



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**TECNICHE DI NEURORIABILITAZIONE
PER IL RECUPERO DI FUNZIONI MOTORIE A SEGUITO DI
ICTUS CEREBRALE:
UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Relatore:

Chiar.mo Prof. LEONARDO FOGASSI

Controrelatore:

Chiar.mo Dott. ANTONINO ERRANTE

Laureando:

MARTINA RAVAZZINI

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

*“La guarigione è un processo biologico, non un’arte.
È dovuta in gran parte alle funzioni proprie dell’organismo
vivente come respirazione, digestione, circolazione, escrezione,
proliferazione cellulare, o attività nervosa. Si tratta di un processo
incessante, costante, come la rotazione della terra sul suo asse”.*

Herbert Shelton

Indice

Riassunto	Pag. 5
Abstract	Pag. 6
Introduzione	Pag. 7
Cap. 1 Ictus cerebrale	Pag. 10
1.1 Definizione	Pag. 11
1.2 Epidemiologia, incidenza, prevalenza e costi	Pag. 13
1.3 Eziologia, classificazione, fisiopatologia	Pag. 16
1.4 Quadro clinico	Pag. 20
1.5 Fattori di rischio e prevenzione	Pag. 23
1.6 Gestione del paziente con ictus: dai primi soccorsi alla riabilitazione	Pag. 26
... ..	
Cap. 2 Sistema Motorio e Sistema Specchio	Pag. 36
2.1 Introduzione al sistema motorio	Pag. 36
2.2 La nuova concezione del sistema motorio	Pag. 42
2.3 Il sistema specchio nei primati	Pag. 46
2.4 Il sistema specchio nell'uomo	Pag. 57
2.6 La plasticità del sistema specchio	Pag. 60
2.5 Le funzioni del sistema specchio: imitazione e apprendimento	Pag. 67
... ..	
Cap. 3 Tecniche neuroriabilitative basate sulla plasticità del sistema motorio	Pag. 76
3.1 Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT): basi teoriche ed empiriche	Pag. 76
3.2 Recupero motorio post stroke e correlati neurali indotti dalla CIMT	Pag. 85
3.3 Lower-Extremity Constraint-Induced Movement Therapy (LE-CIMT)	Pag. 90

3.4 Motor Imagery (MI): basi teoriche ed empiriche	Pag. 94
3.5 Recupero motorio post stroke indotto da MI	Pag. 98
... ..	
Cap. 4 Tecniche neuroriabilitative basate sul sistema specchio	Pag. 103
4.1. Action Observation Treatment (AOT): basi teoriche ed empiriche	Pag. 103
4.2 Recupero motorio post stroke e correlati neurali indotti dall'AOT	Pag. 106
4.2 Mirror Therapy (MT) nel recupero post stroke	Pag. 111
... ..	
Cap. 5 Realtà Virtuale (VR)	Pag. 118
5.1. Potenzialità della Realtà Virtuale	Pag. 118
5.2 Realtà Virtuale e riabilitazione post stroke	Pag. 121
... ..	
Conclusioni	Pag. 125
Bibliografia	Pag. 127
Sitografia	Pag. 151
Appendice: test clinici per la valutazione della funzionalità motoria	Pag. 152
Ringraziamenti	Pag. 158

Riassunto

L'ictus cerebrale rappresenta, a livello mondiale, un vero e proprio problema sanitario: secondo l'OMS, ogni anno sono 15 milioni le persone a subirne almeno uno. Il presente elaborato propone, in primis, una trattazione sistematica della letteratura sull'ictus cerebrale, dalla sua definizione sino al trattamento della fase acuta. Inoltre, si vogliono mostrare gli effetti negativi dell'ictus sui sopravvissuti, soprattutto in termini di funzioni motorie, e descrivere le metodiche riabilitative innovative basate sulle più recenti scoperte neuroscientifiche provenienti dalla letteratura. In particolare, si vogliono analizzare le proprietà del sistema motorio e del sistema specchio che consentono di ottimizzare il recupero motorio del paziente. Alla luce di queste considerazioni, si presentano le evidenze a supporto di una serie di validi protocolli riabilitativi per il recupero delle funzioni motorie basati sulle proprietà del sistema specchio (AOT e MT) o sulle proprietà plastiche del sistema motorio (CIMT e MI). Infine, sono mostrate le principali prove a favore dell'impiego della Realtà Virtuale come strumento riabilitativo per il recupero motorio degli arti post stroke.

Abstract

Cerebral stroke represents a real health problem worldwide: according to the WHO, 15 million people suffer at least one every year. This paper proposes, first, a systematic review of the literature on cerebral stroke, from its definition to the treatment of the acute phase. Furthermore, it aims to show the negative effects of stroke on survivors, especially in terms of motor function, and describe innovative rehabilitation methods based on the latest neuroscientific findings from the literature. In particular, it wants to analyze the properties of the motor and mirror system that allow for optimizing the patient's motor recovery. In light of these considerations, the evidence supporting a series of valid rehabilitative protocols for motor function recovery based on the properties of the mirror system (AOT and MT) or the plasticity of the motor system (CIMT and MI) is presented. Finally, the main evidence supporting the use of Virtual Reality as a rehabilitation tool for post-stroke limb motor recovery is shown.

