ogni paziente analizzate con il metodo sq-MRI sono state disegnate su un template MNI (CH2, Mricron), utilizzando le coordinate Z = 58, 42, 28, 12, -2, -16 per identificare le 6 sezioni assiali corrispondenti a quelle rappresentate nella scheda proposta da Fiori et al. (2014). Inoltre, sono state individuate delle sezioni rappresentanti le strutture sottocorticali, il tronco dell'encefalo ed il corpo calloso. Tutte le lesioni individuali sono state in seguito sovrapposte per individuare le zone maggiormente danneggiate (Figura 3.3). A livello dell'emisfero ipsilesionale, la parte danneggiata con più frequenza è stata la sostanza bianca periventricolare del lobo parietale. Il danno periventricolare, in una parte sostanziale del campione, è stato riscontrato anche a livello del lobo frontale (Figura 12a, slice Z = 28). Riguardo alle strutture sottocorticali le lesioni hanno trovato maggiore sovrapposizione a livello del braccio posteriore della capsula interna (PLIC) ed altre lesioni abbastanza frequenti sono state trovate a livello del talamo.



**Figura 3.2.** Suddivisione del campione secondo la classificazione delle lesioni di Cioni et al., (1999). Le lesioni individuali sono rappresentate nello spazio anatomico, in una sezione assiale rappresentativa. I numeri identificativi dei pazienti sono riportati sulla sinistra. Il paziente 08, in quanto *outlier*, è stato successivamente escluso dal campione per poter effettuare le analisi statistiche. IL = emisfero ipsilesionale; CL = emisfero contralesionale.

Anche a livello del putamen e del nucleo caudato sono state riscontrate lesioni comuni, presenti in 6 pazienti (Figura 3.3b,  $Z = 0$ ). Un danno comune è stato inoltre riscontrato nella sezione ipsilesionale del tronco dell'encefalo, a livello del peduncolo cerebrale e della *substantia nigra* (Figura 3.3b,  $Z = -12$ ). Per quanto concerne il corpo calloso, la zona più frequentemente lesionata è stata la parte mediale ed in alcuni pazienti il danno si è esteso fino allo splenio (parte posteriore).

In nessun soggetto è stata invece rilevata una lesione a livello del ginocchio del corpo calloso (parte anteriore), (Figura 3.3c, X = 0).



**Figura 3.3.** Overlap delle lesioni del campione rilevate con il metodo sq-MRI e rappresentate su un template CH2. **a.** Overlap delle lesioni a livello emisferico, presentate su sezioni assiali in coordinate MNI Z = 58, 42, 28, 12, -2, -16. **b.** Overlap delle lesioni sottocorticali presentate su sezioni assiali in coordinate MNI Z = 0, -12. **c.** Overlap delle lesioni del corpo calloso, presentate su sezione sagittale in coordinata MNI X = 0. La barra di colore indica il grado di sovrapposizione delle lesioni tra i soggetti (il valore massimo della scala di colore si presenta nelle aree lesionate in tutti i soggetti).

Di seguito saranno presentati tutti i punteggi ottenuti dai pazienti alla scala sq-MRI, ad eccezione dei punteggi relativi al cervelletto che sono stati esclusi dall'analisi a causa di possibili artefatti rilevati nelle immagini morfologiche dei pazienti.

Punteggi sq-MRI - Emisfero cerebrale ipsilesionale (Tabella 3.2). Nella maggioranza del campione la lesione ha interessato almeno due lobi cerebrali ed in 4 pazienti il danno era limitato ad un unico lobo. Soltanto un paziente (con numero identificativo 08) ha presentato una lesione che ha coinvolto tutti i lobi cerebrali. Il lobo frontale è risultato lesionato in 13 soggetti, il lobo

parietale in 11 soggetti ed il lobo temporale in 10 soggetti. La lesione al lobo occipitale è stata rilevata soltanto nel paziente 08, caratterizzato da una lesione emisferica estesa dovuta a idrocefalo normoteso.

Punteggi sq-MRI – Strutture sottocorticali (Tabella 3.2). Quasi tutto il campione (ad eccezione dei pazienti 01 e 07) ha presentato una lesione a livello delle strutture sottocorticali. Di queste, la regione più frequentemente colpita è stata il braccio posteriore della capsula interna (PLIC), lesionato in 11 pazienti. Il tronco encefalico era atrofizzato in 10 pazienti, il talamo in 9 pazienti, il putamen ed il nucleo caudato in 6 pazienti. Soltanto in 3 pazienti la lesione ha interessato tutte le strutture sottocorticali dell'emisfero ipsilesionale (pazienti 04, 06, 08).

**PUNTEGGI sq-MRI EMISFERO IPSILESIONALE e  
SOTTOCORTICALE**

<b>Paz.</b>	<b>F</b>	<b>T</b>	<b>P</b>	<b>O</b>	<b>Putamen</b>	<b>Nucleo Caudato</b>	<b>PLIC</b>	<b>Talamo</b>	<b>Tronco dell'encefalo</b>
<b>1</b>	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>2</b>	0	0	1,5	0	0	1	1	1	0
<b>3</b>	0	1	0	0	0	0	1	0	0
<b>4</b>	0	0	1	0	1	1	1	1	1
<b>5</b>	1	0,5	1,5	0	0	1	0	1	1
<b>6</b>	1	1,5	2	0	1	1	1	1	1
<b>7</b>	0,5	0,5	1	0	0	0	0	0	0
<b>8</b>	3	3	3	3	1	1	1	1	1
<b>9</b>	1	2,5	3	0	0	0	1	1	1
<b>10</b>	1	0,5	0	0	0	0	0	1	1
<b>11</b>	1	0,5	0	0	1	0	0	0	0
<b>12</b>	1,5	0	2	0	1	0	1	0	1
<b>13</b>	2	1	0	0	1	0	1	0	1
<b>14</b>	1	0	2	0	0	1	1	1	1
<b>15</b>	2	2	3	0	0	0	1	1	1
<b>16</b>	1	0	1,5	0	0	0	1	0	0

**Tabella 3.2:** Punteggi grezzi relativi all'emisfero ipsilesionale in sq-MRI. Abbreviazioni: F = lobo frontale; T = lobo temporale; P = lobo parietale; O = lobo occipitale, PLIC = braccio posteriore della capsula interna.



Punteggi sq-MRI - Corpo Calloso (Tabella 3.3). Il corpo calloso è risultato lesionato nella maggioranza del campione ed intatto in 5 pazienti. In 4 pazienti (con numero identificativo 06, 08, 13 e 14) è stata riscontrata una lesione che interessava due delle tre sezioni del corpo calloso considerate (parte mediale e posteriore). In 5 pazienti è stata individuata una lesione circoscritta a livello della sezione mediale ed in 2 pazienti è stato rilevato un danno limitato alla sezione posteriore. La parte anteriore del corpo calloso è risultata intatta in tutti i pazienti.

**CORPO CALLOSO (sq-MRI)**

<b>Paz.</b>	<b>CC Anteriore</b>	<b>CC Mediale</b>	<b>CC Posteriore</b>
<b>01</b>	0	0	0
<b>02</b>	0	1	0
<b>03</b>	0	0	0
<b>04</b>	0	0	0
<b>05</b>	0	1	0
<b>06</b>	0	1	1
<b>07</b>	0	0	1
<b>08</b>	0	1	1
<b>09</b>	0	0	1
<b>10</b>	0	1	0
<b>11</b>	0	0	0
<b>12</b>	0	1	0
<b>13</b>	0	1	1
<b>14</b>	0	1	1
<b>15</b>	0	0	0
<b>16</b>	0	1	0

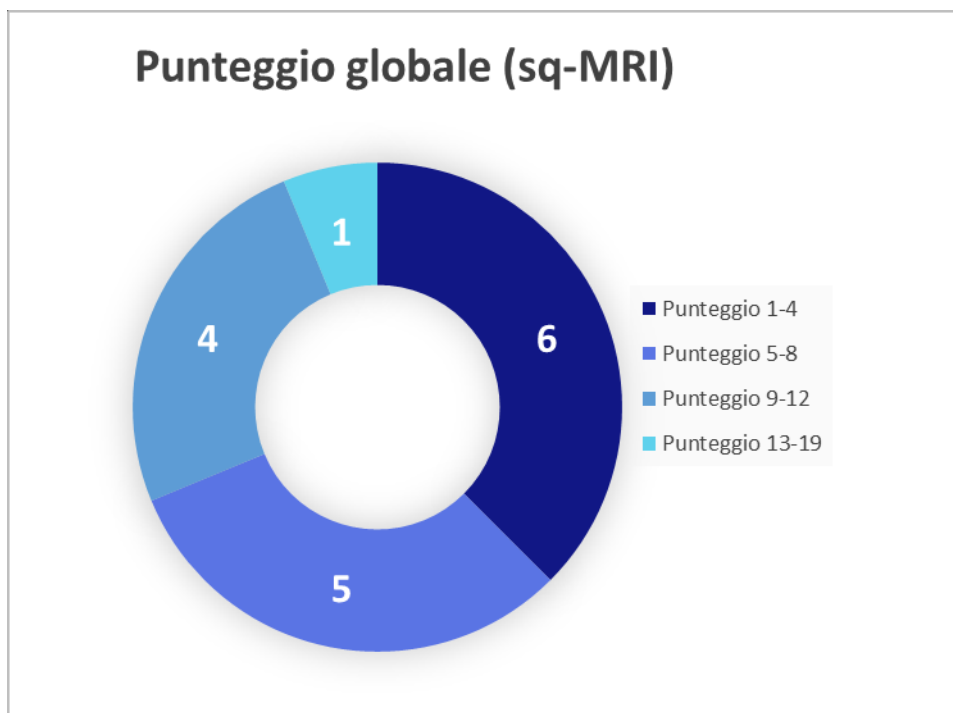
**Tabella 3.3.** Punteggi nelle tre sezioni del corpo calloso (sq-MRI).

Punteggi sq-MRI - Globale (Tabella 3.4). I punteggi per singole strutture relativi all'emisfero contralesionale non sono stati riportati in quanto soltanto 4 pazienti (con numero identificativo 03, 07, 11, 12) presentavano un danno bilaterale, con lesione principale localizzata a livello dell'emisfero controlaterale al lato clinico dell'emiplegia (ipsilesionale) e minima nell'emisfero omolaterale al lato paretico. In nessuno dei pazienti con lesione bilaterale è stato inoltre riscontrato un danno a livello delle strutture sottocorticali dell'emisfero meno affetto.

La media totale del campione alla scala sq-MRI è stata di 7.25 (ds = 4.30), il punteggio minimo è stato di 1 (paziente 01) ed il massimo di 19 (paziente 08). Sei pazienti hanno ottenuto un punteggio minimo (compreso tra 1 e 4), 5 pazienti hanno ottenuto un punteggio modesto (compreso tra 5 ed 8), 4 pazienti hanno ottenuto un punteggio medio-alto (compreso tra 9 e 12) ed un paziente ha ottenuto un punteggio elevato (superiore a 13), (Figura 3.4).

PAZ.	EMISFERICI			SOTTOCORTICALI			CC	TOTALI		
	IL	Tot.	CL	IL	Tot.	CL		IL	Tot.	CL
1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
2	1,5	1,5	0	3	3	0	1	4,5	5,5	0
3	1	2	1	1	1	0	0	2	3	1
4	1	1	0	5	5	0	0	6	6	0
5	3	3	0	3	3	0	1	6	7	0
6	4,5	4,5	0	5	5	0	2	9,5	11,5	0
7	2	3	1	0	0	0	1	2	4	1
8	12	12	0	5	5	0	2	17	19	0
9	6,5	6,5	0	3	3	0	1	9,5	10,5	0
10	1,5	1,5	0	2	2	0	1	3,5	4,5	0
11	1,5	3	1,5	1	1	0	0	2,5	4	1,5
12	3,5	4,5	1	3	3	0	1	6,5	8,5	1
13	3	3	0	3	3	0	2	6	8	0
14	3	3	0	4	4	0	2	7	9	0
15	7	7	0	3	3	0	0	10	10	0
16	2,5	2,5	0	1	1	0	1	3,5	4,5	0

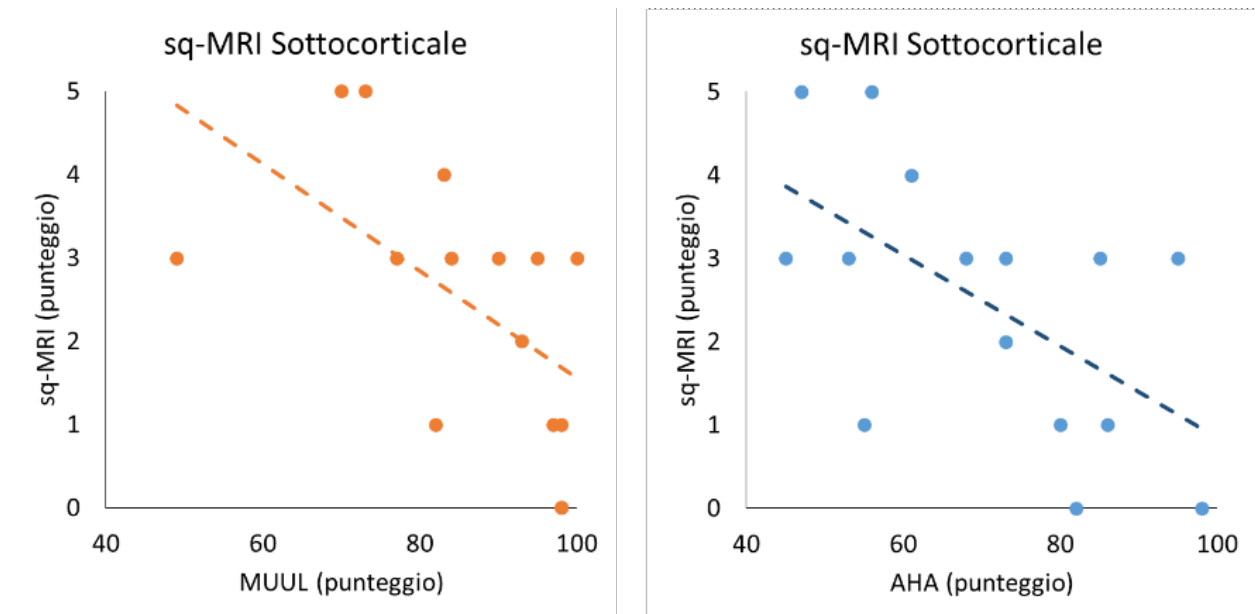
**Tabella 3.4.** Punteggi emisferici e sottocorticali dell'emisfero ipsilesionale e contralesionale, punteggio del corpo calloso e punteggio globale nella scala sq-MRI. Emisferici = Punteggi lobari per entrambi gli emisferi. Sottocorticali = Nucleo caudato, putamen, talamo, braccio posteriore della capsula interna (PLIC), tronco dell'encefalo; per entrambi gli emisferi. CC = corpo calloso. IL = Emisfero ipsilesionale. CL = emisfero contralesionale.



