



# UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

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

**ATTIVAZIONE FUNZIONALE DEL SISTEMA SPECCHIO IN  
BAMBINI CON PARALISI CEREBRALE UNILATERALE E  
DIVERSI PATTERN CINEMATICI DI MANIPOLAZIONE  
DURANTE UN COMPITO DI OSSERVAZIONE ED  
ESECUZIONE DI AZIONI.**

**Relatore:**

*Chiar.mo Prof. LEONARDO FOGASSI*

**Controrelatore:**

*Chiar.mo Dott. ANTONINO ERRANTE*

**Laureanda:  
ALICE GIORGI**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

# INDICE

<b>ABSTRACT</b>	1
<b>1 INTRODUZIONE</b>	
1.1 Sistema mirror nell'adulto e nel bambino.....	3
1.2 Action Observation Therapy.....	13
1.3 Introduzione alle paralisi cerebrali infantili PCI.....	15
1.3.1. Paralisi Cerebrali Infantili di tipo Emiplegico.....	18
1.4. Studi sulla riorganizzazione funzionale in pazienti PCI emiplegici e interventi fisioterapeutici.....	22
1.5. Descrizione delle scale di valutazione maggiormente utilizzate.....	33
1.6. Descrizione della scala di classificazione cinematica del pattern di manipolazione.....	43
1.7. Aspetti neuropsicologici correlati.....	45
Obiettivi dello studio	48
<b>2. MATERIALI E METODI</b>	
2.3. Partecipanti: criteri di inclusione ed esclusione.....	49
2.4. Design dell'esperimento.....	49
2.5. Metodologie di valutazione.....	54
2.6. Acquisizione e analisi immagini fMRI.....	56
2.7. Calcolo indice di lateralizzazione.....	58
2.8. Analisi statistica.....	59
<b>3. RISULTATI</b>	
3.3. Caratteristiche dei partecipanti.....	60
3.4. Scale di valutazione.....	72
3.5. Attivazioni funzionali durante il task fMRI nei pazienti con mano sinergica e mano semifunzionale.....	73
3.6. Correlazione tra attivazione nei voxel delle ROI e scale.....	80
3.7. Differenze nell'indice di lateralizzazione.....	96
3.8. Indice di lateralizzazione e scale.....	99

<b>4. DISCUSSIONE</b>	111
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	116
<b>SITOGRAFIA</b>	124
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	125

## ABSTRACT

La comprensione del funzionamento del sistema specchio ha giocato un ruolo essenziale nello spiegare il meccanismo che sottende la comprensione dei gesti e delle intenzioni altrui nell'essere umano, e nella progettazione di alcune terapie di riabilitazione, come l'Action Observation Therapy, AOT. Quest'ultima sfrutta le proprietà del sistema specchio per la riabilitazione di pazienti con diversi disordini motori, acquisiti e congeniti, lavorando sull'evidenza che l'osservazione di un modello risonante con il proprio repertorio motorio sia un metodo efficace per il recupero dei deficit motori presenti in varie patologie, nell'adulto e nel bambino. Tra i disturbi motori derivati da uno sviluppo atipico del sistema nervoso, avvenuto in fase intrauterina o nei primi tre anni di vita, si collocano le Paralisi Cerebrali Infantili, un termine ombrello che comprende un gruppo eterogeneo di disordini motori, all'interno del quale esiste la categoria delle Paralisi Cerebrali Infantili di tipo emiplegico. Queste ultime sono caratterizzate dalla compromissione di un solo lato del corpo, spesso con un interessamento maggiore per l'arto superiore, che determina la presenza di una mano affetta, o patologica, e una mano meno affetta. La mano affetta è classificabile sulla base del pattern di manipolazione tramite la scala Kinematic Hand Classification System proposta da Ferrari-Cioni; questa prevede 5 tipologie di schemi motori dell'arto superiore affetto, ordinate in senso crescente dal migliore al peggiore, tra cui le mani classificate come categorie 2 e 3: semifunzionale e sinergica. In questo studio fMRI sono state analizzate le attivazioni cerebrali e risposte funzionali in regioni chiave del sistema specchio di 7 pazienti con mano semifunzionale e 8 pazienti con mano sinergica in relazione all'osservazione di azioni, che prevedevano movimenti finalizzati compiuti da un modello patologico e un modello sano, ed esecuzione di azioni. Le risposte funzionali sono poi state correlate alle scale MUUL per la valutazione dell'esecuzione unimanuale e AHA per la verifica delle competenze bimanuali. I risultati, in linea con studi precedenti in materia, hanno mostrato come andamento generale del campione una maggiore attivazione durante l'osservazione del modello patologico, ma anche una dissociazione tra le attivazioni dei due gruppi: i pazienti semifunzionali, risuonando con il modello patologico, mostravano un'attivazione prevalentemente parietale e un andamento migliore alle scale, mentre i pazienti sinergici, risuonando con il modello patologico, evidenziavano un'attivazione premotoria e un peggior funzionamento alle scale. Durante i compiti di esecuzione motoria invece i due gruppi mostravano entrambi un'alta lateralizzazione durante l'esecuzione del movimento semplice, mentre, durante l'azione più complessa di afferramento, mostravano ancora una spiccata lateralizzazione per quanto riguarda il gruppo di soggetti con mano sinergica e una maggiore bilateralità nel gruppo di soggetti con mano semifunzionale. In generale, dunque, i pazienti sinergici mostrano una peggiore organizzazione

dell'azione e un focus sull'output dell'azione mentre i pazienti semifunzionali mostrano migliori capacità di pianificazione dell'azione. Questi risultati confermano in generale l'utilità di impiegare una AOT con modello patologico e la necessità di personalizzare le terapie sulla base delle differenze tra gruppi o individui.

# 1. Introduzione

## 1.1. Sistema mirror nell'adulto e nel bambino

I neuroni specchio sono stati scoperti da un gruppo di ricercatori dell'Università di Parma nella regione F5 convessità della corteccia del macaco, all'inizio degli anni '90. Tuttavia, neanche allora era la prima volta che, inconsapevolmente, ci si imbatteva in questo tipo di cellule. In uno studio realizzato da Gastaut e Bert (1954) era emersa una desincronizzazione del ritmo mu quando i partecipanti visionavano azioni compiute da altri individui. Il ritmo mu è una sottobanda del ritmo alfa, che è rilevabile tramite elettroencefalografia in varie aree della corteccia cerebrale, tra cui la corteccia motoria primaria. In quest'area i neuroni scaricano in fase quando il soggetto è a riposo senza performare azioni motorie, producendo onde a bassa frequenza e ad alta ampiezza tra i 4 e 9 Hertz, mentre smettono di scaricare in fase con conseguente desincronizzazione del ritmo quando il soggetto ingaggia in azioni motorie, generando onde di più alta frequenza e di più bassa ampiezza tipiche del ritmo beta. Il ritmo mu, all'interno della banda alfa, rileva ancora meglio questa desincronizzazione, che è quindi un biomarker dell'attività motoria nella corteccia motoria. Ora è noto che, nell'uomo, la desincronizzazione del ritmo mu in corrispondenza della visione di azioni altrui è dovuta all'attivazione del sistema specchio, una struttura composta da pool di neuroni di diverse aree, detti neuroni specchio, che hanno la caratteristica di essere neuroni motori attivi sia durante la performance motoria del soggetto, sia durante la visione di atti motori compiuti da altri individui.

In seguito a numerosi studi (Rizzolatti et al., 2006), i neuroni specchio erano stati individuati nella corteccia del macaco specificatamente nelle aree, tra loro collegate, di F5 convessità della corteccia premotoria ventrale, PFG del lobo parietale inferiore e STPa del solco temporale superiore. Le informazioni dell'area STPa sembrano giungere a F5c tramite il collegamento con l'area intermedia PFG, dando quindi origine al sistema specchio che, mediante un meccanismo di matching (Rizzolatti et al., 2006) tra l'atto motorio osservato e quello eseguibile, permette di

comprendere il significato dell'atto motorio in maniera automatica: il matching system prevede infatti che la sola osservazione dell'atto motorio attivi il circuito motorio responsabile per l'esecuzione dell'azione, senza però raggiungere un output motorio, risultando quindi nella facoltà di cogliere il significato dell'atto motorio.

Per dimostrare l'esistenza di un sistema specchio con caratteristiche simili nell'essere umano il primo studio di successo è stato quello svolto da Fadiga e colleghi (1995), con l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica, TMS. In questo esperimento erano stati registrati i *motor evoked potentials*, MEP, di vari muscoli della mano e del braccio destri provocati dalla stimolazione della corteccia motoria di sinistra; contemporaneamente era stato chiesto ai partecipanti di osservare uno sperimentatore afferrare oggetti con la mano o compiere gesti apparentemente privi di fine. In entrambi i casi era stato rilevato un aumento selettivo dei MEP dovuto all'osservazione dei movimenti eseguiti dallo sperimentatore. Diversamente da quanto accade per il sistema specchio della scimmia, che non è responsivo all'osservazione di gesti intransitivi, i MEP in questo caso venivano rilevati anche per la visione di gesti intransitivi; ciò aveva posto le basi per ipotizzare una maggiore capacità di generalizzazione da parte del sistema specchio umano. Inoltre, si era notato come l'attivazione della corteccia motoria durante l'osservazione di gesti transitivi o intransitivi seguisse lo stesso decorso temporale che lo svolgimento dell'azione stessa avrebbe richiesto, suggerendo una comprensione e una decodifica non solo del significato dei singoli atti motori che compongono l'azione globale, ma anche dello scopo dell'azione.

Successivi studi si sono poi concentrati sul localizzare i nodi del sistema specchio nell'uomo e sul verificare le precedenti assunzioni, che ne costituiscono qualità distintive. Tra questi, uno studio di **J** di Rizzolatti e colleghi (1996) ha fatto uso della tecnologia ad emissione di positroni, PET, per identificare aree frontali che si attivano all'osservazione di azioni compiute con la mano. In seguito, svariati studi di risonanza magnetica funzionale, fMRI, hanno dimostrato che il sistema specchio umano è composto dalle aree del lobo parietale inferiore IPL, corteccia premotoria ventrale PMv e dalla regione più caudale del giro frontale inferiore, IFGc. La porzione posteriore del giro frontale inferiore corrisponde all'area 44 di Brodmann, nota per codificare sia i movimenti della bocca che quelli della mano. Il sistema mirror è infatti organizzato in maniera somatotopica: sia durante l'esecuzione che l'osservazione di movimenti con specifici effettori, aree del sistema specchio si attivano in maniera differenziale a seconda dell'effettore utilizzato. In uno studio fMRI di Buccino e colleghi (2001) è stato chiesto a degli studenti di guardare videoclip

in cui un attore svolgeva azioni transitive con bocca, mano o piede, oppure mimava le stesse. I risultati in termini di attivazioni corticali hanno mostrato la parte posteriore del giro frontale inferiore, la parte inferiore del giro precentrale, dunque la corteccia premotoria ventrale, e il lobo parietale inferiore per azioni transitive svolte con la bocca; attivazioni simili si sono riscontrate per le azioni transitive svolte con la mano, con la differenza che l'attivazione nel giro precentrale era leggermente più dorsale e l'attivazione del lobo parietale inferiore più caudale; infine, le azioni transitive svolte con il piede hanno mostrato una sola attivazione dorsale della corteccia premotoria e un ulteriore spostamento posteriore dell'attivazione nell'area parietale.

La prova che le attivazioni menzionate siano dovute all'attivazione del sistema mirror e che questo abbia un'organizzazione somatotopica è evidente nella non attivazione dell'area di Broca durante l'osservazione di azioni svolte con il piede: le precedenti attivazioni di tale area non potevano essere dovute ad una verbalizzazione dell'azione eseguita poiché altrimenti avrebbe dovuto attivarsi anche durante l'azione eseguita con il piede. Come ulteriore prova di tale organizzazione somatotopica si può considerare che l'area di Broca codifica solo per azioni di mano e di bocca, e non può dunque risuonare per azioni svolte da un effettore come il piede, che ha invece una rappresentazione dorsale nella corteccia premotoria e inferiore posteriore nel lobo parietale. Le stesse attivazioni riscontrate per le azioni transitive sono state rilevate per le azioni intransitive, comprovando che, a differenza del sistema specchio della scimmia, il sistema specchio nell'uomo è in grado di rispondere a pantomime di azioni.

Per descrivere al meglio le caratteristiche dei neuroni specchio è necessario scindere i concetti di azione e scopo motorio nelle loro componenti: si possono infatti distinguere gli scopi in gerarchie differenti, ovvero scopi sotto ordinati e scopi sovraordinati. L'azione, che è composta da svariati atti motori, ha uno scopo sovraordinato, che coincide con l'intenzione motoria del soggetto. Per portare a compimento un'azione, è imprescindibile il passaggio attraverso una sequenza di atti finalizzati, ovvero gli scopi sotto ordinati, che possono talvolta essere simili tra loro in azioni con scopi finali differenti. L'intenzione finale dell'agente è chiaramente nota a questo prima che si attivi la catena di atti motori che porta al compimento dell'azione; questi atti motori, dunque, sono fin da subito inseriti in una sorta di *frame intenzionale* ben definito.

In studi (Fogassi et al., 2005; Bonini et al., 2010) che miravano a verificare se l'attivazione dei neuroni dell'area F5 e PFG fossero modulati dalla diversa intenzione finale dell'azione, anche quando si presentava uno stesso atto motorio come quello dell'afferramento, una scimmia veniva

posta nelle seguenti tre condizioni: dietro una barra trasparente venivano posizionati un oggetto geometrico o del cibo, entrambi di dimensione simile; nel caso del cibo, una volta alzata la barra trasparente la scimmia doveva afferrarlo e portarlo alla bocca, mentre con l'oggetto geometrico il suo compito poteva consistere nel metterlo in un barattolo posizionato orizzontalmente sopra la sua spalla o nel metterlo in un barattolo posto di fianco all'oggetto. Venivano registrati tre neuroni dell'afferramento differenti per ogni area, e quanto emerso dimostrò che una percentuale dei neuroni delle aree indagate erano effettivamente modulati dallo scopo dell'azione: pur essendo neuroni che codificavano per l'atto dell'afferramento, questi avevano intensità di scarica significativamente differente a seconda che l'afferramento venisse fatto per portare alla bocca o per piazzare l'oggetto nei barattoli. Erano inoltre state condotte prove di controllo che confutavano la possibilità di una differenza di scarica dovuta alle due differenti tipologie di atti; questi producevano infatti la stessa scarica, confermando che la differenza di scarica rilevata fosse imputabile alla codifica dello scopo dell'azione. I neuroni modulati dall'intenzione mostravano quindi di avere una cosiddetta azione *preferita*, che determinava la massima scarica neuronale. Si può quindi affermare che i pool neuronali coinvolti durante lo svolgimento di un'azione si attivino in maniera sequenziale e differenziale sia a seconda dell'atto motorio codificato che, in parte, in maniera specifica per l'intenzione finale dell'azione.

Conoscere l'esistenza di un sistema a catena di neuroni modulati dall'intenzione è stato utilizzato per indagare ulteriormente le proprietà di decodifica dell'intenzione altrui del sistema specchio. Lo stesso compito dell'esperimento precedente è stato utilizzato ponendo la scimmia come osservatrice e lo sperimentatore come attore, che doveva dunque portare il cibo alla bocca o posizionarlo dentro il barattolo, tolta la variante del portare l'oggetto al barattolo sopra la spalla che non produceva variazioni di scarica. I neuroni mirror registrati nelle aree PFG e F5 emettevano dunque solo scariche visive, poiché la scimmia era messa nella sola condizione di osservatrice. I risultati mostrano che, in entrambe le aree, sono presenti neuroni che manifestano una preferenza tramite scarica differenziale per la condizione afferrare per mangiare o afferrare per posizionare. Si assiste dunque ad una congruenza visuomotoria da parte dei neuroni specchio, la cui scarica distinta per lo scopo dell'atto motorio predice, in un certo senso, l'intenzione dell'agente osservato mediante indizi contestuali. Questi sono, in questo specifico caso, la presenza di cibo invece che dell'oggetto geometrico, che suggerisce un afferrare per portare alla bocca piuttosto che un afferrare per posizionare del barattolo. La congruenza visuomotoria osservata implica che la comprensione del gesto altrui avvenga tramite una simulazione interna del comportamento osservato nell'altro.

Nell'uomo, la comprensione dell'intenzione dell'altro secondo il meccanismo di attivazione di catene motorie modulate dallo scopo dell'azione è evidente in uno studio fMRI di Iacoboni e colleghi (2005). In questo esperimento venivano presentate tre condizioni, chiamate *contesto*, *azione* e *intenzione*. La situazione contesto presentava due diverse scene: una la cui disposizione di oggetti evocava la scena di una colazione da iniziare, e l'altra che rappresentava la scena di una colazione terminata. La condizione dell'azione prevedeva, su uno sfondo neutro, una mano che prendeva un oggetto con prensioni differenti. L'intenzione invece consisteva nell'unione delle due condizioni precedenti, perché inscenava una mano entrare in un campo e prendere, con prese differenti, una tazza nelle due diverse situazioni, ovvero colazione da iniziare o colazione finita. In questa ultima condizione il soggetto poteva intuire che l'intenzione di afferramento della tazza era differente: in un caso avrebbe avuto senso prendere la tazza per bere il tè, nell'altro sarebbe stato logico afferrarla per riporla, ad esempio, a lavare. Questo compito era sottoposto a due gruppi di soggetti: al primo venivano mostrate queste tre differenti condizioni chiedendo di prestarvi attenzione, mentre all'altro erano presentate le stesse condizioni domando però esplicitamente di decidere quale fosse l'intenzione espressa dalla mano che prendeva la tazza nel determinato contesto. Nel primo gruppo, dunque, la comprensione era automatica, mentre nel secondo era dovuta ad una riflessione.

Le attivazioni fondamentali, che risultano dalla sottrazione delle condizioni tra loro, venivano fatte sottraendo alla condizione intenzione prima le altre due condizioni rimanenti, poi la somma delle due condizioni di azione e contesto. Quando si sottrae dall'intenzione l'azione, l'attivazione che rimane è quella di una regione nel giro frontale inferiore di destra. Nella sottrazione fra intenzione e contesto, vi è un'attivazione più larga che comprende la corteccia premotoria, parte della corteccia parietale e parte della corteccia occipito-temporale. In queste due sottrazioni emergono aree chiave del sistema specchio, tenendo in considerazione che l'attivazione comune tra queste due sottrazioni, ovvero quella dell'area 44 di Brodmann, è presente solo a destra. Per ultima, la sottrazione tra intenzione e la somma di azione e contesto rileva un'attivazione nella corteccia frontale inferiore di destra, che dunque è presente in tutte e tre le sottrazioni e permette di concludere che la situazione intenzionale determina l'attivazione automatica di una regione che fa parte del sistema mirror, rimarcando il ruolo essenziale di questo meccanismo nel comprendere le intenzioni altrui in maniera automatica tramite un sistema di comparazione tra esecuzione ed osservazione.

Nel confronto tra i due gruppi, ovvero coloro che avevano il solo compito di guardare prestando attenzione, con un'attivazione verosimilmente automatica dell'intenzione, e coloro che dovevano attribuire l'intenzione volontariamente, una differenza tra le attivazioni del secondo e del primo gruppo porta ad un azzerarsi di tutte le attivazioni; rimangono piccole attivazioni che probabilmente rappresentano lo sforzo dei soggetti per interpretare in maniera differente le azioni. L'annullarsi delle attivazioni in seguito a tale differenza indica che in entrambe le condizioni c'è un'attivazione del sistema specchio in riferimento alla comprensione intenzionale.

Un ulteriore elemento da considerare, in riferimento alla capacità di comprendere automaticamente lo scopo delle azioni e intenzioni altrui mediante l'attivazione del sistema specchio, è quello del repertorio motorio. Ognuno, infatti, possiede uno specifico repertorio motorio costituitosi sulla base di abitudini ed esperienze di vita. Con questa espressione si fa riferimento all'insieme di gesti, azioni e movimenti più o meno complessi che un soggetto è in grado di eseguire; tra questi, ci sono movimenti che determinano il padroneggiare specifiche competenze, come suonare uno strumento, saper praticare uno sport o una specifica disciplina. Svariati studi hanno dimostrato una maggiore capacità del sistema specchio di risuonare durante l'osservazione di gesti e azioni facenti parte delle competenze del soggetto, rispetto a quando questo si trovava ad osservare movimenti che non fanno parte del suo repertorio motorio.

Tra gli studi più iconici per dimostrare quanto affermato troviamo quello di Calvo-Merino e colleghi (2005), in cui a tre gruppi di soggetti composti rispettivamente da ballerini esperti in balletto classico, ballerini esperti di capoeira e non esperti veniva chiesto di osservare, durante una sessione di risonanza magnetica, dei videoclip che mostravano o movimenti di danza classica o movimenti tipici della capoeira. Dal punto di vista visivo, elementi di base come sfondo e costume dei ballerini erano stati eguagliati per porre nel tipo di gesti l'unica variabile. I risultati sono molteplici: il primo ci mostra che alla visione dei videoclip si attivano le aree facenti parte del sistema specchio, con attivazioni sia ventrali che dorsali della corteccia premotoria che infatti codifica nella porzione ventrale movimenti di effettori come mano e bocca, e nella porzione dorsale effettori degli arti inferiori; a livello posteriore si nota poi l'attivazione del lobo parietale inferiore e in piccola parte anche del lobo parietale superiore. Tutte queste attivazioni sono bilaterali, fatta eccezione per l'attivazione del solco intraparietale di sinistra. Il secondo risultato riguarda la differenza dell'intensità di attivazione tra esperti e non esperti: a prescindere dal tipo di balletto infatti, i non esperti mostravano un'attivazione delle aree mirror significativamente inferiore, per quanto presente, rispetto a quella dei due gruppi di esperti; quanto a questi, gli esperti

di capoeira producevano un'attivazione significativamente maggiore quando osservavano i videoclip con i passi di capoeira, e al contrario i ballerini classici mostravano attivazioni significativamente maggiori quando venivano loro mostrati video con passi del balletto classico.

Si può quindi affermare che il sistema specchio dei partecipanti risuonasse maggiormente alla vista di azioni di cui avevano più esperienza motoria, e che dunque appartenevano al loro repertorio motorio. L'attivazione motoria durante l'osservazione da parte dei non esperti, i quali non differenziano in termini di attivazione tra i due tipi di ballo, è spiegabile se si considera che i gesti dei danzatori hanno delle componenti che possono risultare parte del repertorio motorio, mentre la competenza del repertorio motorio specifico è presente solamente nei danzatori.

In un ulteriore esperimento di Aglioti e colleghi (2008) vengono presi altri tre gruppi di soggetti: cestisti esperti, novizi dunque cestisti non esperti, e un gruppo di giornalisti sportivi che conoscono la pallacanestro per via del mestiere ma non hanno mai praticato lo sport. A questi tre gruppi venivano presentati videoclip di un tiro a canestro che poteva essere di successo o meno; il videoclip veniva bloccato a vari frame e ad ogni frame si domandava ai soggetti se fossero in grado di dichiarare che la palla sarebbe entrata o meno nel canestro, o se fossero incerti a riguardo. Plottando le risposte dei tre gruppi in tre differenti grafici si nota che non c'è un'alta percentuale di risposte scorrette nei giocatori esperti, mentre questa percentuale è più alta negli altri due gruppi. Peraltro, il momento in cui le risposte corrette superano il numero di risposte incerte nel gruppo dei giocatori esperti avviene quando il videoclip viene bloccato ad un frame che mostra la palla ancora nelle mani del giocatore; l'unico indizio sono le ginocchia dello stesso che da piegate iniziano a raddrizzarsi. Negli altri due gruppi il momento in cui le risposte corrette aumentano e quelle incerte diminuiscono avviene più avanti nel video, quando la palla si sta già staccando dalla mano. Questa differenza dimostra che i giocatori non esperti si basavano maggiormente su indizi visivi per definire la traiettoria della palla e inferire la sua entrata o meno nel canestro; questa strategia deduttiva, pur rimanendo parte di un sistema implicito, non si basa su una risonanza motoria, mentre il gruppo di esperti era in grado di fornire una risposta su una base sensoriale implicita di risonanza motoria, poiché poteva basarsi sul proprio repertorio motorio per simulare l'azione compiuta dal cestista.

Poiché il sistema mirror, come le altre strutture cerebrali, ha la caratteristica di essere plastico, può sempre riorganizzarsi sulla base di competenze motorie nuove acquisite, ampliando di conseguenza la serie di atti che compongono il proprio repertorio motorio e per i quali il sistema

specchio risuona. Una metodologia di apprendimento capace di risultare in questo può essere quella dell'osservazione e ripetizione, basata sull'osservazione di un modello e la ripetizione dei suoi atti.

In uno studio di Cross e colleghi (2006) vediamo come questa tecnica possa determinare l'incorporazione di una nuova esperienza motoria, anche in breve tempo. Per questo esperimento viene utilizzata una danza moderna come paradigma, che viene insegnata per cinque settimane ad una sola metà di un gruppo di partecipanti con l'aiuto di un istruttore. Al termine di ogni settimana veniva chiesto ad entrambi i gruppi di compilare un questionario di autovalutazione sulla propria abilità nel compiere i passi di danza, e i soggetti venivano poi sottoposti ad una sessione di risonanza magnetica in cui visionavano passi di danza. Durante la risonanza, ai partecipanti venivano mostrati sia passi di danza che erano stati praticati sia passi che non lo erano, e durante la visione avevano il compito di immaginarsi di starli svolgendo. Dopo il videoclip compariva una schermata in cui si domandava quanto i partecipanti si sentissero in grado di ballare quel movimento in quel momento.

Dal questionario di autovalutazione emerge un prevedibile miglioramento percepito per i passi allenati rispetto a quelli non allenati, mentre analizzando i risultati di risonanza magnetica dopo la quinta settimana si nota che, in seguito ad una sottrazione tra i movimenti praticati contro i movimenti non praticati, le aree rimaste attive erano quelle del solco temporale superiore, la corteccia premotoria ventrale e la corteccia motoria supplementare cingolo. Se le prime due sono aree tipiche durante l'osservazione di atti, l'attivazione della corteccia motoria supplementare può essere dovuta al fatto che in questo paradigma era stato chiesto ai soggetti di osservare ma anche di immaginare di svolgere l'azione. Osservando invece la sottrazione tra movimenti praticati e movimenti non praticati in relazione al giudizio soggettivo sulla propria abilità, si nota come rimangano solamente tre regioni: il lobulo parietale inferiore, la corteccia premotoria ventrale ai limiti con il giro frontale inferiore, ovvero due regioni che fanno parte del sistema specchio, e il giro paraippocampale.

Questo significa che i soggetti avevano incorporato questa abilità grazie alle sessioni di apprendimento; l'acquisizione di queste competenze, unita alla consapevolezza delle nuove abilità motoria, corrisponde all'attivazione di un circuito che è quello specchio. L'attivazione del giro paraippocampale indicherebbe il coinvolgimento di natura mnemonica, poiché quest'area è attiva nei processi di consolidamento mnemonico. L'inclusione di quest'area tra le attivazioni prova

come questi movimenti non siano solo incorporati nel circuito motorio, ma se ne conservi una traccia anche nel circuito della memoria esplicita. I risultati di esperimenti come questo, dovuti alla plasticità del sistema mirror, stanno alla base dello sviluppo di paradigmi riabilitativi su pazienti con diverse tipologie di danno cerebrale, che si vedranno procedendo nel corso di questo elaborato.

Per quanto riguarda invece l'attività del sistema mirror in epoche precoci dell'ontogenesi, dimostrarne il funzionamento presenta delle difficoltà: insorgono infatti complicanze nell'uso di alcune tecnologie, come ad esempio la risonanza magnetica funzionale. Soprattutto in epoca neonatale è quindi comune l'utilizzo di paradigmi comportamentali che forniscono misure indirette delle variabili misurate; è altrimenti possibile ottenere misure dirette tramite l'elettroencefalografia.

Ad esempio, uno studio di Fecteau e colleghi (2004) ha mostrato una funzione di rispecchiamento in bambini di tre anni. Andando a registrare la banda alfa nella zona di rappresentazione della mano, è stata registrata una desincronizzazione durante l'osservazione e l'esecuzione di movimenti eseguiti per disegnare. Risultati simili sono stati ottenuti dallo studio di Lepage e Theoret (2006) su bambini compresi in un range da quattro anni e mezzo a undici: registrando il ritmo mu da un elettrodo posto centralmente a livello della corteccia sensorimotoria si vede come questo ritmo, che ha una elevata ampiezza e bassa frequenza a riposo, cambi completamente durante l'esecuzione di movimenti di afferramento, provocando una maggiore frequenza e minore ampiezza dell'onda, e come questo avvenga in maniera molto simile durante l'osservazione dello stesso movimento.

Un altro studio di Shimada e Iraki (2006) su bambini di 6-7 mesi ha mostrato, mediante la spettroscopia a raggi infrarossi, delle variazioni metaboliche nella corteccia sensorimotoria quando questi bambini osservavano atti di afferramento di un giocattolo, variazioni che non avvenivano quando invece guardavano la stessa cosa fatta in televisione. Le stesse attivazioni e non attivazioni nel caso della visione del gesto in televisione erano state osservate in soggetti adulti dagli stessi autori in questo esperimento. Nel caso del bambino era stata introdotta una condizione di controllo che prevedeva un giocattolo fatto volare per aria senza l'effettore mano, per scongiurare che l'attivazione fosse dovuta al semplice movimento dell'oggetto.

Autori come Southgate e colleghi in uno studio (2010) hanno unito un paradigma comportamentale ed elettroencefalografico per comprendere quali erano le condizioni in cui bambini di nove mesi riuscivano a distinguere un atto finalizzato da uno che non lo era, registrando contemporaneamente l'ampiezza del ritmo alfa e dunque il ritmo mu. In questo esperimento i bambini dovevano osservare due stimoli in due condizioni: nella prima, una mano messa a forma di afferramento scompariva dietro un siparietto e una mano piatta scompariva anch'essa dietro all'occlusione. Dal punto di vista comportamentale, i bambini si rivolgevano verso la mano atteggiata ad afferramento e non verso quella aperta e piatta, dimostrando di riconoscere che la prima esprimeva un atto finalizzato. Nella seconda condizione, detta condizione mimata, l'occlusione veniva eliminata e i bambini non operavano più una discriminazione. In allineamento con il dato comportamentale, è risultato che la diminuzione di ampiezza del ritmo alfa avviene solo nella condizione in cui la mano atteggiata ad afferramento scompare dietro l'occlusione, mentre non avviene per la mano girata e piatta che scompare dietro l'occlusione o quando questa viene eliminata trasformando il gesto in una pantomima, non essendovi un oggetto da afferrare.

Se quanto riportato da questi studi mostra larghe somiglianze tra il sistema specchio dell'adulto e quello del bambino, una differenza è stata riscontrata nell'indice di lateralizzazione. In bambini che rientravano in un range d'età superiore, tra i 9 e i 15 anni, è stato possibile condurre uno studio fMRI per confrontare le attivazioni del sistema specchio tra soggetti in età di sviluppo e in età adulta. Il compito consisteva nel visualizzare all'interno della risonanza dei videoclip con prospettiva soggettiva che mostravano azioni complesse (manipolare una serie di pallini in sequenza, fare una piccola sequenza su una pianola, prendere una chiave e girarla) o semplici (la presa di un cubo di legno). Lo stimolo di controllo era costituito dalla presentazione di un frame di una mano statica. Le attivazioni del sistema specchio risultate dall'osservazione di azioni sia semplici che complesse sono in larga parte paragonabili a quelle tipiche degli adulti. Dall'indice di lateralizzazione delle attivazioni, calcolato sulla base dei risultati ottenuti, si riscontra una maggiore bilateralità nell'attivazione tra i bambini, che costituiscono anche un gruppo più variabile al loro interno in quanto a livello di lateralizzazione, mentre gli adulti sono lateralizzati a sinistra in maniera compatta. Si può quindi desumere un aumento di lateralizzazione con l'avanzare dell'età; i bambini con indice di lateralizzazione maggiore erano infatti quelli compresi tra i 12 e 15 anni di età.

## 1.2. Action Observation Therapy

La Action Observation Therapy è una terapia riabilitativa utilizzata su pazienti che presentano disfunzioni motorie spesso attribuibili a origine neuronale. Nasce sfruttando il meccanismo del sistema specchio, dunque considerando che le strutture neuronali coinvolte nello svolgimento di un'azione siano anche tra quelle reclutate durante l'osservazione dell'azione stessa. La terapia consiste nell'osservare videoclip di un modello che svolge determinate azioni, spesso di natura ecologica, utilizzando l'effettore oggetto della riabilitazione, e successivamente nel permettere al paziente di ripetere le stesse azioni, idealmente con l'assistenza di un fisioterapista. La AOT è stata utilizzata su pazienti che soffrono di danni cronici da ictus – danni che permangono dopo più di sei mesi dall'evento acuto -, morbo di Parkinson, bambini con paralisi cerebrale, pazienti non neurologici sottoposti a chirurgia ortopedica per ginocchio o fianchi e, più recentemente, anche per la riabilitazione del linguaggio, ad esempio nei casi di afasie (Buccino et al., 2014).

Uno studio di Ertelt e colleghi (2007), ha efficacemente dimostrato i benefici dell'osservazione in ambito riabilitativo applicando il paradigma della AOT su 32 pazienti con paresi da ictus avvenuto a un anno di distanza dal trattamento. Metà di questi pazienti era stata assegnata al gruppo di controllo e l'altra metà a quello sperimentale. Il gruppo sperimentale aveva svolto 18 sessioni da 90 minuti all'interno delle quali venivano organizzati sei minuti di osservazione di azioni compiute da mano e braccio, e sei minuti di riproduzione delle stesse, ripetute diverse volte. Le azioni erano presentate secondo un grado di complessità crescente, partendo dunque da semplici atti motori per terminare in azioni complete. Le azioni osservate venivano inoltre presentate da varie prospettive per rendere più ricca la potenzialità del metodo osservativo: vi erano quindi prospettive in prima persona, prospettiva laterale e terza persona. Il gruppo di controllo aveva programmato lo stesso numero di sessioni con la differenza che durante la fase di osservazione venivano presentati videoclip di giochi, sequenze di simboli geometrici o di lettere, quindi materiale che non riguardasse azioni. In seguito a questa fase eseguivano per sei minuti azioni di mano e braccio uguali a quelle del gruppo sperimentale.

Per valutare gli effetti della terapia sono stati utilizzati test clinici come il Frenchay arm test (FAT), Wolf Motor Function Test (WMFT) e Stroke Impact Scale (SIS). Le valutazioni sono state fatte 14 giorni prima della terapia, subito dopo la riabilitazione e 8 settimane dopo la fine della terapia solo nel gruppo sperimentale. In aggiunta, un sottogruppo di pazienti con sette soggetti per il gruppo sperimentale e sei soggetti per il gruppo di controllo hanno svolto una risonanza funzionale prima e dopo il trattamento, per osservare eventuali cambiamenti di attivazioni cerebrali in parallelo alle variazioni su scale motorie sia entro soggetti che tra gruppi. Durante la risonanza magnetica entrambi i gruppi dovevano svolgere compiti di manipolazione di oggetti tridimensionali con la mano affetta e la mano sana. I risultati comunicano che la differenza nei punteggi delle scale pre e post terapia intra gruppo e tra gruppo sono significative: la terapia riabilitativa ha migliorato la performance in entrambi i gruppi, ma il gruppo sperimentale che ha seguito la riabilitazione sulla base del paradigma AOT ha riportato risultati significativamente migliori rispetto a quelli del gruppo di controllo. Osservando inoltre le attivazioni post training del gruppo sperimentale si nota che, rispetto sia al proprio pre-training che al post training del gruppo di controllo, si attivano delle aree in più che sono quelle appartenenti al sistema specchio: giro frontale inferiore, giro temporale superiore e corteccia premotoria. Queste attivazioni si notano nell'emisfero sano ma in parte anche nell'emisfero lesionato, che si presume riporti danni sia nella corteccia motoria che nelle fibre discendenti. Anche in questo emisfero si trovano attivazioni nel giro sopramarginale parte del lobulo parietale inferiore, solco temporale superiore e corteccia. Da questo esperimento, di conseguenza, emergono sia i miglioramenti funzionali della terapia che le basi neurali di tale miglioramento.

### 1.3. Introduzione alle paralisi cerebrali infantili PCI

Nel 1957, durante una conferenza dell'Accademia Americana per la Paralisi Cerebrale indotta con lo scopo di riordinare le terminologie utilizzate nei vari stati e crearne una classificazione, emerse una definizione di tale disturbo tutt'oggi in uso: la PCI è considerabile come

*“un disturbo permanente ma non immodificabile della postura e del movimento, dovuto ad un difetto o ad una lesione cerebrale non progressiva, determinatasi prima che l'encefalo abbia compiuto i principali processi di maturazione morfo-funzionale; il disturbo motorio è prevalente, ma non esclusivo e può essere variabile per tipo e gravità”* (Ferrari e Cioni, 2005).

Nonostante i vari dibattiti avvenuti negli anni circa i criteri da considerare per classificare tale disturbo, discriminando ad esempio per competenze funzionali del bambino - competenza grossomotrice o di manipolazione -, localizzazione del disturbo motorio, o per tipologie di pattern patologici, questa definizione esprime ancora bene la condizione di PCI, che oggi è considerato un termine ombrello indicativo di una serie di disturbi del movimento e della postura. Questi disturbi sono noti per comportare limitazioni in varie aree delle attività quotidiane, dovuti ad anomalie non progressive del sistema nervoso centrale incorse durante lo sviluppo fetale, in epoca prenatale o durante i primi tre anni di vita.

L'incidenza delle paralisi cerebrali infantili nella popolazione è di circa 2-3 su 1.000 bambini nati vivi<sup>1</sup>, e tra queste il 40% costituisce forme severe del disturbo. In generale, la paralisi cerebrale infantile rappresenta il disturbo motorio cronico più comune nell'infanzia (Militeri, 2019). Le cause dell'insorgenza delle paralisi cerebrali infantili sono attribuibili a svariati fattori che possono incorrere in diversi momenti topici per lo sviluppo del sistema nervoso centrale, come durante lo sviluppo uterino, nel post-parto di una gravidanza pretermine, o durante la prima infanzia, solitamente nei primi tre anni di vita. Nonostante la difficoltà nell'identificare con certezza il timing dell'insulto e dunque la causa specifica del danno, salvo in casi di patologie genetiche, alcuni studi tra cui quelli di risonanza hanno permesso di identificare una serie di danni che possono portare all'outcome di PCI. Nel caso dei neonati pretermine è noto che i nati prima della 37ma settimana, età gestazionale che riporta un 5-11% di nati vivi, hanno un 70% di probabilità di mortalità neonatale e un 75% di probabilità di morbidità neonatale. Tra le patologie più comuni legate alla prematurità che possono portare ad una condizione di PCI troviamo, in primo luogo, la leucomalacia periventricolare PVL e l'emorragia intraventricolare, seguite dal distress respiratorio neonatale, displasia broncopulmonare, retinopatia della prematurità, pervietà del dotto

---

<sup>1</sup> Sitografia, indice 1.

arterioso e la enterocolite necrotizzante (Militeri, 2019). La leucomalacia periventricolare, diffusa nei nati pretermine dalla 24 alla 34 settimana gestazionale, si distingue in focale, che determina una necrosi focale di tutti gli elementi cellulari della sostanza bianca circostanti il loco d'insorgenza, e diffusa, che comporta la morte cellulare apoptotica degli oligodendrociti premielinizzanti (Militeri, 2019), ovvero di cellule che producono la guaina mielinica che riveste gli assoni dei neuroni nel sistema nervoso centrale, essenziale per la conduzione del segnale elettrico tra neuroni.

Sussistono inoltre i rischi di danno ipossico-ischemico, che si presenta tipicamente nei primi giorni di vita dei neonati con circa 35 settimane di gestazione o oltre, ed è causato da una molteplicità di fattori come disordini neuromuscolari e cardiaci, disordini metabolici, epilessie neonatali, infezioni congenite e sindromi congenite (Militeri, 2019), e il rischio di stroke perinatale. Questo si manifesta tra la 20ma settimana di gestazione o a 28 giorni di vita post-natale, sia per i bambini prematuri che per i nati a termine, anche se i primi hanno maggiore rischio di morbilità. Per i bambini nati a termine, che quindi acquisiscono una condizione neurologica, i rischi sono rappresentati da episodi ipossico-ischemici, traumi cranici, ictus di natura ischemica o trombotica, emorragie intracerebrali, tumori cerebrali e infezioni al sistema nervoso centrale (Militeri, 2019).

Tra i sistemi di classificazione delle PCI, alcuni si concentrano principalmente sull'individuazione di gradi di libertà motoria, indipendenza ed espressione individuale, come:

- 1- la scala delle Gross Motor Function Classification System, che valuta competenze grossomotorie come il controllo della posizione seduta, statica eretta, raggiungimento del cammino (Ferrari, Cioni, 2005; Militeri, 2019);
- 2- La Manual Ability Classification System, che valuta l'abilità del bambino nell'uso e manipolazione di oggetti di uso quotidiano (Elliasson et al., 2006);
- 3- La Communication Rating Scale, che propone una lista di abilità con rispettivo punteggio in percentuale per misurare la competenza del soggetto negli specifici atti, che sono: puntare, compiere gesti, accompagnare suoni linguistici a gesti, emettere suoni linguistici, produrre singole parole, produrre espressioni, produrre brevi frasi, produrre frasi complesse, produrre paragrafi<sup>2</sup>.