Introduzione

Le malattie cerebrovascolari rappresentano, a livello mondiale, una delle maggiori cause di morte e disabilità. Tra queste, l'ictus cerebrale costituisce un vero e proprio problema sanitario globale, con circa 15 milioni di casi l'anno. Nel territorio dell'Unione Europea, durante l'anno 2020, sarebbe stato addirittura più letale del Coronavirus. In Italia, con circa 200.000 casi annui, è la terza ragione di morte, dopo tumori e malattie cardiovascolari, e la prima causa di invalidità. L'impatto di tale patologia è devastante. Il paziente sopravvissuto sperimenta spesso deficit cognitivi e motori, difficoltà nelle attività quotidiane e necessità di assistenza continua. I familiari, di conseguenza, si trovano a dover costituire una forte rete di supporto che sottrae loro ingenti risorse economiche, temporali e fisiche. Notevole è anche l'impatto socioeconomico sui sistemi sanitari nazionali. Per questo motivo, è necessaria l'implementazione di campagne di sensibilizzazione all'adozione di stili di vita sani e di evitamento dei fattori di rischio, nonché di riconoscimento dei sintomi, al fine di garantire un rapido intervento, con conseguente riduzione del rischio di morte. Laddove l'ictus si verifica e l'individuo sopravvive è necessaria la presa in carico del paziente da parte di strutture mediche specializzate, dove equipe multidisciplinari di professionisti sanitari ed esperti possano realizzare un adeguato piano farmacologico e riabilitativo, al fine di migliorare per quanto possibile le nuove condizioni di vita del paziente. Tale approccio è stato innovato dall'introduzione e sperimentazione di innovative tecniche di neuroriabilitazione per il recupero di funzioni cognitive e motorie, che sfruttano le proprietà del sistema motorio e del sistema specchio.

Il presente elaborato vuole essere, in primis, un'approfondita rassegna della letteratura scientifica inerente all'ictus e alle tecniche di neuroriabilitazione che permettono il recupero delle funzioni motorie post-evento. Tale obiettivo è raggiunto attraverso una trattazione sistematica e puntuale della letteratura sui sistemi neurali che possono costituire la base per una possibile riabilitazione, quindi il sistema motorio e il sistema specchio, dagli studi pionieristici a oggi, dai primati all'uomo, per poi descrivere la plausibile applicazione delle loro proprietà in ambito

riabilitativo. Tutto questo richiede, ovviamente, una neuroplasticità, che è ormai ampiamente documentata. Il cervello è infatti in grado di modificarsi, ristabilire le sue connessioni, ripristinare o mutare le proprie funzioni in risposta a stimolazioni ambientali esterne, a seguito di danni cerebrali subiti, o di training intensivi per il recupero di funzioni cognitive e motorie.

Nel primo capitolo viene approfondito il tema dell'ictus cerebrale. In particolare, si procede dalla comparsa del termine, ai tempi di Ippocrate, sino alle diatribe sulla sua definizione, per passare all'analisi epidemiologica a livello globale, europeo e italiano, con annessa valutazione dei costi per i singoli sistemi sanitari. Un'adeguata comprensione del tema necessita, inoltre, la trattazione di aspetti quali eziologia, classificazione delle diverse tipologie e fisiopatologia dell'ictus, con accenni all'anatomia del circolo ematico cerebrale. Viene inoltre presentato un quadro completo della sintomatologia conseguente all'evento e delle scale di valutazione della gravità dell'ictus. Oltre a ciò, si cerca di sensibilizzare il lettore in merito ai fattori di rischio e alle modalità di prevenzione di patologie di tale portata. Infine, è fondamentale l'analisi del trattamento del paziente dalla fase acuta a quella post acuta, dalla presa in carico durante i primi soccorsi sino all'elaborazione di un piano riabilitativo.

Il secondo capitolo è dedicato al sistema motorio e al sistema specchio. In primis, viene presentata un'introduzione al sistema motorio e al cambiamento di prospettiva in merito alla concezione dello stesso, oggi visto come un sistema di rappresentazione e attribuzione dei significati al proprio e altrui comportamento. In secondo luogo, vengono affrontate le origini del sistema mirror (Mirror neuron system, MNS) nei primati, la sua localizzazione e le connessioni con altre strutture cerebrali. Il tutto grazie a molteplici studi sperimentali, i quali vedono l'applicazione di tecniche neurofisiologiche e di neuroimmagine. In aggiunta, si mette in evidenza come tale sistema, così come il cervello in generale, si siano evoluti dalla scimmia all'uomo. In ultima battuta, vengono presentate le scale per l'analisi delle funzionalità motorie residue pre e post intervento.

Il terzo, il quarto e il quinto capitolo trattano l'avvento di particolari metodiche di trattamento riabilitativo volte al recupero di deficit motori degli arti a seguito di stroke cerebrale. Questi approcci sfruttano la neuroplasticità cerebrale, le proprietà del sistema mirror e le proprietà plastiche del sistema motorio. La pretesa non è quella di proporre metodiche in grado di sostituire la tradizionale e classica riabilitazione fisioterapica, ma piuttosto quella di costituirne un valido rinforzo. La validità di questi approcci si fonda sull'idea che l'osservazione e l'esecuzione di atti motori quotidiani, ripetuta per diverse sessioni, permetta, di fatto, un recupero lento e progressivo da compromissioni motorie e/o cognitive. Gli approcci neuroriabilitativi analizzati sono quindi la Terapia del Movimento Vincolo-Indotto (CIMT) e l'Immaginazione Motoria (MI) per quanto riguarda le tecniche basate sulla plasticità del sistema motorio, e l'Action Observation Treatment (AOT) e la Mirror Therapy (MT) per quanto riguarda le tecniche basate sulle proprietà del sistema specchio. Infine, si analizzeranno le possibili applicazioni della Realtà Virtuale (RV) alla neuroriabilitazione post-stroke.