**Figura 3.4.** Distribuzione dei punteggi globali del campione secondo la classificazione sq-MRI.

### 3.3 Correlazione clinico-morfologica

**Relazione tra classificazione sq-MRI e scale cliniche.** Dalle analisi statistiche di regressione svolte tra i punteggi ottenuti dal metodo sq-MRI e le scale di valutazione della Capacità (MUUL) e della Performance Effettiva (AHA), sono emerse relazioni lineari negative tra i punteggi del campione in entrambe le scale cliniche considerate ed i punteggi ottenuti in sq-MRI a livello delle strutture sottocorticali dell'emisfero ipsilesionale (Figura 3.5). Nello specifico, la performance dei pazienti nelle scale cliniche tende a peggiorare a fronte di danni più consistenti alle strutture sottocorticali dell'emisfero ipsilesionale (Tabella 3.5 e Tabella 3.6).



**Figura 3.5.** Relazione lineare negativa tra i punteggi in sq-MRI relativi alle strutture sottocorticali dell'emisfero ipsilesionale ed i punteggi alle scale MUUL e AHA.

Punteggi (sq-MRI)	MUUL		
	Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
SOTTOCORTICALE IL	<b>0.32</b>	<b>6.19</b>	<b>.02</b>

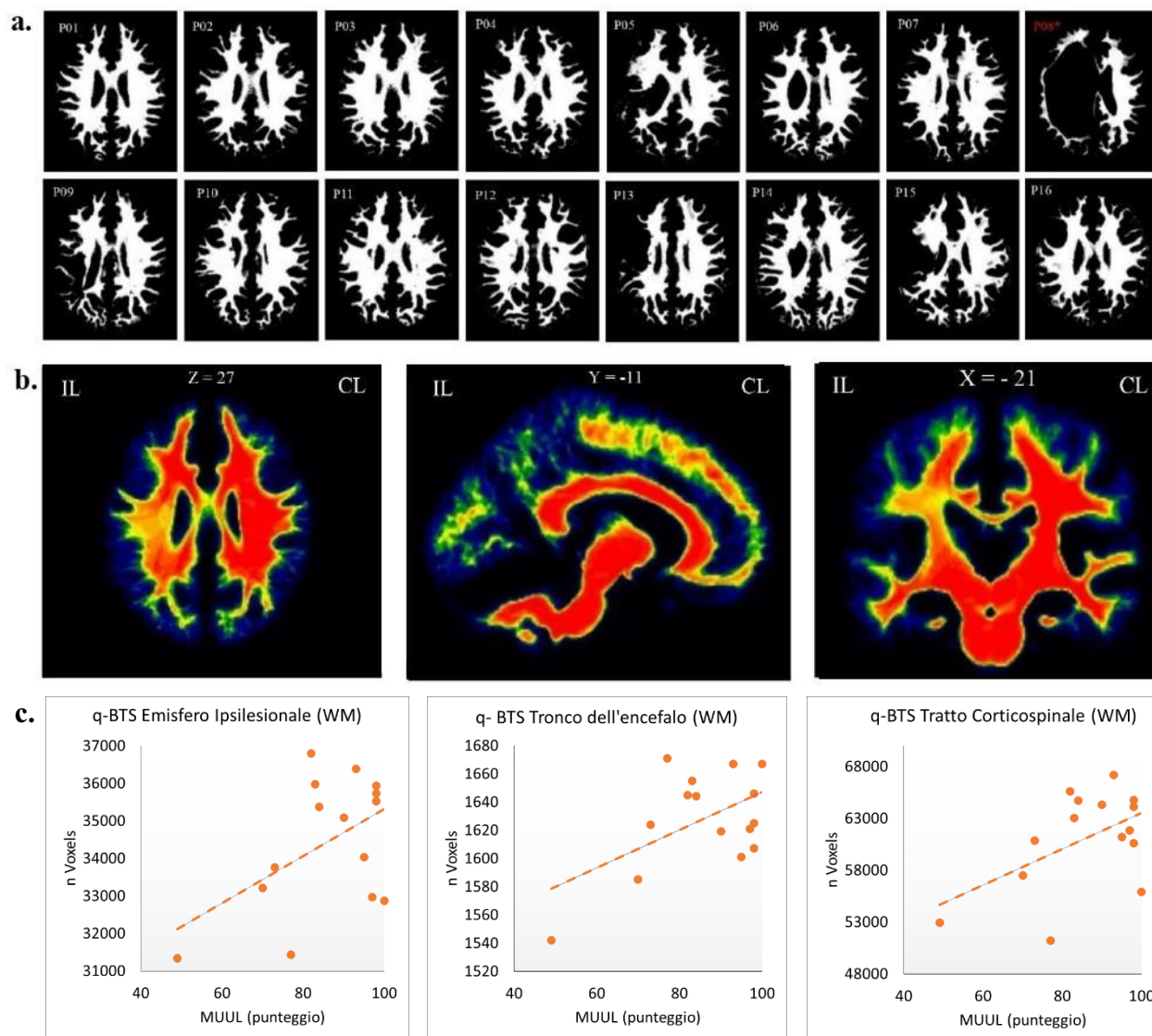
**Tabella 3.5.** Relazione lineare significativa tra il punteggio in sq-MRI Sottocorticale ipsilesionale (IL) e la MUUL.

Punteggi (sq-MRI)	AHA		
	Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
SOTTOCORTICALE IL	<b>0.34</b>	<b>6.80</b>	<b>.02</b>

**Tabella 3.6.** Relazione lineare significativa tra il punteggio in sq-MRI Sottocorticale ipsilesionale (IL) e l'AHA.

**Relazione tra Quantitative Brain Tissue Segmentation (qBTS) e scale cliniche.** Dalle analisi statistiche di regressione svolte tra il volume di sostanza bianca (white matter - WM) nelle ROI identificate ed i punteggi alle scale MUUL e AHA, sono emerse relazioni lineari positive tra il numero di voxel di WM presente nell'emisfero ipsilesionale, nel tronco dell'encefalo e nel tratto corticospinale ed i punteggi relativi alla scala MUUL (Tabella 3.7). Nello specifico, la

performance dei pazienti alla MUUL tende a migliorare a fronte di un volume di WM maggiore nell'emisfero ipsilesionale, nel tronco dell'encefalo e nel tratto corticospinale (Figura 3.6c).



**Figura 3.6 a.** Illustrazione visiva della segmentazione della sostanza bianca (WM) delle immagini morfologiche normalizzate. Ciascuna immagine segmentata è presentata su una slice rappresentativa, coordinata MNI  $Z = 27$ . **b.** Sovrapposizione della sostanza bianca di tutti i pazienti (ad eccezione del paziente 08), in cui è possibile osservare la differenza volumetrica di WM nel campione in varie regioni. **c.** Relazioni lineari positive tra il volume di WM nelle ROI Emisfero Ipsilesionale, Tronco dell'encefalo, Tratto Corticospinale ed i punteggi ottenuti alla scala di valutazione MUUL.

N. voxel WM (q-BTS)	MUUL		
	Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
Emisfero Ipsilesionale	<b>0.25</b>	<b>4.3</b>	<b>.05</b>
Tronco dell'Encefalo	<b>0.29</b>	<b>5.4</b>	<b>.03</b>
Tratto Corticospinale	<b>0.27</b>	<b>4.8</b>	<b>.04</b>

**Tabella 3.7.** Relazioni lineari significative tra il volume di WM nelle ROI: Emisfero Ipsilesionale, Tronco dell'encefalo, Tratto Corticospinale ed i punteggi alla MUUL.

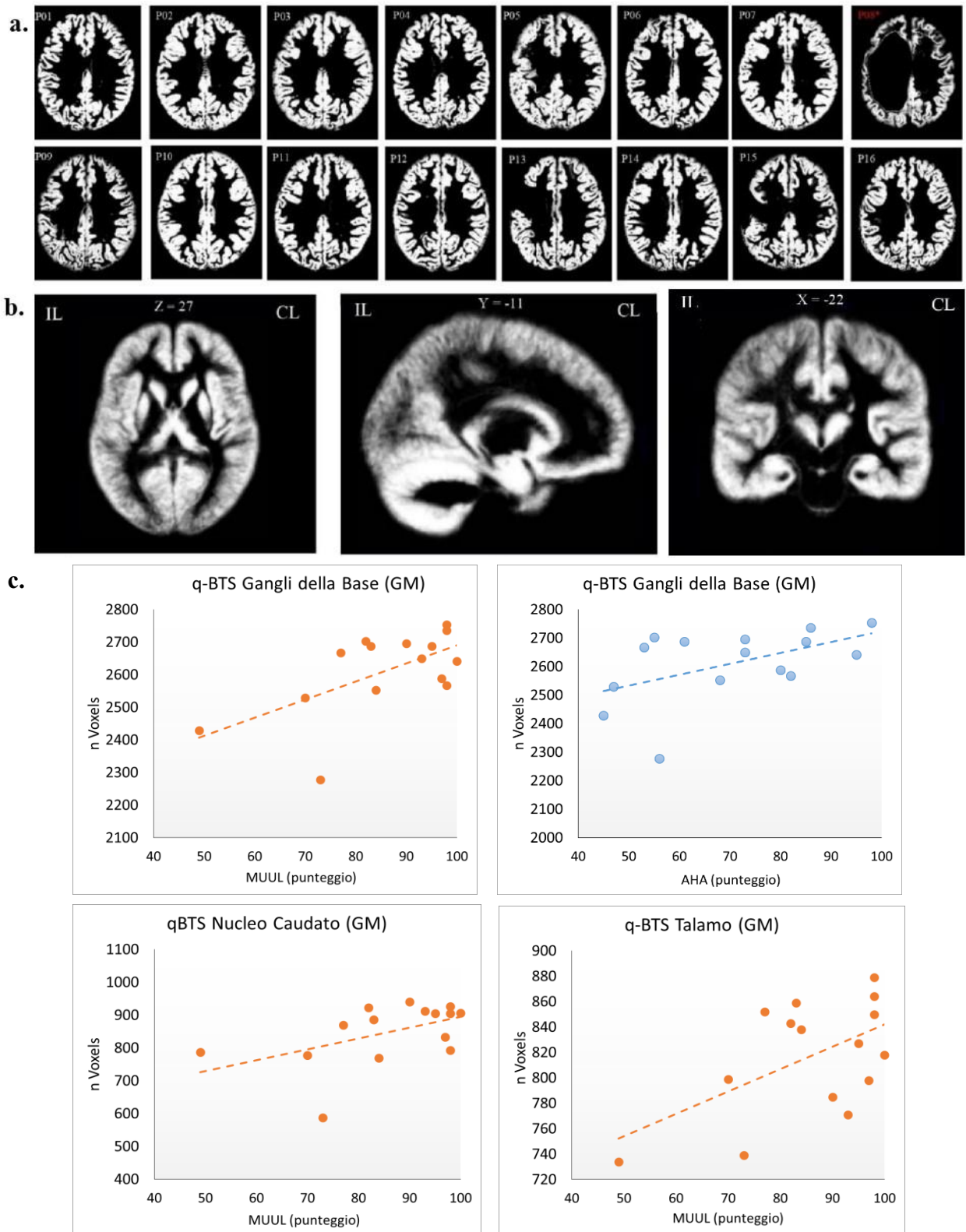
Dalle analisi statistiche di regressione svolte tra il volume di sostanza grigia (GM) nelle ROI identificate ed i punteggi del campione alle scale MUUL e AHA, sono emerse relazioni lineari positive tra il numero di voxel di GM presente nei gangli della base e nel talamo ipsilesionali ed i punteggi relativi alla MUUL (Tabella 3.8). Inoltre, era presente una relazione lineare tra il numero di voxel di GM presente nei gangli della base dell'emisfero ipsilesionale ed i punteggi all'AHA (Tabella 3.9). Nello specifico, la performance dei pazienti valutata dalla MUUL tende a migliorare a fronte di aumento del volume di GM nei gangli della base (in particolare nel nucleo caudato) e nel talamo ipsilesionali. La performance dei pazienti alla scala AHA tende a migliorare quando è presente un volume di GM maggiore nei gangli della base dell'emisfero ipsilesionale (Figura 3.7c).

N. voxel GM (q-BTS)	MUUL		
	Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
Gangli della Base	<b>0.38</b>	<b>8.05</b>	<b>.01</b>
Nucleo Caudato	<b>0.25</b>	<b>4.35</b>	<b>.057</b>
Talamo	<b>0.30</b>	<b>5.81</b>	<b>.03</b>

**Tabella 3.8.** Relazioni lineari significative tra il volume di GM nelle ROI: Gangli della Base, Nucleo Caudato e Talamo ed i punteggi ottenuti alla MUUL.