Altre tipologie di classificazione considerano invece l'assetto muscolo-scheletrico e la sua espressione in termini di manifestazione clinica; tra queste troviamo: le classificazioni in base alla

---

<sup>2</sup> Sitografia, indice 2.

variazione del tono muscolare, in base al disturbo motorio e in base alla forma clinica. Le classificazioni in base alla variazione del tono distinguono in: ipertonìa, quando nel movimento estensorio alcuni muscoli presentano una resistenza passiva; spasticità, se è tipico per resistenze muscolari che caratterizzano alcuni muscoli diminuire improvvisamente; rigidità, se si presenta un aumento sostenuto della resistenza in ogni direzione; ipotonia, se la resistenza passiva di alcuni muscoli durante l'estensione è minore di altri. La classificazione secondo il disturbo motorio, proposta dalla American Academy for Cerebral Palsy, identifica diverse forme di PCI: forma spastica, dovuta a lesioni a carico delle vie piramidali e con aumento patologico del tono muscolare; forma atetotica, dovuta a disturbi a carico delle vie extrapiramidali e con presenza di movimenti involontari ed irregolari che alterano il movimento volontario; forma atassica, che comporta incapacità di coordinare i movimenti e ritardo dello sviluppo motorio; e per finire forma rigida, forma con tremore, forma atonica, forma mista.

Arriviamo, infine, alla modalità di classificazione più tipicamente utilizzata per parlare, studiare e definire le PCI, e sulla quale si basa anche questo elaborato. Questa è la classificazione clinica che fornisce l'indicazione topografica del deficit motorio e distingue le seguenti tipologie di PCI in:

- Monoplegia, molto rara e con l'interessamento di un solo arto;
- Diplegia, con interessamento dei quattro arti pur con maggiore severità per gli arti inferiori;
- Emiplegia, interessamento di un solo lato del corpo con alterazioni di tipo spastico prevalenti nell'arto superiore;
- Tetraplegia, coinvolgimento di tutti e quattro gli arti;
- Paraplegia, con coinvolgimento dei soli arti inferiori in forma sempre bilaterale (Militerni, 2019).

Questa classificazione concorda con quella di Hagberg che, convalidata nel 1969 dalla International Cerebral Palsy Society, prevede per semplificare tre macro-gruppi distinti in base al disturbo motorio dominante: *forme spastiche*, caratterizzate dalla presenza di un tono muscolare aumentato; *forme discinetiche*, contraddistinte da tono muscolare fluttuante ed ipercinesie, e *forme atassiche*, che prevedono un'ipotonia unita ad alterazioni della coordinazione, della postura e dei movimenti. Nelle forme spastiche viene effettuata un'ulteriore suddivisione in base alla distribuzione topografica della paralisi, che quindi distingue: l'*emiplegia*, in cui le alterazioni motorie e posturali interessano solo un emilato e coinvolgono maggiormente l'arto superiore; la *diplegia*, che vede una compromissione degli arti o nella metà superiore o inferiore del corpo; e la

*tetraplegia*, con un difetto del movimento e del tono di tutti e quattro gli arti. Date le ragioni di questa ricerca, ci si soffermerà d'ora in avanti sulla descrizione dell'emiplegia per entrare nel dettaglio di questa tipologia di PCI e interpretare quanto seguirà.

### 1.3.1. Paralisi Cerebrali Infantili di tipo Emiplegico

La paralisi cerebrale infantile di tipo emiplegico è caratterizzata dalla compromissione motoria di una metà del corpo a causa di danni al sistema nervoso centrale avvenuti in epoca prenatale, perinatale o postnatale (Cioni et al., 1999). Nello specifico, con compromissione motoria si fa riferimento ad una riduzione del repertorio motorio dell'emilato affetto; questo si riflette sia in termini di *dotazione* di moduli, ovvero le componenti elementari del movimento del bambino, sia di *combinazioni*, quindi possibilità di associare moduli motori in nuove relazioni, sia di *sequenze*, dunque capacità di legare moduli motori secondo relazioni temporali differenti (Ferrari, Cioni, 2005). Questa tipologia di PCI rappresenta il 30% delle paralisi cerebrali infantili ed è la forma più comune di PCI nei nati a termine – oltre il 50% dei casi -, mentre costituisce la seconda più comune dopo la diplegia nei nati pretermine, con il 20% dei casi. Questo disturbo unilaterale, quasi sempre di tipo spastico (Ferrari, Cioni, 2005; Cioni et al., 1999), è suddivisibile in una forma congenita, quando la lesione causa della patologia avviene durante il periodo neonatale – prima delle quattro settimane di vita -, e in una forma acquisita, quando la lesione responsabile dell'emiplegia si verifica durante i primi tre anni di vita. Le forme congenite costituiscono circa il 70-90% delle casistiche di emiplegia nel bambino, mentre le forme acquisite ne rappresentano il 10-30%.

Le lesioni cerebrali dei bambini affetti da emiplegia variano largamente per area, estensione, periodo d'insorgenza e patofisiologia del danno (Cioni et al., 1999); ciò nonostante, alcuni studi hanno ideato una classificazione delle lesioni cerebrali che determinano questa condizione, e questa classificazione è stata riportata in molti studi associata all'esito clinico e sintomatologico del bambino – un esito sia motorio che con patologie correlate -. Tra questi studi, nel 1999 Cioni e colleghi hanno utilizzato i risultati di risonanze magnetiche di 91 bambini con paralisi cerebrale

di tipo emiplegico per raggruppare e classificare la loro tipologia di lesione e associarla alla descrizione del loro pattern clinico. I risultati derivati dalle risonanze magnetiche hanno permesso di distinguere quattro gruppi differenti sulla base dei meccanismi patofisiologici e del probabile esordio:

- **Prima forma:** probabilmente dovuta a lesioni insorte durante i primi due trimestri di gravidanza. Le lesioni potrebbero essere dovute a malformazioni cerebrali di natura complessa come difetti nella proliferazione precoce o nella migrazione neuronale, come: displasia corticale, schizencefalia, cisti aracnoidee;
- **Seconda forma:** probabilmente causata da lesioni durante il terzo trimestre di gravidanza. Le lesioni riguardano le zone periventricolari della sostanza bianca causate da emorragie parenchimali o leucomalacia periventricolare. Si osservano inoltre cisti associate a dilatazione ventricolare; in altri casi le lesioni consistono in gliosi periventricolare simmetrica o asimmetrica;
- **Terza forma:** probabilmente dovuta a lesioni perinatali a ridosso del termine della gravidanza. Si osservano in questa forma lesioni cortico-sotto corticali, dovute ad un'infezione della principale arteria cerebrale. Tra le aree sottocorticali più colpite troviamo la capsula interna, il talamo e i gangli della base.
- **Quarta forma:** probabilmente dovuta a lesioni postnatali, durante i primi tre anni di vita. Le cause di questa tipologia sono state riscontrate in infarti cerebrali o emorragie, più frequentemente localizzate nella distribuzione vascolare dell'arteria cerebrale media. Questi eventi sono spesso dovuti a traumi cranici, malattie cardiache, malattie vascolari ed infettive, disordini genetici e altre cause sconosciute.

Nonostante i risultati di questo studio non possano essere considerati rappresentativi di tutta la popolazione emiplegica, dal momento che i soggetti risiedevano in ospedale durante lo svolgimento dello studio, si possono comunque trarre delle conclusioni interessanti in ragione del numero elevato di bambini studiati e dell'alta correlazione tra pattern malformativi ed esiti clinici.

Gli esiti clinici della popolazione PCI emiplegica riguardano chiaramente gli aspetti legati alla performance motoria e altri disturbi correlati che riguardano invece l'ambito percettivo. Prima di elencare alcuni dei disturbi associati alla tipologia lesionale, è necessario premettere che in tutta la popolazione emiplegica è possibile osservare la presenza di sinergie e sincesie o movimenti mirror. Questi sono moduli comportamentali che dimostrano un'influenza reciproca tra i diversi segmenti dell'emilato conservato e dell'emilato plegico; la sinergia in particolare è l'attivazione

di un modulo motorio a livello distale che viene però espresso dall'intero arto; le sincinesie o movimenti mirror sono invece movimenti involontari e speculari prodotti da un arto mentre l'altro viene usato in maniera volontaria. Mentre le anomalie sensoriali e percettive sono più rare e meno gravi in questa forma di PCI, sono invece più comuni i disturbi di stereoagnosia, ovvero l'incapacità di riconoscere un oggetto servendosi esclusivamente del tatto pur avendo terminazioni nervose normalmente preservate.

Riferendoci agli esiti motori associati alla tipologia di lesione, sappiamo che nella **prima forma**, altrimenti definita malformativa precoce, il linguaggio e le altre funzioni corticali superiori risultano abbastanza preservate, nonostante le vaste aree di distruzione parenchimale; questo esito positivo è probabilmente dovuto alla riorganizzazione funzionale postlesionale. Un modesto ritardo mentale risulta presente in un terzo dei casi, mentre i disturbi della sensibilità si limitano alla discriminazione tattile tra due punti e alla morfosintesi, come la stereoagnosia. Non sono tipici di questa forma gravi rallentamenti dello sviluppo neuromotorio, anche se sul versante neurologico circa la metà dei bambini manifesta crisi convulsive e in circa l'80% dei casi si osserva un'alterazione del tracciato EEG. Considerando l'ambito motorio, nei bambini con questa forma di emiplegia può risultare già evidente alla nascita una marcata asimmetria in lunghezza e trofismo degli arti omologhi, compresi mano e piede. L'ipometria e l'ipotrofia sono proporzionali alla gravità del danno nel SNC ma non alla funzionalità degli arti, che normalmente risulta abbastanza conservata; il bambino in questa condizione risulta infatti capace di sviluppare buoni compensi funzionali, aiutati da un equilibrio complessivo buono e dalla possibilità di imparare a bilanciarsi anche sull'arto inferiore plegico. La conseguenza è che riescono a raggiungere velocità elevate sia nel cammino che nella corsa. Nel cammino, spesso è presente un appoggio al suolo con gamba in intrarotazione e ginocchio allineato, con varo-supinazione del piede durante il distacco e un equinismo di sospensione compensato da un equinismo funzionale del piede conservato durante il passaggio della verticale. Dato il quadro generale abbastanza favorevole, le reazioni sincinetiche spesso sono più evidenti della condizione patologica stessa, e sono maggiormente presenti durante la marcia veloce, la corsa e quando sono richieste attività prassiche nell'arto superiore plegico. Quest'ultimo risulta ugualmente o maggiormente compromesso dell'arto inferiore: la mano è generalmente aperta, con dita atteggiabili a dorso di forchetta; i pazienti possono sia sostenersi che diventare molto abili nel maneggiare piccoli oggetti o utensili, ed è possibile raggiungere l'opposizione tra pollice e indice (Ferrari, Cioni, 2005).

Nella **seconda forma**, anche chiamata prenatale, il quadro clinico è variabile e può cambiare in base all'estensione della lesione, anche se non sempre questa è predittiva della gravità del danno. Nei soggetti che rientrano in questa seconda forma di classificazione le attività cognitive risultano generalmente conservate, e si osserva un maggiore interessamento dell'arto inferiore rispetto a quello superiore. I segni patologici specifici per l'emiplegia emergono verso i tre-sei mesi di età sottoforma di una riduzione bilaterale di una ricchezza a variabilità del repertorio motorio, presente soprattutto nei movimenti distali. Il piede mostra spesso un appoggio in equino-valgo-pronazione, raramente in equino-varo-supinazione; le cosce sono leggermente addotte, e il bacino è antepulso con iperlordosi lombare compensatoria. La mano può essere apparentemente libera o con deficit minori<sup>3</sup> (Ferrari, Cioni, 2005).

Nella **terza forma**, anche detta connatale, sono frequenti turbe associate come disprassia e disturbi delle funzioni corticali superiori, riduzione intellettiva nel 15-30% dei casi, epilessia nel 20-40% dei casi e tracciato EEG patologico in 3 soggetti su 4. L'integrazione motoria dell'emilato emiplegico, l'equilibrio e l'abilità complessiva del paziente risultano minori di quanto osservabile nella seconda forma, e questo è vero in particolar modo per l'arto superiore. Il piede è equino-valgo-pronato o anche equino-varo-supinato, l'anca rimane sempre in flessione anche al termine della fase di appoggio. L'arto superiore è spesso significativamente compromesso, anche se il grado di gravità non è sempre correlabile con l'entità della lesione. La spalla è antepulsa, il gomito è flesso e addotto, l'avambraccio è pronato, il polso è deviato ulnarmente, la mano è chiusa a pugno con il pollice sottoposto<sup>4</sup>. I disturbi della sensibilità associati alla mano sono generalmente gravi, quando viene richiesta un'azione bimanuale, la mano plegica, alla stregua di un utensile, viene caricata dalla mano conservata sotto controllo visivo. Il polso è l'unica porzione della mano ad essere utilizzata o il terzo distale dell'avambraccio; talvolta vengono utilizzati anche gomito e spalla (Ferrari, Cioni, 2005).

Nella **quarta forma**, riferita anche come infantile o acquisita, sono spesso presenti problemi di apprendimento, disturbi percettivi complessi e deficit dell'attenzione come emiagnosia visiva, emisomatoagnosia ed emi-inattenzione, anche se la presenza di epilessia e disturbi mentali o del comportamento è più rara che nella terza forma. In ambito motorio l'arto superiore è più colpito

---

<sup>3</sup> La mano libera fa riferimento alla *mano integrata*, mentre la mano con deficit minori a quella *semifunzionale*. Queste etichette si rifanno alla classificazione del pattern manipolatorio Kinematic Hand Classification System KHC. Per approfondimenti vedere il paragrafo 1.3.5. "Descrizione della scala di classificazione cinematica del pattern di manipolazione".

<sup>4</sup> Questa conformazione fa riferimento alla tipologia *mano esclusa* o *prigioniera* della KHC.

di quello inferiore, con un deficit di gravità da moderato a medio-grave. Si osservano frequentemente schemi di movimento rigidi come l'andatura falciante o l'andatura steppante con sollevamento dell'emibacino, flessione accentuata dell'anca e flessione del ginocchio. La mano presenta le stesse caratteristiche della mano della terza forma; talvolta il gomito e il polso appaiono flessi, mentre la mano appare cadente e inattiva. In questa forma, e soprattutto nei casi più gravi, sono presenti disturbi percettivi come la stereoagnosia e la discriminazione tra due punti. Per fissare o manipolare oggetti i pazienti di questa categoria preferiscono utilizzare il polso o l'avanbraccio piuttosto che la mano, che spesso risulta poco rappresentata centralmente.

Da questa classificazione, basata sul timing della lesione e sulla sua entità, sembra emergere che i danni cerebrali accorsi in un periodo più tardivo rispetto allo span temporale considerato - dal periodo prenatale ai tre anni - determinino esiti funzionali più sfavorevoli. Ciò potrebbe essere attribuito ad una maggiore possibilità di riorganizzazione funzionale quando il danno si verifica precocemente nell'arco dello sviluppo, soprattutto durante questa prima e delicata fase di sviluppo e formazione del SNC (Ferrari, Cioni, 2005).

#### 1.4. Studi sulla riorganizzazione funzionale in pazienti PCI emiplegici e interventi fisioterapeutici

La riorganizzazione funzionale nei pazienti emiplegici è spesso indicativa della loro performance motoria e, eventualmente, della presenza di ulteriori disturbi motori correlati, come i movimenti mirror. Tale riorganizzazione è possibile grazie alle proprietà plastiche tipiche delle strutture cerebrali e delle loro componenti anatomiche: si definisce infatti plasticità neuronale la capacità del sistema nervoso e dei network costituenti di modificarsi nel tempo e attuare una riorganizzazione. In seguito alla riorganizzazione si formano nuove connessioni neuronali e si determinano differenti vie comunicative tra strutture cerebrali; poiché le connessioni sinaptiche mutano, le funzioni e i comportamenti osservabili cambiano di conseguenza. Si possono distinguere tre tipi di plasticità: plasticità sinaptica, neurogenesi e trasformazione funzionale compensativa (Pino, 2017). Se le prime due sono sempre coinvolte nei normali processi cerebrali dell'individuo durante l'arco della vita, l'ultima tipologia di modificazione plastica si verifica in

seguito ad insulti o malformazioni cerebrali sia quando avviene un recupero delle funzioni nell'area lesionata sia quando queste sono delegate ad aree rimaste sane; questo sistema, dunque, impone aggiustamenti sinaptici intra e tra emisferi, così come tra impulsi afferenti ed efferenti.

Per ottenere una comprensione più ampia dei meccanismi fisiologico-strutturali che supportano la performance motoria dei pazienti emiplegici, diversi studi di TMS e fMRI hanno indagato l'eccitabilità corticale, la neuroplasticità, i tipi di lesioni e i cambiamenti nella connettività corticale dei pazienti emiplegici. È risaputo che uno sviluppo anormale dei tratti corticospinali possa essere causa di danni motori e abilità funzionali; nonostante la variabilità della performance motoria nei bambini emiplegici, da questi ed ulteriori studi è emerso un pattern di predicibilità tra performance motoria e connessione dei tratti corticospinali tra emisfero e mano affetta: sembra infatti che quando la proiezione tra tratto corticospinale e mano affetta proviene dall'emisfero ipsilaterale, la prestazione motoria della mano sia più deficitaria, con eventuali movimenti mirror (Nardone et al., 2021).

Il tratto corticospinale è costituito da fibre discendenti di vie parallele che derivano in parte dalla corteccia motoria primaria e in parte dalla corteccia premotoria e parietale. Le proiezioni che partono dalla corteccia parietale finiscono in gran parte su neuroni sensoriali, mentre solo una piccola parte ha controllo sugli interneuroni che proiettano ai motoneuroni del midollo spinale; similmente, i neuroni della corteccia premotoria proiettano agli interneuroni le cui proiezioni termineranno nei motoneuroni del midollo spinale, influenzandoli quindi indirettamente tramite proiezioni che partono da strutture sottocorticali come il cervelletto e i gangli della base. Diversamente, la corteccia motoria primaria ha due tipi di output: la maggior parte dei suoi neuroni proietta verso gli interneuroni, che a loro volta proiettano verso i motoneuroni del midollo spinale in base all'effettore da controllare, tuttavia un 15/20% dei suoi neuroni, i neuroni piramidali, ha proiezioni dirette verso i motoneuroni del midollo spinale, creando le proiezioni corticomotoneuronali dirette, responsabili del controllo dei movimenti fini. È stato riscontrato che queste proiezioni monosinaptiche cortico-motoneuronali sono presenti in misura maggiore nell'uomo rispetto a quanto avviene nei primati non umani, probabilmente spiegando il fatto che lesioni alla corteccia motoria primaria negli esseri umani abbiano effetti nettamente più gravi e impegnativi per il sistema motorio rispetto a quanto avviene per gli altri mammiferi (Kandel et al., 2015).

Una connessione ipsilaterale tra i tratti corticospinali e la mano affetta può prodursi sia in seguito ad una riorganizzazione di tali proiezioni, sia come conseguenza di malformazioni occorse ad uno stadio particolarmente precoce dello sviluppo, come durante il periodo intrauterino o i primi mesi di vita, che impediscono in origine lo sviluppo di connessioni controlaterali. Durante i primi mesi di vita sono infatti presenti connessioni veloci monosinaptiche ipsilaterali che, in condizioni di sviluppo tipico, si ritirerebbero nei primi mesi dando spazio allo sviluppo di connessioni controlaterali; queste ultime potrebbero però non avere modo di evolversi nel caso si verificano lesioni cerebrali particolarmente precoci che, per luogo ed estensione, favoriscono il mantenimento permanente delle connessioni ipsilaterali (Sgandurra et al., 2018). In questi casi, dunque, gli assoni delle proiezioni corticospinali ipsilaterali non derivano da ramificazioni delle proiezioni corticospinali controlaterali, ma provengono da neuroni i cui assoni si estendono fino alla spina dorsale ipsilaterale, e che normalmente sarebbero stati ritirati (Eyre et al., 2007).

In uno studio di Holmström et al. (2010) sono state analizzate le relazioni tra abilità manuale, lesioni cerebrali e proiezioni corticospinali in 17 bambini con emiplegia, utilizzando la Gross Motor Function Classification System level 1, TMS ad impulso unico e MRI. Le migliori funzioni manipolatorie sono state osservate in soggetti che mostravano danni alla sostanza bianca dovuti ad immaturità e proiezioni motorie controlaterali rispetto alla mano affetta, dunque provenienti dall'emisfero lesionato, mentre i bambini con proiezioni ipsilaterali, provenienti dall'emisfero sano, mostravano capacità manipolatorie maggiormente compromesse. Sembra inoltre che siano l'estensione della lesione e la sua localizzazione ad influenzare il pattern di proiezione motoria, più che la tipologia di lesione.

In un altro studio di Rich et al. (2017), sono state comparate le funzionalità manuali di un gruppo di bambini emiplegici in relazione ai risultati neurofisiologici misurati tramite TMS, in aggiunta ad una comparazione tra gruppi – soggetti con riorganizzazione controlaterale vs soggetti con organizzazione ipsilaterale - del resting motor threshold RMT emisferico. Mentre le differenze tra gruppi del RMT non sono risultate significative, i bambini emiplegici con un pattern di rappresentazione motoria ipsilaterale hanno mostrato una media significativamente maggiore nella differenza tra le mani rispetto ai bambini con pattern di rappresentazione motoria controlaterale. Un'ulteriore conferma del peggioramento nell'utilizzo della mano in caso di rappresentazione motoria ipsilaterale viene data da uno studio di Zewdie et al. (2017), in cui sono analizzate le proprietà neurofisiologiche della corteccia motoria primaria non lesionata di 52 bambini HCP.

Questi bambini, a cui era stato confermato un ictus perinatale, sono stati divisi in soggetti con organizzazione controlaterale e ipsilaterale, e testati per i parametri di RMT, active motor threshold AMT, latenze di MEP, stimulus recruitment curves SRC (SRC: 100-150% RMT), e inoltre per short-latency intracortical inhibition (SICI) e intracortical facilitation ICF mediante paired-pulse TMS. Da queste analisi emerge che i bambini con organizzazione ipsilaterale avevano una funzione motoria più bassa. Gli SRC della mano non affetta erano comparabili nei due gruppi, mentre nell'emisfero ipsilaterale i soggetti con organizzazione ipsilaterale avevano un SRC minore. Le latenze MEP dei soggetti ipsilaterali erano più prolungate, mentre i SICI dell'emisfero controlaterale erano ridotti nei soggetti ipsilaterali. L'ICF controlaterale era invece comparabile tra i gruppi.

Sono stati inoltre condotti studi che miravano ad indagare le proiezioni afferenti alla corteccia sensoriale in relazione all'output della corteccia motoria riorganizzata. A questo proposito, Thickbroom et al. (2001) hanno utilizzato sia la TMS che la risonanza magnetica funzionale fMRI per indagare, con la prima, le proiezioni corticomotorie della mano affetta e non affetta in un gruppo di soggetti HCP, e con la seconda i pattern di attivazione nelle aree motorie e sensoriali in seguito a movimenti attivi e passivi della mano. Nel caso della mano non affetta, entrambe le tecniche di TMS e fMRI hanno confermato la presenza di normali proiezioni controlaterali motorie e sensoriali tra la mano non affetta e l'emisfero. Nel caso della mano affetta, la TMS ha evidenziato sia casi di proiezioni ipsilaterali sia casi di proiezioni bilaterali in cui il tratto cortico-spinale ipsilaterale aveva un RMT più basso, mentre i movimenti passivi, controllati tramite fMRI, attivavano l'emisfero controlaterale. Questi risultati mostrano la presenza di rapide proiezioni dall'emisfero ipsilesionale alla mano affetta, ma anche proiezioni afferenti che dalla mano affetta continuano ad essere dirette all'emisfero controlaterale lesionato; questa condizione risulta in una dissociazione interemisferica tra input cinestesici afferenti e output corticomotori efferenti.

Alcuni sforzi per andare a monte della tipologia di proiezioni corticospinali tra emisfero e mano affetta hanno interessato, come nel caso dello studio di Simon-Martinez et al. (2019), la proposta di associare la struttura e le caratteristiche delle lesioni alle proiezioni corticomuscolari dei tratti corticospinali nei pazienti emiplegici. Per la precisione, l'indagine mirava a testare l'ipotesi di predittività delle caratteristiche della lesione cerebrale verso le funzioni motorie e sensoriali unilaterali. In questo studio, 52 partecipanti emiplegici sono stati sottoposti a TMS ad impulso unico per definire le proiezioni CST tra la corteccia motoria primaria e la mano più affetta, con risultati  $n=17$  controlaterali,  $n=19$  ipsilaterali, e  $n=16$  bilaterali. Con l'MRI è stato invece

determinato il timing della lesione, il locus e l'estensione; tra queste, 18 erano lesioni cortico-sottocorticali e 34 periventricolari. Sia il locus della lesione che la sua estensione sono stati valutati con il supporto di una scala semiquantitativa; un protocollo standardizzato ha incluso nell'analisi misure sensoriali e motorie come forza della presa, capacità unimanuale e performance bimanuale. L'analisi di regressione multipla ha mostrato che le proiezioni CST possono predire la funzione motoria, la quale è maggiormente preservata in individui con CST controlaterale e, in questo studio, in individui con danni ai gangli della base e al talamo. Le funzioni sensoriali sembrano essere predette dall'ampiezza e dalla lateralità delle lesioni, insieme ad un pattern ipsilaterale o bilaterale di CST che di norma aumenta i danni sensoriali.

In uno studio di Sgandurra e colleghi (2018), si sono invece proposti di indagare parametri come l'indice di lateralizzazione comparando l'action observation network AOT e il network sensori-motorio SMN tra bambini emiplegici e bambini a sviluppo tipico. È stata utilizzata la TMS ad impulso unico per determinare il pattern di connettività di CST in ogni bambino, utilizzando invece la tecnologia fMRI per osservare la riorganizzazione del network di action observation e il network sensori-motorio, con l'obiettivo di metterlo in relazione con misure neuropsicologiche e cliniche. Il compito prevedeva 4 sessioni fMRI di cui due dedicate all'AOT e due al SMN; i task implicavano, rispettivamente, l'osservazione di videoclip di 8 secondi che presentavano, in una prospettiva di prima persona, tre azioni semplici e tre azioni complesse, compiute dalla mano dominante e dalla mano non dominante, mentre per localizzare il SMN il compito consisteva in un movimento attivo di apertura e chiusura della mano, e in un compito sensoriale in cui il palmo della mano e le dita venivano toccate tramite utensile.

I risultati di queste analisi mostrano una corrispondenza tra l'attivazione della corteccia sensorimotoria primaria controlaterale e l'attivazione bilaterale o controlaterale dell'action observation network. Tuttavia, viene riscontrata nei bambini cerebral palsy una maggiore lateralizzazione, in particolare nell'emisfero non lesionato, rispetto a quanto invece avviene per la rappresentazione più bilaterale dei bambini a sviluppo tipico. È noto che la lateralizzazione dell'AON dipende dall'età: gli adulti hanno infatti un network più lateralizzato nell'emisfero dominante, e di contro i bambini sani hanno un network AOT ancora bilateralizzato e diffuso. La lateralizzazione precoce che avviene nei bambini emiplegici è sia una conseguenza della riorganizzazione dovuta a danni cerebrali, sia il riflesso di meccanismi che impediscono un normale sviluppo mediante un'attivazione dell'AOT bilaterale. Un indice di lateralizzazione più alto nei bambini ha infatti negativamente correlato con i risultati nelle scale di MUUL e AHA,

mentre bambini UCP con un'attivazione AON più bilaterale hanno ottenuto punteggi nelle scale più simili a quelli dei bambini a sviluppo tipico, indicando quindi una performance migliore. È stata inoltre riscontrata una buona corrispondenza tra l'attivazione dell'AON e i dati ottenuti tramite TMS: l'osservazione della mano non dominante elicita infatti un'attivazione maggiore nell'emisfero affetto dei bambini con riorganizzazione controlaterale, controllata tramite TMS, mentre i bambini che avevano un'organizzazione ipsilaterale presentavano o un'attivazione bilaterale o controlaterale.

Per indagare ulteriormente gli effetti delle proiezioni dei tratti corticospinali sulla connettività funzionale, è stato svolto uno studio (Simon Martinez et al., 2019) mirato ad esplorare la connettività sensorimotoria a riposo in 26 soggetti HCP con lesione alla sostanza bianca periventricolare, confrontati con 60 soggetti sani; tra i pazienti, 9 avevano una proiezione dei tratti corticospinali controlaterale, 9 ipsilaterale e 6 bilaterale. La connettività funzionale indagata era compresa tra le aree M1 e tre regioni sensorimotorie bilaterali di interesse: la corteccia sensoriale primaria, la corteccia premotoria ventrale e dorsale, così come è stata analizzata la connettività funzionale tra le M1 e l'area motoria supplementare. Sono state quindi condotte comparazioni tra gruppi, ovvero controlli vs HCP e controlli vs ogni proiezione CST del gruppo, così come è stata comparata tra gruppi l'analisi seed-to-voxel dalle M1 bilaterali. La connettività funzionale sensorimotoria anomala sembra dipendere dalle proiezioni dei tratti corticospinali; infatti, il gruppo di pazienti con CST controlaterale mostrava maggiore connettività tra M1 e le cortecce premotorie nell'emisfero dominante, mentre il gruppo con CST bilaterale presentava una maggiore connettività tra M1 e le aree di associazione somatosensoriali.

Tenendo in considerazione le evidenze neurofisiologiche degli studi citati, è desumibile come le conseguenze di uno sviluppo cerebrale atipico, avvenuto in seguito a malformazioni e/o insulti cerebrali in fase prenatale, perinatale o acquisite nella prima infanzia, possano prevedere esiti a lungo termine che eccedono le difficoltà motorie strettamente legate all'arto imputato. Di queste aggiuntive complicazioni, pur sempre legate all'ambito motorio, fanno parte i movimenti mirror e le sinergie. A questo riguardo, il gruppo di Nezu et al. (1999) ha esplorato i pattern del recupero funzionale in 9 pazienti HCP che avevano presumibilmente subito un danno cerebrale unilaterale in epoca prenatale. Tre pazienti che mostravano MEP bilaterali di latenza simile presentavano anche un'emiparesi grave, causata da una lesione congenita, con aggiunta di movimenti mirror.

Due pazienti con MEP ipsilaterali e latenza prolungata mostravano movimenti sinergici e una grave emiparesi, causata da una lesione acquisita. Nei rimanenti quattro pazienti, che presentavano invece un'emiparesi lieve con una normale coordinazione tra arti, non sono stati rilevati MEP ipsilaterali.

Con risultati simili, uno studio di Riddel et al. (2019) si è proposto di determinare se i movimenti mirror possano rappresentare un biomarker clinico rispetto alla plasticità funzionale compensativa, avvenuta durante lo sviluppo. A tale scopo sono state utilizzate l'elettromiografia e la TMS per testare la relazione tra movimenti mirror, funzione motoria e organizzazione corticospinale in una popolazione di bambini HCP con probabile ictus perinatale. I risultati dimostrano ancora che i movimenti mirror sono significativamente più accentuati in soggetti con rappresentazione dei tratti corticospinali ipsilaterale; inoltre, la media dei punteggi dei movimenti mirror correlava con il grado di disabilità e l'organizzazione dei tratti corticospinali. Le conclusioni tratte prevedono quindi che i movimenti mirror possano essere considerati un indicatore clinico dell'organizzazione di CST in bambini emiplegici con ictus perinatale, e che i movimenti mirror siano più pronunciati in bambini con una riorganizzazione dei tratti corticospinali ipsilaterale.

In un ulteriore studio di Rich et al. (2020), sono stati caratterizzati i movimenti mirror di 13 soggetti HCP tra bambini e giovani adulti – dai 7 ai 19 anni –, includendo variabili cliniche e neuropsicologiche. I profili clinici comprendevano degli assessment quantitativi dei movimenti mirror di ogni mano tramite le scale di Woods e Teuber, una valutazione della coordinazione bimanuale e uso della mano tramite la Assisting Hand Assessment AHA, e una autovalutazione della propria performance mediante la scala Canadian Occupational Performance Measure COPM. Per ottenere la ratio della risposta emisferica è stata misurata l'intensità dei MEP, provocati da una stimolazione TMS ad impulso unico, sul campione citato che includeva le tre tipologie di circuitaria dei tratti corticospinali: ipsilaterale, bilaterale e controlaterale. Il rapporto dei MEP variava da 0 a 1.45, con una mediana di 0.11 e una maggiore presenza di movimenti mirror in pazienti con ratio maggiore di 0.5. È stata infatti trovata una relazione positiva tra ratio dei MEP ed elevati punteggi nelle scale per quantificare i movimenti mirror: i soggetti da cui era possibile registrare MEP ipsilaterali dopo una stimolazione controlesionale presentavano un numero più elevato di movimenti mirror rispetto ai soggetti con risposte controlaterali. In questo studio non è stata invece trovata una correlazione tra movimenti mirror e le funzioni valutate dalle scale AHA e COPM.

L'obiettivo generale degli studi effettuati su questi pazienti è, naturalmente, quello di identificare interventi fisioterapeutici specifici e mirati a migliorare la performance motoria e la rappresentazione corticale degli arti affetti. L'intervento fisioterapeutico è essenziale nel percorso riabilitativo di questi soggetti, ragione per cui è importante ottenere la diagnosi di CP il più precocemente possibile per avere accesso a percorsi e trattamenti specializzati. Il rischio di una mancata diagnosi precoce consiste nella possibilità di perdere connessioni corticali e specifiche funzioni. Grazie all'utilizzo di nuove tecnologie, come la risonanza magnetica neonatale, e all'uso di scale quali la Prechtl Qualitative Assessment of General Movements GMs e la Hammersmith Infant Neurological Examination HINE, è possibile rilevare i casi di CP anche prima dei 5 mesi di età; superati i 5 mesi ma rimanendo nel range delle primissima infanzia, gli strumenti adeguati per attuare una diagnosi sono sempre una MRI, la HINE, e la Developmental Assessment of Young Children (Novak et al., 2017).

Per fare in modo che i bambini entrino nella prassi clinica per ricevere una potenziale diagnosi di CP devono presentare un criterio essenziale e almeno uno dei due criteri aggiuntivi: il criterio essenziale riguarda la disfunzione motoria, traducibile in una ridotta qualità del movimento o con pattern motori anormali di probabile causa neurologica. I criteri aggiuntivi coinvolgono invece un esame MRI anomalo e una storia clinica che indichi il rischio di CP. I bambini che ricevono una diagnosi CP particolarmente tempestiva, come quella che avviene prima dei cinque mesi, appartengono ad un gruppo di soggetti con indicatori ad alto rischio per la patologia, come prematurità, crescita intrauterina atipica, encefalopatia, anomalie genetiche e crisi epilettiche. I bambini in cui invece la diagnosi avviene, pur se nella prima infanzia, dopo i cinque mesi, fanno parte di una tipologia di pazienti non considerata a rischio poiché, ad esempio, la gravidanza sembra essersi condotta senza complicazioni; sono quindi i genitori, i tutori o i medici a notare ritardi nel raggiungimento di tappe motorie che richiamano i criteri sopracitati. Nei primi due anni di vita può comunque risultare difficile determinare la tipologia di paralisi cerebrale poiché i sintomi possono cambiare significativamente durante questo arco di tempo (Nardone et al., 2021).

Tra i primi trattamenti riabilitativi fisioterapeutici troviamo il constraint-induced movement therapy CIMT, una tecnica riabilitativa motoria applicata in seguito a danni al sistema nervoso centrale. Nel caso dei bambini emiplegici questo tipo di intervento consiste nell'immobilizzare l'arto meno affetto per favorire lo svolgimento di azioni unilaterali solamente con la mano affetta; questo servirebbe a massimizzare l'uso dell'arto affetto per recuperare, migliorare e in alcuni casi attivare funzioni (Abdullahi et al., 2021). In uno studio di Kaesar et al. (2012) è stato valutato

l'esito della funzione manuale in relazione al tipo di proiezione del tratto cortico-spinale e al tipo di lesione in 16 pazienti HCP. Le lesioni sono state valutate tramite MRI, i CST mediante TMS e la funzionalità manuale tramite la scala Jebsen-Taylor Hand Function Test -JTHFT-, AHA e MUUL. Il CIMT è stato associato ad importanti miglioramenti nelle prime due scale ma non nella MUUL, che sono stati trovati in tutti i bambini a prescindere dai pattern di riorganizzazione di CST presenti – controlaterale, ipsilaterale e bilaterale -, mentre non è stata trovata relazione tra miglioramento funzionale e caratteristiche della lesione cerebrale.

Tra gli altri tipi di interventi riabilitativi troviamo: GAME, Goals-Activity-Motor Enrichment, una tecnica praticabile in domicilio e basata su attività *task-specific* che mirano ad allenare l'arto più affetto, e da cui si traggono benefici sia motori che cognitivi già dopo un anno rispetto a chi riceve interventi terapeutici standard (Morgan et al., 2014); HABIT, Hand-Arm Bimanual Intensive Training, una forma di allenamento bimanuale il cui obiettivo è quello di migliorare la quantità e qualità dell'utilizzo della mano in compiti bimanuali in bambini con CP (Sakzevski et al., 2014); la mirror therapy, che consiste nel posizionare uno specchio sul piano sagittale del soggetto di modo che quest'ultimo possa osservare movimenti compiuti dalla sua mano sana come se fossero effettuati dalla mano affetta (Bruchez et al., 2016) e, infine i trattamenti AOT.

Per entrare nel merito dei trattamenti AOT condotti su questa tipologia di pazienti, il gruppo di Buccino e collaboratori (2018) ha condotto uno studio su pazienti con Paralisi Cerebrale Infantile che ha coinvolto 18 soggetti dai 5 agli 11 anni, divisi in 11 soggetti sottoposti a terapia AOT e 7 controlli. Sia i soggetti sperimentali che quelli di controllo hanno preso parte ad un intervento di fisioterapia durato 3 settimane da lunedì a venerdì, con la differenza che i soggetti sperimentali avevano il compito di osservare dei video-clip in cui un attore o attrice performavano azioni motorie, per poi ripeterli per la durata di 2 minuti, mentre i soggetti di controllo visionavano video-clip della stessa durata non a contenuto motorio, come documentari di geografia, per poi svolgere il compito motorio. I partecipanti sono stati testati tramite le scale MUUL<sup>5</sup> e AHA<sup>6</sup> prima della terapia, T1, subito dopo il termine della terapia, T2, e ad un follow up di 2 mesi dalla terapia; inoltre, un sottogruppo di 12 pazienti - 6 sperimentali - ha partecipato a due sessioni di risonanza, una prima e una dopo la durata del trattamento. Durante le sessioni di risonanza i soggetti di entrambi i gruppi erano invitati a manipolare oggetti complessi e oggetti semplici come una sfera, entrambi posti dentro la risonanza. Da queste misurazioni è emerso che, nonostante non vi fossero

---

<sup>5</sup> Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function; per approfondimenti vedere capitolo 1.3.4.

<sup>6</sup> Assisting Hand Assessment, per approfondimenti vedere capitolo 1.3.4.

differenze tra i due gruppi a T1, i soggetti sperimentali mostravano a T2 un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai soggetti di controllo nei punteggi delle scale MUUL e AHA, miglioramento che veniva mantenuto a T3. I risultati di risonanza invece ci mostrano che, a dispetto di una iniziale parità nei livelli di attivazione dei due gruppi durante le azioni, i soggetti sperimentali a T2 mostravano maggiore attivazione rispetto ai controlli nelle aree della corteccia premotoria ventrale di sinistra fino al giro frontale inferiore, nella corteccia premotoria di destra, nel giro sopramarginale di sinistra e un'attivazione più debole nel giro temporale superiore di sinistra, tutte aree facenti parte del sistema mirror e dunque coinvolte nell'osservazione ed esecuzione di azioni.

Recentemente, una significativa evoluzione di questa terapia è nata sulla base del concetto di repertorio motorio, componente chiave per sfruttare appieno i meccanismi di risonanza del sistema specchio. In uno studio fMRI di Errante e colleghi (2019) è stato ipotizzato che, seguendo un paradigma AOT, il sistema specchio di bambini affetti da PCI potesse essere maggiormente attivato nell'osservare video di azioni compiute da un'altra mano paretica poiché più vicina al repertorio motorio dei bambini, invece della mano di un modello sano. In questo esperimento, 10 bambini dai 9 ai 14 anni sono stati reclutati secondo alcuni criteri, tra cui: diagnosi di paralisi cerebrale infantile UCP spastica emiplegica con lesione all'emisfero destro, disabilità dell'arto superiore da lieve a moderata misurata dalla House Functional Classification system con punteggi tra 4 e 5, corrispondente alla tipologia di mano sinergica secondo la Kinematic Hand Classification di Ferrari e Cioni. Il gruppo di controllo di bambini a sviluppo tipico era composto da soggetti destrimani, che potessero sottoporsi alla risonanza e fossero sufficientemente collaborativi per seguire le istruzioni necessarie a svolgere le sessioni di risonanza. In funzione dello svolgimento di una terapia AOT, il modello migliore per bambini con paralisi cerebrale infantile destra è stato ritenuto essere una mano patologica destra, che è stata confrontata con una mano destra sana.