Capitolo primo

Ictus cerebrale

“Il mattino del 10 Dicembre 1996 mi sono svegliata e ho scoperto che anch’io avevo un disturbo cerebrale. Un vaso sanguigno era esploso nel mio emisfero sinistro e, nel corso di quattro ore, ho visto il mio cervello deteriorarsi e perdere la capacità di elaborare le informazioni. Il giorno dell’emorragia non potevo camminare, parlare, leggere, scrivere o ricordare episodi della mia vita. Sono diventata una neonata nel corpo di una donna. La mattina dello stroke mi sono svegliata con un dolore martellante dietro l’orecchio sinistro, che mi attanagliava poi mi rilasciava e mi attanagliava di nuovo. Mi rendo conto attraversando il salotto di casa che tutto il mio corpo è rallentato. Ogni passo è rigido e molto lento. Non c’è fluidità nell’andatura e le mie percezioni sono inibite, sono concentrata sui miei sistemi interni. Mi guardo il braccio sinistro e mi rendo conto di non riuscire a definire i confini del mio corpo, mi sentivo enorme ed espansa. Il mio braccio destro si paralizza sul fianco ed è all’ora che capisco che sto avendo un ictus. Un po’ più tardi mi ritrovo su un’ambulanza diretta al policlinico di Boston, ho sentito il mio spirito andarsene e la mia energia spegnersi. In quel momento ho capito che non ero più la coreografa della mia vita. Ora, o i medici mi salvavano e mi davano una seconda possibilità di vita, o questo era il mio momento di transizione. Sono sopravvissuta e due settimane dopo l’emorragia i chirurghi mi hanno rimosso un coagulo grande come una palla da golf, che premeva sui miei centri linguistici. Ci sono voluti otto anni per guarire completamente”.

Jill Bolte Taylor

Questo è il racconto-testimonianza, rilasciato a TED Talks, da Jill Bolte Taylor, che permette di comprendere in poche righe l’entità e la portata di tale patologia. La donna è una neuroanatomica americana, la quale, all’età di 37 anni, ha subito un evento emorragico all’emisfero sinistro che le ha permesso di sperimentare in prima persona i sintomi, le sensazioni, i deficit e un percorso riabilitativo lungo e complesso, durato otto anni, a seguito di questo particolare evento chiamato *ictus* (o *stroke*,

trad. inglese). Di seguito si cercherà di costruire un quadro completo riguardante l'ictus cerebrale, a partire dal dibattito sulla sua definizione sino al recupero post fase acuta per mezzo di riabilitazione.

1.1 Definizione

La prima apparizione documentata della parola *ictus* risale ad uno scritto di Ippocrate datato 1599, il quale si riferiva a sintomi registrati come dolore improvviso, rantolo alla gola, minzione incontrollata e incapacità di risposta, determinati dal *colpo della mano di Dio*, che risultava essere mortale. Inizialmente però il termine non fu adottato dalla comunità medico-scientifica dell'epoca, la quale preferiva utilizzare la dicitura di *apoplessia* per descrivere un'improvvisa inibizione di tutte le attività mentali, con mantenimento della pressione a livello del polso e presenza di battito cardiaco. In realtà, questi eventi comprendevano anche epilessia, emicrania, morte cardiaca improvvisa, che attualmente sono considerate come condizioni cliniche a esordio acuto, di natura non vascolare, che inizialmente sembrano simulare un ictus. È facile comprendere, quindi, come non sia del tutto corretto accostare quella che fu definita come *apoplessia* al moderno e attuale concetto di *stroke* (Coupland et al., 2017).

In ogni caso, definire l'ictus in modo univoco è ancora oggi piuttosto complesso. La comunità medico-scientifica mondiale non ha ancora individuato una definizione universale e generalizzabile, che comprenda segni clinici e sintomi condivisi, e che permetta una comunicazione efficace all'interno della pratica clinica. Innanzitutto, l'ictus fa parte delle lesioni di origine non traumatica e vascolare. Nel 1970, la World Health Organization (WHO) ha proposto la seguente definizione di *stroke*: “insieme di segni e sintomi clinici riferibili ad un deficit focale (o a volte globale) di rapida e improvvisa insorgenza, con durata superiore a 24 ore o che conducono alla morte, senza alcuna causa apparente se non a vasculopatia cerebrale” (Coupland et al., 2017; WHO, n.d.). La caratterizzazione principale del disturbo è pertanto quella di un evento improvviso caratterizzato da un insieme di sintomi, che saranno descritti successivamente, i quali possono essere transitori, rimanere costanti o peggiorare, portando sino alla morte dell'individuo.