N. voxel GM (q-BTS)	AHA		
	Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
Gangli della Base	<b>0.26</b>	<b>4.70</b>	<b>.04</b>

**Tabella 3.9.** Relazione lineare significativa tra il volume di GM nei gangli della base dell'emisfero ipsilesionale ed i punteggi ottenuti all'AHA.



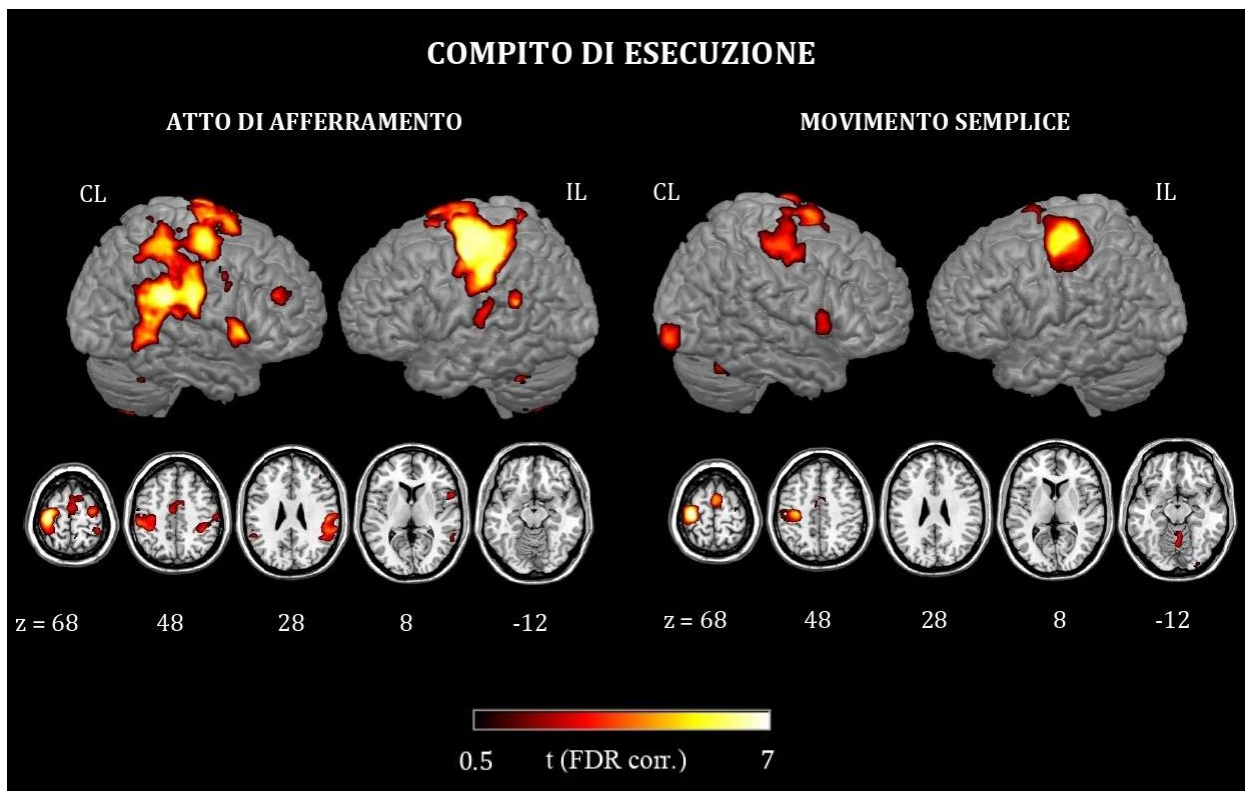
**Figura 3.7.** Illustrazione visiva della segmentazione della sostanza grigia (GM) delle immagini morfologiche normalizzate. Ciascuna immagine segmentata è presentata su una slice rappresentativa, coordinata MNI  $Z = 27$ . **b.** Sovrapposizione della sostanza grigia di tutti i pazienti (ad eccezione del paziente 08), in cui è possibile osservare la differenza volumetrica di GM nel campione in varie regioni. **c.** Relazioni lineari positive tra il volume di GM nelle ROI Gangli della base, Nucleo Caudato, Talamo e la scala MUUL e tra il volume di GM nella ROI Gangli della base e l'AHA.



### 3.4 Analisi dei dati fMRI

#### Compito di esecuzione di azioni.

Le mappe delle attivazioni di gruppo, create per entrambe le condizioni sperimentali relative al compito di esecuzione, sono riportate in Figura 3.8 e visualizzate nelle due visioni laterali di un render basato sul template MNI.



**Figura 3.8.** Mappe delle attivazioni di gruppo per le due condizioni sperimentali relative al compito di esecuzione. I due pannelli mostrano contrasti differenti: *Afferramento vs. Rest* (a sinistra), *Movimento semplice vs Rest* (a destra).

Riguardo al compito motorio di *Afferramento* le attivazioni riscontrate sono in linea con quanto ci si potrebbe aspettare in soggetti sani durante l'esecuzione dello stesso compito con la mano destra. Nel campione infatti si evidenziano cluster di attivazione nelle aree controlaterali sensorimotorie primarie (M1-S1) e di aree parietali e premotorie coinvolte nell'esecuzione del movimento volontario (IPL, PMv, PMd).



Inoltre, anche le attivazioni di gruppo riguardanti il *Movimento semplice* erano lateralizzate nell'emisfero controlaterale alla mano usata (ovvero quello ipsilesionale) ed includevano soprattutto le aree primarie (M1/S1).

In particolare, nelle aree principali del sistema specchio (PMv ed IPL) è stata rilevata un'attivazione bilaterale più intensa durante il compito di esecuzione dell'atto di *Afferramento* rispetto al compito di esecuzione del *Movimento semplice*.

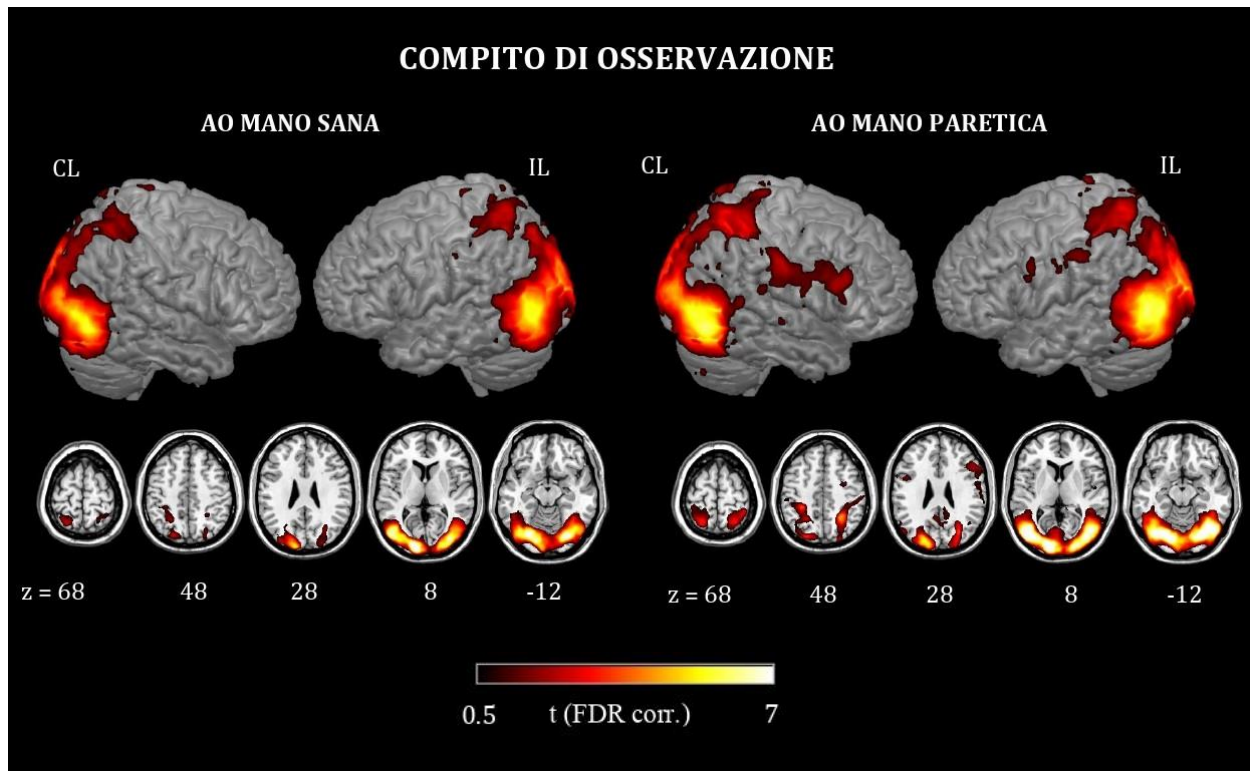
Nella condizione di *Afferramento*, 9/15 pazienti hanno mostrato un'attivazione bilaterale in PMv e 5/15 pazienti hanno presentato un'attivazione unilaterale (ipsilesionale in 4 e contralesionale in 1 paziente). Nella condizione *Movimento semplice* soltanto 5/15 pazienti hanno mostrato attivazione bilaterale in PMv e 5/15 pazienti hanno presentato invece un'attivazione unilaterale e meno intensa (ipsilesionale in 2 e contralesionale in 3 pazienti). I pazienti rimanenti non hanno mostrato attivazione.

Per quanto riguarda IPL è stata invece riscontrata, durante la condizione *Afferramento*, un'attivazione bilaterale nella maggioranza del campione (N = 11/15) ed un'attivazione ipsilesionale in 4 pazienti. Nella condizione di esecuzione del *Movimento semplice* l'attivazione era ipsilesionale in 2, contralesionale in 3 e bilaterale in 5 pazienti. Nei rimanenti non è stata invece riscontrata attivazione in IPL.

### **Compito di osservazione di azioni.**

Le mappe delle attivazioni di gruppo, create per entrambe le condizioni sperimentali relative al compito di osservazione, sono riportate in Figura 3.9 e visualizzate nelle due visioni laterali di un render basato sul template MNI. Come mostrato in figura, l'osservazione di azioni svolte da un modello patologico (*AO Mano paretica*) con compromissione funzionale simile a quella dei pazienti, rispetto all'osservazione del modello sano (*AO Mano sana*) elicitava maggiormente l'attivazione del sistema specchio, sia a livello delle sue componenti ventrali (corteccia premotoria

ventrale, PMV; giro frontale inferiore, IFG; lobulo parietale inferiore, IPL); che a livello delle sue componenti dorsali (corteccia premotoria dorsale, PMd; lobulo parietale superiore, SPL).

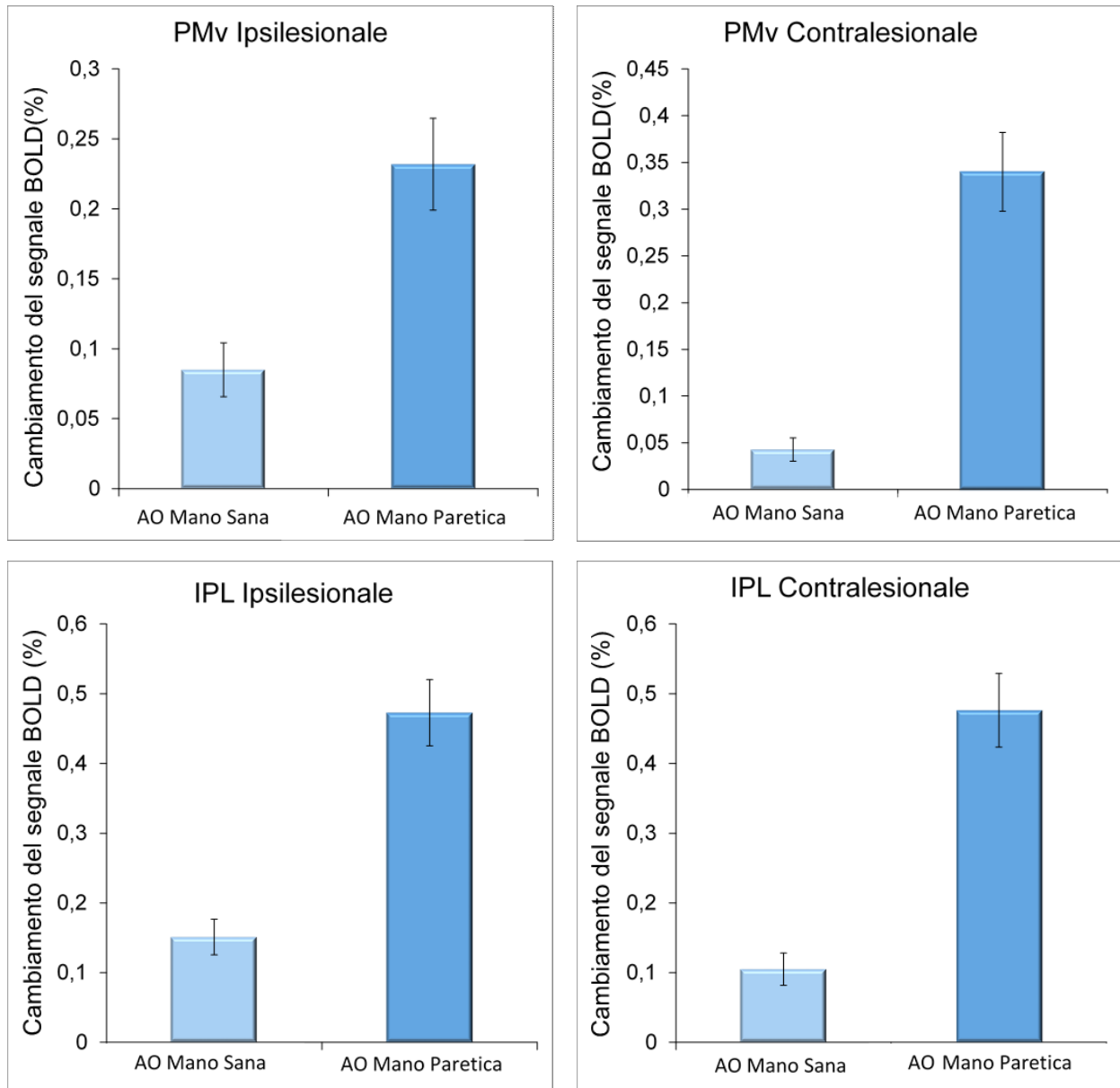


**Figura 3.9.** Mappe delle attivazioni di gruppo per i compiti di osservazione. I due pannelli mostrano contrasti differenti: *AO Mano sana vs. Rest* (a sinistra), *AO Mano paretica vs. Rest* (a destra).