Gli stimoli visionati durante le sessioni di risonanza magnetica consistevano in un set di 48 video di azioni di afferramento della durata di 4 secondi; queste azioni erano eseguite dalla mano destra e mostravano afferramenti di piccoli oggetti, come una sfera, un cubo, un cilindro, per poi posizionarli in una scatola quadrata a sinistra o a destra rispetto alla mano. Tutti i video venivano mostrati da una prospettiva di prima persona, per accentuare l'impressione che fosse l'osservatore a svolgere le azioni mostrate. Questi video venivano mostrati in due condizioni: svolti dalla mano del modello sano e dalla mano del modello patologico, che aveva un livello di compromissione moderato corrispondente alla tipologia di *mano sinergia* secondo la Kinematic Hand

Classification. I risultati, ottenuti utilizzando un approccio basato sull'analisi delle regioni di interesse, mostrano che i nodi principali del sistema mirror come il lobo parietale posteriore e la corteccia premotoria erano significativamente più attivi nei bambini UCP durante l'osservazione del modello patologico, mentre le attivazioni nei nodi del sistema specchio dei bambini a sviluppo tipico non mostravano differenze nelle due condizioni. La non differenziazione tra modello sano e patologico nelle attivazioni dei bambini a sviluppo tipico potrebbe dipendere dalla possibile semplificazione che il modello patologico offriva in termini di rappresentazione motoria; nell'osservare il modello patologico il sistema motorio dei bambini a sviluppo tipico potrebbe quindi maggiormente codificare lo scopo dell'azione piuttosto che la modalità dell'esecuzione. Questo studio dunque mostra, per la prima volta, che un modello patologico può determinare una maggiore risonanza del sistema specchio in soggetti affetti dalla stessa patologia, in ragione di una maggiore somiglianza del repertorio motorio. Questa variante della terapia AOT, chiamata anche Pathological Ameliorative Model AOT – PAM-AOT – (Verzelloni et al., 2021) è dunque preferibile per la riabilitazione funzionale in questi pazienti, come nel caso osservato dei soggetti con paralisi cerebrale infantile.

Infine, in uno studio di Simon Martinez e colleghi (2020) la terapia AOT è stata combinata con il CIMT per studiarne gli effetti combinati su un totale di 44 bambini HCP – media 9 anni e 6 mesi, SD 1 anno e 10 mesi -, che hanno partecipato ad un campo indossando per 9 giorni e 6 ore al giorno un tutore. I bambini sono stati divisi in due gruppi: uno avrebbe svolto entrambe le terapie di CIMT e AOT, mentre l'altro solo la terapia CIMT con l'aggiunta di un placebo. Il gruppo in cui era prevista anche la terapia AOT ha svolto 15 ore di osservazione video ed esecuzione dei compiti osservati, mentre il gruppo in cui era previsto il placebo al posto dell'AOT ha guardato video privi di movimento biologico per poi svolgere gli stessi movimenti del gruppo sperimentale.

Il primo risultato ad essere esaminato è stato quello della performance bimanuale, mentre il secondo includeva misure di funzionamento corporeo e i livelli di attività prese prima dell'intervento, dopo l'intervento e a sei mesi dallo stesso. Nonostante entrambi i gruppi siano migliorati nelle suddette misure dopo lo studio e abbiano mantenuto i benefici nel tempo, i soggetti che presentavano funzioni sensoriali maggiormente compromesse sono migliorati sensibilmente

nel gruppo che prevedeva anche la terapia AOT, migliorando -dunque diminuendo - anche il numero di movimenti mirror effettuati. I miglioramenti in questi soggetti sono avvenuti prescindendo dal pattern di proiezione CST, identificato da TMS ad impulso unico. Per concludere, l'aggiunta della terapia AOT ha comportato sensibili miglioramenti per i soggetti con funzioni motorie più deficitarie e un numero elevato di movimenti mirror, provando quindi di essere un assetto significativo nel processo riabilitativo di questi pazienti che spesso richiedono trattamenti distinti data la larga eterogeneità dei segni clinici nei campioni.

#### 1.5. Descrizione delle scale di valutazione maggiormente utilizzate

Una valutazione di soggetti con paralisi cerebrale infantile può avvenire da numerose prospettive, atte a coprire le sfaccettature dei compiti e degli aspetti della vita quotidiana. In particolare, vengono presi in considerazione quegli ambiti che determinano l'indipendenza e la qualità della vita di una persona. Le scale di valutazione di questi soggetti, di conseguenza, si distinguono per sfere di funzionalità, primo fra questi il dominio motorio in cui l'abilità dei soggetti PCI emiplegici viene studiata mediante le scale di: *House Functional Classification System* HOUSE, *Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function* MUUL, una misura della qualità del movimento dell'arto superiore unilaterale, *Assisting Hand Assessment* AHA, per lo studio del pattern di manipolazione bimanuale, *Manual Ability Classification System* MACS e *Mini Manual Ability Classification System* miniMACS, entrambe scale che misurano l'abilità dei bambini nel manipolare e usare oggetti per attività quotidiane, la *Gross Motor Function Classification System* GMFCS, scala che stima il movimento spontaneo considerando in particolare la posizione seduta, i trasferimenti e la mobilità, la *Classificazione Cinematica di A.Ferrari*, un sistema che propone di dividere gli aspetti del movimento da analizzare e su quale funzione concentrare l'osservazione a seconda della tipologia di paralisi, e la *Hammersmith Infant Neurological Examination* HINE, che provvede una valutazione neurologica e clinica dai 2 ai 24 mesi; per citare alcune tra le scale e sistemi di classificazione più in uso.

Nello specifico, la **House Functional Classification System (HOUSE)** è un sistema di classificazione nato per valutare l'abilità della mano affetta, in bambini con UCP spastica, nel portare a termine compiti di vita quotidiana in seguito a chirurgia correttiva del pollice o di somministrazione della terapia con tossina botulinica. La scala comprende 9 livelli ordinati in senso crescente, da 0- "*mano non utilizzata*" a 9- "*mano utilizzata spontaneamente*" (Wallen et al., 2016).

<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

Figura 1.1, items della scala House Functional Classification System (Bhardwaj et al., 2011)

La scala **Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function (MUUL)** nasce come strumento valutativo per l'estremità dell'arto superiore unilaterale, è pensata per bambini dai 5 ai 15 anni ed è comprensiva di 16 items che fungono da macro-dimensioni di ulteriori sottocategorie, portando a un totale di 37 items. Gli items descrivono le principali funzioni dell'arto superiore, come raggiungere, rilasciare, afferrare e manipolare; queste funzioni sono valutate assegnando un punteggio da 0 a 4 o 0 a 3, con punteggi più alti che corrispondono a migliori performance, tenendo in considerazione qualità del movimento come fluidità, precisione e velocità. Le finalità dello strumento riguardano il poter comparare la performance motoria dell'arto superiore nel tempo, così come di registrarne cambiamenti in seguito ad interventi terapeutici, chirurgici, meccanici e neurologici, e infine il divulgare i progressi del paziente a persone con ruoli rilevanti nella sua vita. In uno studio volto ad esaminare quanto la scala rispecchiasse la performance del soggetto, sono stati reclutati 18 bambini e ragazzi CP dai 5 ai 14 anni, valutati sia con la scala MUUL che con la Pediatric Evaluation of Disability Inventory PEDI. È emersa una forte correlazione tra il dominio di cura verso se stessi (0.939), l'ambito della mobilità (0.783) e le abilità funzionali (0.718) della

Melbourne e della PEDI, dimostrando la validità della scala MUUL nell'esaminare le funzioni dell'arto superiore unilaterale (Bourke, 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

Figura 1.2, items funzionali della scala *Melbourne Assessment Unilateral Upper Limb Function* (Bourke et al, 2003)

La **Assisting Hand Assessment (AHA)** è un test che si propone di misurare come bambini con una disabilità unilaterale utilizzino, durante compiti bimanuali, la loro mano affetta o assisting hand. Una valutazione con AHA consiste in una sessione di gioco registrata e semi-strutturata di 10-15 minuti che provochi l'utilizzo spontaneo di entrambe le mani. I giochi scelti hanno caratteristiche pensate per essere stimolanti e suscitare una varietà di azioni (Krumlinde-Sundholm et al., 2009). La sessione di gioco è esaminata secondo una scala di 22 items valutati fino a 4 punti che descrivono il comportamento delle mani rilegato all'interazione con gli oggetti. Nei test effettuati per controllare il *reliability index* della scala, il coefficiente di correlazione spaziava da 0.97 a 0.99, indicando buona coesione tra gli items che misurano un costrutto unidimensionale, e una buona corrispondenza tra il punteggio in 4 punti e i gradi di difficoltà di performance dei bambini (Holmfur, 2009). La AHA è stata inizialmente validata per bambini dai 18 mesi ai 5 anni, Small Kids AHA, per poi essere integrata da due giochi da tavola adatti anche a bambini dai 6 ai 12 anni, School Kids AHA.

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

Figura 1.3, esempi di items della scala AHA con assegnazione dei punteggi (Krumlinde-Sundholm et al, 2009)

La **Manual Ability Classification System (MACS)** è uno strumento utilizzato per descrivere le abilità manuali dei bambini con paralisi cerebrale infantile dai 4 ai 18 anni, prevedendo una correzione per età all'interno di questa fascia. È un sistema di classificazione che guarda alle capacità del soggetto con un'ottica etologica: ad essere valutate, infatti, sono le competenze di vita quotidiana del bambino, inferite tramite la gestione e interazione con oggetti rilevanti e adeguati all'età; questi oggetti sono infatti gli stessi utilizzati in attività come mangiare, vestirsi e svestirsi, giocare, disegnare e scrivere. La classificazione presente in questo strumento funge da indicatore delle abilità medie del bambino, piuttosto che da rilevatore di una delle sue performance migliori. A questo proposito è importante ricordare che contribuiscono a determinare la performance media del bambino anche la motivazione e altre caratteristiche cognitive. La MACS presenta cinque livelli ordinati in senso decrescente, con il I livello che indica una maggiore libertà e il IV e V che delineano criticità e limitazioni più importanti<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Sitografia, indice 3.



### **COSA E' NECESSARIO SAPERE PER UTILIZZARE IL MACS?**

La competenza del bambino nel manipolare gli oggetti durante attività importanti della vita quotidiana, per esempio durante il gioco o lo svago, l'alimentazione o le operazioni di abbigliamento.

In quali situazioni il bambino è indipendente e fino a che punto ha bisogno di sostegno e di adattamenti?

- I. Manipola gli oggetti facilmente e con successo.**  
Possono esserci al massimo limitazioni nella facilità di esecuzione di compiti manuali che richiedono velocità ed accuratezza. Comunque qualunque limitazione nelle abilità manuali non restringe l'autonomia nella attività giornaliera.
- II. Manipola la maggior parte degli oggetti ma con una qualità non perfettamente buona e/o una certa lentezza nel concludere il compito.** Può succedere che alcune attività vengano evitate o eseguite con qualche difficoltà; possono essere utilizzate modalità alternative di esecuzione, ma le abilità manuali non limitano l'autonomia nelle attività quotidiane.
- III. Manipola gli oggetti con difficoltà; necessita di aiuto per predisporre e/o modificare le attività.** L'esecuzione è lenta e viene completata in modo non soddisfacente per quanto riguarda qualità e quantità. Le attività vengono eseguite autonomamente se sono state predisposte o adattate.
- IV. Manipola, in situazioni adatte, un numero limitato di oggetti facili da gestire.** Esegue una parte dell'attività con sforzo e con successo limitato. Richiede continuo sostegno ed assistenza e/o una situazione adattata, anche per eseguire una parte dell'attività.
- V. Non manipola oggetti ed ha competenze gravemente limitate nell'esecuzione anche di azioni semplici.**  
Richiede un'assistenza totale

#### **DISTINZIONI tra livello I e II**

I bambini a livello I possono presentare limitazioni nel manipolare oggetti molto piccoli, pesanti o fragili che richiedono un raffinato controllo della motricità fine, oppure un'efficiente coordinazione tra le mani. Le limitazioni possono riguardare anche la performance in situazioni nuove e non familiari. I bambini a livello II compiono quasi le stesse attività di quelli al livello I, ma la qualità dell'esecuzione è diminuita, oppure la prestazione è rallentata. Differenze funzionali tra le due mani possono limitare l'efficacia della performance. I bambini al livello II in genere cercano di semplificare la gestione degli oggetti utilizzando, per esempio, una superficie come appoggio invece di impegnare solo le due mani.

#### **DISTINZIONI tra livello II e III**

I bambini al livello II manipolano la maggior parte degli oggetti anche se lentamente o con ridotta qualità esecutiva. I bambini al livello III in genere hanno bisogno di aiuto per preparare l'attività e/o necessitano di adattamenti del contesto, poiché possiedono una limitata capacità di raggiungere o manipolare oggetti. Non riescono ad eseguire certe attività ed il loro grado di autonomia è correlato all'entità del supporto che offre il contesto.

#### **DISTINZIONI tra livello III e IV**

I bambini al livello III possono eseguire attività selettive se la situazione è predisposta, se sono assistiti e se hanno molto tempo a disposizione. I bambini al livello IV necessitano di costante aiuto durante l'attività e possono dare, al massimo, un significativo contributo solo ad una parte di essa.

#### **DISTINZIONI tra livello IV e V**

I bambini al livello IV eseguono parti di un'attività ma necessitano, comunque, di costante aiuto. I bambini al livello V, al massimo, possono partecipare in particolari situazioni facendo un semplice movimento, per es. premendo un bottone oppure possono, talvolta, mantenere la presa di oggetti facili da tenere.

Figura 1.4, Manual Ability Classification System<sup>8</sup>.

Il **Gross Motor Function Classification System (GMFCS)** è una scala ordinata che descrive la mobilità di soggetti con paralisi cerebrale infantile, utilizzabile fino ai 18 anni. La classificazione avviene su 5 livelli che distinguono l'ampiezza del movimento spontaneo facendo riferimento alla capacità di mantenere una posizione seduta, al modo in cui vengono operati i trasferimenti e alla generale mobilità. Ogni livello si differenzia e sottolinea maggiormente quelle che sono le competenze medie del bambino, piuttosto che le sue limitazioni, tenendo in considerazione l'influenza che elementi ambientali e personali hanno sulle capacità in esame. I fattori osservati e

<sup>8</sup> Immagine indicizzata in sitografia, indice 3.

distintivi dei livelli cambiano a seconda delle fasce d'età, che sono raggruppate come segue: prima dei 2 anni; dai 2 ai 4 anni; dai 4 ai 6 anni; dai 6 ai 12 anni; dai 12 ai 18 anni (Palisano et al., 1997).

- LIVELLO I - Cammino senza limitazioni
- LIVELLO II - Cammino con limitazioni
- LIVELLO III - Cammino con dispositivo manuale per la mobilità
- LIVELLO IV - Spostamento autonomo con limitazioni; possibile spostamento con ausilio a motore per la mobilità
- LIVELLO V - Trasportato con una carrozzina manuale

Figura 1.5, titoli generali per ogni livello, Gross Motor Functional Classification System (De Conti ed al, 2010)

La **Classificazione Cinematica di A.Ferrari** è una modalità di analisi del movimento per soggetti PCI che prevede, innanzitutto, una distinzione della funzione motoria da esaminare a seconda del tipo di paralisi. Nell'ambito motorio è infatti possibile distinguere tre funzioni adattive: l'organizzazione antigravitaria, la deambulazione e la manipolazione (Ferrari, Cioni, 2005). Dal momento che queste funzioni risultano diversamente compromesse a seconda della tipologia di paralisi, è stato stabilito di esaminare e creare gradi di gravità all'interno del tipo di paralisi basandosi sull'analisi della funzione più compromessa, che per i soggetti emiplegici si concretizza nella modalità di manipolazione. In secondo luogo, la tecnica proposta da Ferrari prevede la separazione nell'analisi del movimento di *componenti top down, bottom up e coping solutions*. Le componenti top down fanno riferimento alle capacità organizzative dell'azione da parte del paziente, quindi alla possibilità effettiva di pianificare e controllare il movimento, ma anche alle prestazioni motorie possibili da parte del soggetto, che si traducono nei moduli e nei repertori motori posseduti. Le componenti bottom up riguardano invece le caratteristiche dell'apparato locomotore, dunque gli attributi e la struttura fisica sviluppatasi che il SNC deve considerare nello sviluppare pattern funzionali adattivi. Infine, le coping solutions alludono alle strategie personali, ma in parte accomunabili ai soggetti appartenenti alla stessa tipologia di paralisi, che vengono attuate per facilitare il movimento o il raggiungimento dell'obiettivo. Queste linee guida sono condensate nel ***Kinematic Hand Classification System KHC***, esposto a breve.

<p><i>Componenti top down</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientamento</li> <li>• Direzione</li> <li>• Raggiungimento</li> <li>• Anticipazione e afferramento</li> <li>• Esplorazione e manipolazione</li> <li>• Trasporto</li> <li>• Abbandono</li> <li>• Altre</li> </ul>
<p><i>Componenti bottom up</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forza muscolare e resistenza</li> <li>• Limitazioni e deformità articolari</li> <li>• Altre</li> </ul>
<p><i>Coping solutions</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controllo visivo dell'attività della mano plegica (seconda informazione)</li> <li>• Utilizzo di pinze sussidiarie (bocca, mento, ascella, gomito, cosce, ecc.)</li> <li>• Evocazione a partenza prossimale della sinergia patologica per ottenere la chiusura della mano plegica</li> <li>• Esecuzione di movimenti di tipo servomotore per liberarsi dell'oggetto</li> <li>• Caricamento passivo della mano plegica ad opera di quella conservata</li> <li>• Altre</li> </ul>

Figura 1.6, elementi di valutazione nella funzione manipolatoria dei soggetti con PCI emiplegica, (Ferrari, Cioni, 2005)

La **Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)** è una scala clinico-neurologica che presenta dei punteggi cut-off per pronosticare la presenza di paralisi cerebrale in bambini dai 2 ai 24 mesi. In particolare, un punteggio inferiore a 57 a 3 mesi di età predice con il 96% della probabilità un esito di paralisi cerebrale; in quella fascia di età, la scala ha una sensibilità del 96% e una specificità dell'87%, mentre superati i 5 mesi, corretti per età in caso di prematurità, la scala predice con il 90% di accuratezza l'esito di PCI. Più generalmente, punteggi sotto i 40 indicano un grado di disturbo motorio che potrà prevedere l'uso della carrozzina per la deambulazione. La HINE è ripartita in tre aree di dominio differente: l'esaminazione neurologica, che prevede un punteggio, l'analisi delle tappe fondamentali dello sviluppo e l'esaminazione del comportamento, entrambe senza punteggio. La sezione di esaminazione neurologica con punteggio comprende 26 items suddivisi in 5 domini, atti a valutare la funzione del nervo cranico, la postura, la qualità e la quantità dei movimenti, il tono muscolare, i riflessi e le reazioni. Ogni item ha un punteggio che va da un minimo di 0 e un massimo 3, definendo un punteggio complessivo che va da 0 a 78 (Novak et al., 2017).

## REFLEXES AND REACTIONS

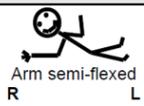
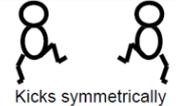
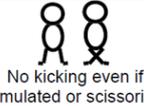
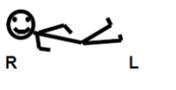
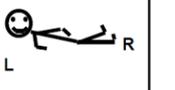
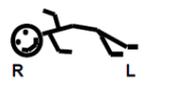
	Score 3	Score 2	Score 1	Score 0	sc	Asym / Co
<b>Arm protection</b> Pull the infant by one arm from the supine position (steady the contralateral hip) and note the reaction of arm on opposite side.	 Arm & hand extend R L		 Arm semi-flexed R L	 Arm fully flexed R L		
<b>Vertical suspension</b> hold infant under axilla making sure legs do not touch any surface – you may “tickle” feet to stimulate kicking.	 Kicks symmetrically		 Kicks one leg more or poor kicking	 No kicking even if stimulated or scissoring		
<b>Lateral tilting</b> (describe side up). Hold infant up vertically near to hips and tilt sideways towards the horizontal. Note response of trunk, spine, limbs and head.	 R L	 L R	 R L	 R L		
<b>Forward parachute</b> Hold infant up vertically and quickly tilt forwards. Note reaction /symmetry of arm responses, (after 6 months)	 (after 6 months)		 (after 6 months)			
<b>Tendon Reflexes</b> Have child relaxed, sitting or lying – use small hammer	Easily elicitable biceps knee ankle	Mildly brisk bicep knee ankle	Brisk biceps knee ankle	Clonus or absent biceps knee ankle		

Figura 1.7, tabella della sezione di esame neurologico con punteggio sui riflessi, scala HINE<sup>9</sup>.

## SECTION 3 BEHAVIOUR (not scored)

	1	2	3	4	5	6	Comment
<b>Conscious state</b>	Unrousable	Drowsy	Sleep but wakes easily	Awake but no interest	Loses interest	Maintains interest	
<b>Emotional state</b>	Irritable, not consolable	Irritable, carer can console	Irritable when approached	Neither happy or unhappy	Happy and smiling		
<b>Social orientation</b>	Avoiding, withdrawn	Hesitant	Accepts approach	Friendly			

Figura 1.8, tabella della sezione di esame del comportamento senza punteggio, scala HINE<sup>10</sup>.

Tra le altre scale che offrono un'indicazione della qualità della vita sia generale che riferita a momenti specifici, nonostante alcuni di questi momenti tendano a ripetersi nella vita di soggetti con paralisi cerebrale, si trova la **Face Legs Activity Cry and Consolability scale, FLACC**, uno strumento comportamentale utilizzato allo scopo di identificare il livello di dolore post-operatorio in bambini dai 2 mesi ai 7 anni. La scala è costruita sull'assunto che il costrutto del dolore sia riconoscibile mediante segnali come espressioni facciali, movimenti corporei e pianto, insieme ad altri parametri fisiologici quali velocità del battito cardiaco, saturazione dell'ossigeno nel sangue e pressione sanguinea. La scala FLACC si propone di concorrere a misurare il dolore, quando verbalizzarlo può risultare difficile o impossibile, valutando 5 comportamenti ai quali si assegna un punteggio da 0 a 2 punti per un totale di 10; i comportamenti esaminati sono per l'appunto le

<sup>9</sup> Immagine indicizzata in sitografia, indice 4.

<sup>10</sup> Immagine indicizzata in sitografia, indice 4.

espressioni facciali, i movimenti delle gambe, il livello di attività, il grado di consolabilità e l'intensità e costanza del pianto (Crellin et al., 2015).

	0	1	2
FACE	No particular expression or smile, eye contact and interest in surroundings	Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested, worried look to face, eyebrows lowered, eyes partially closed, cheeks raised, mouth pursed	Frequent to constant frown, clenched jaw, quivering chin, deep furrows on forehead, eyes closed, mouth opened, deep lines around nose/lips
LEGS	Normal positions or relaxed	Uneasy, restless, tense, increased tone, rigidity, intermittent flexion/extension of limbs	Kicking or legs drawn up, hypertonicity, exaggerated flexion/extension of limbs, tremors
ACTIVITY	Lying quietly, normal position, moves easily and freely	Squirming, shifting back and forth, tense, hesitant to move, guarding, pressure on body part	Arched, rigid, or jerking, fixed position, rocking, side to side head movement, rubbing of body part
CRY	No cry or moan (awake or asleep)	Moans or whimpers, occasional cries, sighs, occasional complaint	Crying steadily, screams, sobs, moans, grunts, frequent complaints
CONSOLABILITY	Calm, content, relaxed, does not require consoling	Reassured by occasional touching, hugging, or talking to, distractible	Difficult to console or comfort

Figura 1.9, tabella della scala FLACC con punteggio associato, (Crellin et al, 2015)

Un ulteriore strumento usato per valutare autonomia e competenze funzionali nei bambini con cerebral palsy è la *Pediatric Evaluation of Disability Inventory scale*, **PEDI**, che viene somministrato a bambini dai 6 mesi ai 7,5 anni o a soggetti da cui si attendono performance che rientrano in quelle previste fino ai 7,5 anni, ed è considerata la versione della *Activities for Daily Living ADL* per bambini fino all'età scolare (Murgia et al., 2018). La scala è composta da tre domini che esaminano: il livello funzionale, in cui vengono studiati i pattern clinici e le criticità nel raggiungimento di obiettivi funzionali, l'assistenza fisica dei caregiver, una misura indiretta della performance del bambino tramite la misura del supporto fornito da genitori o caregiver, e le modificazioni adattive, che conteggiano il numero di modificazioni applicate agli ambienti frequentati dal bambino per agevolare le sue performance funzionali.

Ogni scala, che ha un punteggio da 0 a 100 in senso crescente, include tre domini: la cura verso se stessi, la mobilità e le funzioni sociali, tutti ambiti atti a valutare le possibilità del bambino partendo da azioni relativamente semplici fino ad arrivare ad azioni complesse. Le capacità misurate nel dominio funzionale mirano a identificare le prestazioni massime che il bambino è in grado di raggiungere senza aiuti esterni, anche se si tratta di azioni che non fanno parte della sua

routine quotidiana. In uno studio (Murgia et al., 2018), volto a esporre il livello di affidabilità psicometrica della versione italiana PEDI-I, sono stati reclutati 58 bambini con paralisi cerebrale spastica e 60 bambini sani, entrambi i gruppi compresi nel range di età previsto dalla scala; i risultati hanno mostrato un’ottima consistenza all’interno dei settori della PEDI-I e una buona riproducibilità *inter-intra rater*. Nel 2012 è stata emanata una versione computerizzata della scala, la **Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer Adaptive Test, PEDI-CAT**, la cui validità interna è stata verificata da uno studio (Dumas et al., 2015) dello stesso anno in cui la scala, che non prevede l’esecuzione di test fisici, riusciva a distinguere nella sezione funzionale tra i bambini che utilizzavano la carrozzina per gli spostamenti e quelli che presentavano difficoltà nel cammino (Dumas et al., 2015).

Infine, tra le misure per valutare l’indipendenza e la capacità di cura verso se stessi si trova anche la **Functional Independence Measure for Children, FIM**, una scala che include analisi di ambiti come l’indipendenza nella cura personale, il controllo sfinterico, la mobilità, la comunicazione e la cognizione sociale<sup>11</sup>. Sono presenti 18 items a 7 livelli, intesi per osservare le competenze e gli sviluppi di pazienti con disfunzioni sia progressive che reversibili o statiche-neurologiche, che implicino compromissioni muscolo-scheletriche.

	ADMISSION*	DISCHARGE*	GOAL
<b>SELF-CARE</b>			
A. Eating	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Grooming	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Bathing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Dressing – Upper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Dressing – Lower	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Toileting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>SPHINCTER CONTROL</b>			
G. Bladder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H. Bowel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>TRANSFERS</b>			
I. Bed, Chair, Wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J. Toilet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
K. Tub, Shower	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>LOCOMOTION</b>			
L. Walk/Wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Stairs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>COMMUNICATION</b>			
N. Comprehension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O. Expression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>SOCIAL COGNITION</b>			
P. Social Interaction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q. Problem Solving	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R. Memory	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

W-Walk  
 C-Wheelchair  
 B-Both  
 A-Auditory  
 V-Visual  
 B-Both  
 V-Vocal  
 N-Nonvocal  
 B-Both

Figura 1.10, esempio tabella di valutazione della scala FIM<sup>12</sup>.

<sup>11</sup> Sitografia, indice 5.

<sup>12</sup> Immagine indicizzata in sitografia, indice 5.

## 1.6. Descrizione della scala di classificazione cinematica del pattern di manipolazione

Poiché nell'emiplegia l'arto superiore risulta quello evidentemente più affetto, la classificazione dei diversi livelli di compromissione nella forma emiplegica è stata creata sulla base della capacità motoria dell'arto superiore e dei pattern di manipolazione. Nel 2004 il gruppo di Ferrari e Cioni (Ferrari, Cioni, 2005) ha creato una classificazione del pattern manipolatorio nell'emiplegia, il Kinematic Hand Classification System KHC, che ha permesso di distinguere cinque tipologie di mani, di seguito elencate dalla migliore alla peggiore:

1- **Mano integrata:** si presenta semiaperta con le dita quasi estese, il pollice è allineato o solo leggermente abdotto e rende possibile l'opposizione termino-laterale con l'indice o il medio. È possibile la singolarizzazione delle dita, in particolare dell'indice, e per quanto riguarda le competenze prassiche si osserva la capacità di preadattare la mano all'oggetto. Il polso è abbastanza esteso e sufficientemente mobile, con l'avambraccio leggermente pronato e con limitata supinazione. Il gomito è leggermente mobile, inserito in un braccio allineato con spalla mobile. Le competenze funzionali di questa tipologia di mano comprendono: afferrare bottoni di medie e piccole dimensioni, afferrare tappi e utensili sagomati come forbici, passare spontaneamente l'oggetto da una mano all'altra senza controllo visivo e con pre-adattamento della presa da parte della mano plegica. L'afferramento non viene influenzato dall'attività della mano meno compromessa<sup>13</sup>, ed esiste una parte dell'emispazio laterale dove la mano plegica viene utilizzata per prima spontaneamente.

2- **Mano semifunzionale:** si presenta semiaperta con dita solo semiestese e leggermente abdote. Il pollice è allineato o abdotto, rimane possibile l'opposizione sub-termino-laterale con l'indice e/p il medio ed è ancora possibile la singolarizzazione delle dita, in particolare dell'indice. È possibile l'anticipazione della presa e dunque il pre-adattamento della mano all'oggetto; il polso è semiflesso e sufficientemente mobile, mentre l'avambraccio è semipronato con limitata supinazione. Il gomito è semiflesso e generalmente mobile in un braccio intraruotato con spalla abbassata e antepulsa. Le competenze funzionali di questa mano includono: afferrare i bottoni di medie dimensioni, i tappi e gli utensili sagomati, passare oggetti da una mano all'altra ma con necessità di controllo visivo; l'afferramento rimane possibile anche se la mano meno affetta svolge

---

<sup>13</sup> Termine con il quale ci si riferisce alla mano non plegica; si preferisce utilizzare il termine *non compromessa* invece di *sana* perché la mano non affetta, essendosi sviluppata con una mano plegica e senza quindi poter svolgere pattern di manipolazione normotipici, non ha la stessa esperienza manipolatoria di una mano normotipica.

un altro compito, ed esiste ancora una parte estrema dell'emispazio laterale dove la mano plegica viene utilizzata spontaneamente per prima.

3- **Mano sinergica:** la mano si presenta semiaperta con metacarpofalangee semiestese, dita semiflesse e leggermente abdotte. Il pollice è addotto o sottoposto, ma non imprigionato. Risultano possibili movimenti combinati delle dita, ma non si assiste ad un vero pre-adattamento della mano all'oggetto. Il polso può essere più o meno flesso e in deviazione ulnare, l'avambraccio semipronato e il gomito semiflesso ma abbastanza mobile. Il braccio è lievemente abdotto con una spalla depressa ma mobile. Le competenze funzionali della mano comprendono: una sinergia di afferramento evocata tramite i movimenti controllabili di gomito e spalla, eseguita sotto necessario controllo visivo. È presente una chiusura della mano a scatto, e perché la presa sia efficace l'oggetto deve essere idoneo o deve potersi adattare alla mano. Si assiste talvolta alla difficoltà a liberarsi dall'oggetto, e l'afferramento è possibile solo se la mano conservata partecipa alla stessa azione. Non esistono zone dell'emispazio laterale dove la mano plegica venga utilizzata spontaneamente per prima.

4- **Mano prigioniera:** la mano si presenta chiusa a pugno, con pollice imprigionato nel palmo o incarcerato tra indice e medio. Non è possibile la singolarizzazione delle dita, il polso è flesso e in deviazione ulnare, l'avambraccio è pronato con ridotta supinazione anche passiva, il gomito è flesso e scarsamente mobilizzabile. Il braccio è lievemente abdotto e intraruotato, con la spalla depressa e antepulsa. Le competenze funzionali della mano, per quanto ridotte, sono presenti – ad esclusione di casi in cui la mano viene ignorata - e comprendono, su richiesta, il fissare il pugno chiuso sul piano, talvolta anche attraverso la superficie dorsale in pronazione per fissare, battere, spingere e schiacciare. La fissazione con questa mano è possibile utilizzando la superficie radiale del polso spinta contro il torace, mentre l'afferramento a due mani viene compiuto utilizzando la mano conservata premuta sulla superficie radiale del polso della mano plegica. Il caricamento di un oggetto tra le dita avviene totalmente tramite l'aiuto della mano conservata (o meno affetta) e sotto costante controllo visivo, con difficoltà successive a liberarsi dall'oggetto; generalmente, infatti, è la mano conservata ad aprire quella plegica liberandola.

5- **Mano esclusa:** si presenta semiaperta con dita moderatamente flesse, il pollice è allineato o leggermente abdotto e non opponibile. Sono impossibili i movimenti isolati delle dita; il polso è flesso, generalmente mobilizzabile, l'avambraccio è semipronato o in posizione indifferente, con ridotta supinazione attiva. Il gomito è semiflesso, generalmente mobilizzabile con braccio affiancato al tronco e spalla modestamente abbassata ed antepulsa. Le competenze funzionali della mano sono molto ridotte perché questa è generalmente negletta; su richiesta vi è la possibilità di fissare oggetti tra la mano e il piano solo sotto controllo visivo e senza alcun adattamento della

mano. Abitualmente non c'è attenzione visiva verso la mano, e questa rimane spesso fuori dal campo visivo.

### 1.7. Aspetti neuropsicologici correlati

Oltre ai disturbi motori, la condizione di PCI comporta spesso anomalie di natura percettiva, prassica, cognitiva, oculomotoria e in alcuni casi epilessia. Tra i disturbi percettivi si trovano le sindromi del bambino “cado-cado” e quelle del bambino “tirati su”. Nella forma *bambino cado-cado* il senso percettivo della profondità di spazio non viene correttamente elaborato e combinato alla forza di gravità, creando la sensazione di essere trascinati dal proprio peso e di cadere, anche quando si giace in posizione supina. È dunque presente un'impressione di perdita di controllo della propria posizione nello spazio. Nella forma *tirati su* si assiste in realtà ad un tentativo di reazione rispetto alla sensazione di perdita di equilibrio appena accennata, che si attualizza ignorando il senso di movimento, posizione e pressione provocati da questa impressione di vertigine. La conseguenza di questa contromisura determina però una disattenzione rispetto alle posture necessarie per sostenersi, orientarsi e allinearsi, dunque avviene una effettiva perdita di controllo della propria posizione (Ferrari e Cioni, 2005).

Per quanto riguarda i disturbi prassici, possiamo rifarci alla definizione di Smith del 1991, che affermava: “*i bambini con disprassia evolutiva presentano difficoltà nella programmazione del movimento e ciò comporta loro una dipendenza superiore al normale dai sistemi di regolazione dell'atto in corso di effettuazione*”. Queste difficoltà nella programmazione del movimento possono derivare dalle complicazioni precedentemente esposte nel percepire correttamente i rapporti spaziali, sia tra gli elementi dello spazio peripersonale sia tra le componenti del corpo. Ciò si verifica sia nella condizione statica che, a maggior ragione, in movimento. A quanto detto vanno aggiunte problematiche nella progettazione del movimento dovute ad impedimenti nella scelta dei moduli e delle combinazioni motorie, connessi alle difficoltà di contrazione muscolare, e a problemi derivati da difetti muscolo-scheletrici acquisiti a causa della patologia.

Parlando invece delle anomalie oculomotorie, nel caso dei pazienti PCI si fa riferimento a deficit noti come *cerebral visual impairment* CVI, che interessano circa il 50% dei nati con PCI con un 7-9% che riporta deficit visivi gravi. Da studi svolti su due numerosi gruppi di individui CPI emerge che circa il 70% di loro riportava una riduzione dell'acuità visiva non spiegabile attraverso una patologia oftalmologica, e che questo difetto era correlabile con il tipo di PCI. In generale, il difetto di acuità si trova spesso legato ad altri deficit come strabismo, difetti dell'oculomotone, riduzione del campo visivo e asimmetria del nistagmo optocinetico (Ferrari e Cioni, 2005), ovvero un'alterazione del movimento oculare di inseguimento lento seguito da una saccade. In uno studio di West e colleghi del 2021 (West et al., 2021) sono stati reclutati 151 bambini con cerebral visual impairment e paralisi cerebrale e 153 bambini con cerebral visual impairment senza paralisi cerebrale. Nel campione CP era significativamente più probabile riscontrare errori di rifrazione (53.6% vs 41.2%), così come atrofia ottica (46.4% vs 32.7%) e strabismo (82.8% vs 72.5%). Inoltre, i risultati dell'intervento per correggere lo strabismo hanno mostrato che un allineamento oculare è stato raggiunto nel 30% per i soggetti CP, mentre la quota arriva a 63.6% per soggetti senza CP. Nello studio di Galli e colleghi (2022) sono stati reclutati 180 bambini CP con CVI, divisi per classi di età e confrontati tra gruppi. I gruppi erano composti da infanti – bambini dai 6 mesi ai 2 anni -, bambini in età prescolare – dai 3 ai 5 anni -, bambini in età scolare – dai 6 anni in avanti. In aggiunta a dati demografici, esami neurologici, valutazioni cognitive e di sviluppo, di questi gruppi è stata acquisita una valutazione della funzione visiva videoregistrata che esaminava caratteristiche oftalmologiche. I risultati mostrano che gli infanti, rispetto ai bambini in età prescolare, mostravano più deficit di fissazione, acuità visiva e sensibilità al contrasto, mentre nel confronto tra bambini in età prescolare e bambini in età scolare è emerso che i più grandi manifestavano più spesso miopia e i più giovani esotropia, un tipo di strabismo, con alterazioni nel movimento di inseguimento lento oculare e nelle saccadi. In generale, da questo studio emerge che funzionalità come movimento di inseguimento oculare lento, acuità visiva, sensibilità al contrasto e ampiezza del campo visivo siano maggiormente compromesse nei soggetti CP più giovani, probabilmente a causa di una non ancora raggiunta maturità del sistema visivo e di meccanismi neuroplastici da compiersi.

La presenza di epilessia, fattore di rischio per il ritardo mentale che può presentarsi in seguito a danni cerebrali perinatali, è più frequente nei casi di tetraparesi ed emiplegia (Ferrari e Cioni, 2005). Per la precisione, uno studio condotto su 85 bambini con PCI (Ferrari e Cioni, 2005) riporta un'incidenza di epilessia del 71% nel caso della tetraparesi, del 32% nell'emiplegia e del 21% nella diplegia. Anche la frequenza del ritardo mentale varia a seconda del tipo di PCI, ma è noto

da dati epidemiologici che vi è una frequenza dal 30 al 60% in questi pazienti. In uno studio di Kurmanaviciute et al. (2017), 70 bambini cerebral palsy con una media di 9 anni di età, suddivisi in 50% emiplegici, 27.7% diplegici, 12.9% quadriplegici e 11.4% discinetici, sono stati testati in compiti di comprensione linguistica, ragionamento visuospatiale, attenzione, memoria di lavoro, funzioni mnemoniche e funzioni esecutive. Il quoziente intellettivo calcolato è di 78.5, con un range di 19-123. Tra i soggetti, il 24% presentava una disabilità intellettiva, la maggior parte di questi quadriplegici, e in generale il campione presentava difficoltà nel ragionamento visivo. Alla condizione di paralisi cerebrale infantile possono talvolta essere associati, più spesso in comorbidità con un ritardo cognitivo, alcuni disturbi psichiatrici (Ferrari e Cioni, 2005), mentre anche nei soggetti senza ritardo cognitivo possono più spesso insorgere disordini comportamentali; esistono infatti correlazioni tra tempo di attività fisica praticata, capacità comunicative, anomalie del sonno e presenza di dolore con disturbi come ansia e depressione, per citarne alcuni (Downs et al., 2017).

In uno studio longitudinale di Bjorgaas et al. (2020) sono stati valutati 47 bambini cerebral palsy, prima all'età di 7 anni e all'età di 11, mediante il Kiddie-SADS, uno strumento per la diagnosi psichiatrica infantile. I sintomi psichiatrici individuabili con tale misura sono i disordini affettivi ed ansia, che per lo scopo dello studio sono stati categorizzati come disordini emotivi, e in seguito disordini psicotici, del comportamento alimentare, della condotta – oppositivo provocatorio-, ossessivo compulsivo, ADHD, disturbo post traumatico e da abuso di sostanze, disturbi classificati come disordini comportamentali. Di questo gruppo, composto per metà da soggetti con CP unilaterale e con un 77% degli individui con un livello di GMFCS I-II, il 53% (25 bambini) aveva presentato i sintomi per un disturbo psichiatrico a 7 anni o a 11 anni o in entrambi i momenti, riscontrando una prevalenza di ADHD per quanto riguarda i disturbi comportamentali, e un aumento dei disturbi emotivi dai 7 agli 11 anni. Questo aumento, che nei soggetti a sviluppo tipico è del 15% dall'infanzia all'adolescenza, è invece del 40% nei soggetti CP di questo studio, indicando inoltre nella presenza di disturbi comportamentali un fattore predittivo per eventuali disordini emotivi. Nella storia dei bambini CP i disordini emotivi possono essere causati da disturbi del sonno, dall'accumularsi di esperienze negative come possono essere vissute le ospedalizzazioni e gli interventi, e potenzialmente da altre condizioni sociali. È dunque importante ricorrere ad una diagnosi tempestiva anche per quanto riguarda i disordini comportamentali ed evitare, di conseguenza, l'insorgere di disordini emotivi; è inoltre consigliato promuovere un ambiente sociale positivo con supporto emotivo e, assecondando le possibilità di ognuno, l'attività

sportiva, fattori che in particolare in questa popolazione sono promotori di un benessere psicologico.

## **Obiettivi dello studio**

Il presente studio si propone di determinare una possibile differenza tra la tipologia di mano semifunzionale, indicata come categoria 2 nella KHCS, e la tipologia di mano sinergica, categoria 3 della KHCS, sulla base delle attivazioni cerebrali di pazienti sottoposti a compiti di fMRI. Nello specifico, sono state analizzate le risposte funzionali dei due gruppi a compiti di osservazione di un modello patologico e sano, e durante compiti motori comprensivi di un movimento semplice di raggiungimento e un movimento complesso di afferramento. Per fare ciò sono state acquisite, mediante l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale fMRI, e in seguito esaminate e confrontate, le attivazioni dei voxel nelle seguenti regioni d'interesse (ROI): corteccia premotoria ventrale ipsilesionale e controlesionale, lobulo parietale inferiore ipsilesionale e controlesionale, in due condizioni di osservazione (modello patologico e modello sano. Per studiare le differenze tra i due gruppi durante il compito motorio è stato calcolato e comparato l'Indice di Lateralizzazione (LI) durante il movimento semplice – gesto di apertura e chiusura della mano – e movimento complesso – afferramento – estraendo il segnale dalle regioni sensorimotorie: somatosensoriale primaria (S1), e corteccia motoria primaria (M1).