Inoltre, negli anni '60, la WHO definisce anche il *transient ischemic attack* (TIA, o attacco ischemico transitorio) come “un deficit neurologico improvviso e focale di origine vascolare con durata rientrante nelle 24 ore”, che ne segnalano l’endpoint. Durante un TIA si presentano i medesimi sintomi di un ictus, ma i disturbi neurologici o oculari che lo caratterizzano durano poche ore o pochi minuti e, per definizione, la loro completa remissione avviene entro le 24 ore dall’esordio. Sono quindi la durata del deficit neurologico e la caratterizzazione degli esami di neuroimmagine a permettere la distinzione tra ictus e attacco ischemico transitorio. In ogni caso, il TIA rappresenta un campanello d’allarme dal momento che la sua manifestazione può precedere l’insorgenza di un ictus vero e proprio. Tutti quei sintomi e fenomeni riscontrati e risolti tra 24 ore dall’insorgenza sino a 7 giorni erano, invece, definiti come *deficit neurologico ischemico reversibile*; termine e definizione ad oggi aboliti, in quanto tutti gli eventi annessi che durano più di 24 ore rientrano nella definizione di ictus e vengono diagnosticati come tali (WHO, n.d.).

Le definizioni sopra riportate sono oggi ampiamente utilizzate, ma non universalmente condivise, in particolare sono state riviste e revisionate dall’American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), il cui consiglio sostiene che, a quarant’anni dalla formulazione della definizione prodotta dalla WHO, siano stati fatti innumerevoli progressi riguardo la conoscenza della natura del fenomeno, delle tempistiche, del decorso clinico e numerose sono anche le evidenze di neuroimmagine, per cui è necessaria una decisa revisione. Pertanto, nel 2009, l’ASA ha approvato una nuova definizione di *attacco ischemico transitorio* come “un episodio transitorio di disfunzione neurologica causata da ischemia cerebrale focale, del midollo spinale o della retina, con sintomi clinici che durano tipicamente meno di un’ora e senza infarto acuto”; l’aggiornamento in questione prevede, quindi, la rimozione del tempo come fattore di definizione. Alla luce di ciò, l’ASA ha ridefinito anche lo *stroke* come “infarto del sistema nervoso centrale caratterizzato da morte cellulare cerebrale, del midollo spinale o della retina, attribuibile ad ischemia, sulla base di prove neuropatologiche, di neuroimmagine e/o cliniche di lesioni permanenti. L’ictus ischemico si riferisce specificatamente all’infarto del sistema nervoso centrale accompagnato da sintomi evidenti mentre

l'infarto silente, per definizione, non causa sintomi noti. L'ictus include anche l'emorragia intracerebrale e l'emorragia subaracnoidea" (Coupland et al., 2017; Sacco et al., 2013; WHO, n.d.).

È fondamentale sottolineare come sia necessario trovare una definizione univoca e universale, che consenta una più corretta ed efficiente comunicazione all'interno del mondo medico-scientifico. A questo proposito, la classificazione internazionale delle malattie, incidenti e cause di morte (ICD-10) mira alla standardizzazione e li colloca all'interno dei *disturbi cerebrovascolari*, i quali sono definiti come "un'ampia categoria di disturbi del flusso sanguigno nelle arterie e nelle vene che irrorano il cervello e che includono infarto cerebrale, ischemia cerebrale, ipossia cerebrale, embolia intracranica, trombosi e malformazione delle vene. In particolare, lo *stroke* è definito come "un'improvvisa perdita della funzione neurologica secondaria a emorragia o ischemia nel parenchima cerebrale dovuta a un evento vascolare. L'infarto o l'emorragia possono essere dimostrati direttamente mediante imaging o esame di laboratorio in pazienti con durata dei sintomi inferiore a 24 ore, oppure dedotti da sintomi di durata superiore o uguale a 24 ore (o fatali entro 24 ore) che non possono essere attribuiti a un'altra causa". Il *transient ischemic attack (TIA)* è definito come "un disturbo caratterizzato da una breve (meno di 24 ore) disfunzione cerebrale di origine vascolare, senza deficit neurologico persistente" (ICD-10-CM, n.d.; Sacco et al., 2013).

1.2 Epidemiologia, incidenza, prevalenza e costi

Il 29 Ottobre si celebra il *World Stroke Day*, la Giornata Mondiale dell'ictus, con l'obiettivo di sensibilizzare la popolazione mondiale sull'importanza della prevenzione e dell'evitamento dei fattori di rischio, ma non solo, fondamentale è anche il riconoscimento tempestivo dei sintomi e la necessità di un rapido intervento. Lo *stroke* costituisce, infatti, un problema a livello globale e non solo nei paesi maggiormente sviluppati. Nel 2019 sono stati 6,55 milioni i decessi che ha causato in tutto il pianeta. Esso ha colpito 12,2 milioni di persone con un'incidenza di 150,8 su 100.000 e una prevalenza di 101 milioni di casi, risultando la seconda causa di morte, solo dopo la cardiopatia ischemica. La forma più frequente è quella ischemica che ha provocato 3,29 milioni di decessi, cui