Durante la condizione *AO Mano paretica* la maggioranza del campione (N = 11/15) ha evidenziato un'attivazione bilaterale in PMv, a differenza della condizione *AO Mano sana* in cui la maggior parte del campione mostrava attivazioni meno intense ed unilaterali. Soltanto il *paziente 09* ha mostrato un'attivazione più intensa in PMv ipsilesionale durante l'osservazione del modello sano rispetto all'osservazione del modello patologico.

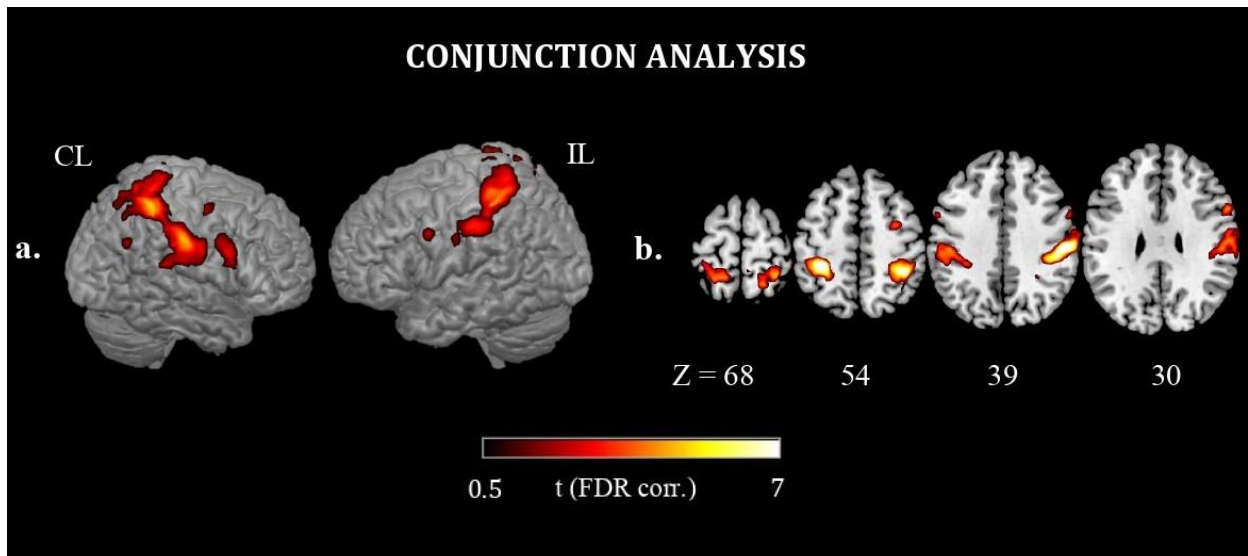
In IPL sono state riscontrate, durante la condizione *AO Mano sana*, attivazioni bilaterali in 8 pazienti ed unilaterali in 3 pazienti (ipsilesionali in 1 e contralesionali in 2). In 4 pazienti (con numero identificativo *02, 07, 13 e 15*) non è stata riscontrata attivazione cerebrale in quest'area durante l'osservazione del modello sano. Durante la condizione *AO Mano paretica*, invece, sono state riscontrate attivazioni bilaterali e più intense in tutto il campione.

L'analisi ROI (Figura 3.10) eseguita nelle aree PMv e IPL sia ipsilesionali che contralesionali ha rivelato una differenza di intensità del segnale BOLD durante *AO Mano paretica vs AO Mano sana* (Main effect condizione:  $F_{1,14}=24.6, p<0.001$ ).



**Figura 3.10.** Cambiamento del segnale BOLD (in %) tra *AO Mano sana vs AO Mano paretica* in Pmv ipsilesionale (in alto a sinistra). Cambiamento del segnale BOLD (in %) tra *AO Mano sana vs AO Mano paretica* in Pmv contralesionale (in alto a destra). Cambiamento del segnale BOLD (in %) tra *AO Mano sana vs AO Mano paretica* in IPL ipsilesionale (in basso a sinistra). Cambiamento del segnale BOLD (in %) tra *AO Mano sana vs AO Mano paretica* in IPL contralesionale (in basso a destra).

Dall'analisi di congiunzione svolta tra le attivazioni riscontrate durante la condizione *AO Mano paretica* e le attivazioni rilevate durante la condizione di esecuzione dell'atto di *Afferramento*, è emerso che le aree significativamente attive nel campione durante entrambi i compiti sperimentali erano quelle relative al sistema specchio parieto-premotorio, bilateralmente (Figura 3.11).

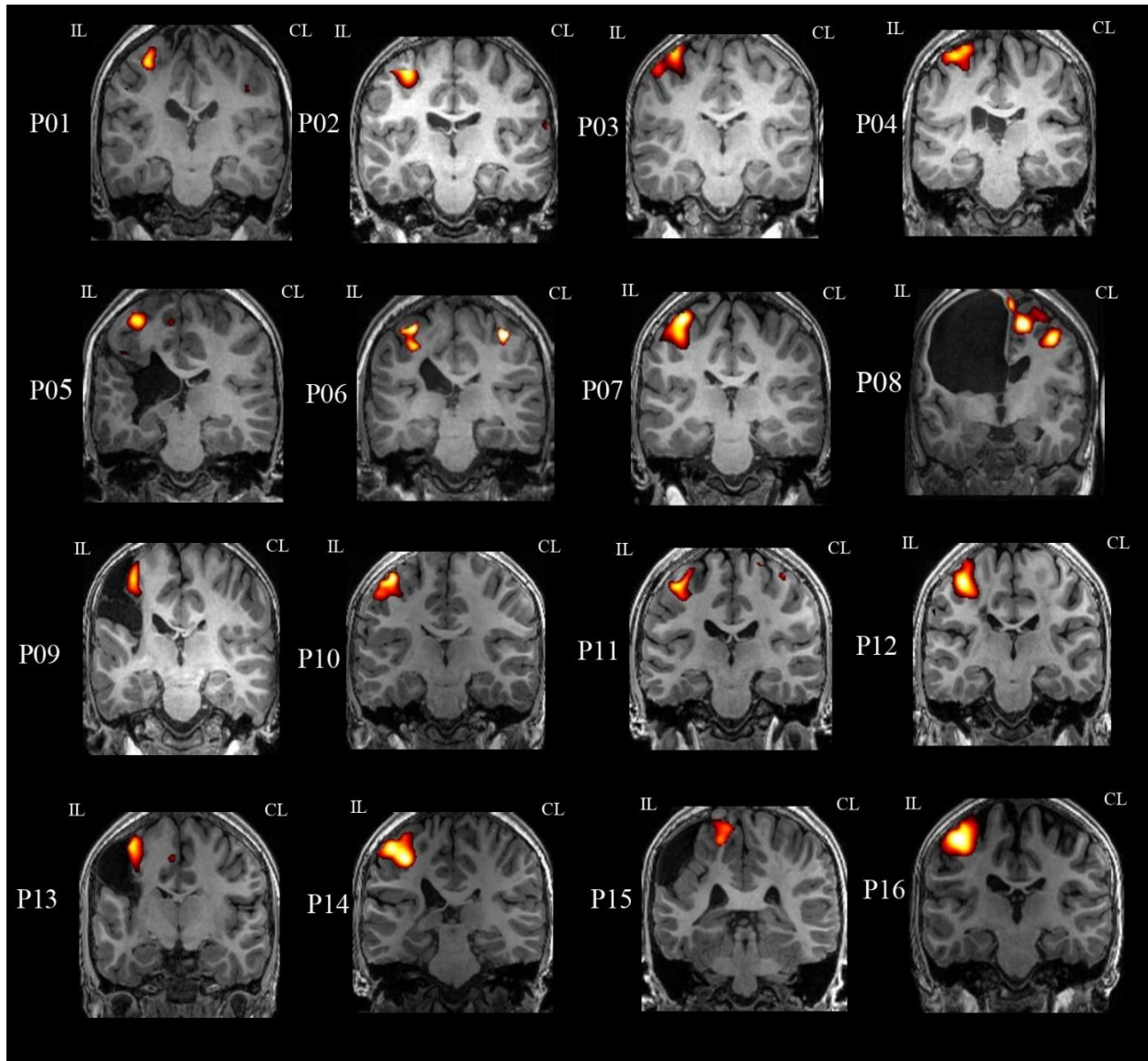


**Figura 3.11.** Analisi di congiunzione tra le condizioni *AO Mano paretica* ed esecuzione dell'atto di *Afferramento*. **a.** Attivazioni visualizzate nelle due visioni laterali di un render basato sul template MNI. **b.** Attivazioni visualizzate su 4 sezioni assiali di un template MNI in coordinate Z = 68, 54, 39, 30.

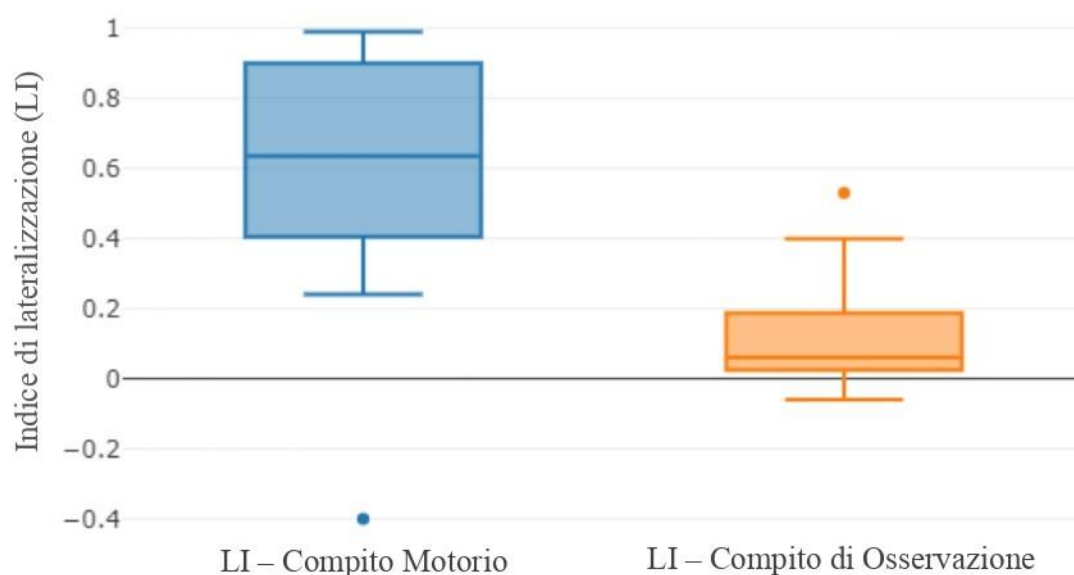
**Indice di lateralizzazione (LI).** Durante il compito di esecuzione di azioni (sia *Afferramento* che *Movimento semplice*) è stata evidenziata, nella maggioranza del campione (N = 15), la presenza di attivazioni cerebrali intense della corteccia motoria controlaterale all'emilato paretico, suggerendo la presenza di una riorganizzazione motoria ipsilesionale. Il paziente 08 è stato l'unico a mostrare un'attivazione motoria più marcata nell'emisfero contralesionale (Figura 3.12).

A conferma di quanto emerso dalle attivazioni cerebrali del campione, il valore LI relativo al task motorio è risultato positivo ( $> 0.20$ ) in 15 pazienti e negativo (LI = -0.4) nel paziente 08. Per quanto riguarda il compito di osservazione di azioni, nella maggioranza del campione sono state

riscontrate attivazioni cerebrali più bilaterali rispetto al compito motorio, con indici di lateralizzazione tendenti a 0 (Figura 3.13).