Come conseguenza di eventuali differenze nelle attivazioni cerebrali dei due gruppi di soggetti, uno degli scopi secondari dello studio è stato quello di osservare potenziali differenze dovute alla terapia AOT. Infine, con l'obiettivo di verificare se la differenziazione dei soggetti nelle risposte funzionali ai compiti si riflettesse nella loro performance motoria, i risultati ottenuti sono stati correlati ai punteggi ottenuti nelle scale MUUL e AHA, che indicano rispettivamente la capacità del soggetto di operare e manipolare oggetti con la sola mano paretica durante attività ecologiche, e la performance del soggetto nell'utilizzo della mano in compiti bimanuali.

## 2. Materiali e metodi

### 2.1. Partecipanti: criteri di inclusione ed esclusione

I dati dei partecipanti presentati in questo studio fanno parte di una ricerca più ampia condotta da Verzelloni e colleghi (2022); precisamente, vengono mostrate le analisi compiute su dati presi nella fase T0 rispetto all'andamento dello studio. I soggetti sono stati contattati tra i pazienti seguiti dall'Unità per la riabilitazione delle Gravi Disabilità dell'età evolutiva, UDGEE, dell'AUSL-IRCSS di Reggio Emilia, che conta più di 300 pazienti. I criteri di reclutamento per lo studio di riabilitazione PAM-AOT includevano:

- pazienti con una diagnosi di UCP documentata dalla storia clinica e da riscontri MRI, che si rifacesse alla definizione del disturbo UCP dato nel 2005;
- un'età compresa tra i 6 e i 16 anni;
- la presenza di una spasticità muscolare piuttosto che di una distonia o generale debolezza;
- un grado di compromissione funzionale della mano paretica che fosse solo lieve o moderatamente grave, livelli che corrispondono ai ranghi 4 e 7 della House Functional Classification System<sup>14</sup>, nello specifico: livello 4, caratterizzato da scarsa abilità di supporto da parte della mano paretica, livello 7, uso parzialmente spontaneo della mano paretica. Questi livelli corrispondono alla tipologia di mano sinergica e mano semifunzionale della KHC;
- motivazione sufficiente per collaborare alla somministrazione del protocollo AOT.

I criteri di esclusione hanno invece riguardato caratteristiche come:

- deficit sensoriali e/o visivi non corretti, di origine neurologica;

---

<sup>14</sup> La House Functional Classification System, HOUSE, è una scala per classificare l'abilità della mano affetta in compiti di vita quotidiana. Per approfondimenti vedere capitolo 1.3.4. o 2.3.

- disabilità cognitiva grave, testata mediante l'utilizzo delle Matrici di Raven Colorate<sup>15</sup>;
- epilessia farmaco resistente;
- chirurgia ortopedica praticata entro gli 8 mesi dal reclutamento;
- iniezione di BoNT-A -tossina botulinica- all'arto superiore paretico effettuata entro i 6 mesi dal reclutamento.

## 2.2. Design dell'esperimento

Durante la **parte sperimentale fMRI** i partecipanti si sono sottoposti a 4 run della durata di 7 minuti ciascuna, di cui due dedicate all'osservazione di azioni (run 1-2), e due in cui veniva richiesto lo svolgimento di atti motori (run 3-4).

Come mostrato nella figura 2.1, le **prime due run di *action observation*** includevano ognuna due parti sperimentali e una di controllo; durante la parte sperimentale veniva richiesto ai partecipanti di osservare brevi video-clip della durata di 2 secondi, che mostravano azioni differenti filmate in prospettiva soggettiva, eseguite da una mano ipsilaterale a quella paretica del soggetto. Le azioni, che consistevano nel raggiungimento o afferramento di un oggetto, venivano presentate secondo due condizioni:

- i) azioni svolte da una mano plegica, in cui le azioni erano compiute da un altro paziente con UCP di una fascia di età simile al partecipante;
- ii) azioni svolte da una mano sana, in cui le azioni erano effettuate da un bambino a sviluppo tipico in una fascia di età simile al partecipante.

---

<sup>15</sup> Le Matrici di Raven Colorate sono un test per misurare l'intelligenza fluida, indipendente dal linguaggio, dalla cultura o dall'educazione. La versione Matrici di Raven Colorate è stata ideata per misurare l'intelligenza di alcuni gruppi di soggetti tra cui individui in via di sviluppo (dai 3 agli 11 circa). Per approfondimenti vedere capitolo 2.3.

Tenendo conto della diversa classificazione del tipo di mano paretica corrispondente ai livelli 4-5 e 6-7 della House Functional Classification System, ogni partecipante durante la fase di osservazione della condizione plegica osservava un tipo di mano corrispondente al proprio grado di compromissione. La condizione di controllo prevedeva invece l'osservazione di un frame statico rappresentante una mano ferma, paretica o sana, vicino all'oggetto.

Le azioni sono state filmate utilizzando 8 tipologie di oggetti differenti (una sfera, un cubo, un cilindro, una macchinina, dei lego, ecc.), in due diverse colorazioni e per le due condizioni di *mano plegica* e *mano sana*, creando quindi 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 lateralizzazione dell'emiplegia-. I video venivano presentati seguendo un paradigma a blocchi, con 3 blocchi per condizione – azioni svolte da mano sana, azioni svolte da mano patologica e condizione di controllo con mano statica sana o patologica - per un totale di 9 blocchi. Durante ogni blocco, ognuno della durata di 20 secondi, il paziente visionava 8 video appartenenti o alla condizione sperimentale o a quella di controllo; in ognuna delle due condizioni la mano rappresentata poteva quindi essere del modello patologico o del modello a sviluppo tipico per tutta la durata del blocco. I blocchi erano intervallati da un periodo di interstimolo (*inter stimulus interval*, ISI) di 500 ms, e al termine di ogni run veniva fatto seguire un periodo di riposo di 12 secondi durante il quale il partecipante doveva mantenere lo sguardo su una croce di fissazione al centro dello schermo. Infine, per contrastare eventuali cali attenzionali è stato presentato un catch trial in maniera randomizzata; in quell'occasione i pazienti dovevano indicare con la mano sana il colore o il tipo di oggetto presentato nell'ultimo trial osservato attraverso una response box.

Nelle **ultime due run di esecuzione del compito motorio** – *motor task* - (run 3-4), come mostrato nella figura 2.1, veniva richiesto ai partecipanti di compiere azioni motorie con la loro mano paretica sia durante la condizione sperimentale, che consisteva nella manipolazione di oggetti amagnetici inseriti dentro l'MRI, sia durante la condizione di controllo, che prevedeva di svolgere un semplice movimento di apertura e chiusura della mano. Durante queste ultime due run funzionali lo sperimentatore rimaneva all'interno della sala magnete in modo da poter da poter fornire l'oggetto al paziente nel momento opportuno, indicato dalla schermata di istruzione. Una volta ricevuto l'oggetto o l'istruzione del movimento semplice, nella schermata compariva una croce di fissazione bianca, che cambiava colore in verde quando il paziente doveva svolgere il

movimento richiesto (afferramento o movimento semplice). Il movimento veniva interrotto al ripresentarsi della croce bianca sulla schermata. Entrambe le condizioni sono state acquisite con un paradigma di 4 blocchi per condizione sperimentale, per un totale di 8 blocchi, della durata di 14 secondi ciascuno. Ogni trial motorio aveva una durata di 2 secondi, con un ISI di 1 secondo. Ogni blocco veniva preceduto da una schermata di istruzione e prevedeva al suo termine un periodo di rest di 14 secondi, in cui il partecipante doveva rimanere fermo a riposo con occhi chiusi.

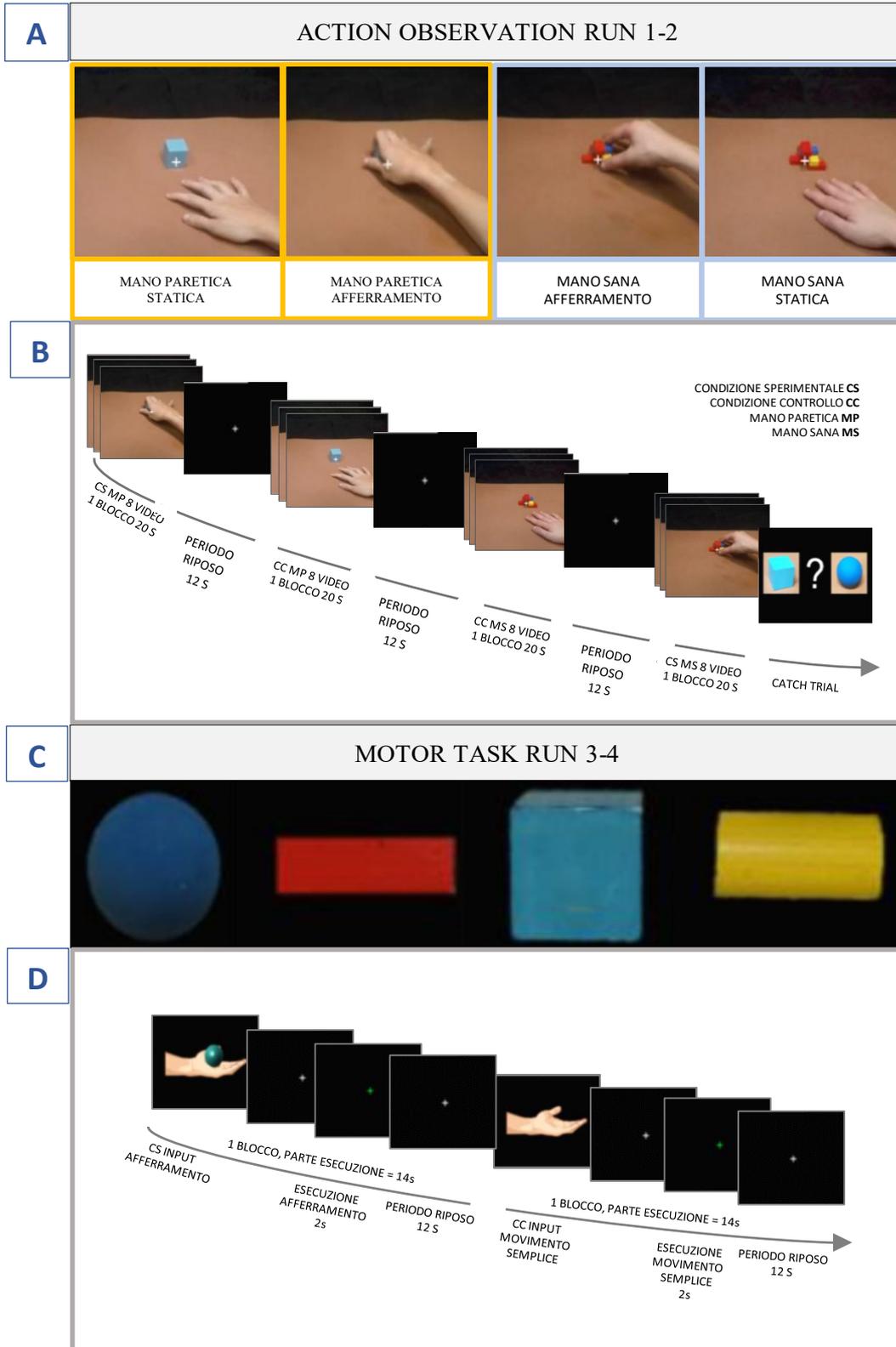


Figura 2.1, sezione A: in giallo, frame relativi ai video costruiti con modello patologico - condizione statica di controllo, a sinistra, e sperimentale di afferramento, a destra -; in blu, frame relativi ai video costruiti con modello sano - condizione statica di controllo, a destra, e sperimentale di afferramento, a sinistra -.

Sezione B: esemplificazione delle run 1 e 2 del compito di osservazione di azioni. Sezione C: rappresentazione degli oggetti utilizzati durante il compito motorio. Sezione D: esemplificazione del compito motorio.

### 2.3. Metodologie di valutazione

Le competenze cognitive dei soggetti sono state valutate utilizzando il test *Matrici Progressive di Raven Colorate*, CPM, una variante facilitata delle *Matrici Progressive di Raven*. Questo strumento, ideato da John C. Raven nel 1947, viene impiegato per misurare il livello cognitivo, o di intelligenza fluida, in diversi gruppi di soggetti: prevalentemente rivolto a individui in età evolutiva -dai 3 agli 11 anni circa- (Giofrè et al., 2015) a sviluppo tipico o atipico, viene consigliato anche per pazienti con disabilità fisica, soggetti CP, individui affetti da sordità, pazienti afasici, adulti con ritardo mentale e anziani in condizioni di declino cognitivo (Pueyo et al., 2008; Giofrè et al., 2015).

L'intelligenza fluida misurata tramite questo test è un costrutto cognitivo non influenzato da grado di istruzione, lingua e cultura di provenienza. Per ottenere tale condizione di neutralità rispetto alle variabili proposte, le competenze indagate sono per lo più di natura visuo-percettiva; tuttavia, uno studio di Baldo et al. (2005) ha mostrato una relazione tra i punteggi alle CPM e alcune misure linguistiche come la comprensione del testo, e similmente nello studio di Pueyo et al. (2008), in cui il test era sottoposto a 30 soggetti CP, è stata evidenziata la componente della comprensione linguistica come uno dei migliori predittori dei punteggi al test CPM, insieme alle più prevedibili competenze visuo-spaziali. Le CPM possono dunque fornire un'indicazione ampia e generalizzata delle abilità cognitive del soggetto.

Il test è diviso in tre sezioni, ognuna con 12 prove per un totale di 36 prove. Nelle tre parti viene generalmente proposta la stessa modalità risolutiva che implica il completamento di una figura a cui è stata rimossa un'area, scegliendo la fiche che mostra il pattern corretto; le tre sezioni sono però organizzate secondo un ordine crescente di difficoltà e dunque ingaggiano abilità visuo-spaziali leggermente differenti:

- Nella **sezione 1**, il soggetto deve operare un'**identità visuo-percettiva** tra le parti globali e quelle locali della figura target, dunque devono essere analizzati e mantenuti sia il pattern globale della figura che il suo sviluppo a livello locale;
- Nella **sezione 2**, la difficoltà aggiunta risiede nella cosiddetta **complementarietà spaziale**, per cui il soggetto deve, congiuntamente all'identificazione del pattern globale e locale, prestare attenzione all'orientamento della figura e della fiche di completamento;
- Nella **sezione 3** è necessario rilevare **intersezioni logiche** o associazioni tra i pattern delle figure e scinderle nelle loro componenti di contorno e completamento<sup>16</sup>.

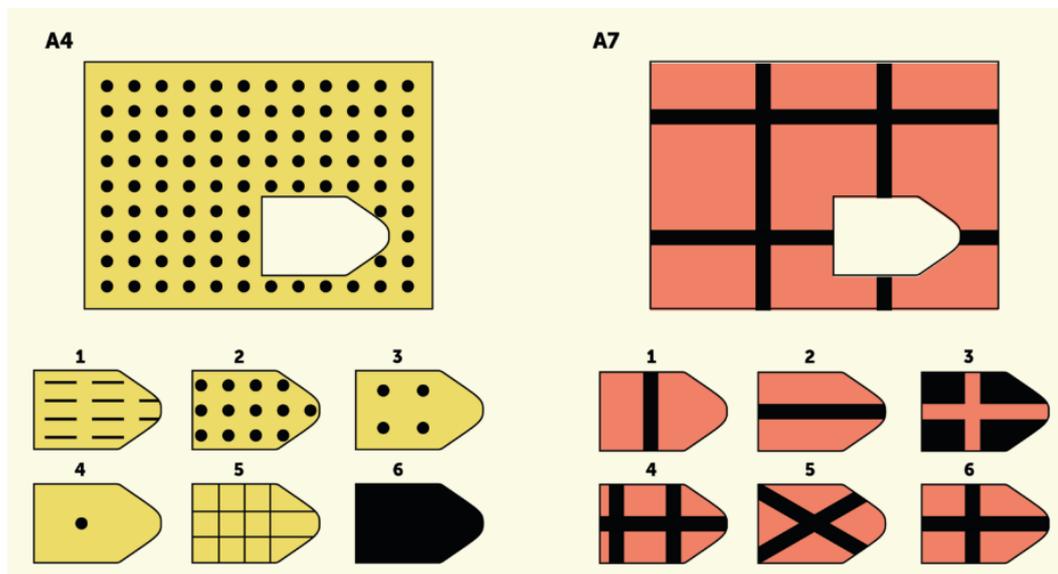


Figura 2.2, esempio prova CPM sezione 1<sup>17</sup>. (Cossu 2022)

Dal punto di vista motorio, i partecipanti sono stati valutati utilizzando le scale Assisting Hand Assessment, AHA, e Melbourne Unilateral Upper Limb Function, MUUL. La **AHA** misura l'abilità della mano affetta, o assisting hand, durante compiti di natura bimanuale in bambini con una disabilità unilaterale. La valutazione della scala viene effettuata registrando una sessione di gioco semi-strutturata della durata di 10-15 minuti, durante la quale i giochi scelti dovrebbero suscitare l'utilizzo spontaneo di entrambe le mani. La sessione di gioco registrata viene

<sup>16</sup> Sitografia, indice 6.

<sup>17</sup> Immagine indicizzata in sitografia, indice 6.

esaminata considerando una scala di 22 items, a ognuno dei quali si assegna un massimo fino a 4 punti, che delineano il comportamento delle mani in associazione all'interazione con gli oggetti. Inizialmente validata per bambini dai 18 mesi ai 5 anni -Small Kids AHA-, la scala è stata successivamente integrata da strumenti di gioco quali giochi da tavola, rendendone adeguato l'utilizzo anche per bambini dai 6 ai 12 anni – School Kids AHA-<sup>18</sup>.

La scala **MUUL** valuta la mano controlaterale alla lesione mediante punteggi assegnati a 16 items che comprendono ulteriori sotto-categorie per un totale di 37 items. Gli items descrivono le principali funzioni dell'arto superiore, quali raggiungere, rilasciare, afferrare e manipolare; questi movimenti vengono valutati assegnando un punteggio da 0 a 4 o da 0 a 3, con punteggi maggiori che corrispondono a performance migliori, considerando la qualità del movimento in termini di fluidità, precisione e velocità<sup>19</sup>.

#### 2.4. Acquisizione e analisi immagini fMRI

Le immagini fMRI sono state acquisite con uno scanner 3T (GE Discovery MR750), equipaggiato con una bobina di ricezione a 32 canali. Prima della sessione di risonanza i soggetti ricevevano le istruzioni necessarie a svolgere il compito di osservazione. Durante la sessione di risonanza sono stati utilizzati visori LCD (VisuaStim-SVGA-Resonance Technology, USA) per presentare gli stimoli in visione binoculare, e un sistema di cuffie con meccanismo pneumatico per attutire il rumore di 30 dB provocato dal sistema MRI.

Precedentemente allo svolgimento delle run funzionali è stato acquisito un volume 3D morfologico pesato in T1, operazione che ha richiesto circa 4 minuti. In seguito a questo passaggio sono state eseguite le due run funzionali del compito di osservazione, entrambe della durata di 5 minuti e 24 secondi, intervallate da uno o due minuti di pausa all'interno dello scanner. Terminato il compito di osservazione, i partecipanti venivano fatti uscire dallo scanner e ricevevano le istruzioni per il successivo compito di esecuzione; venivano dunque riaccompagnati all'interno dello scanner per completare l'acquisizione delle ultime due run funzionali, ciascuna della durata di 4 minuti e 36

---

<sup>18</sup> Per ulteriori approfondimenti riferirsi al capitolo 1.3.4.

<sup>19</sup> Per ulteriori approfondimenti riferirsi al capitolo 1.3.4.

secondi. I parametri dei movimenti effettuati dai pazienti sono stati controllati dalla consolle durante tutta la durata della sessione.

Il volume morfologico è stato acquisito utilizzando 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 invece 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. Le due run del compito di osservazione sono state acquisite in una serie temporale di 160 volumi, mentre le due run del compito motorio in 132 volumi.

Una volta acquisite, le immagini morfologiche e funzionali sono state flippate per avere tutte le lesioni sul lato sinistro; non si parla più infatti di emisfero sinistro o destro, ma di emisfero ipsilesionale e controlesionale. Il pre-processing delle immagini funzionali è stato svolto utilizzando il software SPM12; sono stati effettuati i processi di:

- Riallineamento spaziale, per correggere i movimenti effettuati dal capo durante la scansione;
- Correzione del tempo di scansione, poiché le immagini erano state acquisite secondo una tecnica interleaved bottom-up allo scopo di minimizzare l'impulso di eccitazione tra fette cerebrali adiacenti;
- Co-registrazione anatomo-funzionale, sovrapponendo quindi all'immagine anatomica ad alta risoluzione spaziale il set di immagini funzionali, per ogni paziente. Questo procedimento permette di ottenere un'immagine con una localizzazione accurata della provenienza del segnale;
- Smoothing spaziale, per normalizzare le immagini allo spazio MNI (Gaussian smoothing kernel di 6 mm).

Sulle immagini preprocessate si sono quindi svolte le analisi statistiche delle attivazioni cerebrali: è stato utilizzato un approccio single-subject basato sul Modello Lineare Generale (GLM) per calcolare i principali effetti delle condizioni sperimentali; queste analisi hanno permesso di produrre le mappe statistiche parametriche, che 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. È stata inoltre condotta un'analisi per Regioni di Interesse, ROI, nelle principali aree del sistema specchio -PMv e IPL- per estrarre il segnale BOLD (blood oxygen level dependent) associato a ciascuna condizione sperimentale. Le differenze nel segnale BOLD tra le condizioni sperimentali e la fase di Rest sono state analizzate tramite il test t di Student; nello

specifico, i contrasti impostati per quanto riguarda il compito di osservazione sono stati: AO Mano paretica vs Rest, AO Mano sana vs Rest e Immagine statica vs Rest.

Le mappe statistiche parametriche di ogni soggetto hanno permesso di calcolare le mappe delle attivazioni di gruppo utilizzando il Modello Lineare Generale. Nello specifico, 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  $P < 0.001$  a livello di cluster corrected. Le attivazioni del sistema specchio sono state indagate tramite un'analisi di congiunzione (Friston, 2005) che univa le condizioni di AO Mano paretica ed Esecuzione dell'Afferramento. Infine, per mostrare graficamente la differenza nei pattern di attivazione dei soggetti con mano semifunzionale e sinergica sia durante i compiti di osservazione, nelle due condizioni AO Mano Sana e AO Mano Paretica, sia durante i task di esecuzione motoria con l'Indice di Lateralizzazione nelle due condizioni di movimento semplice e movimento complesso, le attivazioni sono state applicate a delle maschere fornite dal software *Surf Ice versione 12.2.1*.

## 2.5. Calcolo indice di lateralizzazione

L'Indice di Lateralizzazione LI è stato calcolato sulla base dei voxel attivi nelle ROI identificate specificatamente per i compiti di Osservazione di azioni ed Esecuzione motoria, confrontando poi le aree omologhe nei due emisferi cerebrali. Nello specifico, i dati per calcolare LI sono stati presi nella regione sensorimotoria -SI,MI- per le attivazioni del compito di esecuzione motoria, e nelle aree dell'Action Observation Network -AON: STS, IPL, PMv- per le attivazioni indotte dal compito di osservazione. L'estrazione del volume dei voxel è stata effettuata mediante l'utilizzo del software toolbox *bspmview*. Il risultato di questo calcolo è un valore espresso in un range di -1 +1, in cui un valore prossimo allo 0 indica un'assenza di lateralizzazione, un valore negativo ( $< -0.20$ ) mostra una lateralizzazione contralesionale ed un valore positivo ( $> 0.20$ ) denota una lateralizzazione ipsilesionale.

## 2.6. Analisi statistica

Per lo scopo di questa ricerca sono state analizzate le differenze tra i gruppi *soggetti con mano semifunzionale* e *soggetti con mano sinergica*, indagando aspetti dei dati funzionali e di performance alle scale disponibili in questo studio. Le analisi statistiche sono state condotte mediante i programmi RStudio ed Excel.

Nello specifico, sono state esaminate:

- Le differenze tra gruppi nei punteggi alle scale;
- Le differenze tra gruppi riguardanti le attivazioni durante il compito di osservazione (Osservazione Mano Sana, Osservazione Mano Paretica) nelle seguenti ROI: corteccia premotoria ventrale ipsilesionale, PMv\_IPSI; corteccia premotoria ventrale controlesionale, PMv\_CONTRA; lobulo parietale inferiore ipsilesionale, IPL\_IPSI; lobulo parietale inferiore controlesionale, IPL\_CONTRA;
- La differenza tra gruppi nell'Indice di Lateralizzazione ricavato dalle attivazioni durante l'esecuzione del compito motorio (afferramento e movimento semplice) nelle ROI: corteccia motoria primaria, M1, e somatosensoriale primaria, S1;
- La correlazione tra i punteggi ottenuti nelle scale e le attivazioni dei voxel nelle ROI: corteccia premotoria ventrale ipsilesionale, corteccia premotoria ventrale controlesionale, lobulo parietale inferiore ipsilesionale, lobulo parietale inferiore controlesionale;
- La correlazione tra punteggi ottenuti nelle scale e LI nelle condizioni di movimento semplice, afferramento e osservazione del modello paretico.

Sono stati utilizzati il test di Wilcoxon per quantificare le differenze tra gruppi alle scale, nelle attivazioni funzionali e nell'Indice di Lateralizzazione LI; la correlazione con coefficiente  $r$  di Pearson per quantificare e descrivere eventuali correlazioni tra attivazione funzionale nelle ROI e punteggi alle scale o LI e punteggi alle scale, infine sono state effettuate delle regressioni lineari per i singoli gruppi - soggetti con mano semifunzionale e sinergica – per osservare eventuali pattern di predizione tra attivazioni funzionali e punteggi ottenuti alle scale – MUUL e AHA - o LI verso punteggi alle scale.

### 3. Risultati

#### 3.1. Caratteristiche dei partecipanti

Tenendo conto dei criteri di inclusione ed esclusione, 16 su 74 pazienti reclutabili sono stati ritenuti idonei a partecipare sia allo studio randomizzato che alle sessioni di risonanza magnetica funzionale. Come riportato nella tabella n. 1, tra i partecipanti si contano 7 maschi e 9 femmine con un'età media di 11 anni, in un range compreso dai 9 ai 14 anni e ds= 1.73. 11 soggetti su 16, dunque la maggioranza, ha ricevuto una diagnosi di UCP destra, mentre solo 5 soggetti ha una paralisi cerebrale unilaterale sinistra.

	ET A'	SESS O	LATERALIZZAZIO NE  PARALISI	KH C	MAC S	HF C	MUU L	AH A	MOVIMEN TI  MIRROR
PZ_1	12	M	UCP Destra	Se mi	2	7	98%	77	No
PZ_2	10	M	UCP Destra	Sin	2	6	84%	72	Si (arto inferiore)
PZ_3	9	F	UCP Sinistra	Se mi	2	6	98%	59	No
PZ_4	13	F	UCP Sinistra	Sin	3	5	73%	72	No

PZ_5	10	F	UCP Sinistra	Sin	3	4	49%	87	Si (mano meno affetta)
PZ_6	12	F	UCP Sinistra	Sin	3	4	70%	64	Si
PZ_7	9	F	UCP Destra	Semi	1	7	98%	58	No
PZ_8	14	F	UCP Destra	Semi	2	6	86%	76	Si
PZ_9	10	M	UCP Destra	Sin	1	7	95%	69	No
PZ_10	10	M	UCP Destra	Semi	2	6	93%	80	No
PZ_11	14	M	UCP Destra	Sin	3	5	82%	60	No
PZ_12	13	M	UCP Sinistra	Semi	2	5	90%	52	No
PZ_13	11	F	UCP Destra	Semi	1	7	100%	53	No
PZ_14	11	M	UCP Destra	Sin	3	5	83%	93	Si
PZ_15	9	F	UCP Destra	Sin	3	6	77%	67	No

PZ_1 6	9	F	UCP Destra	Se mi	2	7	97%	79	No
-----------	---	---	------------	----------	---	---	-----	----	----

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e valutazione clinica dell'arto superiore. KHC = Kinematic Hand Classification; AHA = Assisting Hand Assessment; HFC = House Functional Classification System; MACS = Manual Ability Classification Score; MUUL = Melbourne assessment Unilateral Upper Limb.

MOVIMENTI MIRROR			
MANO AFFETTA, MENO AFFETTA E ARTO INFERIORE			
MANO		PRESENZA	ASSENZA
	SEMIFUNZIONALE	1	7
	SINERGICA	4	4

Figura 3.1, quantificazione dei movimenti mirror nel campione.

Dalla figura 3.1 notiamo che i movimenti mirror, includendo gli arti inferiori, la mano affetta e meno affetta, sono presenti in 4 soggetti con mano sinergica e solo un soggetto con mano semifunzionale; questo soggetto, paziente n. 8, è stato successivamente escluso dalle analisi perché morfologicamente incompatibile con lo spazio MNI, al quale tutti i soggetti sono stati comparati per poter operare meglio i confronti. Il paziente numero 8 rimane però compreso in questa prima sezione a scopo descrittivo del campione.

CATEGORIE MACS				
MANO		MACS 1	MACS 2	MACS 3
	SEMIFUNZIONALE	2	5	0
	SINERGICA	1	1	6

Figura 3.2, distribuzione del campione nelle categorie della scala MACS.

Nella figura 3.2, i soggetti con mano semifunzionale tendono a distribuirsi nelle categorie più alte della scala MACS, indicando una migliore performance della mano in attività ecologiche; i soggetti con mano sinergica invece occupano per la maggioranza la categoria n.3, che rappresenta la più bassa abilità nell'utilizzo della mano in questo campione - le categorie della scala MACS in completo vanno da 1, esigue limitazioni, a 5, gravose limitazioni -.

CATEGORIE HFCS PER MANO SEMIFUNZIONALE E SINERGICA

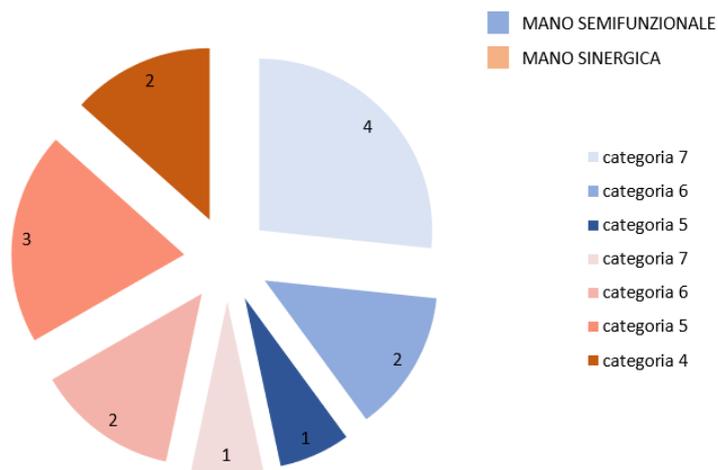


Figura 3.3, distribuzione del campione nelle categorie della scala HFCS.

Nella figura 3.3, la HFCS prevede 8 categorie in senso crescente migliorativo. Nel campione, solo 1 soggetto semifunzionale occupa la categoria n. 5, la più bassa occupata da questo gruppo; 2 soggetti semifunzionali occupano poi la categoria n. 6 e 4 soggetti la categoria n. 7. Tra i pazienti sinergici si trovano invece 2 soggetti che occupano la categoria più bassa occupata da questo gruppo, categoria 4, in seguito 3 soggetti nella categoria 5, 2 soggetti nella categoria 6 e 1 soggetto nella categoria 7.

CATEGORIE DEL CAMMINO				
MANO		MALFORMATIVA	SPASTICA D	STEPPANTE
	SEMIFUNZIONALE	0	3	5
	SINERGICA	4	0	4

Figura 3.4, descrizione del campione secondo le categorie del cammino.

La figura 3.4 mostra le categorie del cammino nel campione. Le categorie vanno, dalla peggiore alla migliore, da malformativa a spastica distale a steppante. Tra i soggetti con mano semifunzionale, nessuno presenta una forma del cammino malformativa contro 4 soggetti sinergici; 3 soggetti semifunzionali hanno una forma spastica distale contro 0 soggetti sinergici, infine 5 soggetti semifunzionali mostrano una forma steppante contro 4 soggetti sinergici.

Nella tabella n. 2 è esposta la tipologia di pattern del cammino per ogni paziente, con una breve descrizione di carattere clinico: inizio della marcia autonoma, quando disponibile come informazione, eventuale utilizzo di terapia botulinica, specificità circa il portamento della marcia con o senza tutore, ed eventuali attività sportive condotte dai pazienti.

PAZIENTE	PATTERN DEL CAMMINO	SVILUPPO PSICOMOTORIO GENERALE
Pz_1	STEPPANTE	Marcia autonoma a 3 anni. Trattamento con tossina e tutore. Passo caratterizzato da carico laterale e spinta in varo sul ginocchio. Riesce a mantenere appoggio plantigrado. Tende al risparmio motorio.
Pz_2	MALFORMATIVA	Tendenza valgopronazione del piede. Piede cadente con inversione schema di appoggio. Eterometria di 2 cm. Resistenza ad utilizzare la protesi per contenere la caduta del piede durante la fase di volo.
Pz_3	SPASTICA DISTALE	Inversione dello schema del passo con ginocchio esteso e rigido.  Nel cammino lento maggiore flessione al ginocchio sinistro, nel cammino veloce minima flessione del ginocchio. Ipometria stabile. Esteso uso di ortesi. Tutore articolato flessibile alla punta con sostegno mediale alla volta. Lassità costituzionale favorevole a contrastare l'insorgere di deformità. Pratica nuoto 2 volte a settimana, usa il monopattino per lunghi tragitti. Usa la bicicletta, svolge allenamento prima dei lunghi percorsi. Tiene un diario del dolore legato alle attività.
Pz_4	STEPPANTE	Cammino fluido con tutore AFO, sequenza tacco-punta, senza tutore appoggio invertito a sinistra e piede cadente in swing. Iposomia e ipometria sinistra (1 cm). Ottima la corsa. Lassità costituzionale che protegge sviluppo di retrazione e deformità. Pratica danza, teatro, scii e suona la tromba.
Pz_5	MALFORMATIVA	Ritardo nell'acquisizione di tappe psicomotorie. Cammino senza irradiazione dell'arto superiore. Uso di tutore AFO.

	ABDUZIONE- EXTRAROTAZIONE	Lassità legamentosa costituzionale che impedisce la retrazione muscolare.
<b>Pz_6</b>	<b>MALFORMATIVA</b>  SENZA ECCESSIVA ABDUZIONE	Cammino autonomo a 5 anni. A 6 mesi effettuata riduzione chirurgica anca sinistra, poi gessi polvici podalici. Utilizzo di tutore doccia per un anno e mezzo. Attualmente utilizzo di scarpe ortopediche. Proposti tutori e carrozzina per lunghi spostamenti ma non accettati da M. Lassità legamentosa che impedisce la formazione di deformità. Frequenta la piscina e fa esercizi in palestra di tipo core stability. Le viene suggerito di passare da nuoto individuale a nuoto di gruppo, altrimenti praticare danza adattata o cavallo.
<b>Pz_7</b>	<b>STEPPANTE</b>  CON PASS-RETRACT	Cammino con inversione dello schema del passo. Il cammino senza tutore è controllato con contatto di tallone. Stabile ipometria gamba destra. Tutore KIDDIE GAIT in inverno per percorsi lunghi. In estate usa sandali commerciali. Fa nuoto per una settimana in un corso collettivo, poi sospeso per emergenza covid.
<b>Pz_8</b>	<b>SPASTICA DISTALE</b>	Equinismo con instabilità in inversione ma abile. Ipometria destra di 1.5 cm superata da equinismo.
<b>Pz_9</b>	STEPPANTE	Piede cadente compensato con manovra del pass-retract, arto in leggera rotazione esterna. Nella corsa manifesta irradiazione e movimenti associati. Eterometria ad arti inferiori a carico di tibia e piede -1.5 cm. Lassità legamentosa costituzionale impedisce retrazioni muscolari o limitazioni articolari.
<b>Pz_10</b>	<b>SPASTICA</b>  LOCALIZZATA DISTALE	Cammino con leggero volteggio compensatorio. Ipometria per arto inferiore paretico. Tutore: afo avvolgenti.

<b>Pz_11</b>	<b>STEPPANTE</b>  <b>LEGGERA</b> <b>ETEROMETRIA</b>	Cammino autonomo con incompleto controllo del piede in fase di swing e appoggio. Ginocchia valghe. Corsa possibile, eretto su punte e sui talloni. Pratica attività motoria libera come nuoto e bicicletta.
<b>Pz_12</b>	<b>STEPPANTE</b>  <b>TIMING</b> <b>DORSIFLESSIONE</b>	Motricità disorganizzata con difficoltà di equilibrio e scarsa coordinazione a destra. Recuperata maggiore stabilità in stazione eretta e nella salita discesa scale. Cammino con tutore AFO. Eterometria arti inferiori. Arto superiore plegico presenta parzialmente sincinesie durante il cammino. Pratica calcio nel ruolo di portiere ed attaccante.
<b>Pz_13</b>	<b>STEPPANTE leggero</b>  CON PASS-RETRACT	Cammino senza compensi funzionali con normale sequenza di sospensione ed appoggio. Non sono presenti eterometrie. Nella corsa veloce sono sufficientemente simmetrici i movimenti associati agli arti superiori.
<b>Pz_14</b>	<b>STEPPANTE</b>	Inversione dello schema di appoggio con conservazione di un parziale equino, compensatorio della ipometria creata dalla flessione di anca e ginocchio. Piede cadente durante la fase di volo con ricorso allo steppage. Il pattern migliora con il tutore.
<b>Pz_15</b>	<b>MALFORMATIVA</b>	Inversione schema del passo con conservazione di un parziale equino, compensatorio della ipometria creata da flessione di anca e ginocchio. Ridotta estensione dell'anca in fase di appoggio, compensata dalla iperlordosi del rachide e in parte dalla flessione del ginocchio.
<b>Pz_16</b>	<b>STEPPANTE</b>  APPOGGIO DI PIANTA  PASS-RETRACT	Conservazione di una parziale plantiflessione utile a compensare la differenza di lunghezza. Buon allineamento in bacino monopodalico.

	LEGGERA IPOMETRIA	
--	----------------------	--

**Tabella 2.** Definizione e caratteristiche del cammino dei pazienti, inclusive di dettagli sulla storia clinica.

La tabella n. 3 presenta invece le caratteristiche del campione da un punto di vista neuropsicologico. Le componenti cognitive di questa valutazione riguardano, considerando che le stesse informazioni non sono sempre disponibili per tutti i pazienti, l'eventuale presenza di strabismo corretto, assistenza visiva durante l'utilizzo della mano plegica, accenni al profitto scolastico e alla presenza di eventuali certificazioni, alle capacità linguistiche, mnestiche e attentive. Inoltre, le abilità cognitive di tutti i pazienti sono state valutate mediante le Matrici di Raven e Matrici di Raven Colorate, entrambe incluse nella colonna sotto la voce *Punteggio Matrici di Raven*, di cui sono riportati il punteggio grezzo e il punteggio in percentili. Gli aspetti emotivi riportati dei pazienti, quando disponibili, fanno riferimento all'accettazione o meno dell'utilizzo di un eventuale tutore e/o carrozzina, a caratteristiche del comportamento, all'accettazione del sé corporeo e al grado di dipendenza dal caregiver.

PAZIENTI	Abilità Cognitive, Aspetti Emotivi e Valutazione Neuropsicologica	Punteggio Matrici di Raven	Percentili
PZ_1	<p>Presenta molti impegni scolastici che comportano difficoltà nel “recupero”;</p> <p>No componenti disprassiche</p>	34	95
PZ_2	<p>Resistenza nell’utilizzo di ortesi, supplementazione visiva nell’utilizzo della mano plegica in assistenza alla mano conservata</p>	30	95
PZ_3	<p>Ottima padronanza di disegno e lettura, buon profitto scolastico</p>	30	>95
PZ_4	<p>Frequenta scuola di lingua straniera; presenta difficoltà matematiche e di memorizzazione; padronanza di due lingue (<i>italiano e giapponese</i>); buon profitto scolastico: con certificazione BES; No componenti disprassiche</p>	33	>95
PZ_5	<p>Strabismo convergente occhio sinistro; No componenti disprassiche</p>	30	>95
	<p>Attenzione e vigilanza sono fluttuanti nei compiti strutturali, buone funzioni ricettive; capacità discreta nelle ADL; punteggio scala Vineland: comportamento adattivo inferiore all’atteso: età equivalente: 3 anni e 10 mesi; punteggio scala WISC-III: sviluppo cognitivo nei</p>	18	10

<b>PZ_6</b>	<p>limiti inferiori della norma per l'età cronologica; punteggi scala Intelligenza Wechsler per bambini Terza Edizione (WPPSI-III): mediamente risultano essere nei limiti inferiori alla norma; buono sviluppo del linguaggio e alta iniziativa verbale; presente eccessiva velocità di produzione che in alcuni episodi sfocia in un'omissione di fonemi; buon profitto scolastico: segue programma individualizzato; difficoltà nell'accettare il sé corporeo, il comportamento è ambivalente (sia infantile sia adultizzato), resistenza nell'utilizzo di tutore e carrozzina, problematicità nel collaborare; agevolazioni da parte del care-giver per attività quotidiana; utilizzo supplementazione visiva per controllare posizione dell'oggetto nella mano; presenti di lenti correttive per strabismo convergente;</p> <p>No componenti disprassiche</p>		
<b>PZ_7</b>	<p>Autonomia nelle ADL; buon profitto scolastico,</p> <p>No componenti disprassiche</p>	17	25
<b>PZ_8</b>	<p>Qualche problema della pianificazione esecutiva, buono sviluppo cognitivo, buono sviluppo del linguaggio; strabismo convergente bilaterale</p>	31	95
<b>PZ_9</b>	<p>Buono sviluppo del linguaggio; buon profitto: scuola materna senza difficoltà*</p>	28	90
<b>PZ_10</b>		23	50

	<p>Difficoltà attenzione vincolata e concentrazione; necessità di sostegno e facilitazione genitoriale per alcune attività quotidiane;</p> <p>No componenti disprassiche</p>		
--	--	--	--

**Tabella 3.** Elementi di valutazione neuropsicologica: caratteristiche cognitive, emotive e punteggio Matrici di Raven (standard e colorate).