seguono le emorragie intracerebrali con 2,89 milioni di decessi e infine, l'emorragia subaracnoidea con 373.000 decessi. Per quanto riguarda la popolazione mondiale è possibile affermare che il rischio di subirlo varia a seconda dell'etnia. In particolare, sarebbe quasi doppio per le popolazioni afroamericane, che presentano il più alto tasso di morte per ictus. Inoltre, l'appartenenza al sesso femminile costituirebbe un rischio aggiuntivo. Nonostante il tasso di mortalità sia decisamente diminuito negli ultimi decenni, le popolazioni ispaniche hanno registrato, invece, un aumento del tasso di mortalità a partire dal 2013. Il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, sebbene si possa verificare anche in soggetti giovani. Di fatto, nel 2014, il 38% delle persone ospedalizzate a causa di evento ictale avevano età inferiore ai 65 anni (CDC, 2015; GBD, 2019; Feske, 2021; Istituto Superiore di Sanità, n.d.). Il 20% di coloro che subiscono un ictus muore in un mese circa, mentre quelli che sopravvivono, dopo sei mesi sono dipendenti da terze persone per svolgere qualunque attività quotidiana, con enormi variazioni individuali dipendenti dalla tipologia di ictus e dalle condizioni di partenza. Il tasso di recidiva è del 5% circa, anche se risulta essere più elevato durante le prime settimane e durante i primi mesi (Warlow, 1998).

In Europa, ancora una volta, l'ictus rappresenta la seconda causa di morte con 405.000 decessi negli uomini e 583.000 nelle donne, come evidenziato dalla quinta edizione dello European Cardiovascular Disease Statistics. I costi gravanti sui sistemi sanitari sono altissimi, ad esempio, in Scozia, nel 1988, si aggirava intorno alle 6.000 sterline per ogni singolo paziente ospedalizzato. In particolare, in Italia, l'ictus cerebrale, rappresenta la terza causa di morte, preceduta solo da malattie cardiovascolari e neoplasie ed è causa del 10-12% dei decessi annui, ed è in più, la prima causa di disabilità. Dati raccolti nel 2001 mostrerebbero che finora sono 913.000 i sopravvissuti nella penisola italiana con esiti più o meno invalidanti. Ogni anno sono circa 185.000 le persone colpite e 35.000 i casi di ictus che si ripetono. Nel 2019 sono stati registrati 86.360 ricoveri per eventi ictali acuti e 55.000 morti per malattie cerebrovascolari che costituiscono ben l'8% dei decessi totali. In Italia, l'incidenza ripropone l'andamento proporzionale dell'età della popolazione con bassa incidenza tra i 40 e i 45 anni, cui segue un aumento graduale sino ai 70 anni poi la curva subisce un picco molto

evidente negli ultra ottantacinquenni. Di fatto, il 75% dei casi si verifica dopo i 65 anni, con un'incidenza media di 220 casi su 100.000 abitanti, raggiungendo i 280 casi in quella parte di popolazione che ha più di 80 anni. Il tasso di prevalenza, in particolare nella popolazione anziana di età compresa tra 65 e 84 anni, è del 6,5%, ed è più alto negli uomini rispetto alle donne. Si è inoltre stimato che l'attuale evoluzione demografica porterà a un aumento dei casi di stroke nel prossimo futuro. Circa il 15% di coloro che sono colpiti da ictus muore entro un mese e un altro buon 10% entro il primo anno dall'evento. La restante parte sopravvive: un terzo con disabilità molto elevata che li rende bisognosi di costante assistenza medica in quanto non autonomi, un altro terzo presenta disabilità lieve o moderata per cui sono parzialmente autonomi e la restante parte, attraverso un adeguato percorso riabilitativo, riesce a raggiungere in poco tempo una completa autonomia. Coloro che presentano disabilità medio-elevata post-evento ictale, come specificato precedentemente, non sono e non torneranno probabilmente mai nemmeno parzialmente autonomi. Per questo motivo necessitano di assistenza e di ricovero in strutture assistenziali con costi economici esorbitanti per il sistema sanitario nazionale e un impegno fisico importante, ma anche psicologico, costante e gravoso, per le famiglie dei malati. Si è stimato che il costo dell'invalidità di chi supera la fase acuta si aggiri intorno ai 100.000 euro per ogni singolo individuo. L'impatto a livello economico è, di fatti, particolarmente gravoso in Italia: la spesa per l'assistenza e le cure necessarie a coloro che non sono autosufficienti raggiungerà, nei prossimi anni, una cifra compresa tra i 12 e i 30 miliardi annui (Humanitas, n.d.; Istituto Superiore di Sanità, n.d.; Warlow, 1998).

Per quanto riguarda gli Stati Uniti, l'ictus costituisce la terza causa di morte; ogni 40 secondi qualcuno subisce un ictus, mentre ogni 3.5 minuti qualcuno muore a causa dello stesso. Ogni anno 759.000 persone lo subiscono, di cui 610.000 per la prima volta e 185.000 hanno già avuto più di un evento ictale. Più del 70% sono ictus ischemici, solo il restante 30% è di origine emorragica. Finora sono circa 4 milioni i sopravvissuti. Nel 2020, per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, un decesso su sei era dovuto ad ictus. La metà dei sopravvissuti di età pari o superiore a 65 anni si ritrova con un motilità decisamente ridotta e il 90% di coloro che lo subiscono presenta in futuro qualche

tipologia di deficit o disabilità. Si è stimato che i costi relativi alle cure farmacologiche, alla riabilitazione e all'assistenza medico-sanitaria si siano aggirati intorno ai 45,5 miliardi tra il 2014 e il 2015 e intorno ai 53 miliardi tra il 2017 e il 2018. Nel 2020 l'American Heart Association ha stimato che nel 2016 la prevalenza fosse del 2,5%, corrispondente a 7 milioni di persone colpite, con età superiore a 20 anni. Nello stesso anno si sono registrati 800.000 casi e 150.000 morti (CDC, 2015; Feske, 2021; Hinkle & Guanci, 2007; Randolph, 2016).