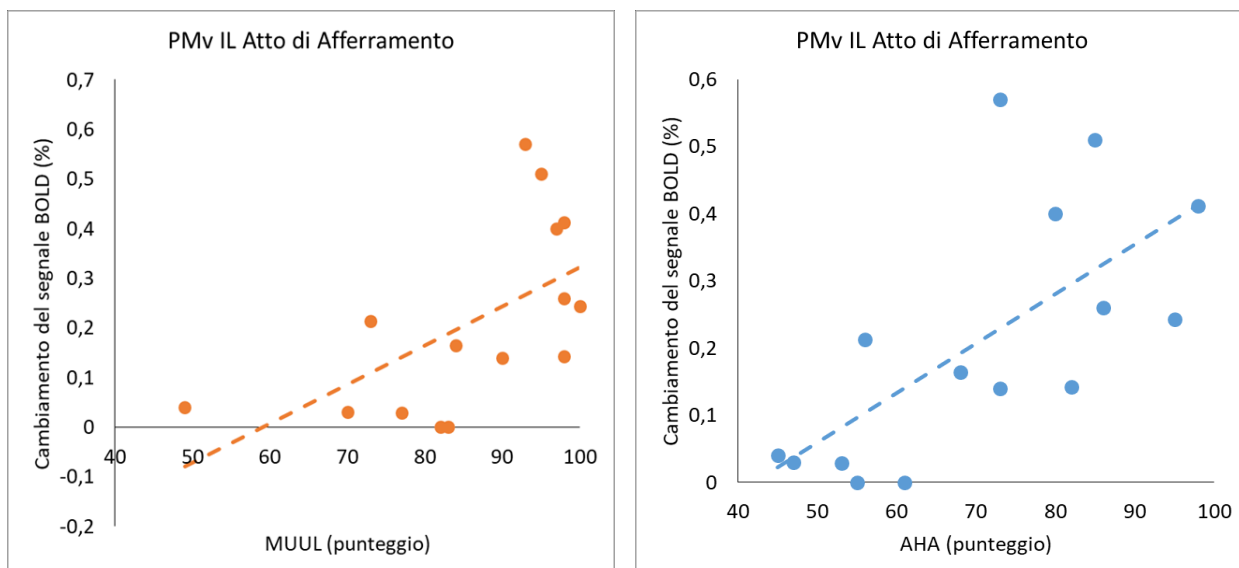
**Figura 3.12.** Attivazioni cerebrali della corteccia motoria emerse durante il compito di esecuzione e visualizzate su una slice coronale dell'immagine morfologica normalizzata di ogni paziente. I numeri identificativi dei pazienti sono riportati sulla sinistra. Il paziente 08, in quanto *outlier*, è stato successivamente escluso dalle analisi statistiche. IL = emisfero ipsilesionale; CL = emisfero contralesionale.



**Figura 3.13.** Distribuzione degli indici di lateralizzazione (LI) del campione per il compito motorio (boxplot blu) e per il compito di osservazione di azioni (boxplot arancione).

### 3.5 Correlazione clinico-funzionale

Dalle analisi di regressione effettuate tra le attivazioni nelle principali aree del sistema specchio (PMv-IPL) durante il compito di esecuzione ed il punteggio alle scale di valutazione della Performance Effettiva e della Capacità (MUUL e AHA), sono emerse relazioni lineari positive tra il punteggio dei pazienti in entrambe le scale cliniche e le attivazioni in PMv ipsilesionale durante la condizione di esecuzione dell'atto di *Afferramento*. Nello specifico, la performance dei pazienti valutata dalla MUUL e dall'AHA tende a migliorare a fronte di un aumento dell'attivazione in PMv ipsilesionale durante l'esecuzione dell'atto di afferramento (Figura 3.14).

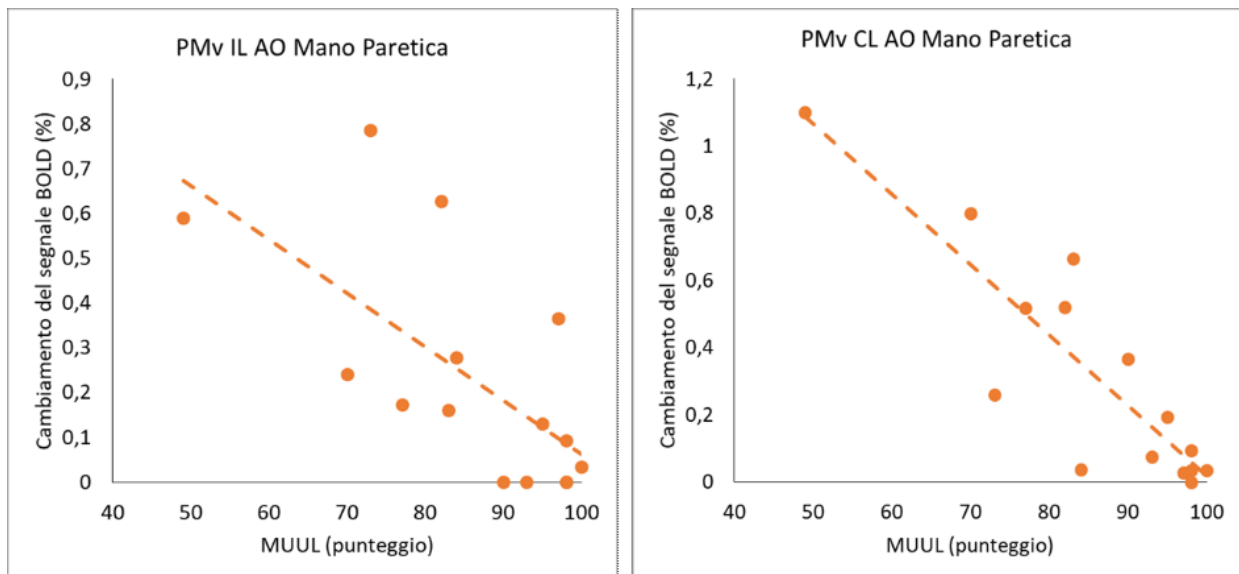


**Figura 3.14.** Relazioni lineari positive tra le attivazioni in PMv ipsilesionale durante la condizione di esecuzione dell'atto di *Afferramento* (cambiamento del segnale BOLD in percentuale tra la condizione *Afferramento* vs *Rest*) e punteggio ottenuto alla MUUL e all'AHA.

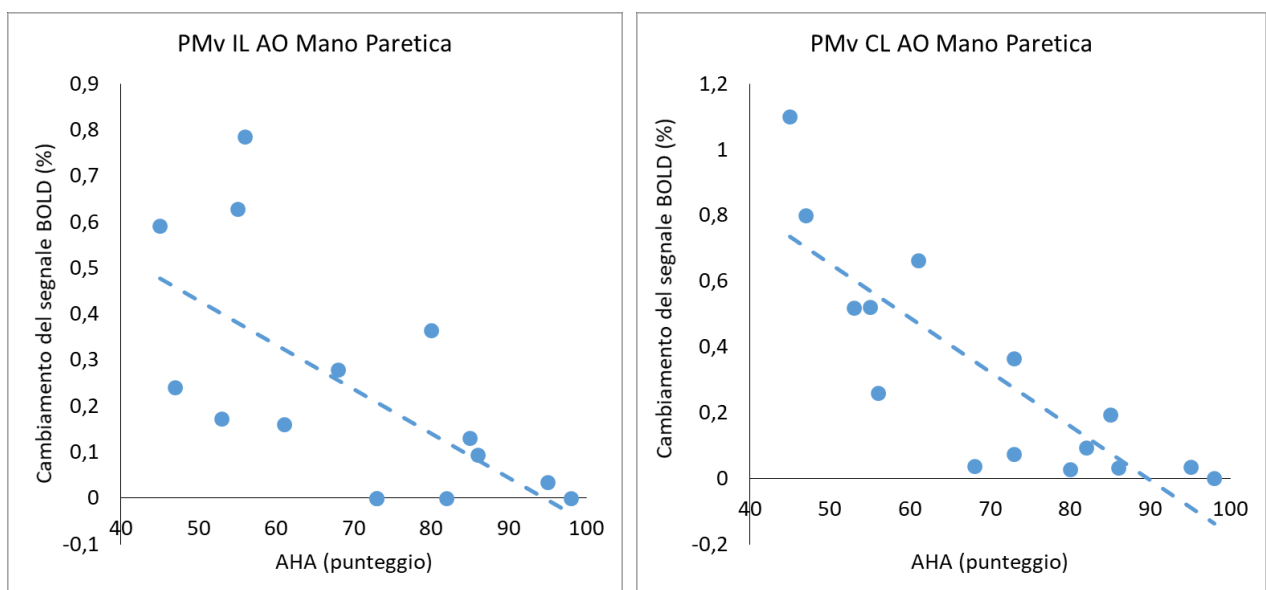
Al contrario, dalle analisi di regressione effettuate tra le attivazioni nelle principali aree del sistema specchio (PMv-IPL) durante il compito di osservazione e le scale di valutazione della Performance Effettiva e della Capacità (MUUL e AHA), sono emerse relazioni lineari negative tra il punteggio dei pazienti in entrambe le scale cliniche considerate e le attivazioni in PMv di ciascun emisfero durante la condizione *AO Mano paretica*. Nello specifico, la performance dei pazienti valutata dalla MUUL e dall'AHA tende a peggiorare a fronte di un aumento dell'attivazione in PMv di ciascun emisfero durante l'osservazione di azioni svolte da un modello patologico (Figura 3.15, Figura 3.16).

Le relazioni significative tra le attivazioni nelle condizioni sperimentali *AO Mano Paretica* ed *Afferramento* e la MUUL sono mostrate in Tabella 3.10. Le relazioni significative tra le attivazioni nelle condizioni sperimentali *AO Mano Paretica* ed *Afferramento* e l'AHA sono mostrate in Tabella 3.11.





**Figura 3.15.** Relazioni lineari negative tra le attivazioni in PMv ipsilesionale e contralesionale durante la condizione *AO Mano paretica* (cambiamento del segnale BOLD in % tra la condizione *AO Mano paretica* vs *Rest*) e punteggi ottenuti alla scala MUUL.



**Figura 3.16.** Relazioni lineari negative tra le attivazioni in PMv ipsilesionale e contralesionale durante la condizione *AO Mano paretica* (cambiamento del segnale BOLD in % tra la condizione *AO Mano paretica* vs *Rest*) e punteggi ottenuti alla scala AHA.



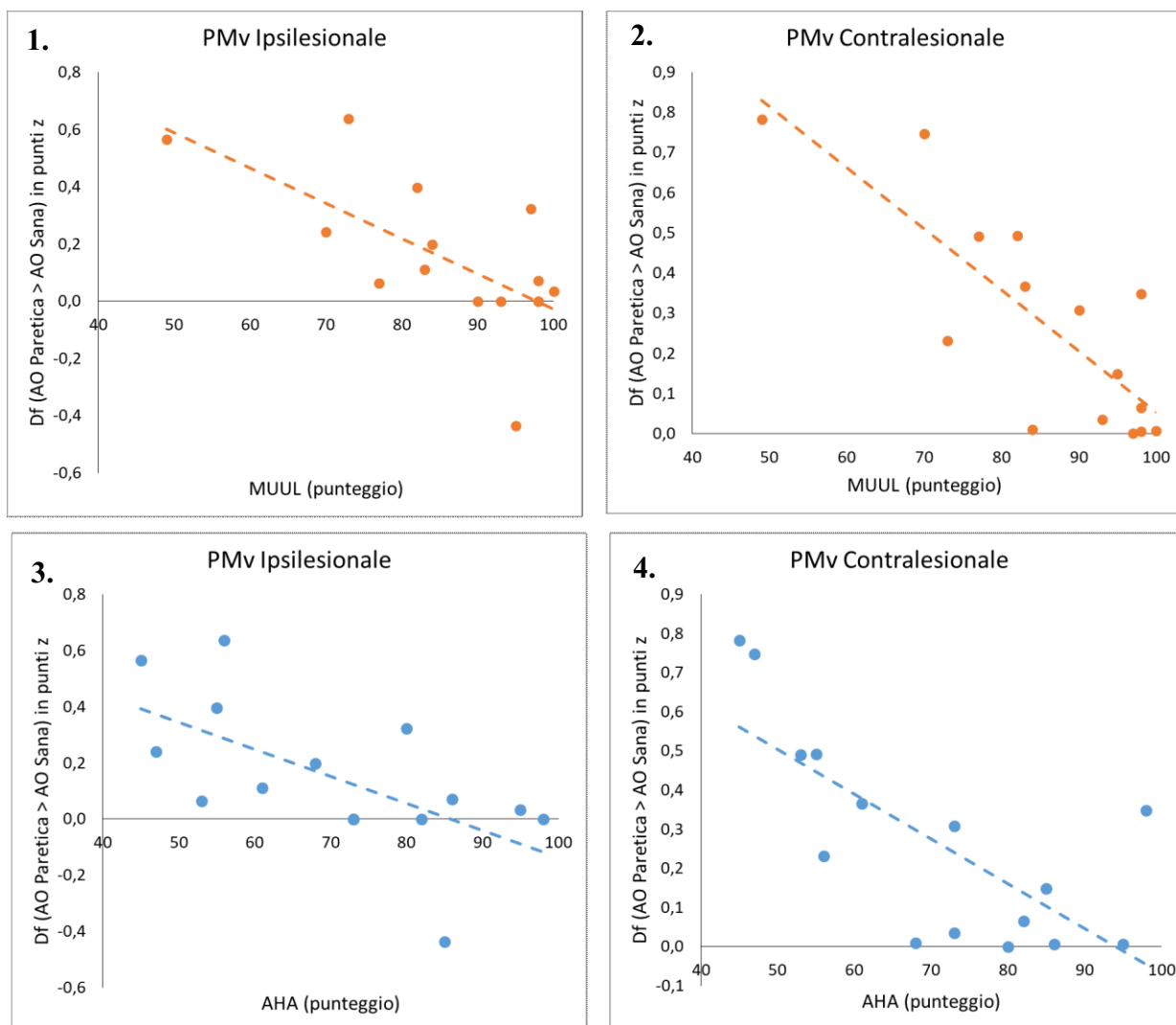
Cambiamento BOLD (%)		MUUL		
		Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
AO Mano paretica	<i>PMv IL</i>	<b>0.44</b>	<b>10.4</b>	<b>.00</b>
AO Mano paretica	<i>PMv CL</i>	<b>0.76</b>	<b>43.45</b>	<b>&lt; .0001</b>
Afferramento	<i>PMv IL</i>	<b>0.35</b>	<b>7.02</b>	<b>.02</b>

**Tabella 3.10.** Relazioni lineari significative tra le attivazioni cerebrali in PMv durante le condizioni *AO Mano paretica* ed *Afferramento* ed i punteggi ottenuti alla MUUL.