Nelle analisi presentate successivamente non è stato incluso il paziente n. 8, determinando un totale di 7 pazienti con mano semifunzionale e 8 pazienti con mano sinergica.

### 3.2. Scale di valutazione

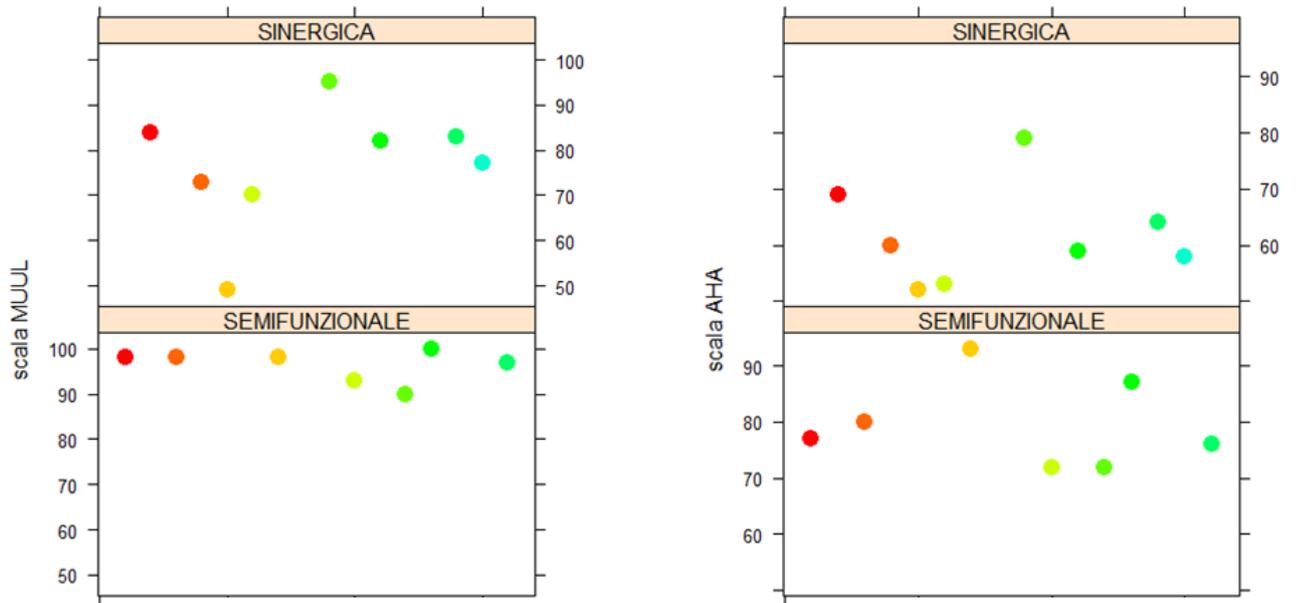


Figura 3.5, Andamento nelle scale MUUL e AHA dei pazienti semifunzionali e sinergici.

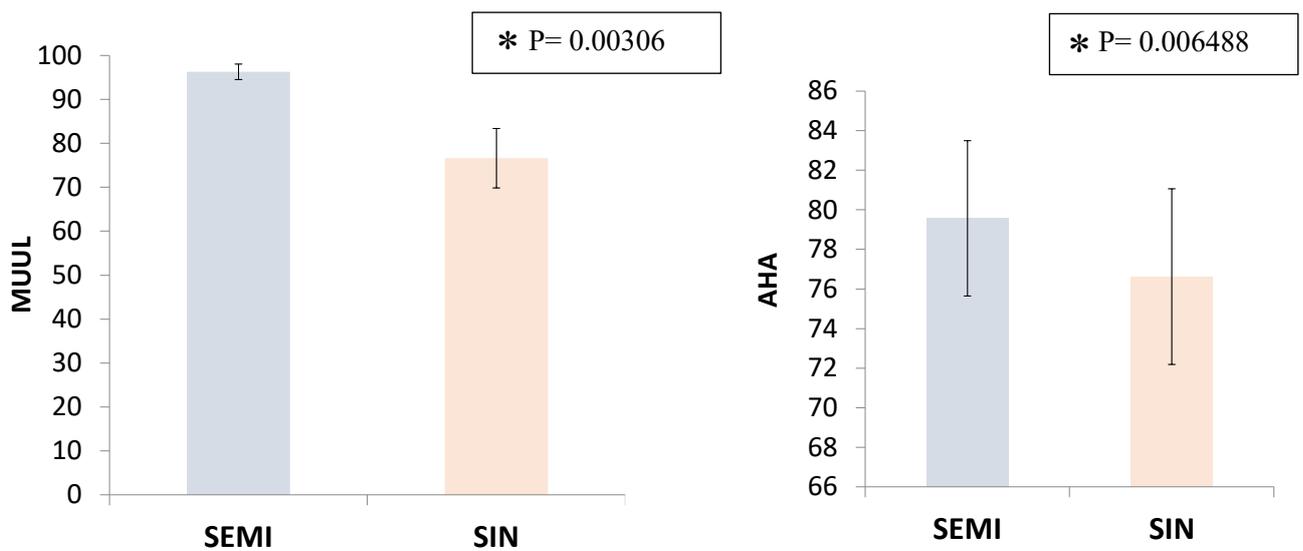


Figura 3.6, Media e deviazione standard dei pazienti semifunzionali e sinergici per le scale MUUL e AHA.

Dalla figura 3.6 si nota che i pazienti con mano semifunzionale hanno ottenuto un punteggio medio alla scala MUUL di 96.29 punti con DS 3.50, mediana 98, valore minimo 90 e valore massimo 100. I pazienti con mano sinergica mostrano invece una media nella scala MUUL di 76.62 con DS 13.53; come osservabile dal grafico scatterplot, l'andamento all'interno di questo campione è molto più variabile rispetto a quello del campione di soggetti con mano semifunzionale, che invece presenta un effetto tetto. La mediana del gruppo con mano sinergica è di 79.50, il valore minimo 49 e massimo 95. Utilizzando la statistica del test di Wilcoxon, queste differenze tra gruppi per la scala MUUL risultano essere significative:  $W = 54$ ,  $p\text{-value} = 0.00306$ , 99% CI [3.000053, 44.000052] e  $\text{sample estimates} = 16.6204$ .

Osservando i punteggi alla scala AHA, i soggetti con mano semifunzionale presentano una media di 79.57 e DS di 7.85, una mediana di 77, punteggio minimo 72 e massimo 93. I soggetti con mano sinergica hanno invece ottenuto un punteggio medio di 61.75 e DS di 8.90, non mostrando quindi grosse differenze in termini di dispersione all'interno del campione rispetto alla controparte di soggetti con mano semifunzionale; la mediana è di 59.50, con un valore minimo di 52 e massimo di 79. Anche per questa scala le differenze tra i gruppi sono significative, come intuibile dal grafico a barre e confermato dalla statistica di Wilcoxon:  $W = 52$ ,  $p\text{-value} = 0.006488$ , 99% CI [2.999992, 33.999988] e  $\text{sample estimates} = 18$ .

### **3.3. Attivazioni funzionali durante il task fMRI nei pazienti con mano sinergica e mano semifunzionale**

La figura n. 3.7 mostra l'attivazione funzionale dell'intero campione nelle regioni del sistema specchio considerate come ROI in questo studio -premotoria ventrale ipsilesionale e controlesionale, lobulo parietale inferiore ipsilesionale e controlesionale- durante l'osservazione del modello sano e l'osservazione del modello patologico.

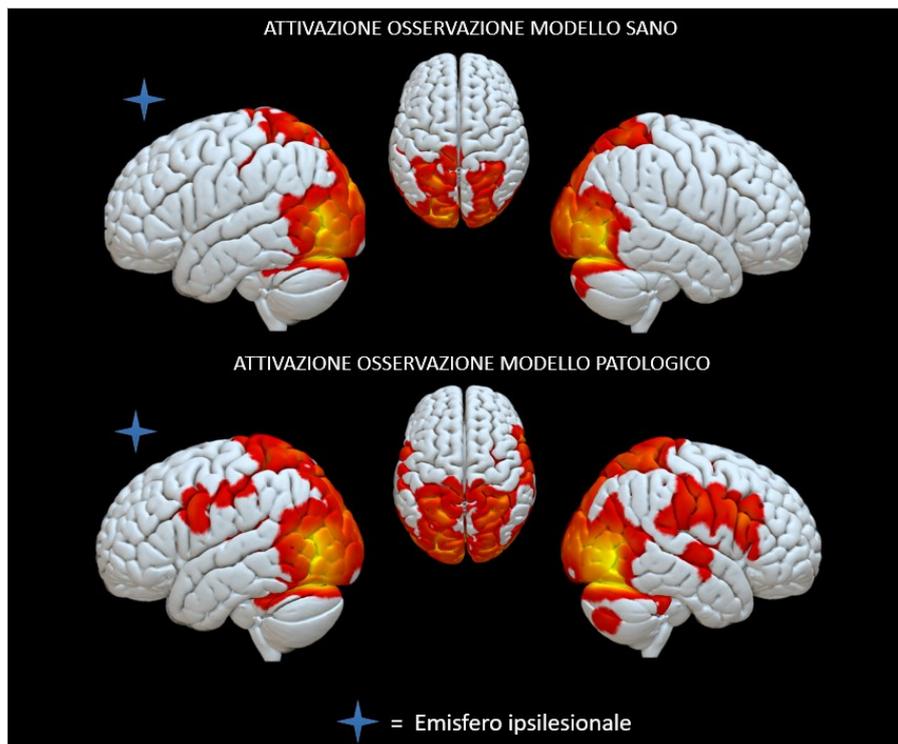


Figura 3.7, attivazione durante osservazione modello sano e patologico in ROI.

Dall'estensione delle attivazioni si può rilevare come l'osservazione del modello patologico determini il coinvolgimento di un maggior numero di aree. Durante l'osservazione del modello sano manca, infatti, quasi completamente, l'attivazione della corteccia premotoria, sia a livello ipsilesionale che controlaterale, mentre essa risulta attiva durante l'osservazione del modello patologico in entrambi gli emisferi, pur con un maggiore interessamento dell'emisfero controlaterale, dove si nota anche un coinvolgimento del giro frontale inferiore.

Per quantificare eventuali differenze nelle ROI tra i due gruppi di pazienti è stato applicato il test non parametrico di Wilcoxon sulla differenza tra l'attivazione durante l'osservazione del modello patologico e l'attivazione durante l'osservazione del modello sano.

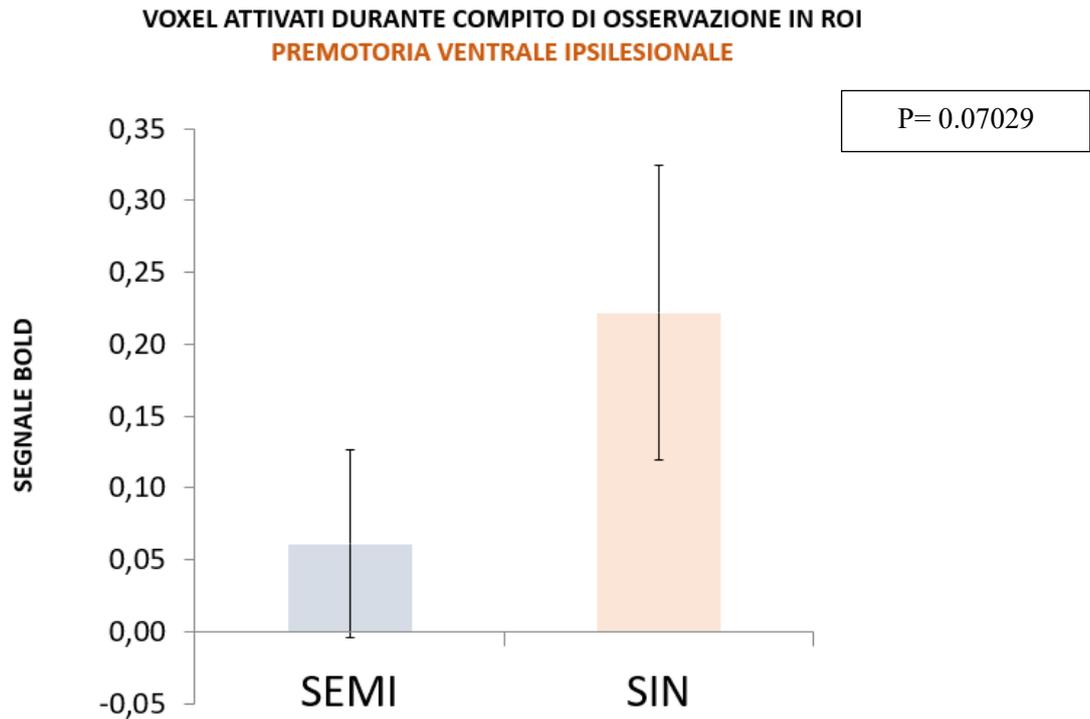


Figura 3.8

Il test di Wilcoxon conferma quanto sembra emergere dalla figura 3.8, ovvero una differenza statisticamente non significativa ma qualitativamente osservabile nell'attivazione differenziale tra osservazione modello patologico e osservazione modello sano nella corteccia premotoria ventrale ipsilesionale, che vede i soggetti con mano semifunzionale avere un'attivazione differenziale minore rispetto al gruppo di soggetti con mano sinergica:  $W= 12$ ,  $p\text{-value} = 0.07029$ ,  $99\% \text{ CI} [-0.5659027, 0.4359813]$  e  $\text{sample estimates} = -0.1986677$ . Può essere utile considerare che tre pazienti presentavano una lesione nell'area premotoria e per questa ragione il segnale potrebbe essere più basso.

VOXEL ATTIVATI DURANTE COMPITO DI OSSERVAZIONE IN ROI  
PREMOTORIA VENTRALE CONTROLESIONALE

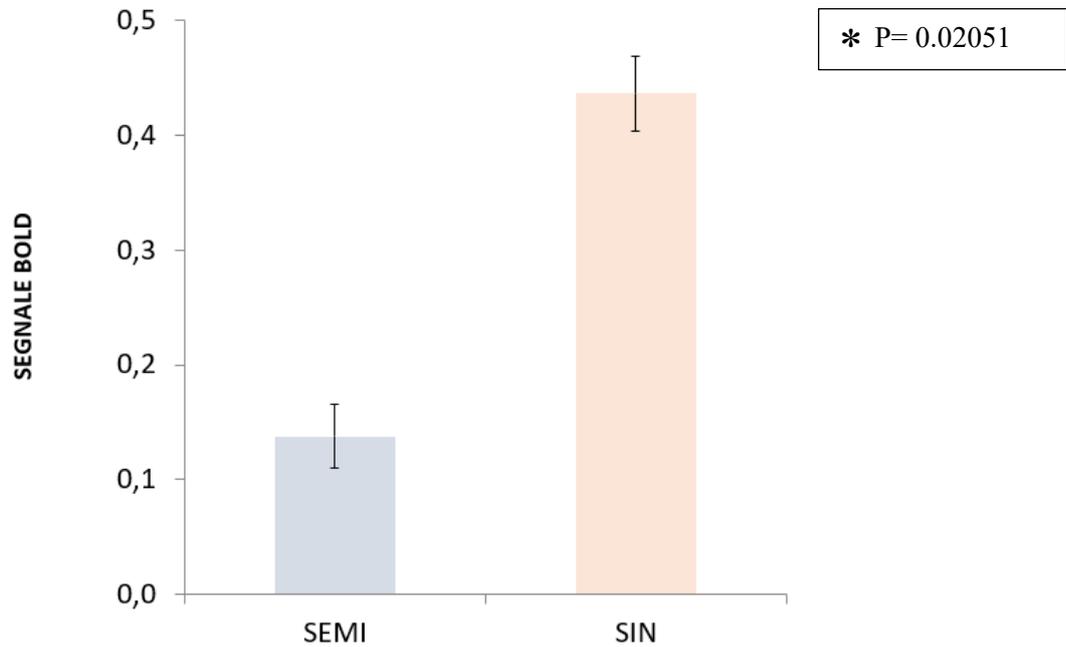


Figura 3.9

Come osservabile dalla figura 3.9, nella corteccia premotoria ventrale controlesionale emerge invece una differenza statisticamente significativa dell'attivazione differenziale in questa ROI:  $W= 8$ ,  $p\text{-value} = 0.02051$ ,  $99\% \text{ CI } [-0.7406, 0.0548]$ ,  $\text{sample estimates} = -0.3161$ . I soggetti con mano semifunzionale hanno un'attivazione differenziale nettamente più bassa rispetto ai soggetti con mano sinergica.

**VOXEL ATTIVATI DURANTE COMPITO DI OSSERVAZIONE IN ROI  
LOBULO PARIETALE INFERIORE IPSILESIONALE**

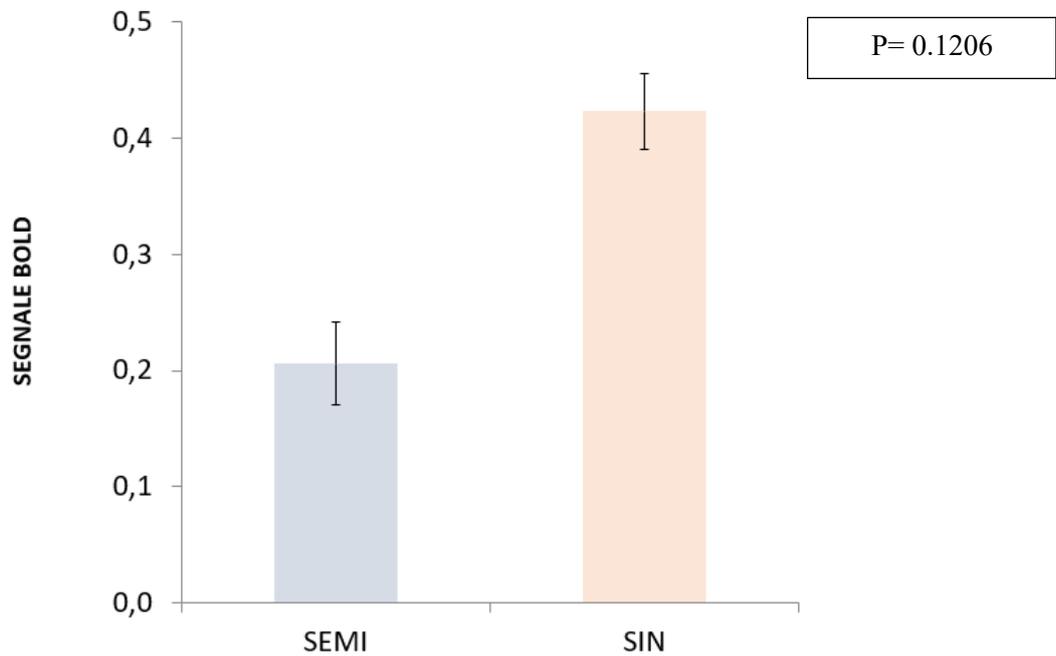


Figura 3.10.

Dalla figura 3.10 emerge che nel lobulo parietale inferiore ipsilesionale non è invece presente una differenza statisticamente significativa per l'attivazione differenziale,  $W= 14$ ,  $p\text{-value} = 0.1206$ ,  $99\% \text{ CI} [-0.6339, 0.2720]$ ,  $\text{sample estimates} = -0.1872$ , nonostante si osservi una differenza minore per i soggetti con mano semifunzionale rispetto a quella per i soggetti con mano sinergica.

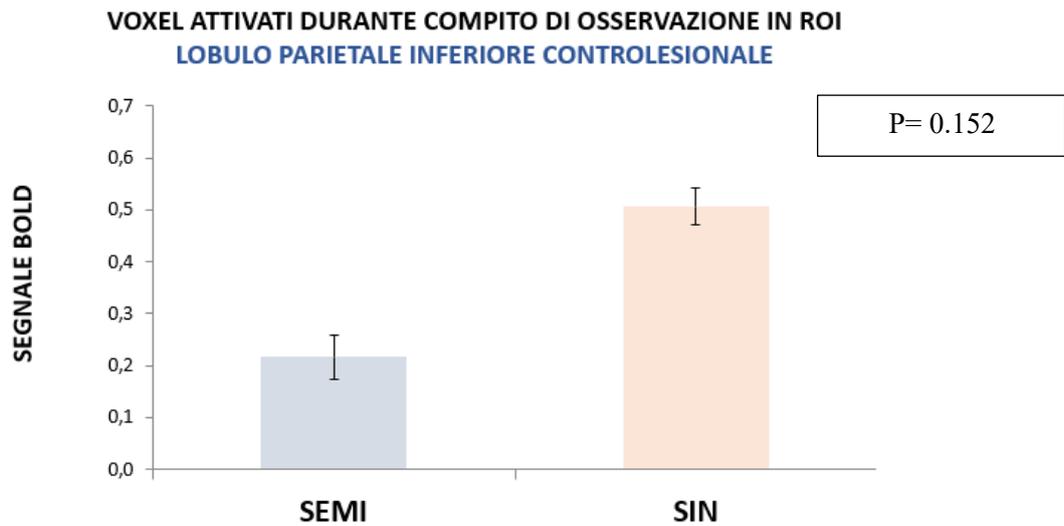


Figura 3.11

Uguualmente, da figura 3.11 non si osserva una differenza statisticamente significativa,  $W= 15$ ,  $p\text{-value} = 0.152$ , 99% CI [-0.8367, 0.2598], sample estimates = -0.33465, tra l'attivazione differenziale nel lobulo parietale inferiore controlesionale, pur confermando il pattern precedentemente riscontrato di una meno ampia attivazione differenziale per soggetti con mano semifunzionale rispetto ai soggetti con mano sinergica.

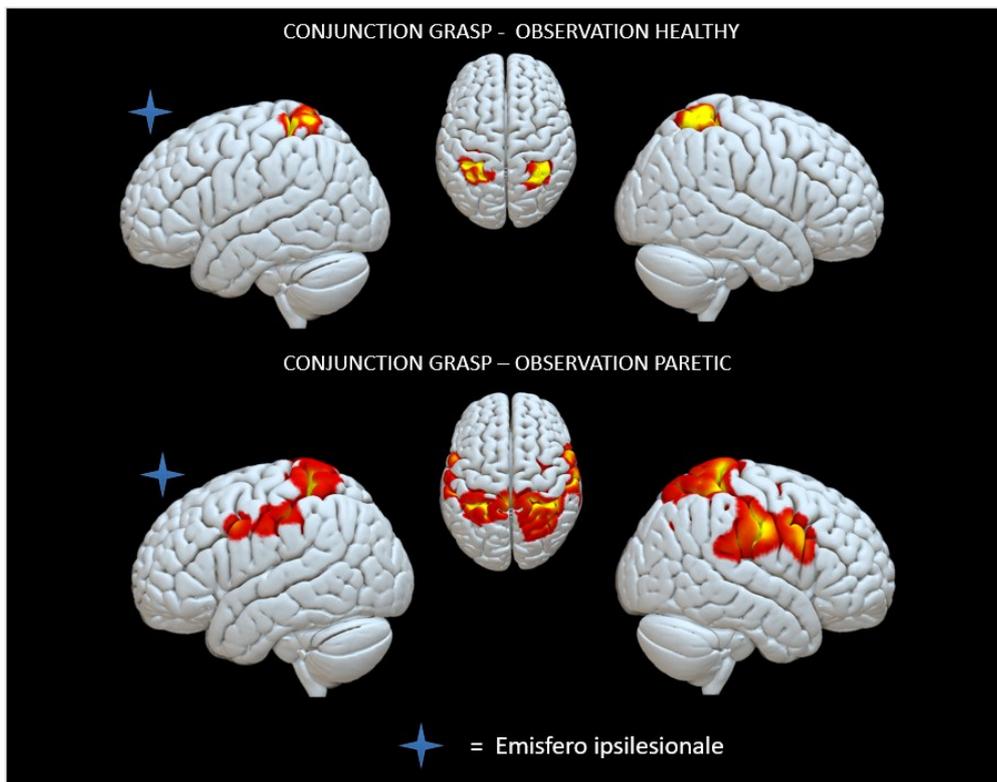


Figura 3.12, attivazione congiunta tra: osservazione modello sano e attivazione durante Grasp; osservazione modello patologico e attivazione durante Grasp.

Nella Figura 3.12 sono presentate le aree di attivazione in comune tra l'osservazione del modello sano e l'esecuzione motoria del Grasp, in alto, e le attivazioni in comune tra l'osservazione del modello patologico e l'esecuzione motoria del Grasp, in basso. Come risulta evidente, le aree rimaste in comune nella condizione di osservazione del modello patologico sono di più e in maggior misura implicate nella risposta funzionale. Nelle immagini in basso si nota infatti il coinvolgimento della corteccia premotoria ventrale ipsilesionale e controlesionale, che non risulta presente né nelle immagini in alto né, nell'immagine di attivazione funzionale raffigurante il reclutamento delle aree durante il solo compito di osservazione del modello sano, presentata nella figura 3.7.

### 3.4. Correlazione tra attivazione nei voxel delle ROI e scale

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

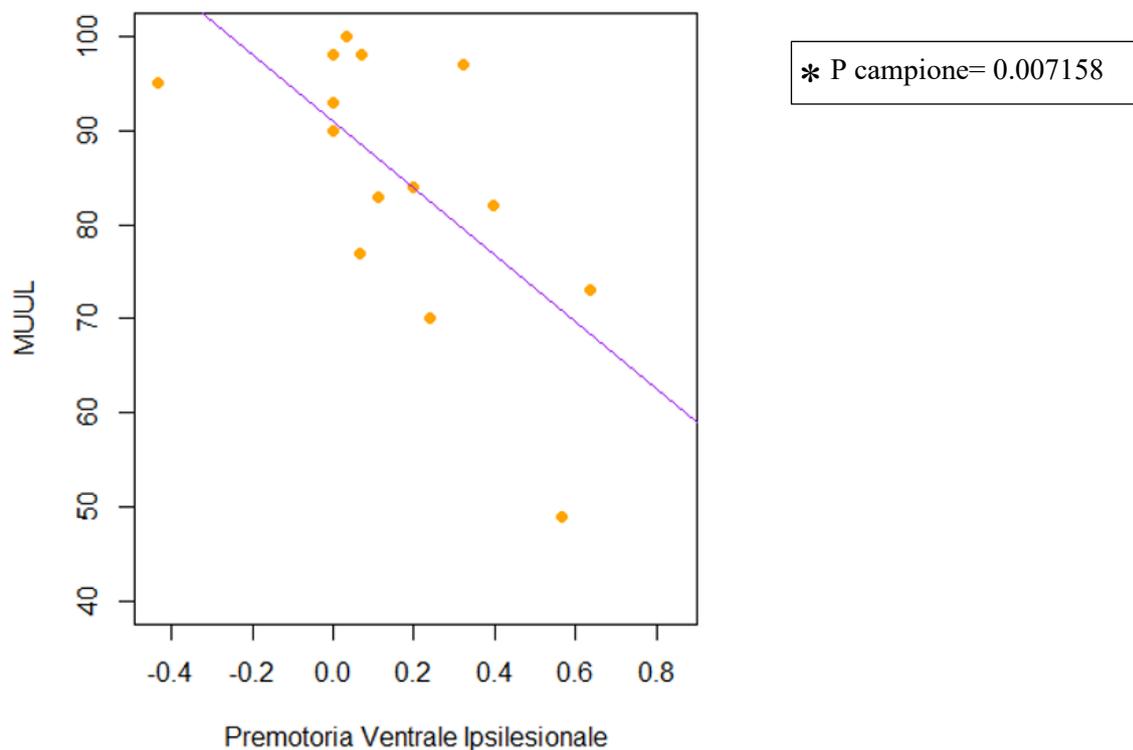


Figura 3.13

Come emerge dallo scatterplot della figura 3.13, confermato dal coefficiente  $r$  di Pearson  $r = -0.67$  con  $t = -3.186$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.007158$  e  $95\% \text{ CI} [-0.876959, -0.226844]$ , la relazione tra la scala MUUL e l'attivazione differenziale dei voxel nella corteccia premotoria ventrale ipsilaterale durante l'osservazione del modello paretico e del modello sano è negativa, abbastanza forte e non casuale: al diminuire della differenza nell'attivazione dei voxel tra osservazione del modello patologico e modello sano, i punteggi alla scala MUUL aumentano significativamente.

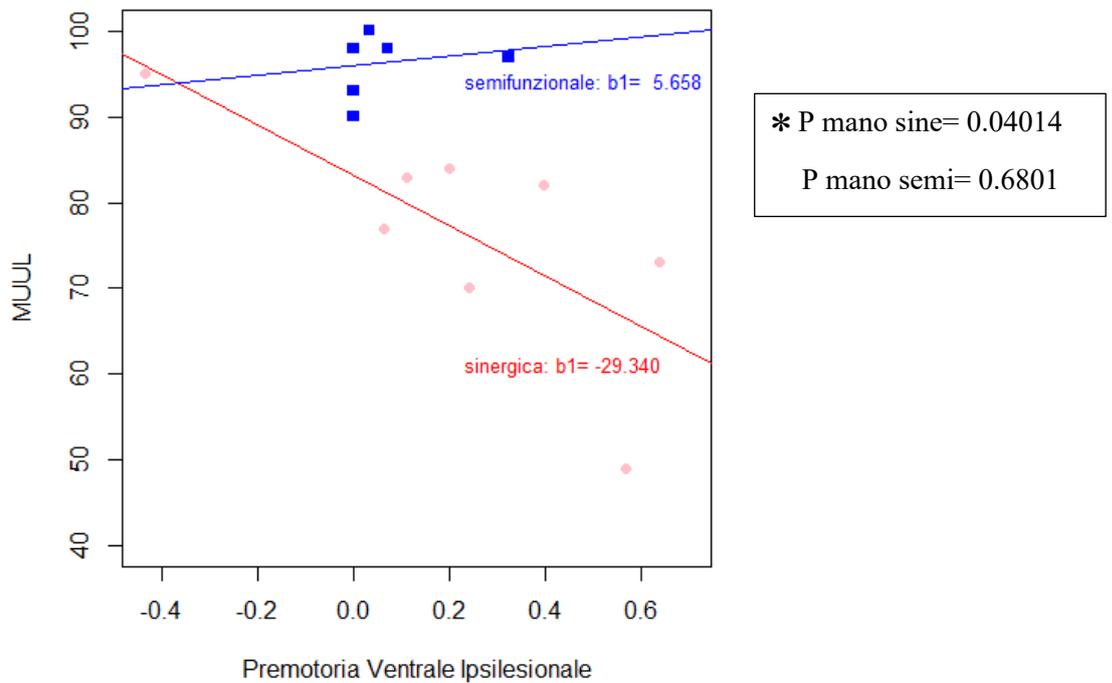


Figura 3.14

Andando ad osservare più nel dettaglio l'andamento dei due gruppi dalla figura 3.14, notiamo che l'attivazione differenziale dei voxel nella corteccia premotoria ventrale ipsilesionale ha un potere predittivo per i punteggi della scala MUUL nello specifico per il gruppo dei soggetti con mano sinergica, con  $F(1, 6) = 6.81$ , p-value: 0.04014, coefficiente angolare  $b_1 = -29.340$ , indicando che all'aumentare di un'unità nella differenza delle attivazioni tra osservazione del modello patologico e modello sano i punteggi alla scala MUUL tendono a calare significativamente di 29.340 punti. Per i soggetti con mano semifunzionale invece l'attivazione differenziale tra osservazione modello patologico e osservazione modello sano nella corteccia premotoria ventrale ipsilesionale non ha un potere predittivo sui punteggi alla scala MUUL, con  $F(1, 5) = 0.1912$ , p-value: 0.6801, coefficiente angolare  $b_1 = 5.658$ .

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

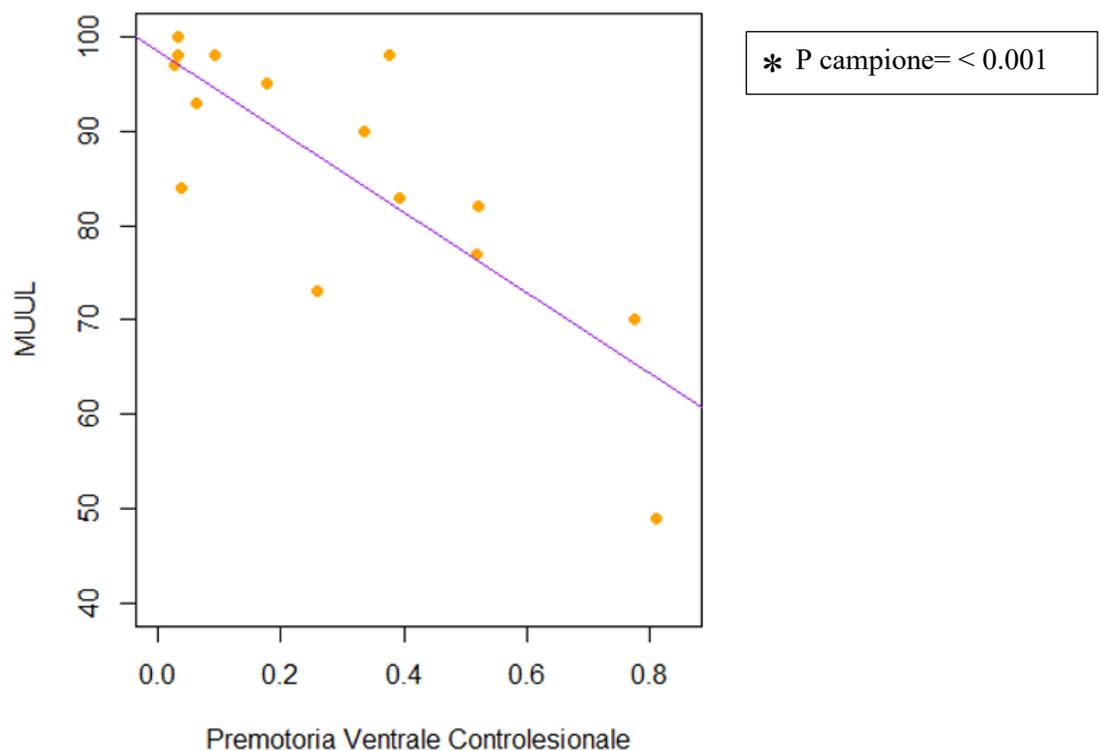


Figura 3.15

Dal grafico della figura 3.15 così come dai dati relativi al coefficiente di correlazione  $r$  di Pearson, con  $r = -0.80$ ,  $t = -4.9339$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = < 0.001$  e  $95\% \text{ CI } [-0.9335440, -0.5032878]$ , emerge una relazione negativa e di forte entità tra i punteggi differenziali delle attivazioni tra modello paretico e modello patologico nella corteccia premotoria ventrale controlesionale e la scala MUUL: al diminuire della differenza nell'attivazione differenziale, i punteggi alla scala aumentano e dunque migliorano.

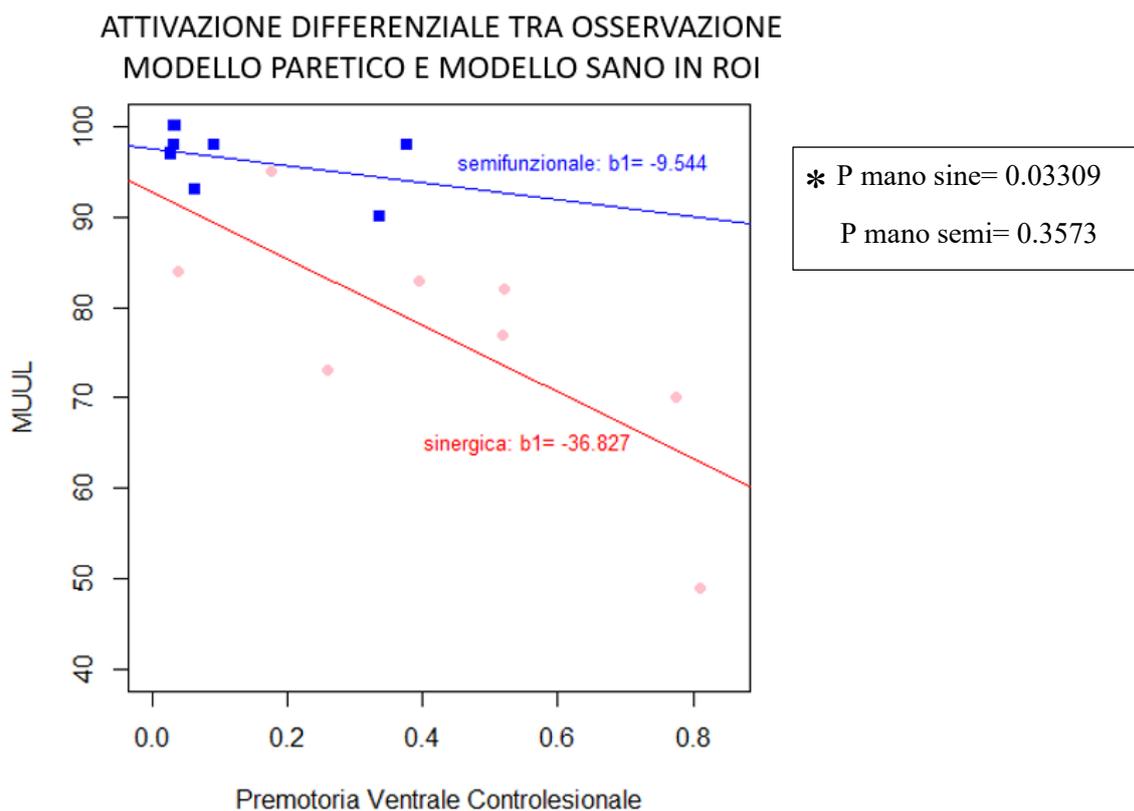


Figura 3.16

Nello specifico, dal grafico della figura 3.16 si osserva che l'aumento della differenza nelle attivazioni tra osservazione del modello patologico e osservazione del modello sano nella corteccia premotoria ventrale controlesionale ha un potere predittivo per i punteggi della scala MUUL nel gruppo di pazienti con mano sinergica: all'aumentare di un punto nell'attivazione differenziale, la performance alle scale tende a scendere significativamente di 37 punti circa, con  $F(1,6) = 7.588$ , p-value: 0.03309,  $b1 = -36.827$ . Per il gruppo di pazienti con mano semifunzionale le variazioni nella differenza delle attivazioni nella corteccia premotoria ventrale controlesionale non sono predittive dei punteggi nella scala MUUL:  $F(1,5) = 1.027$ , p-value: 0.3573,  $b1 = -9.544$ .

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

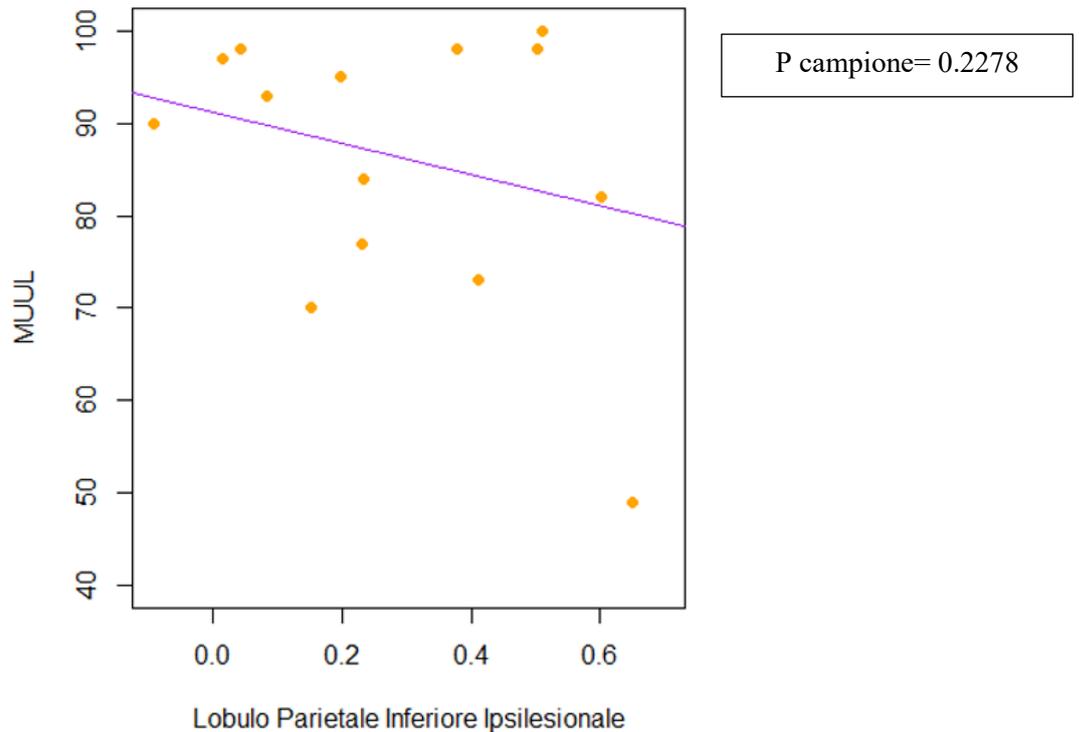


Figura 3.17

Dallo scatterplot della figura 3.17 e dai risultati relativi al calcolo del coefficiente di correlazione  $r$  di Pearson,  $r = -0.33$ ,  $t = -1.2658$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = p\text{-value} = 0.2278$  e  $95\% \text{ CI } [-0.7211493, 0.2179951]$ , emerge una correlazione negativa e di entità discreta ma non significativa tra le attivazioni differenziali della condizione osservazione modello patologico e osservazione modello paretico nel lobulo parietale inferiore ipsilesionale e i punteggi alla scala MUUL. Al diminuire dell'ampiezza delle attivazioni differenziali in questa ROI, i punteggi alla scala MUUL sembrano migliorare, sebbene non in maniera statisticamente significativa.

ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE TRA OSSERVAZIONE  
MODELLO PARETICO E MODELLO SANO IN ROI

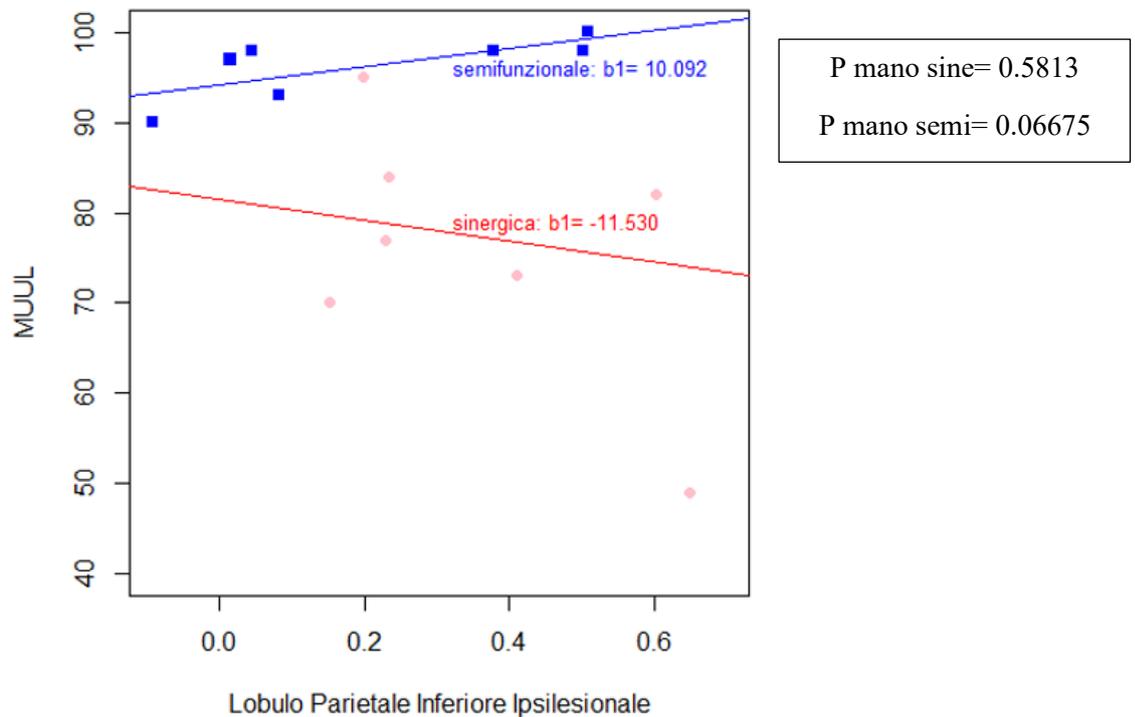


Figura 3.18

Osservando più nel dettaglio, si nota nella figura 3.18 che la differenza nelle attivazioni tra la condizione di osservazione del modello patologico e la condizione di osservazione del modello sano non ha alcun potere predittivo per il gruppo di pazienti con mano sinergica,  $F(1,6) = 0.3395$ , p-value: 0.5813,  $b1 = -11.530$ , mentre per il gruppo di pazienti con mano semifunzionale il test si avvicina alla soglia della significatività, avendo  $F(1,5) = 5.455$ , p-value: 0.06675,  $b1 = 10.092$ , indicando se non necessariamente un potere predittivo da parte delle attivazioni differenziali nel lobulo parietale inferiore ipsilesionale almeno una tendenza, che emerge da questi dati come positiva: all'aumentare di un punto nelle differenze di attivazione tra osservazione modello patologico e osservazione modello sano, i punteggi alla scala MUUL tendono ad aumentare, non propriamente significativamente, di 10.092 punti.

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

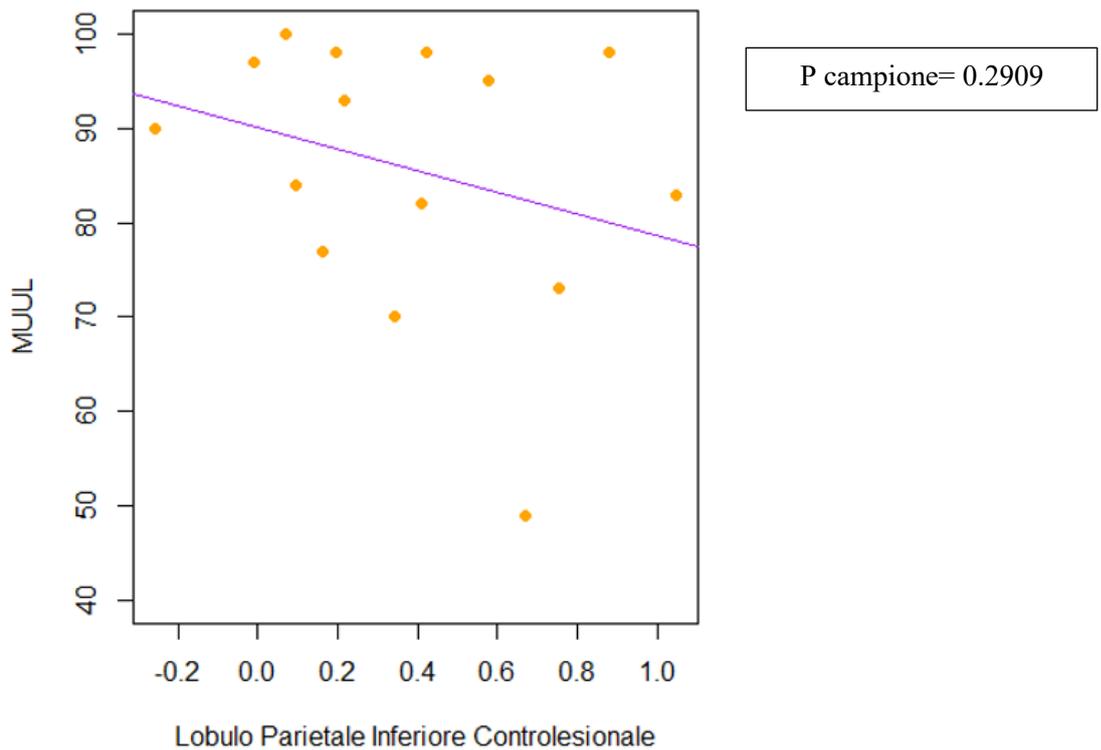


Figura 3.19

Dal grafico della figura 3.19, come dal calcolo del coefficiente di correlazione  $r$  di Pearson,  $r = -0.29$ ,  $t = -1.1009$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.2909$  e  $95\% \text{ CI} [-0.6996301, 0.2589756]$ , emerge una relazione negativa ma di entità trascurabile tra l'ampiezza della differenza tra le attivazioni di osservazione modello patologico e osservazione modello sano nel lobulo parietale inferiore controlesionale e i punteggi della scala MUUL.

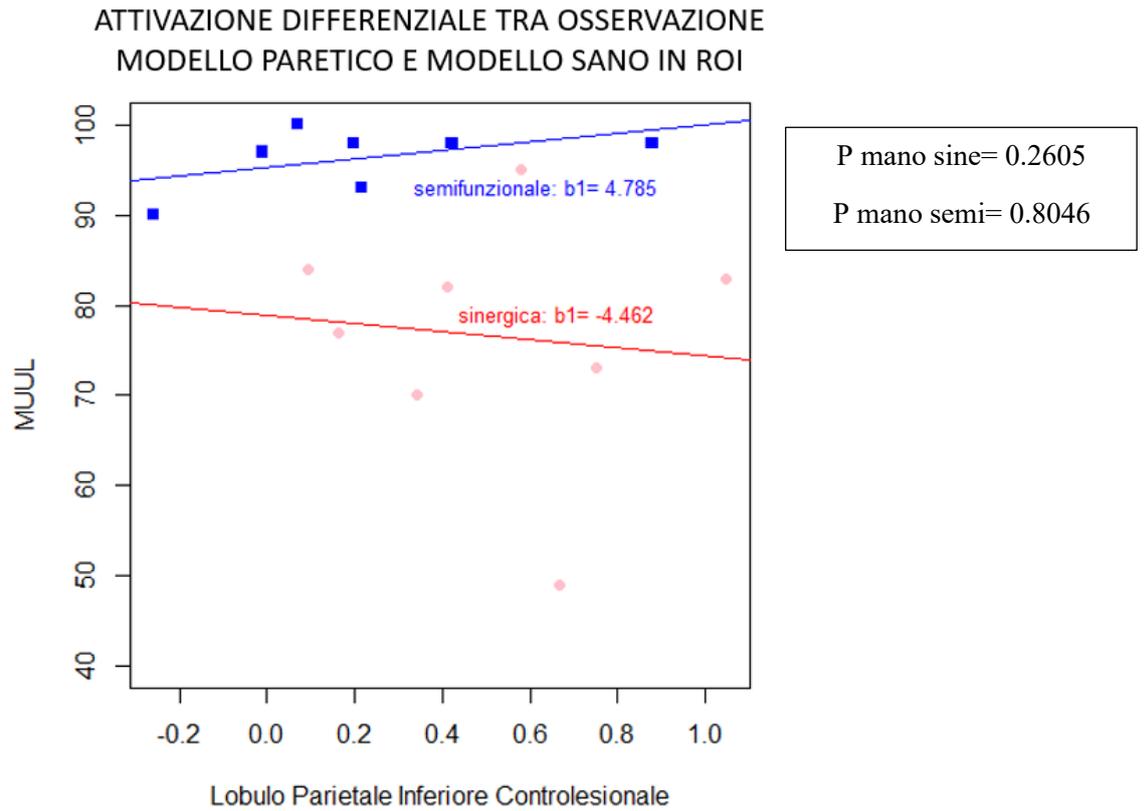


Figura 3.20

Si osserva nella figura 3.20 che né per il gruppo di soggetti con mano sinergica né per il gruppo di soggetti con mano semifunzionale esiste una relazione di predizione tra le attivazioni differenziali di osservazione del modello patologico e osservazione del modello sano nel lobulo parietale inferiore controlesionale e i punteggi alla scala MUUL, con rispettivamente:  $F(1,6) = 0.06686$ ,  $p$ -value: 0.8046,  $b_1 = -4.462$ ;  $F(1,5) = 1.609$ ,  $p$ -value: 0.2605,  $b_1 = 4.785$ .

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

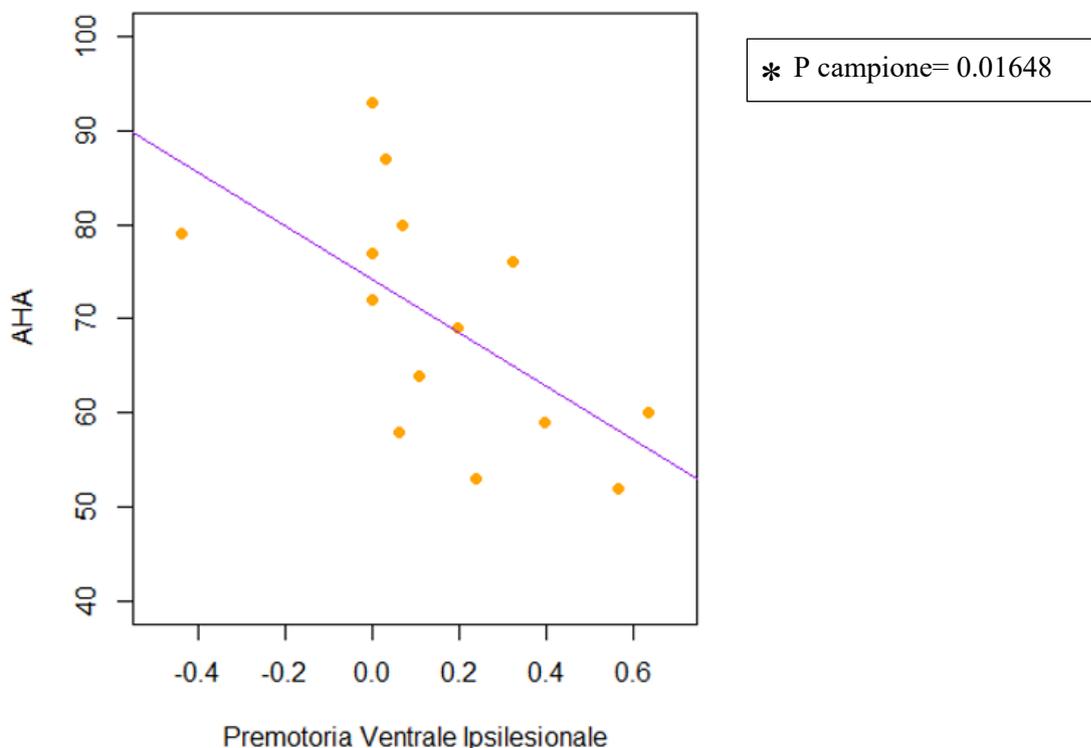


Figura 3.21

Sia dal grafico scatterplot della figura 3.21 che dai dati relativi al calcolo del coefficiente di correlazione  $r$  di Pearson,  $r = -0.60$ ,  $t = -2.7518$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.01648$  e  $95\% \text{ CI} [-0.8536557, -0.1370232]$ , emerge una correlazione negativa e di entità abbastanza forte tra le attivazioni differenziali relative all'osservazione del modello patologico e all'osservazione del modello sano nella corteccia premotoria ventrale ipsilesionale e i punteggi nella scala AHA. Al diminuire della differenza tra le due condizioni di osservazione, i punteggi alla scala AHA aumentano significativamente.

## ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE TRA OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E MODELLO SANO IN ROI

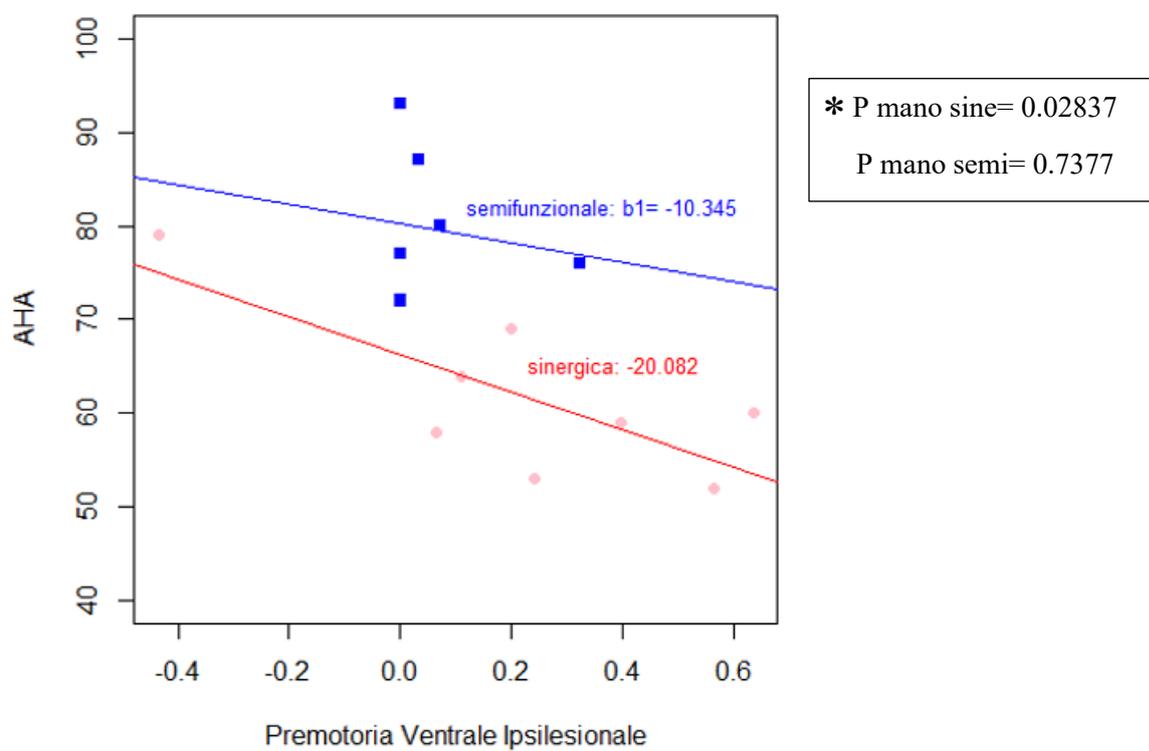


Figura 3.22

Analizzando separatamente l'andamento dei due gruppi dalla figura 3.22, si nota che l'entità dell'attivazione differenziale tra osservazione del modello patologico e osservazione del modello sano nella corteccia premotoria ventrale ipsilesionale ha un effetto predittivo per i punteggi alla scala AHA solo nel gruppo dei soggetti con mano sinergica:  $F(1,6) = 8.246$ , p-value: 0.02837,  $b1 = -20.082$ ; questo indica che all'aumentare di un punto nella attivazione differenziale in questa ROI i punteggi alla scala AHA tendono a diminuire di 20.082 punti. Per il gruppo di soggetti con mano semifunzionale questo non avviene, e l'entità della attivazione differenziale non ha un potere predittivo sui punteggi della scala AHA in questa ROI:  $F(1,5) = 0.1254$ , p-value: 0.7377,  $b1 = -10.345$ .

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

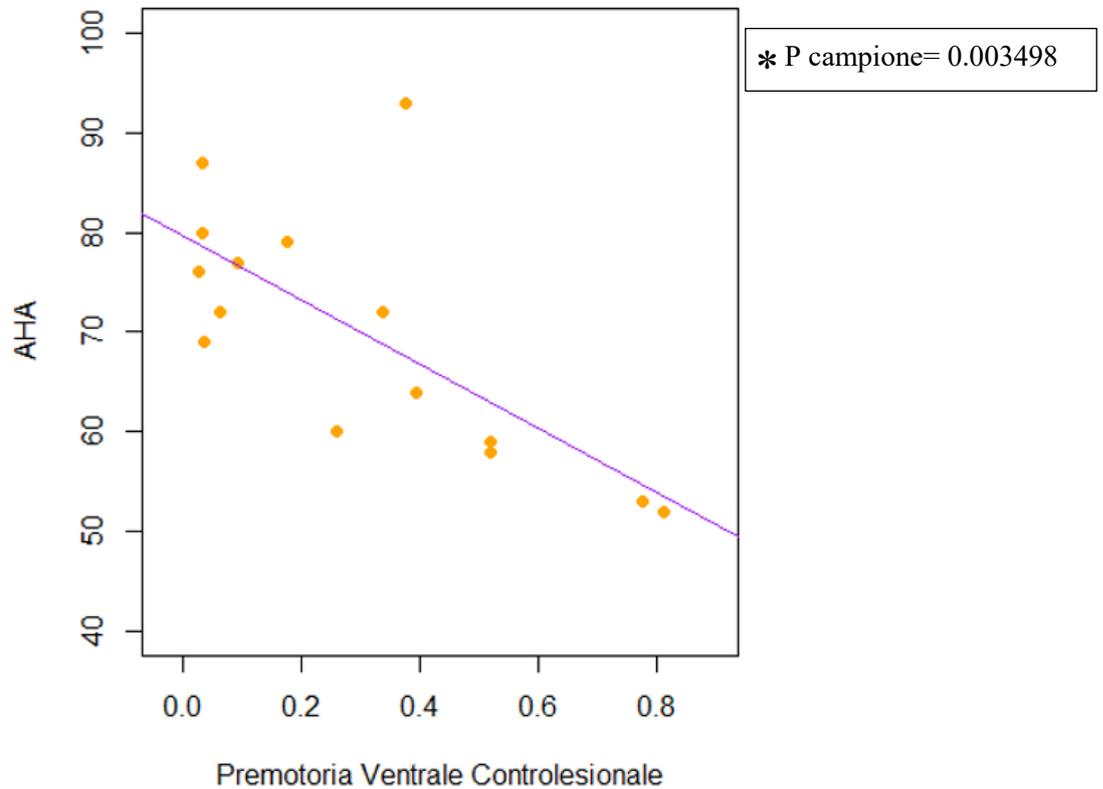


Figura 3.23

Dal grafico della figura 3.23 e dai dati relativi al coefficiente  $r$  di Pearson,  $r = -0.70$ ,  $t = -3.5587$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.003498$  e  $95\% \text{ CI } [-0.8932824, -0.2971174]$ , emerge una chiara relazione negativa di forte entità tra le attivazioni differenziali (osservazione modello patologico – osservazione modello sano) nella corteccia premotoria ventrale controlesionale e i punteggi ottenuti alla scala AHA: al diminuire dell'ampiezza dell'attivazione differenziale i punti alla scala AHA migliorano significativamente.

### ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE TRA OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E MODELLO SANO IN ROI

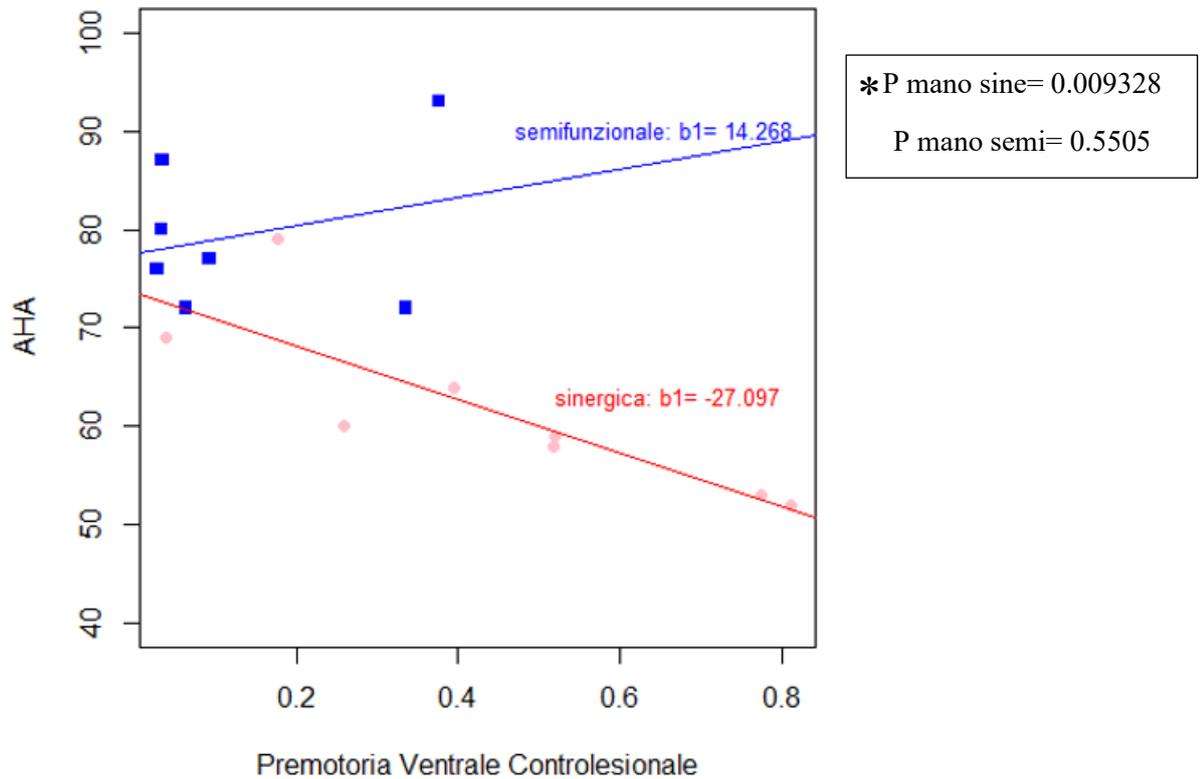


Figura 3.24

Nel differenziare l'andamento dei due gruppi si osserva nella figura 3.24 che nei pazienti con mano sinergica esiste un effetto di predizione da parte dell'ampiezza delle attivazioni differenziali nella corteccia premotoria ventrale controlesionale rispetto ai punteggi ottenuti nella scala AHA:  $F(1,6) = 14.19$ , p-value: 0.009328,  $b1 = -27.097$ ; dunque, all'aumentare di una unità nelle attivazioni differenziali i punteggi alla scala AHA diminuiscono significativamente di 27.097 punti. L'effetto predittivo dell'ampiezza delle attivazioni differenziali in questa ROI non si verifica invece per i pazienti con mano semifunzionale:  $F(1,5) = 0.4092$ , p-value: 0.5505,  $b1 = 14.268$ .

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

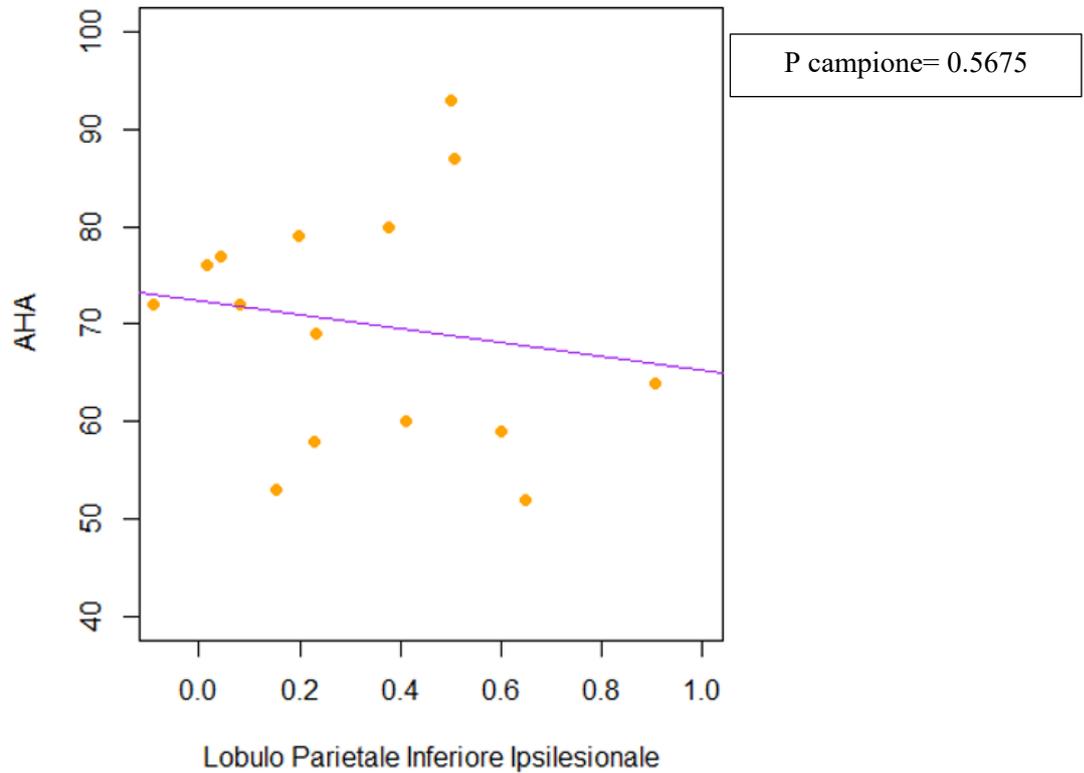


Figura 3.25

Dal grafico scatterplot della figura 3.25, come confermato dai dati relativi al calcolo del coefficiente  $r$  di Pearson, non emerge una relazione di predizione tra l'entità della differenza nelle attivazioni differenziali tra osservazione modello patologico e osservazione modello sano nel lobulo parietale inferiore ipsilesionale e i punteggi alla scala AHA; difatti:  $r = -0.16$ ,  $t = -0.58657$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.5675$  e  $95\% \text{ CI } [-0.6216980, 0.3832108]$ , indicando che la relazione è trascurabile e non statisticamente significativa.

ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE TRA OSSERVAZIONE  
MODELLO PARETICO E MODELLO SANO IN ROI

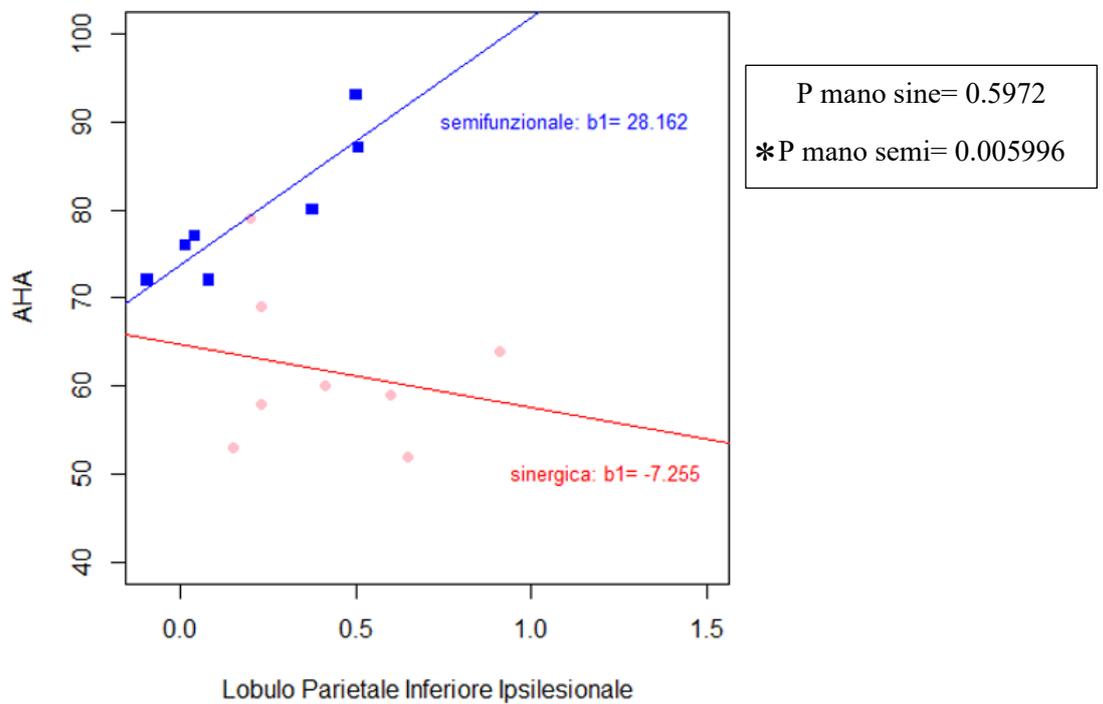


Figura 3.26

Se si analizza invece l'andamento degli effetti nei singoli gruppi di pazienti, dalla figura 3.26 si nota che per l'ampiezza delle attivazioni differenziali nel lobulo parietale inferiore ipsilesionale sembra esserci un effetto predittivo sui punteggi alla scala AHA nel gruppo di soggetti con mano semifunzionale; si ottiene infatti:  $F(1,5) = 20.9$ , p-value: 0.005996,  $b1 = 28.162$ , indicando che all'aumentare di un punto nella differenza tra osservazione modello patologico e osservazione modello sano il punteggio alla scala AHA aumenta significativamente di 28.162 punti. Tuttavia, dei 7 soggetti con mano semifunzionale 4 hanno un punteggio di differenza di attivazione tendente allo 0, mentre solo i restanti 3 presentano una differenza più ampia e migliori punteggi alla scala; l'andamento del gruppo non si configura dunque come una tendenza generale, e si deve perciò riflettere sulla veridicità di questo dato. Lo stesso pattern non si verifica per i soggetti con mano sinergica, per i quali l'attivazione differenziale in questa ROI non sembra mostrare un potere predittivo rispetto ai punteggi della scala AHA:  $F(1,6) = 0.3111$ , p-value: 0.5972,  $b1 = -7.255$ .

CORRELAZIONE TRA SCALE E ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE -  
OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E SANO- IN ROI

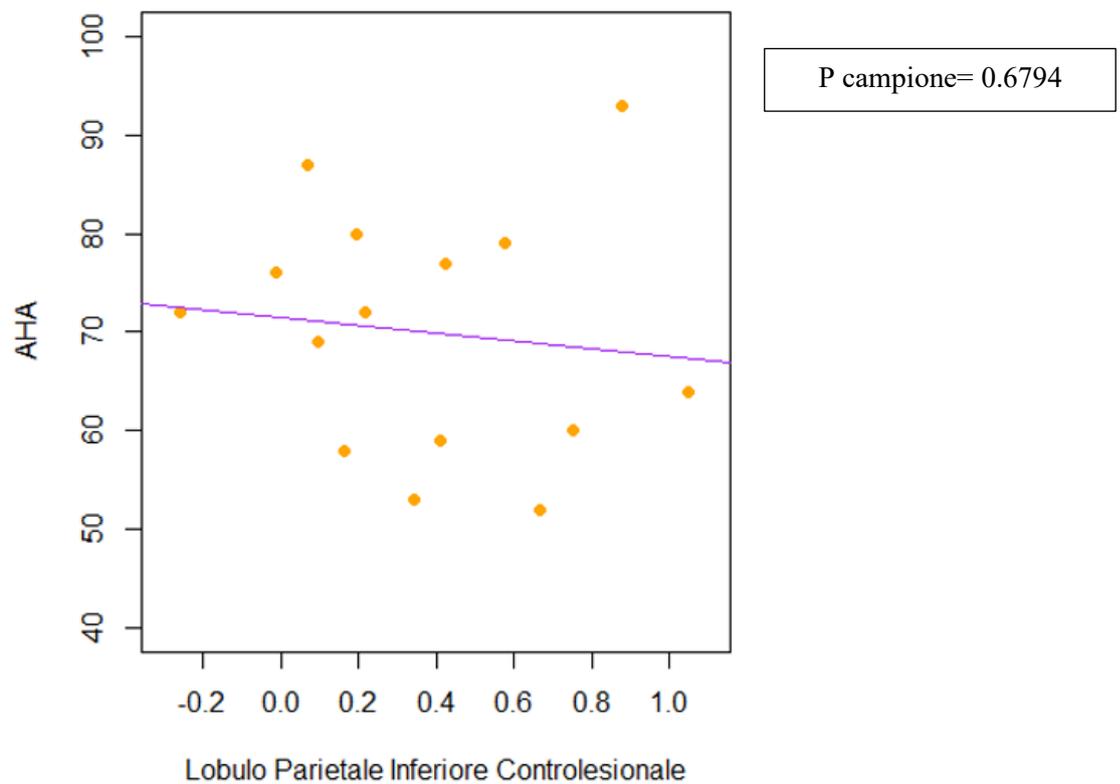


Figura 3.27

Dal grafico presentato nella figura 3.27, che considera il campione completo, così come dai dati relativi al coefficiente  $r$  di Pearson,  $r = -0.11$ ,  $t = -0.42267$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.6794$  e  $95\% \text{ CI} [-0.5933070, 0.4209381]$ , emerge una relazione negativa ma trascurabile tra attivazione differenziale di osservazione modello patologico e osservazione modello sano nel lobulo parietale inferiore controlesionale e punteggi alla scala AHA.

### ATTIVAZIONE DIFFERENZIALE TRA OSSERVAZIONE MODELLO PARETICO E MODELLO SANO IN ROI

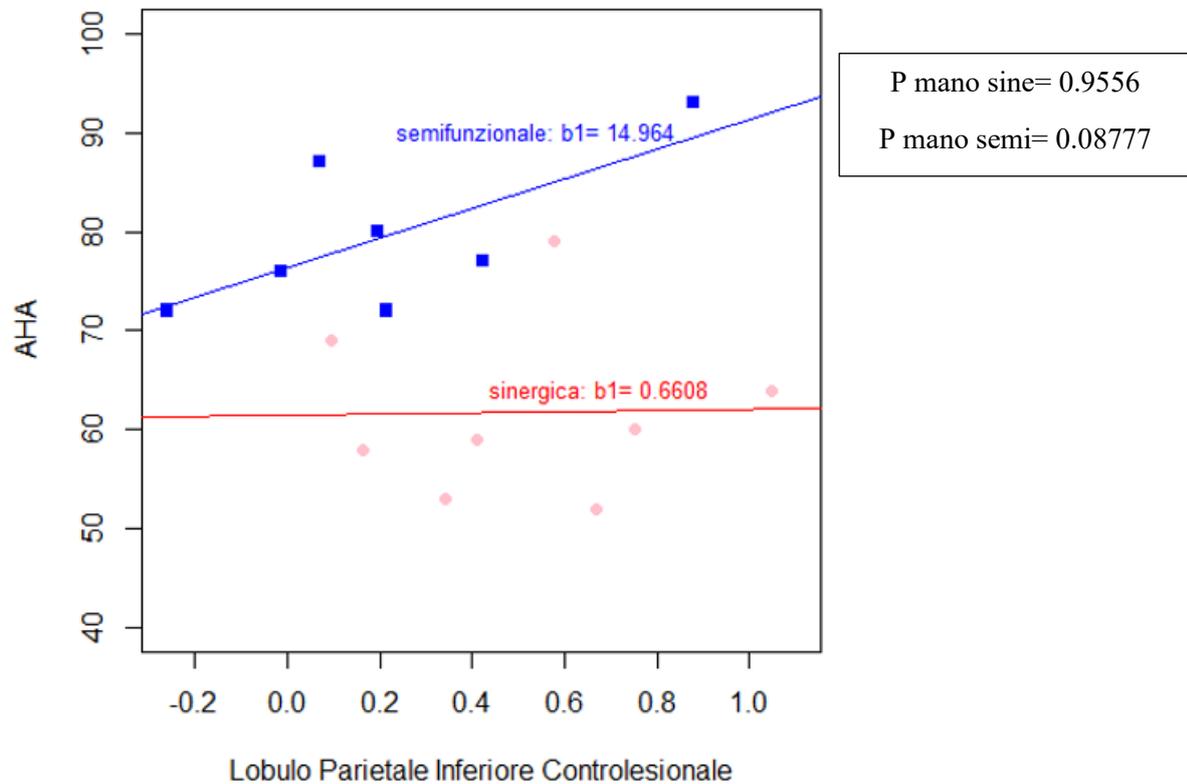


Figura 3.28

Andando però ad esaminare l'effetto dell'attivazione differenziale in questa ROI per i singoli gruppi emerge, si nota dalla figura 3.28 se non un effetto di predizione, una tendenza per il gruppo di soggetti con mano semifunzionale:  $F(1,5) = 4.484$ ,  $p\text{-value} = 0.08777$ ,  $b1 = 14.964$ ; questi dati indicano che all'aumentare di un punto nell'attivazione differenziale della ROI i punteggi alla scala aumentano, non significativamente, di circa 15 punti. Per i soggetti con mano sinergica non emerge invece alcun pattern predittivo:  $F(1,6) = 0.003372$ ,  $p\text{-value} = 0.9556$ ,  $b1 = 0.6608$ .

### 3.5. Differenze nell'indice di lateralizzazione

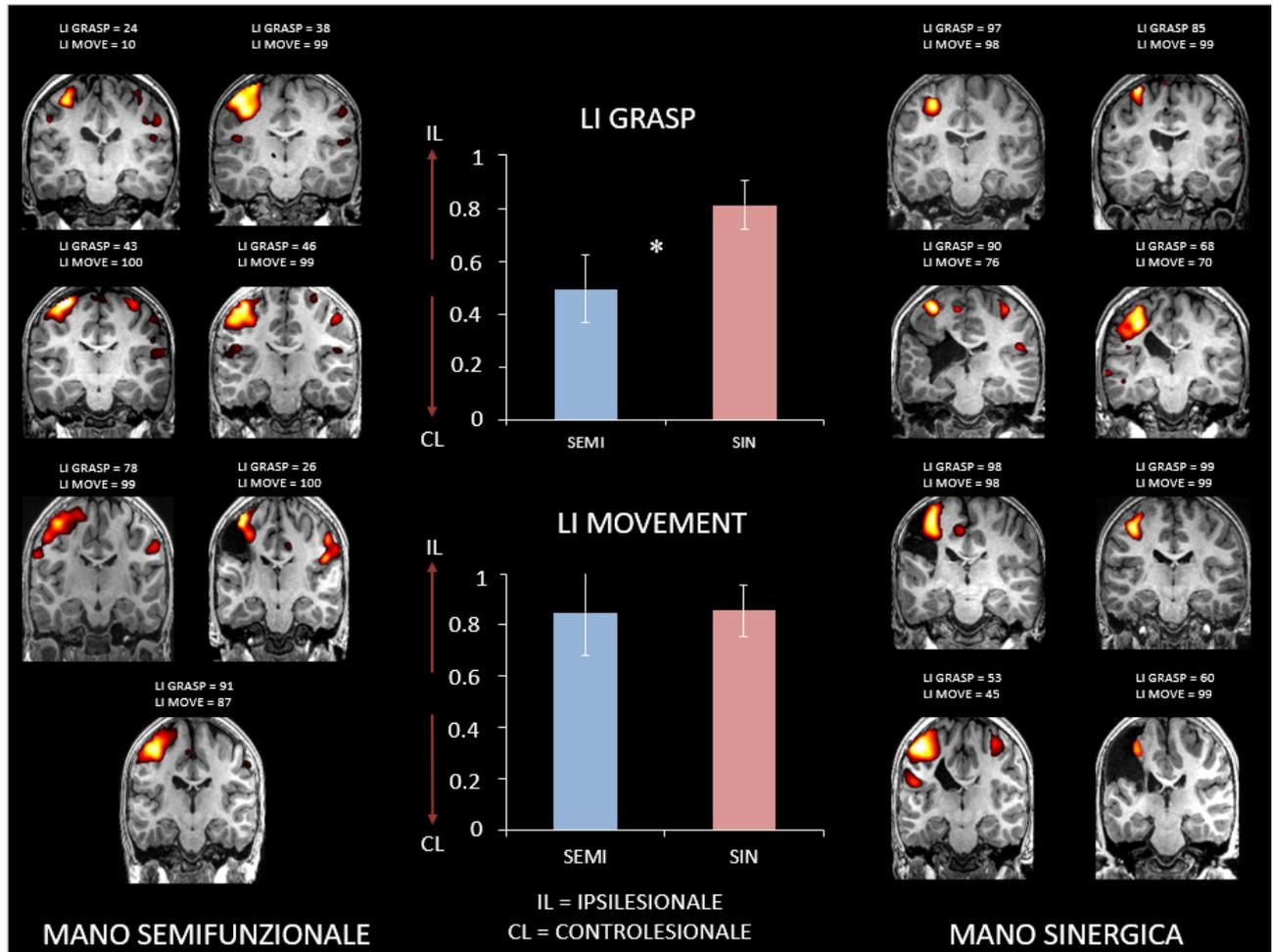


Figura 3.29, LI GRASP= Indice di Lateralizzazione durante l'esecuzione del compito motorio Grasp; LI MOVEMENT = Indice di Lateralizzazione durante l'esecuzione del compito motorio Movimento Semplice.