Nel 1998, Warlow affermò che la mortalità dovuta a stroke era decisamente diminuita negli ultimi 50 anni, in particolare nei paesi orientali, tra cui il Giappone, mentre un deciso aumento si era registrato in Europa; a dire il vero, questo risultato è dubbio in quanto potrebbe riflettere variazioni adottate nel certificare i decessi da parte dei singoli paesi. In generale, nei paesi industrializzati si assiste a un progressivo miglioramento dell'impatto di tale patologia grazie alla tempestività di intervento e al miglioramento delle cure effettuate immediatamente dopo l'evento cerebrovascolare e alle campagne di sensibilizzazione e di riduzione dei fattori di rischio. Se in Europa Occidentale, in paesi quali Islanda, Italia, Austria e Germania, tra 1975 e 2005 si è assistito a una diminuzione del 30-50% dei decessi, si stima, invece, che a livello globale si andrà verso un progressivo aumento della mortalità a causa delle caratteristiche demografiche della popolazione mondiale e all'adozione di stili di vita poco sani (Béjot et al., 2016).

1.3 Eziologia, classificazione e fisiopatologia

Considerando quanto riportato sinora, si può affermare che l'ictus cerebrale è un disturbo cerebrovascolare causato, quindi, dall'improvvisa e in rapida evoluzione, occlusione o rottura di un vaso cerebrale, con conseguente danneggiamento più o meno permanente delle cellule neuronali, che conducono i soggetti a disfunzioni neurologiche e/o disabilità. I danni possono essere causati dal mancante apporto di ossigeno e sostanze nutrienti necessari per la loro sopravvivenza cerebrale, oppure, dalla compressione dei tessuti in seguito alla fuoriuscita del sangue dovuta alla rottura del

vaso; nel primo caso si parla di *ischemia*, nel secondo di *emorragia cerebrale* (Humanitas, n.d.; Pinel & Barnes, 2018).

L'*ictus ischemico* costituisce l'85% del totale e consiste in una diminuzione dell'afflusso del sangue al cervello, comportando deprivazione dell'approvvigionamento di glucosio e ossigeno di cui le cellule cerebrali necessitano per portare avanti le loro funzioni. L'interruzione del flusso sanguigno cerebrale può avere origine trombotica, embolica o per arteriosclerosi; il 45% degli ictus ischemici è causato da trombosi di piccole o grandi arterie mentre il 20% è di origine embolica. Si parla di *trombosi* di piccole o grandi arterie quando all'interno di queste si forma un coagulo di sangue (detto appunto *trombo*) che non è altro che l'accumulo di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine, che va a ostacolare la circolazione all'interno del vaso, e che causa gravi conseguenze. La trombosi può formarsi sia a livello delle arterie intracraniche, sia extracraniche. In particolare, si sviluppano quando all'interno dell'arteria si ha una lesione endoteliale per la quale le piastrine si aggregano e aderiscono al vaso, ovvero coagulano, sviluppando appunto il trombo. Quando questo avviene, la circolazione collaterale fornisce sangue ossigenato e carico di nutrienti alle aree cerebrali interessate che mantengono così le loro funzioni. Quando questa è compromessa o viene meno, l'afflusso sanguigno si riduce sino a interrompersi con conseguente sofferenza e morte delle cellule neuronali, che per sopravvivere necessitano di nutrimento e ossigeno, un'adeguata temperatura, un mantenuto pH e rimozione di sostanze di scarto, laddove necessario. Si parla, invece, di *embolo* quando si ha una formazione anomala, insolubile, solitamente di origine lipidica, che può essere costituito da frammenti di trombi, grumi di grasso o bolle d'aria, che circolando possono ostruire parzialmente o integralmente i vasi sanguigni. Si verifica quando il coagulo non ha origine a livello cerebrale ma arriva da arterie più lontane e di dimensioni maggiori e, spostandosi, si deposita proprio nelle più piccole arterie cerebrali, ostruendole. Solitamente si staccano e giungono da arterie cardiache. Gli emboli si possono formare durante procedure chirurgiche, soprattutto durante cardiocirurgia. Inoltre, può insorgere a seguito di dissezione carotidea o in presenza di coagulopatie, a causa di artrite, infezioni, o anche abuso di droghe come la cocaina. Infine, con *arteriosclerosi* si intende un

ispessimento delle pareti interno dei vasi sanguigni dovuto a deposito di grassi, che quindi va a limitare il passaggio del flusso ematico, o addirittura bloccarlo. L'insorgere dell'ischemia innesca, quindi, una cascata di eventi che in primo luogo causa la perdita della funzione elettrica e successivamente progredisce sino alla distruzione della membrana cellulare, con conseguente perdita di tutte le funzioni della cellula stessa (Fondazione Umberto Veronesi, n.d.; Hickey & Hock, 2003; Hinkle & Guanci, 2007; Humanitas, n.d.; Istituto Superiore di Sanità, n.d.; Pinel & Barnes, 2018).