Cambiamento BOLD (%)		AHA		
		Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
AO Mano paretica	<i>PMv IL</i>	<b>0.41</b>	<b>9.30</b>	<b>.00</b>
AO Mano paretica	<i>PMv CL</i>	<b>0.69</b>	<b>29.24</b>	<b>.00</b>
Afferramento	<i>PMv IL</i>	<b>0.45</b>	<b>10.77</b>	<b>.00</b>

**Tabella 3.11.** Relazioni lineari significative tra le attivazioni cerebrali in PMv durante le condizioni *AO Mano paretica* ed *Afferramento* ed i punteggi ottenuti alla scala AHA.

Successivamente sono state calcolate, per ogni paziente, le differenze di attivazione in PMv ed IPL di ciascun emisfero tra la condizione *AO Mano paretica* e la condizione *AO Mano sana*. Le differenze grezze ottenute sono state normalizzate in punti z per ottenere un valore privo di influenze dovute alle diverse intensità di attivazione di ogni paziente. Dalle analisi di regressione svolte tra le differenze normalizzate e le scale di valutazione considerate, sono emerse delle relazioni lineari tra la differenza di attivazione in PMv di ciascun emisfero ed i punteggi nelle scale MUUL e AHA (Tabella 3.12, Tabella 3.13). Nello specifico, la performance dei pazienti nelle scale cliniche tende a peggiorare a fronte di una differenza maggiore tra le attivazioni in PMv ipsilesionale e contralesionale durante le due condizioni sperimentali relative al compito di osservazione (Figura 3.17).



**Figura 3.17.** 1. Relazione lineare tra la differenza di attivazione normalizzata (tra le condizioni *AO Mano paretica* e *AO Mano sana*) in PMv ipsilesionale ed i punteggi ottenuti alla MUUL. 2. Relazione lineare tra la differenza normalizzata (tra le condizioni *AO Mano paretica* e *AO Mano sana*) in PMv contralesionale ed i punteggi ottenuti alla MUUL. 3. Relazione lineare tra la differenza normalizzata (tra le condizioni *AO Mano paretica* e *AO Mano sana*) in PMv ipsilesionale ed i punteggi ottenuti all’AHA. 4. Relazione lineare tra la differenza normalizzata (tra le condizioni *AO Mano paretica* e *AO Mano sana*) in PMv ipsilesionale ed i punteggi ottenuti all’AHA.

Df (AO Paretica > AO Sana)	MUUL		
	Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
PMv IL	<b>0.47</b>	<b>11.94</b>	<b>.00</b>
PMv CL	<b>0.66</b>	<b>25.59</b>	<b>.00</b>

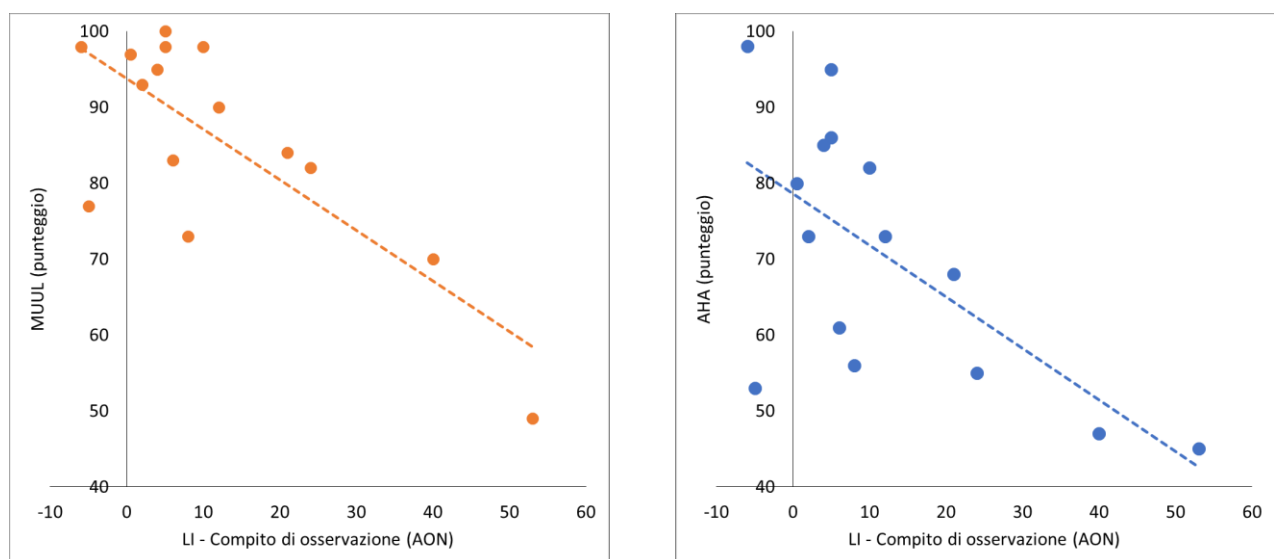
**Tabella 3.12.** Relazioni lineari significative tra la differenza (Df) di attivazione normalizzata (tra le condizioni *AO Mano paretica* e *AO Mano sana*) in PMv ipsilesionale e contralesionale ed il punteggio alla MUUL.

Df (AO Paretica > AO Sana)	AHA		
	Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
PMv IL	<b>0.41</b>	<b>9.16</b>	<b>.00</b>
PMv CL	<b>0.56</b>	<b>16.6</b>	<b>.00</b>

**Tabella 3.13.** Relazioni lineari significative tra la differenza (Df) di attivazione normalizzata (tra le condizioni *AO Mano paretica* e *AO Mano sana*) in PMv ipsilesionale e contralesionale ed il punteggio all’AHA.

Dalle analisi di regressione svolte tra gli indici di lateralizzazione (LI) calcolati separatamente per i due compiti sperimentali e le scale di valutazione MUUL e AHA, è stata riscontrata una relazione lineare tra la lateralizzazione dell’attivazione durante il compito di osservazione (nell’AON) e le due scale considerate. Nello specifico, i punteggi dei pazienti in entrambe le scale di valutazione migliorano a fronte di attivazioni più bilaterali dell’AON (Figura 3.18).

Riguardo al compito motorio non sono emerse relazioni lineari significative tra la lateralità dell’attivazione in M1/S1 ed il punteggio alle scale cliniche, anche se era presente una relazione lineare simile a quella descritta per l’AON, al limite della significatività statistica (vedi tabella 3.14 e Tabella 3.15).



**Figura 3.18.** Relazione lineare tra l’indice di lateralizzazione calcolato per il compito di osservazione (AON) ed i punteggi ottenuti alla MUUL e all’AHA.

Indice di lateralizzazione (LI)		MUUL		
		Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
ESECUZIONE	(M1/S1)	0.21	3.52	.083
OSSERVAZIONE	(AON)	<b>0.59</b>	<b>19.05</b>	<b>.00</b>

**Tabella 3.14.** Significatività tra gli indici di lateralizzazione calcolati nell'AON durante il compito di osservazione di azioni ed i punteggi ottenuti alla MUUL.

Indice di lateralizzazione (LI)		AHA		
		Multiple R <sup>2</sup>	F statistics	P
ESECUZIONE	(M1/S1)	0.23	4.03	.06
OSSERVAZIONE	(AON)	<b>0.42</b>	<b>9.49</b>	<b>.00</b>

**Tabella 3.15.** Significatività tra gli indici di lateralizzazione calcolati nell'AON durante il compito di osservazione di azioni ed i punteggi ottenuti all'AHA.

## CAPITOLO 4 - DISCUSSIONE

Lo studio discusso nel presente elaborato, volto ad analizzare le attivazioni cerebrali e l'entità delle lesioni in pazienti affetti da UCP in relazione all'esito funzionale dell'arto superiore paretico, ha generato una serie di risultati di particolare interesse. In primo luogo, per quanto riguarda l'analisi morfologica delle lesioni, sono stati utilizzati diversi metodi di indagine per stimare accuratamente l'estensione e la gravità del danno cerebrale di ogni paziente. Il metodo qualitativo di descrizione neuroradiologica delle lesioni è stato il primo metodo utilizzato, con il quale è stato possibile dimostrare che i danni cerebrali caratteristici del campione in esame corrispondevano a quelli tipicamente riscontrati in letteratura nei pazienti affetti da UCP. Al metodo qualitativo è stato affiancato un metodo semi-quantitativo (sq-MRI), progettato specificamente per individui con paralisi cerebrale, che ha consentito di individuare la localizzazione della lesione e di stimarne la gravità (Fiori et al., 2014). Con l'utilizzo di questi due metodi di valutazione morfologica sono emerse lesioni di entità ridotta nella maggioranza del campione. La presenza di lesioni circoscritte è verosimilmente dovuta ai criteri di inclusione del progetto clinico di riabilitazione, in cui era previsto il reclutamento di pazienti con un grado di compromissione funzionale della mano paretica da lieve a moderato (corrispondenti a mano semi-funzionale e mano sinergica secondo la classificazione KHC di Ferrari e Cioni, 2009), che verosimilmente potevano esser soggetti ad un miglioramento a seguito di una terapia di riabilitazione. Per approfondire l'entità e la localizzazione delle lesioni ed ottenere maggiori informazioni sulla natura dei danni circoscritti del campione, è stata necessaria l'integrazione di un metodo quantitativo (q-BTS) che ha permesso di stimare il volume di sostanza bianca (WM) e di sostanza grigia (GM) presente in determinate regioni di interesse. Con l'utilizzo di tutti e 3 i metodi di analisi morfologica è stato possibile rilevare le strutture interessate dal danno cerebrale dei pazienti presi in esame. La lesione principale era localizzata, in tutto il campione, nell'emisfero controlaterale al lato clinico dell'emiplegia (emisfero ipsilesionale) e soltanto 4 pazienti presentavano un danno bilaterale, con

una lesione minima nell'emisfero omolaterale al lato paretico e con un risparmio delle strutture sottocorticali dell'emisfero meno affetto. La lesione rilevata con maggiore frequenza nell'emisfero ipsilesionale era localizzata a livello della sostanza bianca periventricolare del lobo parietale, zona di passaggio delle fibre motorie dirette. Lesioni comuni sono state trovate a livello del nucleo caudato e del braccio posteriore della capsula interna, che contiene fibre cortico-talamiche e cortico-spinali che regolano la contrazione della muscolatura volontaria degli arti (e del resto del corpo). Un'altra struttura particolarmente coinvolta è stata il talamo ventrale laterale posteriore, che svolge un ruolo fondamentale sul controllo motorio e sulle proiezioni ascendenti di SI, che influenzano il controllo sensorimotorio. Inoltre è stato rilevato un diffuso coinvolgimento della parte posteriore del tronco e dello splenio del corpo calloso (CC), sezioni in cui si trova la più alta densità di grandi fibre che proiettano alla regione sensorimotoria. Altre lesioni comuni sono state rilevate a livello del tronco dell'encefalo e del tratto corticospinale (degenerazione Walleriana), che riveste un ruolo fondamentale per la trasmissione dei segnali motori.

Successivamente, tramite l'utilizzo di analisi statistiche, sono state rilevate le strutture maggiormente implicate nell'esito funzionale dell'arto superiore paretico nei pazienti presi in esame. Una prima relazione è stata riscontrata tra l'entità del danno alle strutture sottocorticali dell'emisfero ipsilesionale, valutato dal metodo sq-MRI, che sembra predire l'esito funzionale valutato da entrambe le scale cliniche considerate (MUUL e AHA). Questo risultato è stato confermato anche tramite l'utilizzo del metodo q-BTS, in cui un volume di GM maggiore nei gangli della base sembra predire un esito funzionale migliore in entrambe le scale cliniche.

Tramite l'utilizzo del metodo quantitativo (q-BTS) sono state in realtà rilevate numerose regioni di interesse (ROI) che erano in relazione all'esito funzionale dell'arto paretico valutato tramite la scala MUUL. Tali regioni sono: il volume di GM nel nucleo caudato e nel talamo ed il volume di WM nell'emisfero ipsilesionale, nel tronco dell'encefalo e nel tratto corticospinale. Un volume maggiore di GM/WM in queste ROI sembra predire un miglior esito funzionale valutato dalla scala

MUUL. In queste ultime relazioni sono emerse delle differenze tra le due scale cliniche considerate, in quanto le stesse ROI non erano in relazione con i punteggi ottenuti all'AHA. Risulta quindi necessario specificare che le due scale cliniche considerate misurano domini differenti. L'AHA è una scala di valutazione basata sulle capacità bimanuali dei pazienti, che valuta il grado di assistenza dell'arto paretico durante la manipolazione di oggetti nella vita quotidiana (Performance Effettiva) e che potrebbe quindi dipendere in misura maggiore dai circuiti premotori e parietali. Diversamente, la MUUL è una scala utilizzata per valutare le funzioni principali dell'arto superiore paretico e che, esaminando principalmente il livello di compromissione motoria dei pazienti, potrebbe dipendere in misura maggiore dall'integrità dell'area motoria primaria controlaterale al lato clinico dell'emiplegia e dalla tipologia di riorganizzazione motoria. L'analisi morfologica ha indicato, in linea con gli studi precedenti, che le regioni sottocorticali svolgono un ruolo chiave nella compromissione funzionale di questi pazienti. In particolare, in accordo con lo studio di Holmefur et al. (2013) e di Simon-Martinez et al. (2018), anche nel nostro campione è stato riscontrato che il più alto potere predittivo della funzione dell'arto paretico è dato dalla presenza di una lesione concomitante ai gangli della base, al talamo ed al tratto corticospinale. In accordo con i vari studi, anche nel nostro campione è stata rilevata una relazione significativa fra l'estensione della lesione localizzata a livello della sostanza bianca periventricolare e la gravità della compromissione funzionale (p.es. Staudt et al., 2000; Holmstrom et al. 2010, Feys et al., 2010; Holmefur et al., 2013). In accordo con i risultati emersi nello studio di Feys et al. (2010), anche nel nostro campione non è stata rilevata una relazione tra l'entità della lesione della sostanza grigia corticale e l'esito funzionale dell'arto paretico. Inoltre, a differenza dei risultati emersi nello studio di Fiori et al. (2015), l'estensione globale della lesione cerebrale (punteggio globale in sq-MRI) nei pazienti non è risultata significativamente correlata con la gravità della compromissione motoria dei pazienti, valutata tramite le scale cliniche. Infine, nonostante sia stata rilevata con grande frequenza una lesione a livello del corpo e dello splenio del corpo calloso, non è emersa alcuna relazione tra l'entità del danno in questa struttura e l'esito funzionale valutato dalle scale

cliniche. Ciò sembra in accordo con lo studio di Mailloux et al. (2018), in cui è stato rilevato un impatto negativo della ridotta connettività strutturale del CC sulla funzione motoria dell'arto paretico superiore nei pazienti UCP, quando il danno cerebrale era bilaterale. Ricordiamo infatti che nel nostro studio erano presenti soltanto 4/16 pazienti con danno bilaterale, caratterizzati da una lesione minima nell'emisfero omolaterale al lato paretico. Un'altra possibile interpretazione riguarda l'assenza di riorganizzazione motoria contralesionale nel nostro campione (ad eccezione del *paziente 08* che è stato escluso dalle analisi statistiche), in quanto una ridotta connettività strutturale a seguito del danno al CC potrebbe provocare un esito funzionale peggiore quando la corteccia motoria primaria omolaterale al lato clinico dell'emiplegia controlla entrambi gli emilati del corpo. Inoltre non sono emerse relazioni tra il timing ed il tipo di lesione (valutato secondo la classificazione di Cioni et al., 1999 e l'età gestazionale) e l'esito funzionale dell'arto paretico, probabilmente a causa dell'entità delle lesioni dei pazienti presi in esame.