La figura 3.29 mostra le attivazioni dei soggetti con mano semifunzionale -escluso il paziente n.8- e dei soggetti con mano sinergica durante i compiti di Movimento semplice e Grasp, con indicizzati i rispettivi punteggi di lateralizzazione durante i due compiti. Da quanto emerge dal test statistico di Wilcoxon,  $W = 8$ ,  $p\text{-value} = 0.02051$ ,  $99\% \text{ CI } [-65.680851, 5.835127]$  e  $\text{sample estimates} = -35.23$ , i due gruppi di soggetti hanno livelli di lateralizzazione significativamente differenti durante il compito di Grasp, che vede i soggetti con mano semifunzionale significativamente meno lateralizzati rispetto ai soggetti con mano sinergica.

Durante il compito di Movimento semplice, i soggetti con mano semifunzionale e soggetti con mano sinergica sono quasi ugualmente lateralizzati, come si osserva dal grafico e viene confermato dalla statistica di Wilcoxon:  $W= 38$ ,  $p\text{-value} = 0.281$ ,  $99\% \text{ CI } [-59.92366, 29.66480]$  e  $\text{sample estimates} = 0.8$ .

#### LI DURANTE OSSERVAZIONE DEL MODELLO PATOLOGICO

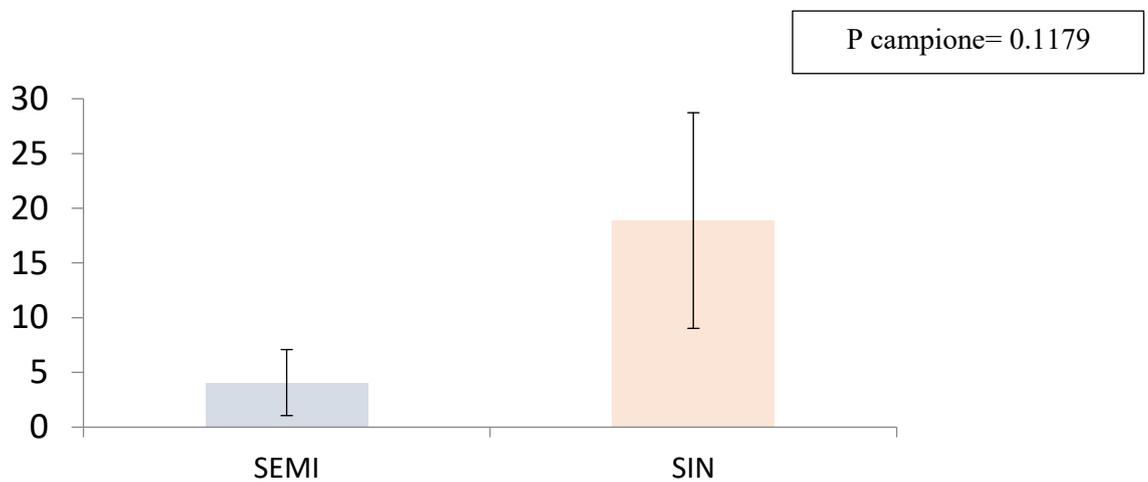


Figura 3.30

Sia dal grafico della figura 3.30 che dalla statistica di Wilcoxon,  $W= 14$ ,  $p\text{-value} = 0.1179$ ,  $99\% \text{ CI } [-46.000041, 7.000024]$  e  $\text{sample estimates} = -11.80$ , risulta invece che i due gruppi di mano semifunzionale e mano sinergica non abbiano un livello di lateralizzazione significativamente differente durante l'osservazione del modello patetico, nonostante sia osservabile la tendenza dei soggetti con mano sinergica di questo campione ad avere un indice di lateralizzazione più elevato durante questo task funzionale.

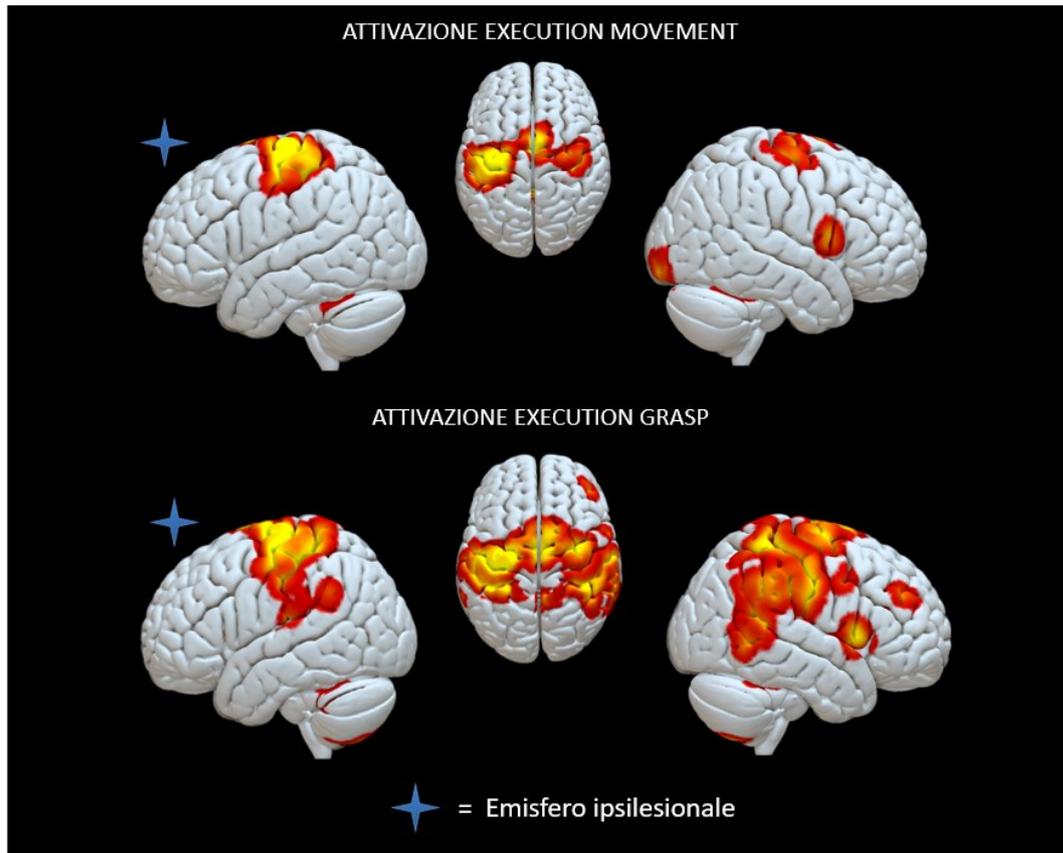


Figura 3.31, attivazione di S1, M1 durante il compito di Movimento semplice, in alto, e Grasp, in basso.

Nella figura 3.31 vengono mostrate le regioni sensorimotorie - S1, M1 - durante l'esecuzione del Movimento semplice in alto, a sinistra nell'emisfero ipsilesionale e a destra nell'emisfero controlaterale, e durante l'esecuzione del compito di Grasp in basso, a sinistra nell'emisfero ipsilesionale e a destra nell'emisfero controlaterale. In quanto movimento complesso, il Grasp ingaggia più aree sensorimotorie e in maggior misura. Si può inoltre notare come nell'emisfero controlaterale ci sia l'attivazione del giro frontale inferiore, non presente nell'emisfero ipsilesionale.

### 3.5.1. Indice di lateralizzazione e scale

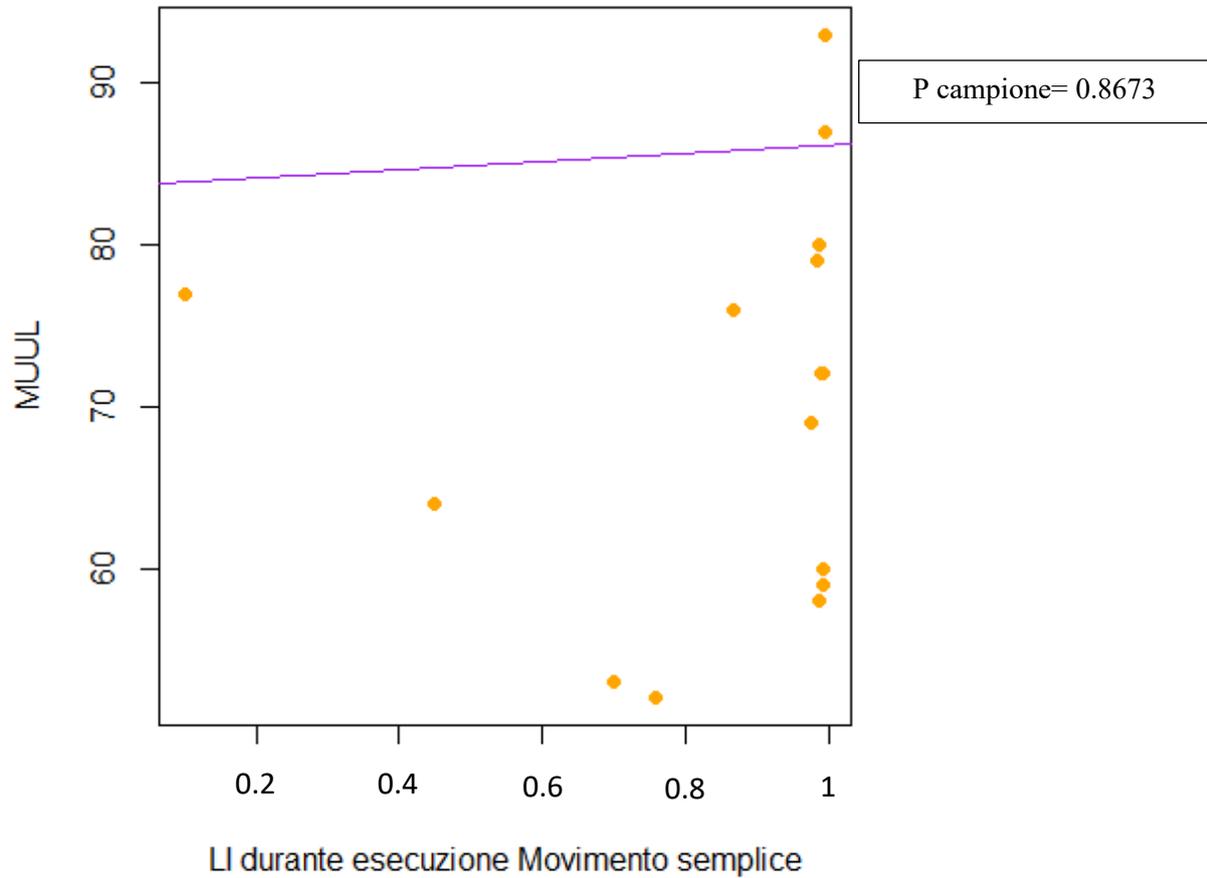


Figura 3.32

Da grafico della figura 3.32, così come dai dati relativi al coefficiente  $r$  di Pearson:  $r = -0.65$ ,  $t = -3.1585$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.8673$  e  $95\% \text{ CI} [-0.476566, 0.5462728]$ , si evidenzia una relazione pressoché nulla tra l'indice di lateralizzazione durante il compito di Movimento semplice e i punteggi alla scala MUUL.

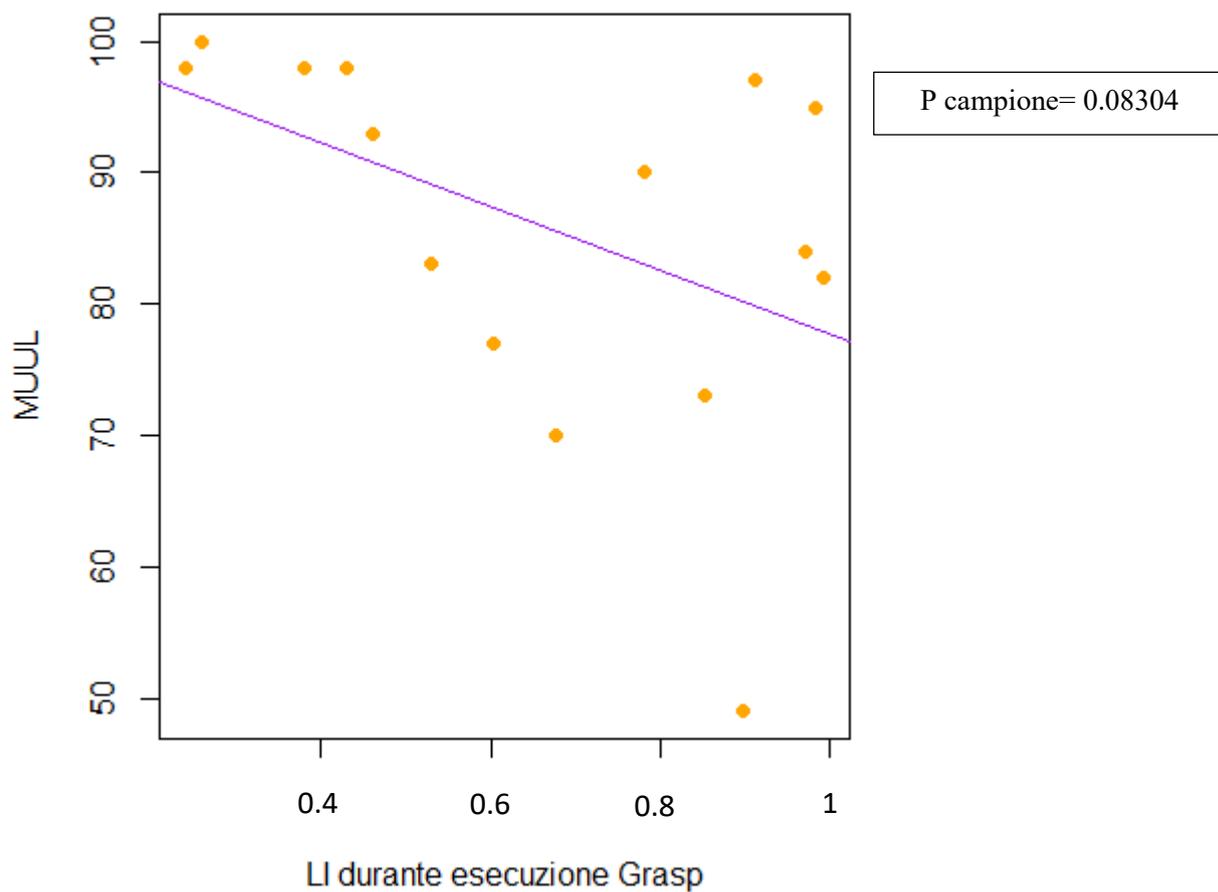


Figura 3.33

Dal grafico scatterplot della figura 3.33 emerge una relazione negativa di media entità che non risulta però statisticamente significativa:  $r = -0.46$ ,  $t = -1.8777$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.08304$  e 95% CI  $[0.78776118, 0.06598611]$ . Dal pattern risulta che alla diminuzione dell'indice di lateralizzazione durante il compito Grasp corrisponda un miglioramento nei punteggi della scala MUUL.

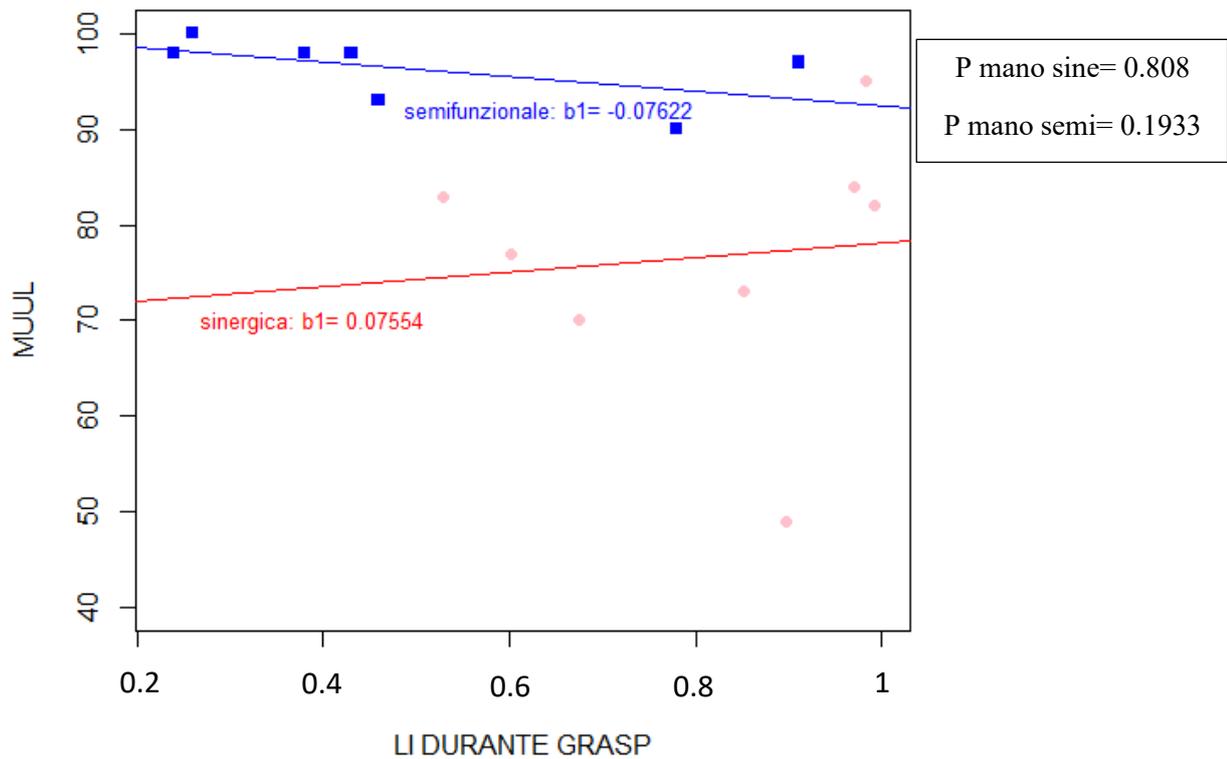
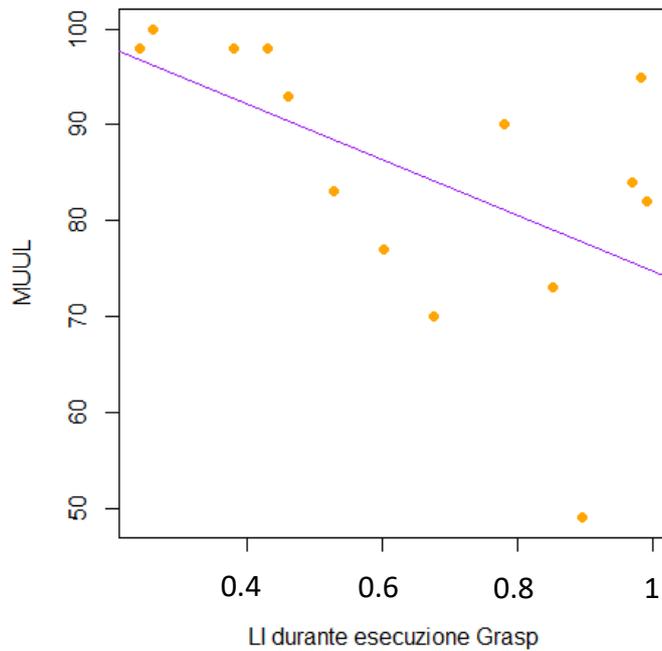


Figura 3.34

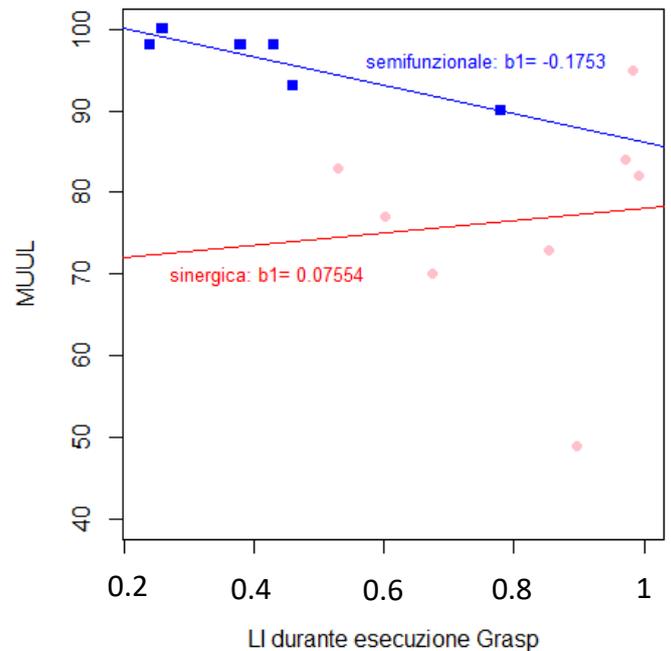
Come emerge dal grafico della figura 3.34, presi singolarmente i due gruppi di soggetti con mano sinergica e mano semifunzionale non mostrano un andamento con indici statisticamente significativi -sinergici:  $F(1,6) = 0.06447$ , p-value: 0.808,  $b_1 = 0.07554$ ; semifunzionali:  $F(1,6) = 2.257$ , p-value: 0.1933,  $b_1 = -0.07622$ ; ciononostante, emergono due andamenti simmetricamente opposti: all'aumentare di un'unità dell'indice di lateralizzazione durante il compito di Grasp i punteggi alla scala MUUL per il gruppo di soggetti con mano sinergica migliorano di 0.076 punti, mentre all'aumentare di un punto nell'indice di lateralizzazione del gruppo di soggetti con mano semifunzionale i punteggi alla scala MUUL peggiorano di 0.076 punti.

Anche in questo caso, se si prova a riproporre il modello e i relativi grafici escludendo il soggetto n.7 semifunzionale, che è un outlier in termini di indice di lateralizzazione, si ottengono i seguenti risultati:



\* P campione= 0.04228

Figura 3.35



P mano sine= 0.808  
\*P mano semi= 0.01538

Figura 3.36

A sinistra, nella figura 3.35, la relazione negativa tra indice di lateralizzazione e punteggi alla scala MUUL acquisisce una significatività statistica, secondo i dati ottenuti dal calcolo del coefficiente  $r$  di Pearson:  $r = -0.55$ ,  $t = -2.2721$ ,  $df = 12$ ,  $p\text{-value} = 0.04228$  e  $95\% \text{ CI } [-0.83581104, -0.02520374]$ ;

A destra, nella figura 3.36, il grafico mostra le stesse tendenze nei due gruppi, ma la relazione di predittività tra il punteggio di lateralizzazione durante il Grasp e i punteggi ottenuti alla scala diventa statisticamente significativa per il gruppo di soggetti con mano semifunzionale:  $F(1,4) = 16.46$ ,  $p\text{-value}: 0.01538$ ,  $b1 = -0.1753$ .

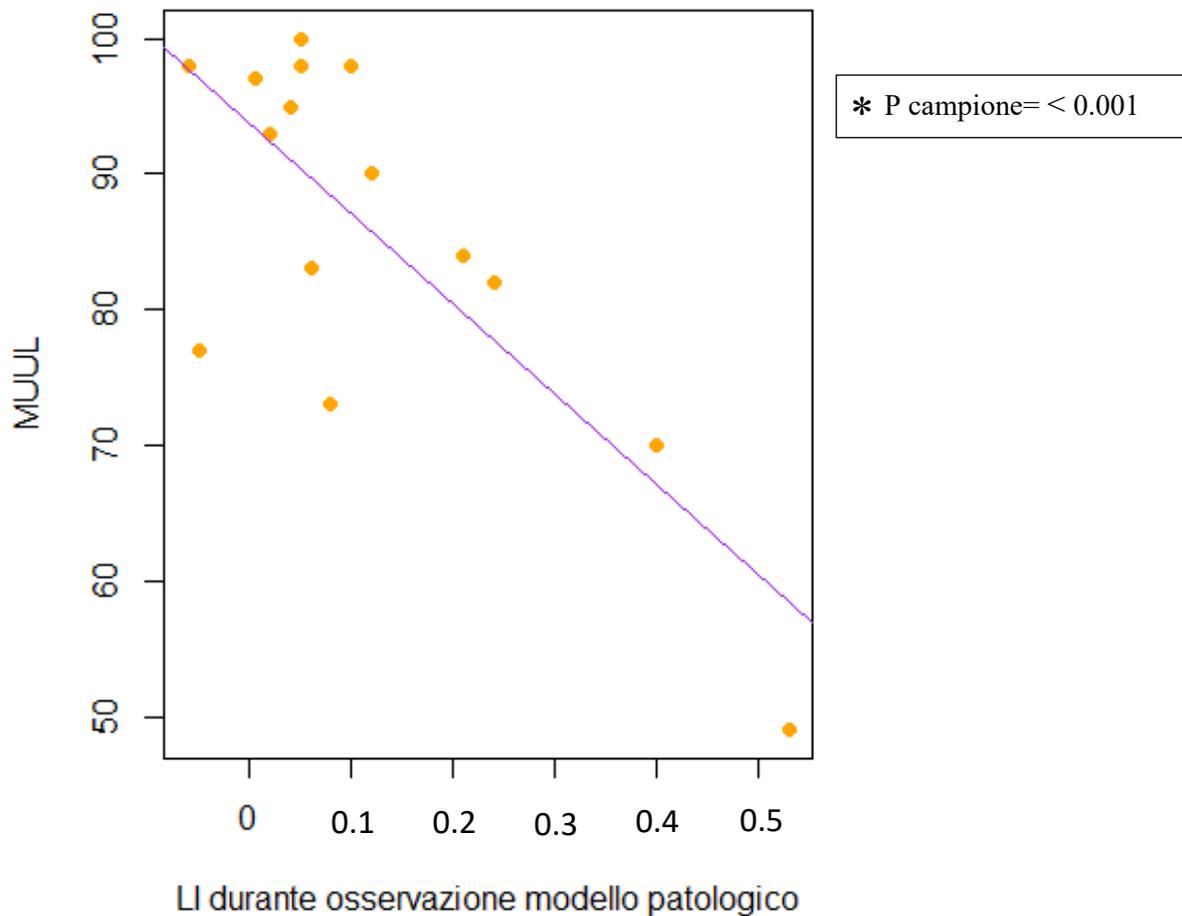


Figura 3.37

Il grafico nella figura 3.37, come il coefficiente di correlazione  $r$  di Pearson e indici relativi:  $r = -0.77$ ,  $t = -4.3648$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = < 0.001$  e  $95\% \text{ CI } [-0.9199213, -0.4275779]$ , mostra una chiara relazione negativa tra indice di lateralizzazione durante l'osservazione del modello patologico e i punteggi alla scala MUUL. Nello specifico, una diminuzione dei punteggi nell'indice di lateralizzazione durante l'osservazione del modello patologico corrisponde ad un aumento e quindi una migliore performance nella scala MUUL.

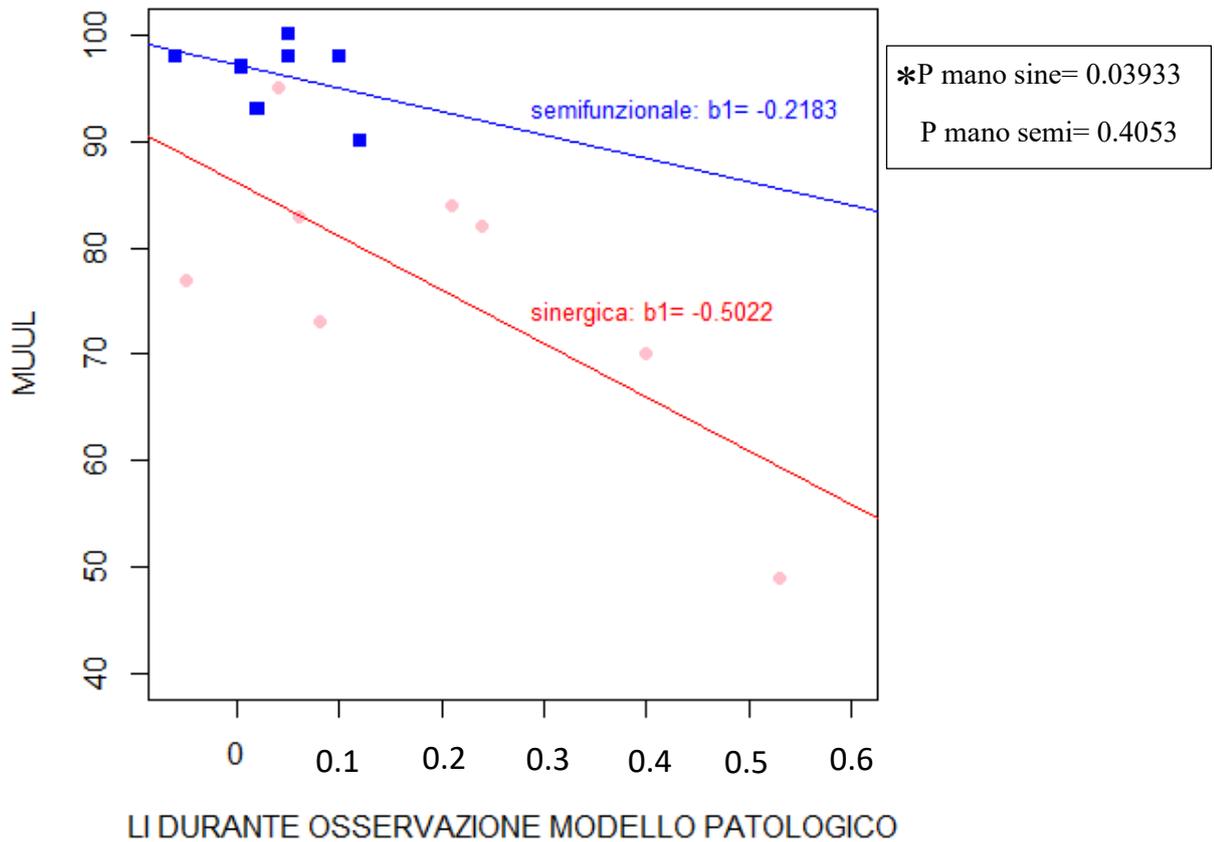


Figura 3.38

Osservando separatamente l'andamento dei due gruppi dalla figura 3.38, nel gruppo di pazienti con mano sinergica emerge un effetto predittivo da parte dell'indice di lateralizzazione durante l'osservazione del modello patologico rispetto ai punteggi ottenuti nella scala MUUL; nello specifico, questo gruppo riporta i seguenti valori:  $F(1,6) = 6.89$ ,  $p\text{-value} = 0.03933$ ,  $b1 = -0.5022$ , indicando che all'aumentare di un'unità nell'Indice di Lateralizzazione durante il compito di osservazione del modello patologico i punteggi alla scala MUUL diminuiscono significativamente di -0.5022 punti. Per il gruppo di pazienti con mano semifunzionale non si osserva invece un effetto di predizione tra le due variabili:  $F(1,5) = 0.8252$ ,  $p\text{-value} = 0.4053$ ,  $b1 = -0.2183$ . Ciononostante, si può ugualmente osservare la presenza di una relazione negativa: all'aumentare di un'unità nell'indice di lateralizzazione per l'osservazione del modello patologico, i punteggi alla scala MUUL diminuiscono di -0.2183 punti.

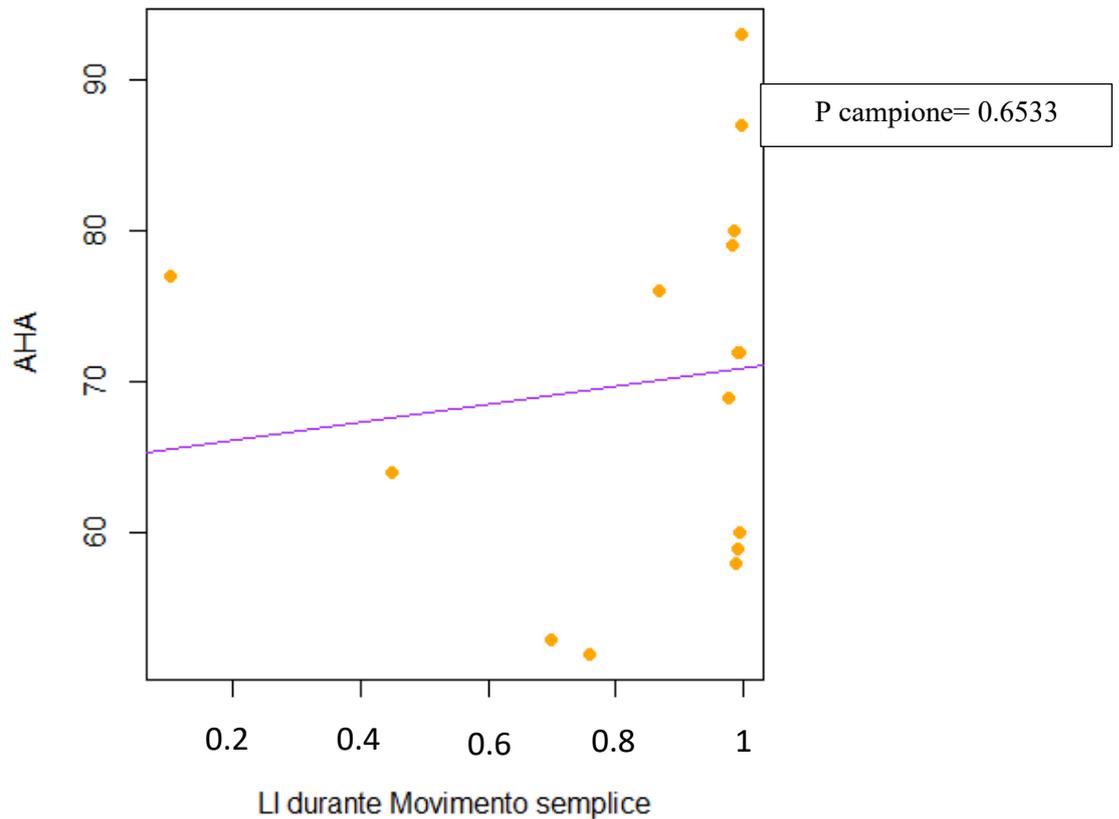


Figura 3.39

Il grafico scatterplot della figura 3.39 e i dati relativi al coefficiente di correlazione di  $r$  Pearson,  $r = 0.12$ ,  $t = 0.45971$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.6533$  e  $95\% \text{ CI } [-0.4125123, 0.5998743]$ , mostrano una relazione positiva, trascurabile e non statisticamente significativa tra l'indice di lateralizzazione durante l'esecuzione del Movimento semplice e i punteggi ottenuti alla scala AHA.

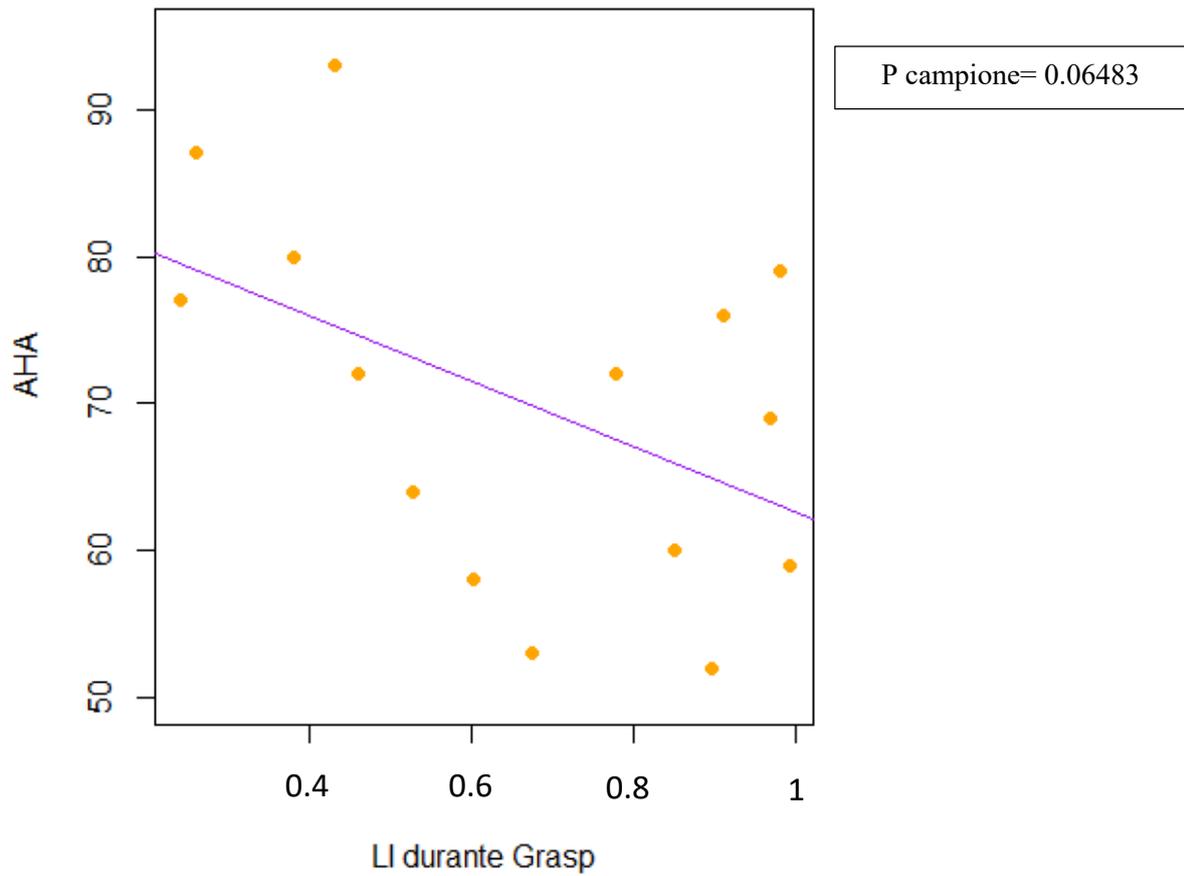


Figura 3.40

Dal grafico della figura 3.40, confermato dal coefficiente  $r$  di Pearson:  $r = -0.48$ ,  $t = -2.0171$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.06483$  e  $95\% \text{ CI } [-0.80032755, 0.03205194]$ , emerge una relazione negativa di discreta entità alla soglia della significatività; il pattern che emerge indica che all'aumentare dell'indice di lateralizzazione durante l'esecuzione del Grasp, i punteggi alla scala AHA diminuiscono.