L'*ictus emorragico*, invece, costituisce circa il 15% del totale ed è dato dall'improvvisa rottura di un'arteria cerebrale o di un vaso sanguigno; il sangue fuoriuscito filtra nel tessuto circostante e lo danneggia. L'evento in questione porta a sofferenza le cellule neuronali poiché non ricevono più sangue; quindi, vengono a mancare ossigeno e nutrimento, e inoltre, il sangue fuoriuscito dall'arteria va a comprimere il tessuto cerebrale circostante, determinando ulteriori problematiche. La rottura dell'arteria può essere causata da anomalie nei valori di pressione arteriosa, anche se, in genere, la causa più frequente di emorragia intracerebrale è l'*aneurisma*, che non è altro che una dilatazione del vaso dovuta a perdita di elasticità delle pareti dello stesso. Per quanto riguarda l'ictus emorragico possiamo individuare due differenti tipologie. Si parla di *emorragia subaracnoidea (SAH)* quando la fuoriuscita di sangue si ha tra lo strato più interno e quello intermedio delle meningi, per trauma o rottura di aneurismi cerebrali o di una malformazione arterio-venosa; nel 15% dei casi causa decesso improvviso. Alternativamente, si verifica un'*emorragia intracerebrale (ICH)* quando il sanguinamento avviene direttamente a livello del parenchima cerebrale, solitamente a causa di ipertensione cronica (Fondazione Umberto Veronesi, n.d.; Hickey & Hock, 2003; Hinkle & Guanci, 2007; Humanitas, n.d.; Istituto Superiore di Sanità, n.d.; Pinel & Barnes, 2018). Panel et al. (1997) hanno sottolineato che per effettuare una corretta differenziazione tra quale delle due tipologie abbia colpito l'individuo non bastano anamnesi ed esame clinico, ma si rende necessario l'impiego della Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) e della Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI).

Come appena evidenziato, quindi lo *stroke* rappresenta una sindrome molto eterogenea, che può presentare diverse modalità di insorgenza e di caratterizzazione. Ha origine in presenza di

determinati fattori di rischio, che saranno successivamente esplicitati, oppure può essere causato, in modo secondario da altre patologie che ne innescano direttamente l'insorgere. Nonostante ciò, in ogni caso si verifica un'interruzione del flusso sanguigno cerebrale con conseguente danno tissutale. Se l'apporto di sangue alle cellule cerebrali diminuisce del 50% i pazienti possono non presentare alcun sintomo, mentre se l'apporto del sangue è minore del 50% iniziano a emergere i segni di una disfunzione neuronale reversibile. Agire con tempistiche rapide permette di ripristinare il flusso sanguigno. Come già visto, da definizione, il TIA stesso si risolve in tempistiche brevi, perlopiù spontaneamente. Se l'interruzione del flusso perdura si va incontro a danni tissutali irreversibili, la cui ingenza dipende dall'entità e dalla durata dell'interruzione. L'insorgere dell'ictus determina una serie di eventi, causati dal mancato apporto di sangue alle cellule cerebrali, che vanno a costituire la cosiddetta *cascata ischemica*. Grazie alla comprensione di questa, è stato elaborato il concetto di *finestra temporale terapeutica*, fondamentale per stabilire e fornire un adeguato e tempestivo trattamento. Altrettanto importante è la differenziazione tra *regione centrale* di insorgenza dell'ictus dove le cellule subiscono danni permanenti e irreversibili, andando incontro a *necrosi*, e la *regione di penombra (o area grigia)* che è quell'area di tessuto ipoperfuso che circonda la zona centrale e che può essere salvata tramite rapido intervento. L'obiettivo è, quindi, quello di agire nel minor tempo possibile per salvare quante più cellule possibili. A tal riguardo, un ruolo fondamentale è esercitato dal *glutammato*, neurotrasmettitore eccitatorio presente in maggiori quantità nel cervello. A seguito dell'ostruzione di un vaso, i neuroni, in condizioni di *anossia* (deprivati di ossigeno), diventano iperattivi e rilasciano grandi quantità di glutammato, che si lega ai *recettori NMDA* dei neuroni postsinaptici, i quali inducono un'entrata eccessiva di ioni Na^+ e Ca^{2+} negli stessi. A questo punto, i neuroni post sinaptici aumentano a dismisura la loro attività con conseguente ulteriore rilascio di glutammato, innescando una sequenza di reazioni tossiche interne che portano, in ultima istanza, a morte dei neuroni postsinaptici stessi. Prevenire e bloccare la *cascata glutamatergica* permetterebbe di contenere e ridurre i danni. A questo proposito, la somministrazione immediata di *antagonisti dei*

recettori NMDA sembrerebbe essere efficace e funzionale (Feske, 2021; Hinkle & Guanci, 2007; Markus, 2004, Panel et al., 1997; Pinel & Barnes, 2018).

Nel prosieguo saranno descritti gli esiti a breve e lungo termine dell'interruzione del circolo cerebrale, che fanno capire l'importanza del cervello per tutte funzioni cognitive e motorie, indispensabili nella vita quotidiana (Kandel et al., 2015; Maravita, 2018).