In conclusione, sembra che l'esito funzionale dell'arto superiore paretico dei pazienti con UCP sia in relazione ad una serie di fattori che riguardano l'entità della lesione, tra cui il sito e la lateralità (unilaterale/bilaterale). Ciò implica un diverso profilo funzionale di compromissione in ogni paziente, con una relazione struttura-funzione complessa ed eterogenea. Un altro punto da considerare è quello riguardante i diversi meccanismi di plasticità cerebrale di riorganizzazione motoria che, potenzialmente, possono influenzare il recupero del sistema motorio in funzione della lesione. Sono necessari ulteriori studi per approfondire la relazione tra le strutture interessate dalla lesione e la valutazione della compromissione funzionale dell'arto paretico superiore in pazienti affetti da UCP.

Per quanto riguarda l'analisi dei dati fMRI durante il compito di esecuzione di azioni, è stato rilevato nel campione un pattern di attivazioni coerenti a quelli tipicamente osservati in popolazioni sane durante l'esecuzione dell'atto di afferramento e, in linea con quanto riscontrato in studi precedenti, anche durante l'esecuzione del movimento semplice (Sgandurra et al., 2018).



Infatti, è stata rilevata la presenza di una riorganizzazione ipsilesionale del sistema sensorimotorio (S1/M1) nella maggioranza del campione, probabilmente dovuta all'entità del danno nei pazienti presi in esame. Soltanto il *paziente 08*, caratterizzato da un danno emisferico esteso dovuto ad idrocefalo normoteso, ha presentato una riorganizzazione motoria controlesionale, in linea con studi precedenti (Guzzetta et al., 2007; Eyre, 2003). La riorganizzazione ipsilesionale dell'area motoria primaria dei pazienti era più evidente durante l'esecuzione del movimento semplice rispetto all'esecuzione dell'afferramento, in quanto nel secondo caso erano presenti attivazioni estese nelle aree normalmente implicate nella codifica di azioni finalizzate. Le evidenze riscontrate in studi precedenti sembrano indicare che la riorganizzazione ipsilesionale sia associata ad esiti funzionali migliori rispetto alla riorganizzazione contralesionale (Holmström et al., 2010). Tuttavia, anche se nello studio era presente soltanto un paziente con riorganizzazione motoria contralesionale (*paziente 08*), è opportuno far presente che il suo esito funzionale non era significativamente inferiore rispetto all'esito dei pazienti con riorganizzazione ipsilesionale (punteggio di 65 all'AHA e di 86 alla MUUL).

Per quanto riguarda invece le aree parietali e premotorie, sono state rilevate attivazioni più intense e bilaterali nelle regioni coinvolte nell'esecuzione del movimento volontario (IPL, PMv, PMd) durante il compito di esecuzione dell'atto di *Afferramento* rispetto al compito di esecuzione del *Movimento semplice*. Alla luce della corrispondenza fra le aree attive durante atti manuali nei pazienti affetti da UCP esaminati nel presente studio e le aree tradizionalmente descritte in popolazioni sane, è possibile concludere che le componenti primarie e di più alto livello del sistema motorio, a seguito di danni cerebrali circoscritti, sono caratterizzate da un notevole livello di plasticità in grado di ripristinare nel corso dello sviluppo il pattern di attivazioni cerebrali tipicamente coinvolto nell'esecuzione di atti motori di afferramento e di movimenti semplici.

Durante il compito di osservazione di azioni è stato rilevato un pattern di attivazioni bilaterali, in aree tipicamente afferenti al sistema specchio parieto-premotorio ventrale e dorsale, simile a quello

riscontrato in bambini e adolescenti sani (Biagi et al., 2016). Inoltre, i risultati del presente studio confermano la presenza di una maggiore attivazione del sistema specchio dei pazienti con UCP durante l'osservazione di azioni svolte da un modello patologico rispetto ad azioni svolte da un modello sano, in accordo con i risultati emersi nello studio di Errante e collaboratori (2019). Questo differente pattern è dovuto verosimilmente alla corrispondenza tra la descrizione visiva delle azioni svolte dal modello patologico ed il repertorio motorio dei pazienti presi in esame, avvalorando l'ipotesi alla base dello studio di una modulazione dell'attività del sistema specchio in base all'esperienza motoria dell'osservatore, come ampiamente descritto anche in popolazioni di adulti sani (Calvo-Merino et al., 2005 e 2006; Cross et al., 2006). Nello specifico, in base all'ipotesi del matching diretto, i dati confermano che l'osservazione di azioni svolte da un modello patologico determina una maggiore risonanza con le rappresentazioni motorie corrispondenti agli schemi d'azione del bambino emiplegico, generando una maggiore attivazione delle aree normalmente coinvolte nell'esecuzione delle stesse azioni. Infatti, tramite l'analisi di congiunzione è stato possibile rilevare che le aree principali del sistema specchio dei pazienti presi in esame erano significativamente attive durante le condizioni sperimentali di *Afferramento* e di *AO Mano paretica*, con una forte attivazione del lobulo parietale inferiore e di PMv, sia ipsilesionale che contralesionale. Questa stessa evidenza non è stata riscontrata nella analisi di congiunzione tra le condizioni di *Afferramento* e di *AO Mano sana*.

Da un punto di vista traslazionale, l'ulteriore conferma della presenza di attivazioni del sistema specchio parieto-premotorio in pazienti affetti da UCP, simili a quelle emerse in bambini e adolescenti sani, supporta l'impiego della terapia osservazionale nella riabilitazione motoria del paziente emiplegico. Inoltre, la riconferma della modulazione dell'attività del sistema specchio in funzione del modello osservato si traduce nella possibilità che protocolli terapeutici personalizzati sulla base del repertorio motorio del singolo paziente (AOT basata su un modello patologico migliorativo) generino degli effetti maggiori in termini di recupero funzionale. E' essenziale ricordare che in questo elaborato sono stati presentati i risultati preliminari del progetto clinico di

riabilitazione, in cui verrà successivamente approfondita l'influenza del modello osservato nell'AOT.

Per quanto riguarda l'indice di lateralizzazione (LI) sono emersi risultati differenti per i due compiti sperimentali. Nel compito motorio la maggior parte dei pazienti ha mostrato una riorganizzazione ipsilesionale pronunciata della regione sensorimotoria (M1/S1), a conferma di quanto emerso nella valutazione delle attivazioni, e soltanto un paziente ha mostrato una riorganizzazione contralesionale (*paziente 08*). Al contrario, nel compito di osservazione, il pattern di attivazione risulta maggiormente bilaterale nell'AON, come evidenziato dalla presenza di LI mediamente inferiori alla soglia di  $(\pm) 0.20$ . In entrambi i compiti sono stati quindi rilevati pattern di attivazione che si avvicinano molto a quelli presenti in soggetti sani durante l'esecuzione e l'osservazione di azioni e questo può dipendere ancora una volta dai livelli di disabilità inclusi nello studio (lieve o moderata). A conferma di quest'ipotesi, nei pazienti con mano semi-funzionale sono state riscontrate attivazioni nell'AON più bilaterali rispetto ai pazienti con mano sinergica.

In merito alla correlazione tra scale cliniche e dati fMRI, è emerso che un'attivazione più intensa in PMv ipsilesionale durante l'esecuzione dell'afferramento è associata ad un miglior esito funzionale dell'arto superiore paretico. Si può quindi ipotizzare che la lesione di entità ridotta, presente nella maggioranza del campione, ha portato ad una riorganizzazione ipsilesionale dell'area motoria primaria e ad una corrispondente maggior attivazione premotoria nell'emisfero ipsilesionale durante l'esecuzione dell'afferramento.

Durante il compito di osservazione del modello paretico è emerso che l'attivazione cerebrale era correlata negativamente con l'esito funzionale, valutato da entrambe le scale cliniche, a fronte di attivazioni più intense in PMv di ciascun emisfero. Questo è dovuto probabilmente al fatto che il tipo di risonanza con il modello patologico osservato riflette il repertorio motorio specifico dei pazienti. Quest'evidenza sembra trovare conferma anche nella relazione riscontrata tra la

performance dei pazienti valutata dalle scale cliniche e la differenza di attivazione in PMv di ciascun emisfero durante l'osservazione del modello paretico rispetto all'osservazione del modello sano. Nei pazienti con esito funzionale migliore (con mano semi-funzionale) è stato infatti riscontrato che, pur essendo presente un'attivazione maggiore durante l'osservazione di azioni svolte dal modello paretico, non esiste una differenza eccessiva rispetto all'attivazione presente durante l'osservazione di azioni svolte del modello sano. Nei pazienti con esito funzionale peggiore (con mano sinergica), invece, era presente una differenza maggiore tra le attivazioni riscontrate durante *l'AO Mano paretica* rispetto alle attivazioni presenti durante *l'AO Mano sana*. Un'ipotesi possibile è che le attivazioni dei pazienti più abili del campione (con mano semi-funzionale), avvicinandosi maggiormente al modello sano, potrebbero riflettere una decodifica focalizzata sul goal dell'azione, mostrando una differenza minore nell'attivazione in PMv di ciascun emisfero durante l'osservazione dei due modelli. Al contrario, le attivazioni dei pazienti meno abili, corrispondenti al livello sinergico secondo la KHC, potrebbero riflettere una decodifica più focalizzata sulla cinematica delle azioni. Quest'ultima ipotesi potrebbe suggerire, nei pazienti sinergici, la presenza di rappresentazioni motorie corticali che trovano un riscontro nella descrizione visiva del modello paretico in misura maggiore rispetto alla descrizione visiva del modello sano. Questo dato suggerirebbe un'ulteriore individualizzazione dell'AOT, in cui i pazienti più abili potrebbero esser soggetti ad un miglioramento funzionale dell'arto paretico se sottoposti ad una terapia osservativa basata sul modello sano ed i pazienti meno abili potrebbero esser soggetti ad esiti superiori, in termini di recupero funzionale, se sottoposti ad una terapia osservativa basata su un modello patologico caratterizzato da un livello di compromissione simile.

In conclusione, sembra che l'esito funzionale dell'arto superiore paretico dei pazienti con UCP sia in relazione ad una serie di fattori che riguardano sia aspetti morfologici, tra cui l'entità della lesione a livello delle strutture sottocorticali e della sostanza bianca dell'emisfero ipsilesionale, che aspetti funzionali, tra cui la presenza di attivazioni cerebrali durante compiti di esecuzione ed osservazione di azioni simili a quelle riscontrate in bambini e adolescenti sani. Inoltre,

l'approfondimento sul sistema motorio e sul sistema specchio in pazienti affetti da UCP ha generato interessanti spunti per ulteriori individualizzazioni dell'AOT nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con emiplegia.

## BIBLIOGRAFIA

- Agnew, Z. K., Bhakoo, K. K., & Puri, B. K. (2007). The human mirror system: a motor resonance theory of mind-reading. *Brain research reviews*, 54(2), 286-293.
- Arner, M., Eliasson, A. C., Nicklasson, S., Sommerstein, K., & Hägglund, G. (2008). Hand function in cerebral palsy. Report of 367 children in a population-based longitudinal health care program. *The Journal of hand surgery*, 33(8), 1337-1347.
- Bax, M., Goldstein, M., Rosenbaum, P., Leviton, A., Paneth, N., Dan, B., ... & Damiano, D. (2005). Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Developmental medicine and child neurology*, 47(8), 571-576.
- Bax, M., Tydeman, C., & Flodmark, O. (2006). Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *Jama*, 296(13), 1602-1608.
- Biagi, L., Cioni, G., Fogassi, L., Guzzetta, A., Sgandurra, G., & Tosetti, M. (2016). Action observation network in childhood: a comparative fMRI study with adults. *Developmental Science*, 19(6), 1075-1086.
- Bialik, G. M., & Givon, U. (2009). Cerebral palsy: classification and etiology. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 43(2), 77-80.
- Blair, E., & Watson, L. (2006, April). Epidemiology of cerebral palsy. In *Seminars in fetal and neonatal medicine* (Vol. 11, No. 2, pp. 117-125). WB Saunders.
- Bleyenheuft, Y., Gordon, A. M., Rameckers, E., Thonnard, J. L., & Arnould, C. (2017). Measuring changes of manual ability with ABILHAND-Kids following intensive training for children with unilateral cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(5), 505-511.