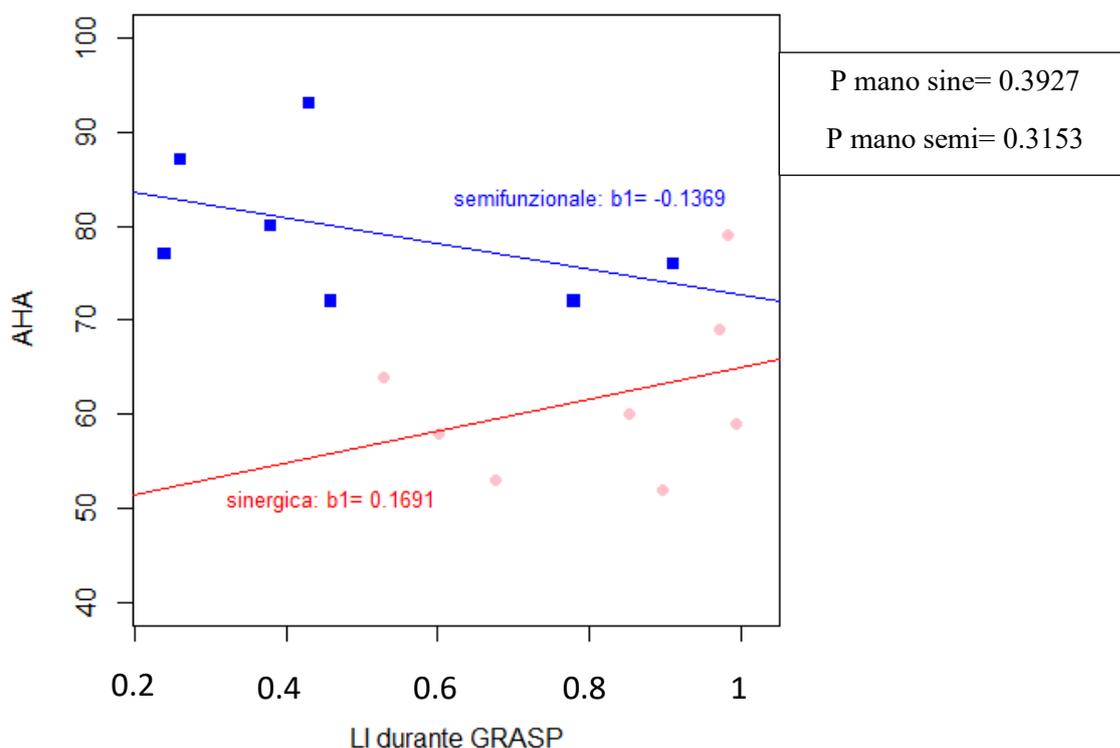


Figura 3.41

Come risulta dalla figura 3.41, nonostante il pattern dei due gruppi separati non presenti indici statisticamente significativi -sinergici:  $F(1,6) = 0.8479$ , p-value: 0.3927,  $b_1 = 0.1691$ ; semifunzionali:  $F(1,5) = 1.245$ , p-value: 0.3153,  $b_1 = -0.1369$ -, sembra comunque emergere un pattern opposto tra i due gruppi nel campione: nel caso dei soggetti con mano sinergica, all'aumentare di un punto nell'indice di lateralizzazione durante il compito di Grasp i punteggi alla scala AHA salgono di 0.17 punti, mentre nel caso dei soggetti con mano semifunzionale emerge un pattern di andamento negativo per il quale all'aumentare di un'unità nell'indice di lateralizzazione i punteggi alla scala AHA peggiorano di 0.13 punti.

Nella distribuzione dei dati è possibile notare come i pazienti con mano semifunzionale ottengano prevalentemente punteggi bassi di lateralizzazione e punteggi medio-alti alla scala, mentre due soggetti sono decisamente più lateralizzati rispetto al gruppo. In particolare, un soggetto ha un

indice di lateralizzazione durante il compito di Grasp che è superiore ad 80. Se considerato come outlier ed eliminato dal campione solo per questa analisi, i risultati cambiano leggermente:

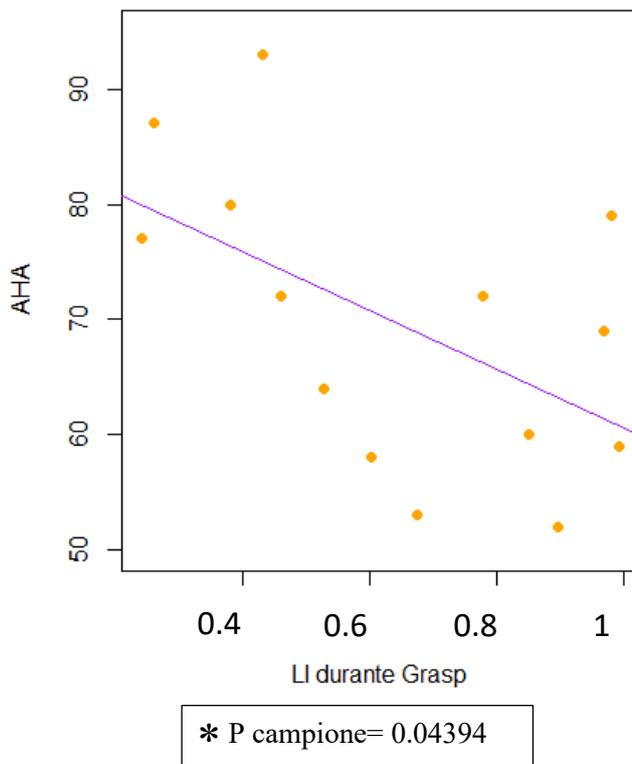


Figura 3.42

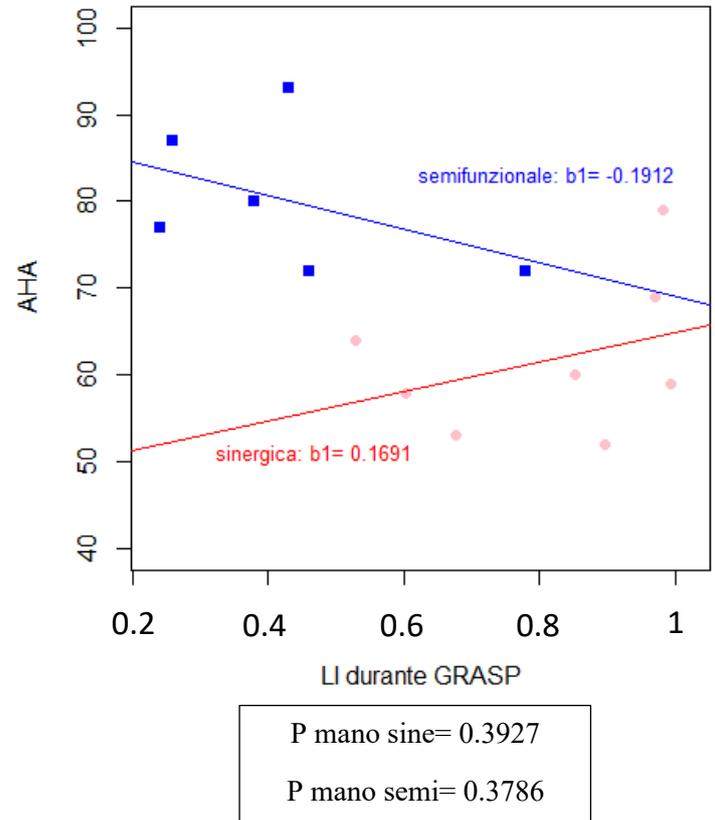


Figura 3.43

A sinistra, nella figura 3.42, la pendenza della relazione nel campione complessivo, negativa, rimane simile, ma i dati forniti dal coefficiente di correlazione  $r$  di Pearson sono statisticamente significativi:  $r = -0.55$ ,  $t = -2.2507$ ,  $df = 12$ ,  $p\text{-value} = 0.04394$  e  $95\% \text{ CI } [-0.83424790, -0.02004283]$ .

A destra, nella figura 3.43, i pattern e le tendenze rimangono le medesime nei due gruppi, non risultando significative probabilmente a causa della scarsa potenza statistica data dalla numerosità dei gruppi. Ad ogni modo, avendo eliminato il soggetto n.7 i valori dei pazienti con mano semifunzionale risultano:

$F(1,4) = 0.9784$ ,  $p\text{-value} = 0.3786$ ,  $b1 = -0.1912$ .

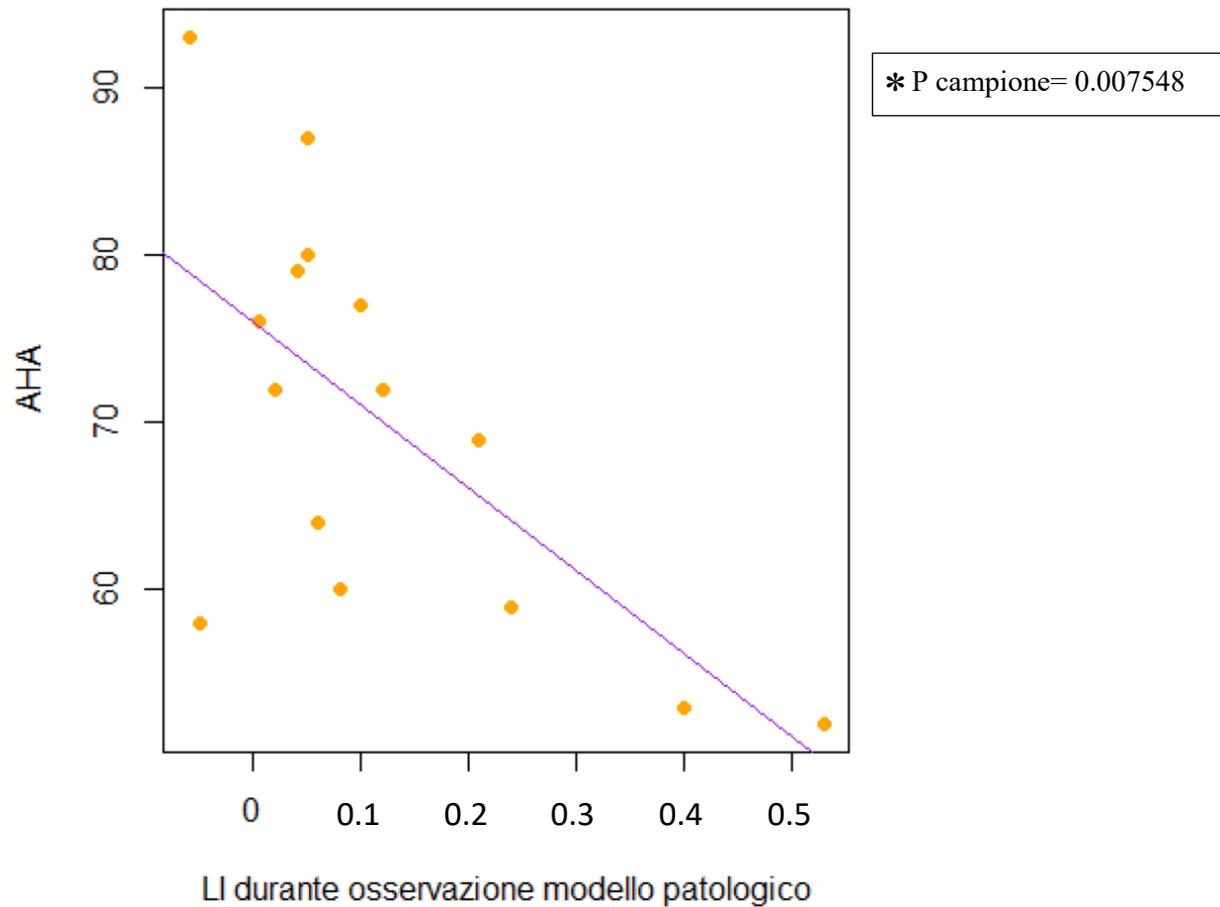


Figura 3.44

Dal grafico della figura 3.44, così come dai dati relativi al coefficiente  $r$  di Pearson,  $r = -0.65$ ,  $t = -3.1585$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.007548$  e  $95\% \text{ CI } [-0.8756286, -0.2213999]$ , emerge una chiara relazione negativa abbastanza forte tra l'indice di lateralizzazione durante l'osservazione del modello paretico e i punteggi alla scala AHA. Nello specifico, all'aumentare del punteggio di lateralizzazione durante l'osservazione del modello paretico i punteggi alla scala diminuiscono, indicando una performance peggiore.

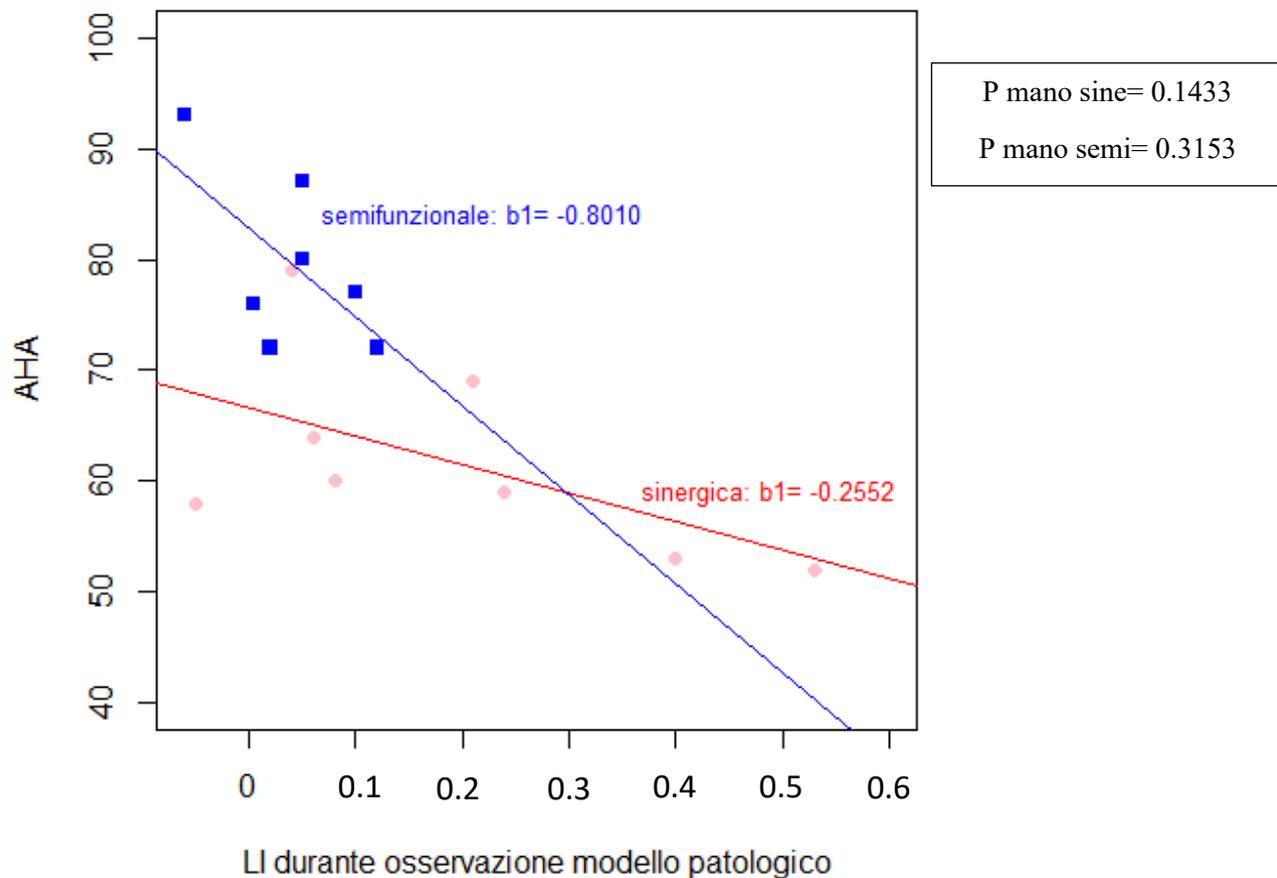


Figura 3.45

Osservando separatamente l'andamento dei due gruppi nella figura 3.45, per quanto con indici statisticamente non significativi -sinergici:  $F(1,6) = 2.833$ ,  $p\text{-value} = 0.1433$ ,  $b1 = -0.2552$ ; semifunzionali:  $F(1,5) = 1.245$ ,  $p\text{-value} = 0.3153$ ,  $b1 = -0.8010$ -, emerge un pattern per entrambi negativo: all'aumentare di un punto nell'indice di lateralizzazione durante l'osservazione del modello patologico, la performance alle scale diminuisce di 0.2552 per i soggetti con mano sinergica e di -0.8010 per i soggetti con mano semifunzionale.

## 4. Discussione

L'obiettivo principale dello studio era quello di esplorare la possibilità di riscontrare differenze, in termini di attivazioni cerebrali, tra due gruppi di pazienti con PCI di tipo emiplegico distinti sulla base del pattern cinematico di manipolazione. A questo scopo, 16 pazienti di cui 8 con mano semifunzionale (ma solo 7 analizzati per l'esclusione di un paziente) e 8 con mano sinergica hanno partecipato ad una seduta di fMRI composta da 4 run funzionali: 2 di osservazione di task motori e 2 di esecuzione di task motori. Nelle prime due run di osservazione venivano presentati video di raggiungimento e afferramento di oggetti effettuati da un modello patologico o sano (condizione sperimentale), e il frame di una mano statica patologica o sana (condizione di controllo). Durante le ultime due run veniva invece richiesto di svolgere un atto di afferramento (condizione di movimento complesso o *Grasp*), e un atto di apertura e chiusura della mano (condizione di *Movimento Semplice*).

Tra i due gruppi sono state analizzate e confrontate le attivazioni delle ROI in riferimento ai task di osservazione ed esecuzione, per poi essere correlate alla performance motoria misurata con le scale MUUL, per l'abilità unimanuale, e AHA, per la capacità bimanuale. Le ROI definite per il compito di osservazione corrispondono a nodi del sistema specchio: premotoria ventrale ipsilesionale e controlesionale, lobulo parietale inferiore ipsilesionale e controlesionale; per il compito di esecuzione motoria l'indice di lateralizzazione è stato invece calcolato sulla base delle attivazioni nella corteccia motoria primaria e somatosensoriale primaria.

I risultati mostrano come il campione, considerato nel suo complesso, presenti una risposta funzionale indice di una risonanza significativamente maggiore con il modello patologico. Questo pattern si evidenzia in particolar modo nella quasi totale assenza dell'attivazione della corteccia premotoria ventrale ipsilesionale e controlesionale durante l'osservazione del modello sano, che è invece presente durante l'osservazione del modello patologico, sebbene con un maggiore coinvolgimento dell'emisfero controlesionale, dove si osserva anche un interessamento del giro frontale inferiore.

Questi dati sono in linea con quelli di studi precedenti e, nello specifico, con i risultati di una ricerca (Errante et al., 2019) in cui le attivazioni delle regioni premotoria e parietale venivano confrontate tra un gruppo di soggetti con UCP e un gruppo di soggetti sani, durante un compito

di osservazione di azioni svolte da una mano paretica e una mano sana. In questo studio è stato dimostrato che i pazienti UCP avevano un'attivazione più marcata delle regioni del sistema mirror durante l'osservazione di azioni finalizzate svolte da un modello patologico rispetto a un modello sano. Tale andamento è verosimilmente attribuibile al fatto che lo schema motorio esibito dal modello patologico si avvicina di più al repertorio motorio dei pazienti UCP rispetto a quello proposto dal modello sano, permettendo quindi ai pazienti di identificarsi maggiormente con il modello di mano paretica.

Questo risultato è corroborato da quanto riportato dai soggetti nel debriefing sia dopo le sessioni fMRI che in seguito a terapia AOT. Nel primo caso infatti, più di 10 bambini hanno riportato di riconoscere la mano patologica come mano simile al proprio schema motorio; questa consapevolezza da parte dei bambini veniva verificata domandando se la mano patologica presentata fosse la loro, e mediante *impressioni* riportate dai partecipanti in relazione ai movimenti della mano, proprio come se fosse avvenuto un processo di embodiment con un arto di cui non si aveva il controllo durante l'osservazione dei video. L'auspicabilità di un embodiment è stata infatti una delle regioni che ha portato a presentare i video di afferramento in prospettiva soggettiva. Le stesse risposte o sensazioni invece non sono state riportate nel caso dei soggetti sani nello studio di Errante et al (2019), con soggetti sani confrontati con UCP; in quel caso è infatti plausibile che il modello patologico rappresentasse per i soggetti sani una semplificazione, ovvero una delle varie modalità comprese sotto il loro spettro del fattibile, per quanto riguarda il pattern cinematico della mano. Non veniva quindi creata la stessa discriminazione tra modello patologico e modello sano avvenuta per i soggetti UCP, i quali distinguevano facilmente tra i due modelli poiché il modello sano presentava uno schema motorio molto ben distinto da quello che era possibile per loro. Inoltre è interessante riportare che, una volta terminata la terapia AOT, i soggetti riportavano di non sentirsi, a livello cosciente, particolarmente cambiati sotto l'aspetto motorio dell'utilizzo della mano, ma di averne modificato l'intenzione nell'utilizzo: dichiaravano infatti di non dimenticarla più e di utilizzarla più spesso attivamente anche in compiti di natura bimanuale.

Le attivazioni funzionali sono successivamente state correlate con i punteggi ottenuti alle scale MUUL e AHA, analisi in cui i due gruppi di pazienti sono stati scorporati per osservare l'andamento singolo in funzione delle scale motorie. Nonostante il gruppo di pazienti emiplegici presi in esame non fosse particolarmente eterogeneo, in ragione di una mano abbastanza

conservata e piuttosto simile, si è comunque evidenziata una gradualità nell'effetto di risonanza: i soggetti con mano sinergica, infatti, risuonavano significativamente meglio con il modello patologico rispetto al modello sano, diversamente da quanto accadeva per i soggetti con mano semifunzionale che invece risuonavano similmente sia al modello patologico che al modello sano, in accordo con il comportamento funzionale dei soggetti sani dello studio precedente già menzionato (Errante et al., 2019). Questo indizio porta a desumere che il modello patologico rifletta il funzionamento della mano sinergica meglio di quanto il modello patologico possa rispecchiare il funzionamento della mano semifunzionale, facendo pensare che i soggetti sinergici abbiano un matching più stretto con il modello patologico, mentre i soggetti semifunzionali abbiano un matching più largo, che gli permetterebbe di includere altri tipi di repertori.

Tuttavia anche la mano semifunzionale è una mano con pattern patologico, e questo viene dimostrato sia dai punteggi ottenuti alle scale motorie, se confrontate con i punteggi ottenuti da soggetti sani che raggiungono performance migliori, sia considerando l'attivazione comunque presente con il modello patologico. Può essere interessante osservare come l'attivazione avvenga in maniera differenziale, in termini di struttura anatomica coinvolta, per i due gruppi di soggetti: quando i pazienti con mano semifunzionale attivano maggiormente per l'osservazione del modello patologico riportano anche una performance migliore alle scale, e questa attivazione avviene nel lobulo parietale inferiore, mentre quando i sinergici attivano per il modello patologico risultano meno abili alle scale, e l'attivazione avviene soprattutto nella premotoria ventrale.

Per quanto riguarda le scale cliniche, è importante sottolineare che il rapporto tra la scala MUUL e AHA non è di tipo diretto; dunque, ottenere buone performance alla scala MUUL non assicura lo stesso risultato nella AHA: i pazienti semifunzionali hanno ad esempio una buona abilità unimanuale, ma non sempre si verifica lo stesso andamento alla AHA, dal momento che la loro mano patologica non è così spesso utilizzata come assisting, potendola usare da sola. Per i sinergici vale invece il discorso contrario: potrebbero essere più abili nella AHA e meno nella MUUL poiché più abituati ad utilizzare la mano patologica in assistenza all'altra piuttosto che da sola. Questi pattern sono in parte emersi in questo studio, e meriterebbero di essere indagati in futuri studi e terapie.

Il calcolo dell'indice di lateralizzazione per la condizione di Movimento Semplice e quella di Grasp richiama l'andamento di dissociazione tra mano semifunzionale e sinergica riscontrata per il task

di osservazione, malgrado anche in questo caso il campione risulti eterogeneo dal punto di vista della riorganizzazione funzionale: tutti i pazienti presentano infatti una riorganizzazione funzionale controlaterale, dunque ipsilesionale, associata al miglioramento motorio (Nardone et al., 2021; Sgandurra et al., 2018; Eyre, 2007; Guzzetta et al., 2007). Durante il task di Movimento Semplice entrambi i gruppi apparivano lateralizzati, come attendibile per un movimento (apertura e chiusura) che non richiede particolare programmazione e shaping della mano, mentre durante il compito di Grasp o movimento complesso i pazienti con mano semifunzionale erano meno lateralizzati, mentre i pazienti con mano sinergica continuavano a mostrare un pattern di attivazione lateralizzato.

Oltre che concordare con i rilevamenti di uno studio precedente (Sgandurra et al., 2018), in cui i soggetti UCP mostravano un'attivazione maggiormente lateralizzata rispetto a quella dei soggetti sani e correlata con una performance peggiore alle scale, questi risultati sembrano suggerire alcuni spunti per comprendere le diversità nel funzionamento delle due mani: innanzitutto, l'aumento nel carico di organizzazione dell'azione previsto per passare dallo svolgimento di un movimento di apertura e chiusura della mano ad un movimento di afferramento, tradotto in un coinvolgimento dell'emisfero controlesionale durante lo svolgimento del task, è una capacità che risulta essere molto ridotta nei soggetti con mano sinergica, che continuano ad essere lateralizzati come se svolgessero un movimento semplice, probabilmente a causa di una gamma ridotta di moduli motori e potenzialmente di una scarsa comunicazione interemisferica; i soggetti con mano semifunzionale d'altro canto riescono invece a raggiungere un grado di complessità maggiore nella rappresentazione dell'azione, che permette la programmazione e svolgimento dell'atto di afferramento come tale, risultando dunque in un'attivazione più bilaterale dovuta non tanto all'output motorio quanto alla pianificazione dell'azione, dal momento che il programma è controllato dalla collaborazione tra i due emisferi.

In conclusione, senza avere la pretesa di generalizzare i risultati ottenuti all'intera popolazione UCP, data la ridotta numerosità del campione che si configura sicuramente come limite dello studio, i dati riportati presentano delle significatività pur con un basso numero di partecipanti e possono comunque suggerire indicazioni per proporre eventuali terapie a questo tipo di pazienti. Queste indicazioni sembrano in parte andare nella direzione degli studi condotti precedentemente in materia, e in parte aggiungere nuovi elementi a questo panorama: se la terapia AOT-PAM, che anche in questo studio risulta avere un effetto vantaggioso su entrambi i

gruppi di soggetti come si evince dalla maggiore attivazione del campione con il modello patologico, rappresenta già di per sé una personalizzazione dell'AOT sulla base del repertorio motorio del paziente, i dati emersi indicano che non solo sarebbe opportuno distinguere eventuali terapie tra soggetti con mano semifunzionale e sinergica, ma che anche all'interno del gruppo omogeneo, è possibile effettuare differenziazioni tra i pazienti.

Tra gli elementi da considerare, proprio in ragione delle distinzioni funzionali osservate tra i due gruppi, può essere l'utilizzo della risonanza magnetica a T0 come biomarcatore e strumento diagnostico per concorrere a predire l'esito del trattamento sperimentale, sia esso AOT o un'altra terapia, operando poi dei confronti pre e post terapia. Con un maggior numero di partecipanti potrebbe ad esempio essere interessante osservare se, in seguito alla terapia, la capacità di programmare e attuare un movimento di Grasp nei soggetti sinergici possa migliorare, utilizzando sia la performance alla scala MUUL sia il livello di LI come correlato funzionale. La situazione emersa in questo campione a T0 sembrava infatti suggerire che i gruppi di pazienti semifunzionali e sinergici potessero beneficiare di una terapia differenziata per il loro programma motorio: lo stesso modello attivava infatti rappresentazioni differenti nel parietale e nella premotoria, con significati probabilmente in parte differenti.

Queste due aree hanno infatti un effetto differenziale in bambini con capacità motorie differenti: la mano sinergica ha una scarsa disponibilità di moduli e repertori motori, inoltre i pazienti con questo tipo di mano non sono in grado di effettuare la trasformazione visuomotoria e quindi lo shaping della mano; di conseguenza gli aspetti motori di ordine superiore sono in parte compromessi. Questo spiega l'attivazione nell'area premotoria durante l'osservazione, dal momento che l'area costituisce una delle uscite più vicine all'output motorio e ha a che fare prevalentemente con elementi di tipo esecutivo. Questo è riscontrabile anche nel fatto che i soggetti con mano sinergica non riescono a coinvolgere l'emisfero controlaterale durante la pianificazione motoria, e continuano ad essere lateralizzati anche durante il movimento di Grasp, che richiederebbe un'organizzazione dell'azione più complessa. I soggetti con mano semifunzionale hanno invece a disposizione un range di moduli motori più ampio, che possono dunque essere combinati per organizzare l'azione in maniera più complessa; questo spiegherebbe quindi l'attivazione parietale in questi pazienti: il parietale lavora infatti ad un livello organizzativo del movimento volontario. Questa evidenza emerge anche coinvolgimento

dell'emisfero controlesionale per la pianificazione dell'azione, risultando dunque in una maggiore bilateralità durante il compito complesso del Grasp.

Le terapie proposte a questo tipo di soggetti dovrebbero dunque tenere in considerazione quanto sopra discusso, proponendo azioni simili tra i gruppi ma che lavorino, nel caso di soggetti sinergici, sull'output e la performance motoria, mentre nel caso dei pazienti semifunzionali sulla programmazione dell'azione, con l'auspicio generale di riscontrare però cambiamenti in entrambi i domini nei due gruppi. Per il futuro sarebbe interessante continuare a diversificare il campione dei soggetti UCP e operare distinzioni sia tra mani simili, come la mano conservata e la mano semifunzionale, e tra mani con pattern manipolatori distanti come possono essere la mano semifunzionale e la mano prigioniera, in particolar modo per sottolineare la necessità della personalizzazione delle terapie di riabilitazione.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Abdullahi, A., Truijen, S., Umar, N.A., Useh, U., Egwuonwu, V.A., Van Crielinge, T., Saeys, W. (2021). Effects of Lower Limb Constraint Induced Movement Therapy in People With Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 12:638904.
- Aglioti, S.M., Cesari, P., Romani, M., Urgesi, C. (2008). Action anticipation and motor resonance in elite basketball players. *Nature Neuroscience*, 11,1109-1116.
- Baldo, J.V., Dronkers, N.F., Wilkins, D., Ludy, C., Raskin, P., Kim, J. (2005). Is problem solving dependent on language? *Brain Lang*, 92(3): 240-250.
- Bhardwaj, P. & Sabapathy, R. (2011). Assessment of the hand in cerebral palsy. *Indian journal of plastic surgery*. 44, 348-56.
- Bonini, L., Rotunno, C., Arcuri, E., Gallese, V. (2022). Mirror neurons 30 years later: implications and applications, *Trends in Cognitive Sciences*, 26 (9): 767-781.

Bonini, L., Rozzi, S., Serventi, F.U., Simone, L., Ferrari, P.F., Fogassi, L. (2010). Ventral premotor and inferior parietal cortices make distinct contribution to action organization and intention understanding. *Cerebral Cortex*, 20(6):1372-1385.

Bourke-Taylor H. (2003). Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function: construct validity and correlation with the Pediatric Evaluation of Disability Inventory. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(2), 92-96.

Bruchez, R., Gygax, J. M., Rochez, S., Fluss, J., Jacquier, D., Ballabeni, P., Grunt, S., Newman, J. C. (2016). Mirror therapy in children with hemiparesis: a randomized observer-blinded trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 58(9): 970-8.

Buccino, G. (2014). Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*, 369(1644): 20130185.

Buccino, G., Arisi, D., Gough, P., Aprile, D., Ferri, C., Serotti, L., Tiberti, A., Fazzi, E. (2012). Improving upper limb motor functions through action observation treatment: a pilot study in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 54(9): 822-828.

Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., & Fadiga, L. (2001). Fogassi, V. Gallese, RJ Seitz, K. Zilles, 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.

Buccino, G., Molinaro, A., Ambrosi, C., Arisi, D., Mascaro, L., Pinardi, C., Rossi, A., Gasparotti, R., Fazzi, E., Galli, J. (2018). Action Observation Treatment Improves Upper Limb Motor Functions in Children with Cerebral Palsy: A Combined Clinical and Brain Imaging Study. *Neural Plasticity*, 4:4843985.

Bjorgaas, H.M., Elgen, I.B., Hysing, M. (2021). Trajectories of psychiatric disorders in a cohort of children with cerebral palsy across four years. *Disability and Health Journal*, 14(1):100992 .

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.

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.

Crellin, D.J., Harrison, D., Santamaria, N., Babl, F. E. (2015). Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use? *Pain*, 156, 2132–2151.

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.

Downs, J., Blackmore, A. M., Epstein, A., Skoss, R., Langdon, K., Jacoby, P., Whitehouse, A. J. O., Leonard, H., Rowe, P.W., Glasson, E. J., Cerebral Palsy Mental Health Group. (2017). The prevalence of mental health disorders and symptoms in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60(1): 30-38.

Dumas, H.M., Fragala-Pinkham, M. A., Rosen, E. L., Lombard, K. A., Farrell, C. (2015). Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer Adaptive Test (PEDI-CAT) and Alberta Infant Motor Scale (AIMS): Validity and Responsiveness. *Physical Therapy*, 95(11):1559-68

Eliasson, A. C., Krumlind-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., Pinardi, 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.
- Eyre, J. A. (2007). Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(8):1136-49.
- 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.
- Fecteau, S., Lepage, J.F. & Theoret H. (2006). Autism spectrum disorder: seeing is not understanding. *Current Biology*, 16, 131-133.
- Ferrari A., Cioni G. (2005). Le forme spastiche della paralisi cerebrale infantile: Guida all'esplorazione delle funzioni adattive. *Italy: Springer*.
- Ferrari A., Cioni G., (2009). The Spastic Forms of Cerebral Palsy, A Guide to the Assessment of Adaptive Functions, *Italy: Springer*.
- Fogassi, L., & Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *COIN*, 15(6): 626–631.
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*, 360(1456): 815-836.
- Galli, J., Loi, E., Molinaro, A., Calza, S., Franzoni, A., Micheletti, S., Rossi, A., Semeraro, F., Fazzi, E., & CP Collaborative Group. (2022). Age-Related Effects on the Spectrum of Cerebral Visual Impairment in Children With Cerebral Palsy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16:750464.
- Gastaut, H.J. & Bert, J. (1954). EEG changes during cinematographic presentation; moving picture activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 3:433-44.
- Giofrè, D. & Belacchi, C. (2015). Versione ridotta delle matrici colorate di Raven: uno strumento rapido per l'assessment in bambini dai tre ai cinque anni e undici mesi. *Psicologia clinica dello sviluppo*. XIX. 145-154.

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.

Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J.C., & Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol*, 3(3):e79.

Lepage J. & Théoret, H., (2006). EEG evidence for the presence of an action observation–execution matching system in children. *European Journal of Neuroscience*, 23(9):2505-2510.

Kandel, E. R., Schwartz, J., Jessel, T., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2014). *Principi di Neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana.

Kesar, T. M., Sawaki, L., Burdette, J. H., Cabrera, M. N., Kolaski, K., Smith, B. P., et al. (2012). Motor cortical functional geometry in cerebral palsy and its relationship to disability. *Clinical Neurophysiology*, 123:1383–90.

Krumlind-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.

Krumlind-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.

Kurmanaviciute, R., & Stadskleiv, K. (2017). Assessment of verbal comprehension and non-verbal reasoning when standard response mode is challenging: A comparison of different response modes and an exploration of their clinical usefulness. *Cogent Psychology*, 4(1).

Militerni, R. (2019). *Neuropsichiatria Infantile*, VI edizione, Italy: Idelson-Gnocchi.

Morgan, C., Novak, I., Dale, R. C., Guzzetta, A., & Badawi, N. (2014). GAME (Goals - Activity - Motor Enrichment): protocol of a single blind randomized controlled trial of motor training,

parent education and environmental enrichment for infants at high risk of cerebral palsy. *BMC Neurology*,14: 203.

Murgia, M., Bernetti, A., Delicata, M., Massetti, C., Achilli, E. M., Mangone, M., Ioppolo, F., Di Sante, L., Santilli, V., Galeoto, G., Agostini, F., & Venditto, T. (2018). Inter- and intra-interviewer reliability of Italian version of Pediatric Evaluation of Disability Inventory (I-PEDI). *Annali di igiene*, 30(2): 153-161.

Nardone, R., Sebastianelli, L., Ferrazzoli, D., Brigo, F., Lochner, P., Saltuari, L., Trinkka, E., & Versace, V. (2021). Brain functional reorganization in children with hemiplegic cerebral palsy: Assessment with TMS and therapeutic perspectives, *Neurophysiologie Clinique*, 51(5): 391-408.

Nezu, A., Kimura, S., Takeshita, S., & Tanaka, M. (1999). Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain and Development*, 21, 62–65.

Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R. N., Brunstrom-Hernandez, J., Cioni, G., Damiano, D., Darrah, J., Eliasson, A. C., De Vries, L.S., Einspieler, C., Fahey, M., Fehlings, D., Ferriero, D. M., Fetters, L., Fiori, S., Forssberg, H., Gordon, A. M., Greaves, S., Guzzetta, A., Hadders-Algra, M., Harbourne, R., Kakooza-Mwesige, A., Karlsson, P., Krumlinde-Sundholm, L., Latal, B., Loughran-Fowlds, A., Maitre, N., McIntyre, S., Noritz, G., Pennington, L., Romeo, D. M., Shepherd, R., Spittle, A. J., Thornton, M., Valentine, J., Walker, K., White, R., & Badawi, N. ( 2017). Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatrics*, 171(9): 897-907.

Palisano, R., Rouenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E., & Galuppi, B. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39(4), 214–223.

Pino, O. (2017). Ricucire i ricordi. La memoria, i suoi disturbi, le evidenze di efficacia dei trattamenti riabilitativi, Italy: Mondadori Università.

Pueyo, R., Junqué, C., Vendrell, P., Narberhaus, A. and Segarra, D. (2008). Raven's Coloured Progressive Matrices as a measure of cognitive functioning in Cerebral Palsy. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52: 437-445.

Riddell, M., Kuo, HC., Zewdie, E., Kirton, A. (2019). Mirror movements in children with unilateral cerebral palsy due to perinatal stroke: clinical correlates of plasticity reorganization. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61:943–9.

Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 3(2):131-41.

Rich, T., Menk, J., Rudser, K., Feyma, T., Gillick B. (2017). Less-affected hand function in children with hemiparetic unilateral cerebral palsy: a comparison study with typically developing peers. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31:965–76.

Rich, TL., Nemanich, S., Chen, CY., Sutter, EN., Feyma, T., Krach, LE., Gillick BT. (2020). Ipsilateral corticospinal tract excitability contributes to the severity of mirror movements in unilateral cerebral palsy: a case series. *Clin EEG and Neuroscience*, 51:185–90.

Rizzolatti, G., Sinigaglia, C., (2006), *So quel che fai. Il cervello che agisce e i neuroni specchio*, Milano: R.Cortina.

Sakzewski, L., Gordon, A., Eliasson, A-C. (2014). The State of the Evidence for Intensive Upper Limb Therapy Approaches for Children With Unilateral Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*, 29(8):1077-1090.

Sgandurra, G., Biagi, L., Fogassi, L., Sicola, E., Ferrari, A., Guzzetta, A., Tosetti, M., Cioni, G. (2018). Reorganization of the Action Observation Network and Sensory-Motor System in Children with Unilateral Cerebral Palsy: An fMRI Study. *Neural Plasticity*, 25;2018:6950547.

Shimada, S., & Hiraki, K. (2006). Infant's brain responses to live and televised action. *Neuroimage*, 32 (2), 930–939.

Simon-Martinez, C., Jaspers, E., Alaerts, K., Ortibus, E., Balsters, J. (2019). Influence of the corticospinal tract wiring pattern on sensorimotor functional connectivity and clinical correlates of upper limb function in unilateral cerebral palsy. *Science Report*, 9:8230.

Simon-Martinez, C., Mailleux, L., Hoskens, J., Ortibus, E., Jaspers, E., Wenderoth, N.(2020). Randomized controlled trial combining constraint-induced movement therapy and action-

observation training in unilateral cerebral palsy: clinical effects and influencing factors of treatment response. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 13:1756286419898065.

Simon-Martinez, C., Jaspers, E., Mailleux, L. (2018). Corticospinal tract wiring and brain lesion characteristics in unilateral cerebral palsy: determinants of upper limb motor and sensory function. *Neural Plasticity*, 2018:2671613.

Southgate, V., Chevallier, C., Csibra, G. (2010). Seventeen-month-olds appeal to false beliefs to interpret others' referential communication. *Developmental Science*, 13(6):907-12.

Thickbroom, G., Byrnes, M., Archer, A., Nagarajan, L., Mastaglia, L. (2001). Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Annals of Neurology*, 49:320–7.

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*, 30;11(12): e053910.

West, M., Borchert, M., Chang, Y. (2021). Ophthalmologic characteristics and outcomes of children with cortical visual impairment and cerebral palsy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 25(4):223.e1-223.e6.

Wallen, M., Kirsty, S. (2017). Grading and Quantification of Upper Extremity Function in Children with Spasticity, *Australian Catholic University*, 30(1): 5–13.

Zewdie, E., Damji, O., Ciechanski, P., Seeger, T., Kirton, A. (2017). Contralesional corticomotor neurophysiology in hemiparetic children with perinatal stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31:261–71.

## SITOGRAFIA

- 1- <https://www.cerebralpalsy.org/about-cerebral-palsy/prevalence-and-incidence#:~:text=About%20two%20to%20three%20children,year%20will%20develop%20Cerebral%20Palsy>
- 2- [https://videolearningsquad.com/impact-social-communication-rating-scale-technical-manual/#:~:text=Specificity%2C%20and%20Reliability,OVERVIEW,%2C%20and%20teacher\(s\)](https://videolearningsquad.com/impact-social-communication-rating-scale-technical-manual/#:~:text=Specificity%2C%20and%20Reliability,OVERVIEW,%2C%20and%20teacher(s))
- 3- [https://macs.nu/files/MACS\\_Italy\\_2010.pdf](https://macs.nu/files/MACS_Italy_2010.pdf)
- 4- [https://bpna.org.uk/userfiles/HINE%20proforma\\_07\\_07\\_17.pdf](https://bpna.org.uk/userfiles/HINE%20proforma_07_07_17.pdf)
- 5- [https://www.physiopedia.com/Functional\\_Independence\\_Measure\\_](https://www.physiopedia.com/Functional_Independence_Measure_)
- 6- <https://items.giuntipsy.it/2022/06/27/matrici-di-raven-organizzazione-neurofunzionale-in-eta-evolutiva/>

## RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Professor Fogassi, per la sua disponibilità e per avermi dato l'opportunità di svolgere tirocinio e tesi nel laboratorio sotto la sua supervisione, il personale del laboratorio, in particolare Antonino Errante e Settimio Zicarelli, per la pazienza e la maniera stimolante con cui hanno guidato e accompagnato le attività di questo percorso, e la mia collega tesista Nicole Palozzi, il cui contributo è stato essenziale sia per portare a termine il progetto che per beneficiarne appieno.