- Bourke-Taylor, H. (2003). Melbourne assessment of unilateral upper limb function: construct validity and correlation with the pediatric evaluation of disability inventory. *Developmental medicine and child neurology*, 45(2), 92-96.
- Bouza, H., Rutherford, M., Acolet, D., Pennock, J. M., & Dubowitz, L. M. (1994). Evolution of early hemiplegic signs in full-term infants with unilateral brain lesions in the neonatal period: a prospective study. *Neuropediatrics*, 25(04), 201-207.
- Brown, J. K., Van Rensburg, F., Lakie, G. W. M., & Wrigh, G. W. (1987). A neurological study of hand function of hemiplegic children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 29(3), 287-304.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., & Fadiga, L. (2001). I. Fogassi, V. Gallese, RJ Seitz, K. Ziles, G. Rizzolatti H.-J. Freund," SHORT COMMUNICATION: Action Observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study". *European Journal of Neuroscience*, 13, 400-404.
- Calvo-Merino, B, Glaser, D. E., Grèzes, J., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: An fMRI study with expert dancers. *Cerebral Cortex*, 15(8), 1243–1249.
- Calvo-Merino, Beatriz, Grèzes, J., Glaser, D. E., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2006). Seeing or Doing? Influence of Visual and Motor Familiarity in Action Observation. *Current Biology*, 16(19), 1905– 1910.
- Cans C. (2000). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 42 (12): 816–824.
- Chien, C. W., Rodger, S., Copley, J., & Skorka, K. (2014). Comparative content review of Children's participation measures using the international classification of functioning,

- disability and health—children and youth. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(1), 141-152.
- Cioni, G., Bartalena, L., Biagioni, E., Boldrini, A., & Canapicchi, R. (1992). Neuroimaging and functional outcome of neonatal leukomalacia. *Behavioural brain research*, 49(1), 7-19.
- Cioni, G., Sales, B., Paolicelli, P. B., Petacchi, E., Scusa, M. F., & Canapicchi, R. (1999). MRI and clinical characteristics of children with hemiplegic cerebral palsy. *Neuropediatrics*, 30(05), 249-255.
- Cooper, J., Majnemer, A., Rosenblatt, B., & Birnbaum, R. (1995). The determination of sensory deficits in children with hemiplegic cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, 10(4), 300-309.
- Cross, E. S., Hamilton, A. F. d. C., & Grafton, S. T. (2006). Building a motor simulation de novo: Observation of dance by dancers. *NeuroImage*, 31(3), 1257–1267.
- Eliasson, A. C., Krumlinde-Sundholm, L., Rösblad, B., Beckung, E., Arner, M., Öhrvall, A. M., & Rosenbaum, P. (2006). The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental medicine and child neurology*, 48(7), 549-554.
- Errante, A., Di Cesare, G., Pinaridi, C., Fasano, F., Sghedoni, S., Costi, S., ... & Fogassi, L. (2019). Mirror neuron system activation in children with unilateral cerebral palsy during observation of actions performed by a pathological model. *Neurorehabilitation and neural repair*, 33(6), 419-431.
- Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., McNamara, A., Binkofski, F., & Buccino, G. (2007). Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage*, 36, T164-T173.



- Eunson, P. (2012). Aetiology and epidemiology of cerebral palsy. *Paediatrics and Child Health*, 22(9), 361-366.
- Eyre, J. A. (2003). Development and plasticity of the corticospinal system in man. *Neural plasticity*, 10(1-2), 93-106.
- Eyre, J. A., Taylor, J. P., Villagra, F., Smith, M., & Miller, S. (2001). Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*, 57(9), 1543-1554.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., & Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *Journal of neurophysiology*, 73(6), 2608-2611.
- Fedrizzi E. (2004). *I disordini dello sviluppo motorio. Fisiopatologia, valutazione diagnostica, quadri clinici, riabilitazione*. Piccin-Nuova Libreria.
- Ferrari A., Cioni G. (2005). Le forme spastiche della paralisi cerebrale infantile: Guida all'esplorazione delle funzioni adattive. *Italy: Springer*.
- Feys, H., Eyssen, M., Jaspers, E., Klingels, K., Desloovere, K., Molenaers, G., & De Cock, P. (2010). Relation between neuroradiological findings and upper limb function in hemiplegic cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(2), 169-177.
- Fiori, S., Cioni, G., Klingels, K., Ortibus, E., Van Gestel, L., Rose, S., ... & Guzzetta, A. (2014). Reliability of a novel, semi-quantitative scale for classification of structural brain magnetic resonance imaging in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(9), 839-845.
- Fiori, S., Guzzetta, A., Pannek, K., Ware, R. S., Rossi, G., Klingels, K., ... & Boyd, R. N. (2015). Validity of semi-quantitative scale for brain MRI in unilateral cerebral palsy due to periventricular white matter lesions: relationship with hand sensorimotor function and structural connectivity. *NeuroImage: Clinical*, 8, 104-109.

- Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., & Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science*, *308*(5722), 662-667.
- Friston, K. J., Penny, W. D., & Glaser, D. E. (2005). Conjunction revisited. *Neuroimage*, *25*(3), 661-667.
- Gaberova, K., Pacheva, I., & Ivanov, I. (2018). Task-related fMRI in hemiplegic cerebral palsy—a systematic review. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *24*(4), 839-850.
- Gallese, V., & Guerra, M. (2015). *Lo schermo empatico: cinema e neuroscienze*. Raffaello Cortina Editore.
- Goodman R. (1998). The longitudinal stability of psychiatric problems in children with hemiplegia. *J Child Psychol Psychiatry*, *39*(3):347-54.
- Guzzetta, A., Bonanni, P., Biagi, L., Tosetti, M., Montanaro, D., Guerrini, R., & Cioni, G. (2007). Reorganisation of the somatosensory system after early brain damage. *Clinical Neurophysiology*, *118*(5), 1110–1121.
- Guzzetta, A., Fazzi, B., Mercuri, E., Bertuccelli, B., Canapicchi, R., Van Hof-van Duin, J., & Cioni, G. (2001). Visual function in children with hemiplegia in the first years of life. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *43*(5), 321-329.
- Holmefur, M., Kits, A., Bergström, J., Krumlinde-Sundholm, L., Flodmark, O., Forsberg, H., & Eliasson, A. C. (2013). Neuroradiology can predict the development of hand function in children with unilateral cerebral palsy. *Neurorehabilitation and neural repair*, *27*(1), 72-78.
- Holmström, L., Vollmer, B., Tedroff, K., Islam, M., Persson, J. K. E., Kits, A., ... Eliasson, A. C. (2010). Hand function in relation to brain lesions and corticomotor-projection pattern in children with unilateral cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *52*(2), 145–152.

- House, J. H., Gwathmey, F. W., & Fidler, M. O. (1981). A dynamic approach to the thumb-in palm deformity in cerebral palsy. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 63(2), 216-225.
- Himmelman, K., Hagberg, G., Beckung, E., Hagberg, B., & Uvebrant, P. (2005). The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995–1998. *Acta paediatrica*, 94(3), 287-294.
- Jeevanantham, D., Dyszuk, E., & Bartlett, D. (2015). The manual ability classification system: a scoping review. *Pediatric Physical Therapy*, 27(3), 236-241.
- Kandel, E. R., Schwartz, J., Jessel, T., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2014). *Principi di Neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana.
- Khaw, C. W. H., Tidemann, A. J., & Stern, L. M. (1994). Study of hemiplegic cerebral palsy with a review of the literature. *Journal of paediatrics and child health*, 30(3), 224-229.
- Klingels, K., De Cock, P., Desloovere, K., Huenaerts, C., Molenaers, G., Van Nuland, I., ... & Feys, H. (2008). Comparison of the Melbourne assessment of unilateral upper limb function and the quality of upper extremity skills test in hemiplegic CP. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(12), 904-909.
- Krumlinde-Sundholm, L., & Eliasson, A. C. (2003). Development of the Assisting Hand Assessment: a Rasch-built measure intended for children with unilateral upper limb impairments. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, 10(1), 16-26.
- Krumlinde-Sundholm, L., Holmefur, M., Kottorp, A., & Eliasson, A. C. (2007). The Assisting Hand Assessment: current evidence of validity, reliability, and responsiveness to change. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(4), 259-264.

- Lemmens, R. J., Timmermans, A. A., Janssen-Potten, Y. J., Smeets, R. J., & Seelen, H. A. (2012). Valid and reliable instruments for arm-hand assessment at ICF activity level in persons with hemiplegia: a systematic review. *BMC neurology*, *12*(1), 1-17.
- Mailleux, L., Simon-Martinez, C., Klingels, K., Jaspers, E., Desloovere, K., Demaerel, P., ... & Feys, H. (2017). Structural brain damage and upper limb kinematics in children with unilateral cerebral palsy. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 607.
- Mailleux, L., Simon Martinez, C., Radwan, A. M. M. M., Klingels, K., Ortibus, E., Sunaert, S., & Feys, H. (2018). Structural connectivity of the corpus callosum is more important for upper limb motor function in children with unilateral cerebral palsy in case both hemispheres are damaged. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *60*(2), 17-17.
- Mercuri, E., Spanò, M., Bruccini, G., Frisone, M. F., Trombetta, J. C., Blandino, A., ... & Guzzetta, F. (1996). Visual outcome in children with congenital hemiplegia: correlation with MRI findings. *Neuropediatrics*, *27*(04), 184-188.
- Molenberghs, P., Cunnington, R., & Mattingley, J. B. (2012). Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 341-349.
- Monticone, M., & Giovanazzi, E. (2007). Scale di valutazione, ICF e Medicina Riabilitativa: Correlazioni in ambito di livedo di partecipazione sociale, abilità lavorativa e stato di salute. L'esempio della lombalgia tronica. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, *29*(2), 186-195.
- Morris, C., Kurinczuk, J. J., Fitzpatrick, R., & Rosenbaum, P. L. (2006). Reliability of the manual ability classification system for children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, *48*(12), 950-953.

- Odding, E., Roebroek, M. E., & Stam, H. J. (2006). The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disability and rehabilitation*, 28(4), 183-191.
- Oskoui, M., & Shevell, M. I. (2005). Profile of pediatric hemiparesis. *Journal of child neurology*, 20(6), 471-476.
- Panteliadis, C., Jacobi, G., Covanis, A., Tzitziridou, M., Kotzaeridou, U., Arsos, G., & Kardaras, P. (2003). Epilepsy in children with congenital hemiplegia: correlation between clinical, EEG and neuroimaging findings. *Epileptic disorders*, 4(4), 251-5.
- Pavone, L., & Ruggieri, M. (2015). *Neurologia pediatrica*. Elsevier Italia.
- Plint, A. C., Gaboury, I., Owen, J., & Young, N. L. (2003). Activities scale for kids: an analysis of normals. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 23(6), 788-790.
- Randall, M., Carlin, J. B., Chondros, P., & Reddihough, D. (2001). Reliability of the Melbourne assessment of unilateral upper limb function. *Developmental medicine and child neurology*, 43(11), 761-767.
- Reid, L. B., Rose, S. E., & Boyd, R. N. (2015). Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nature Reviews Neurology*, 11(7), 390-400.
- Riva, D., & Cazzaniga, L. (1986). Late effects of unilateral brain lesions sustained before and after age one. *Neuropsychologia*, 24(3), 423-428.
- Rizzolatti, G. (2005). The mirror neuron system and its function in humans. *Anatomy and embryology*, 210(5), 419-421.
- Rizzolatti, G., & Fogassi, L. (2014). The mirror mechanism: recent findings and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1644), 20130420.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature reviews neuroscience*, 2(9), 661-670.

- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2006). *So quel che fai: il cervello che agisce e i neuroni specchio*. Milano: R. Cortina.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nature reviews neuroscience*, 11(4), 264-274.
- Sandrini G., Dattola R. (2012). *Compendio di Neuroriabilitazione. Dai quadri clinici alla presa in carico della disabilità – Adulto ed età evolutiva*. Verduci Editore.
- Sgandurra, G., Biagi, L., Fogassi, L., Sicola, E., Ferrari, A., Guzzetta, A., ... Cioni, G. (2018). Reorganization of the Action Observation Network and Sensory-Motor System in Children with Unilateral Cerebral Palsy: An fMRI Study. *Neural Plasticity*, 2018.
- Simon-Martinez, C., Mailleux, L., Ortibus, E., Fehrenbach, A., Sgandurra, G., Cioni, G., ... & Klingels, K. (2018). Combining constraint-induced movement therapy and action-observation training in children with unilateral cerebral palsy: a randomized controlled trial. *BMC pediatrics*, 18(1), 1-13.
- Simon-Martinez, C., Jaspers, E., Mailleux, L., Ortibus, E., Klingels, K., Wenderoth, N., & Feys, H. (2018). Corticospinal tract wiring and brain lesion characteristics in unilateral cerebral palsy: determinants of upper limb motor and sensory function. *Neural plasticity*, 2018.
- Staudt, M., Niemann, G., Grodd, W., & Krägeloh-Mann, I. (2000). The pyramidal tract in congenital hemiparesis: relationship between morphology and function in periventricular lesions. *Neuropediatrics*, 31(5), 257–264.
- Verzelloni J., Errante A., Beccani L., Filippi M., Bressi B., Cavuto S., Ziccarelli S., Bozzetti F., Costi S., Pineschi E., Fogassi L., Ferrari A. (2021). Can a pathological model improve the abilities of the paretic hand in hemiplegic children? The PAM-AOT study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ open*, 11(12), e053910.

Volpe, J. J. (2001). Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric research*, 50(5), 553-562.

Young, N. L., Williams, J. I., Yoshida, K. K., & Wright, J. G. (2000). Measurement properties of the activities scale for kids. *Journal of clinical epidemiology*, 53(2), 125-137.