1.4 Quadro clinico

Dopo aver definito lo stroke e averne indagato le cause, è necessario andare a identificare quali siano i segnali e sintomi che ne suggeriscono l'insorgenza, ma soprattutto quali siano le conseguenze a breve e lungo termine, principalmente a livello cognitivo e motorio. Le manifestazioni cliniche dell'ictus, come facile comprendere, sono fortemente variabili, sia per la moltitudine di cause, sia per la complessa anatomia del cervello e del suo circolo ematico sopra descritto. Chiaramente, a seconda dei meccanismi causali e dell'area/e interessate dall'ictus si avrà una differenziazione dei sintomi e dei segni; i più frequenti sono amnesia, afasia, paralisi e coma (Pinel & Barnes, 2018).

I cinque segni e sintomi più comuni che possono segnalare l'insorgenza di un ictus sono: 1) un improvviso intorpidimento o debolezza alla metà inferiore del viso, con asimmetria della bocca durante il sorriso e/o improvvisa riduzione o perdita di motilità e forza, in particolare al braccio e/o alla gamba di un lato del corpo, 2) difficoltà improvvise nel parlare e nel comprendere il linguaggio altrui, 3) deficit visivi in uno o entrambi gli occhi, 4) difficoltà nell'attività locomotoria accompagnata da perdita di equilibrio, sensazione di vertigine mancata coordinazione dei movimenti, sensazione di sbandamento e/o caduta a terra e, infine, 5) un improvviso mal di testa lancinante e inconsueto senza cause note. In più, un ulteriore sintomo caratterizzante è la sensazione di confusione generalizzata (CDC, 2015; Istituto Superiore di Sanità, n.d.; Randolph, 2016). Alla comparsa di uno o più sintomi è necessario chiamare immediatamente i soccorsi affinché sia attuato un intervento rapido e

tempestivo, con approdo in ospedali dotati di *Stroke Unit* all'interno delle quali sono effettuate cure specialistiche.

In primo luogo è importante identificare quale sia l'emisfero colpito. L'emisfero dominante è responsabile della funzione linguistica e può essere stabilito in base alla preferenza di utilizzo della mano: per i destrimani, l'emisfero dominante è il sinistro e nel 60% dei casi lo è anche per i mancini. La lesione dell'emisfero sinistro, quando dominante, comporta deficit quali afasia, agrafia, acalculia, aprassia, preferenza per direzione dello sguardo a sinistra, campo visivo destro deficitario, emiparesi e perdita emisensoriale del lato destro del corpo. La lesione dell'emisfero destro, quando non dominante, comporta neglect a sinistra, preferenza per direzione dello sguardo a destra, campo visivo sinistro deficitario, disartria, emiparesi e perdita emisensoriale del lato sinistro del corpo. In particolare, poi, se il danno è a livello del tronco encefalico si determina emiparesi o quadriparesi, deficit motori e sensoriali a tutti e quattro gli arti, deficit nei movimenti oculari quali diplopia e sguardo disconiugato, debolezza orofaringea, vertigini, tinnito, nausea e dismetria. Differentemente, se il danno è a livello del cervelletto si determina atassia ipsilaterale dell'arto e dell'andatura. Il mancato apporto di sangue dal circolo ventrobasale comporta sintomi simili a quelli derivanti da lesione del tronco dell'encefalo, del cervelletto o dei nervi cranici, precedentemente descritti (Hinkle & Guanci, 2007). L'interruzione della circolazione anteriore parziale (PACI) o totale (TACI), con coinvolgimento della carotide comporta deficit motori e sensoriali controlaterali, amaurosi fugace o cecità transmonoculare. Se l'interruzione del flusso, invece, avviene a livello dell'arteria cerebrale anteriore si determinano confusione, cambiamento di personalità, incontinenza e ancora una volta deficit motori e sensoriali controlaterali a livello degli arti inferiori e superiori. L'occlusione dell'arteria cerebrale media comporta deficit motori e sensoriali controlaterali soprattutto a livello degli arti superiori, difficoltà motorie della parte inferiore del viso, deficit visivi nell'emicampo controlaterale, difficoltà linguistiche se coinvolto l'emisfero dominante, deficit spazio-temporali se coinvolto l'emisfero non dominante. L'interruzione del circolo posteriore (POCI) riguarda solitamente lesioni al lobo occipitale mediale o strutture quali tronco dell'encefalo e cervelletto per

cui si presentano atassia e dismetria, compromissione della vigilanza e della coscienza, deficit sensoriali e motori controlaterali, deficit visivi ipsilaterali e cecità corticale. Infine, se la lesione è piccola e sottocorticale dovuta ad interruzione di piccole porzioni dell'encefalo, si parla di *ictus lacunare* (LACI) e questo comporta deficit sensoriali e/o motori controlaterali (Hinkle & Guanci, 2007; Fazio-Loeb, 2019).

Studi recenti effettuati negli Stati Uniti hanno portato avanti un ampio lavoro identificazione dei disturbi neuropsichiatrici, emotivi, comportamentali e cognitivi, che si verificano post ictus. In particolare, sono stati evidenziati alti tassi di depressione (PSD), disturbi d'ansia, disturbi bipolari, psicosi, apatia, reazioni emotive incontrollate; facilmente comprensibili sono gli effetti negativi a livello sociale e sulla qualità di vita che questi comportano. Fondamentale è il loro riconoscimento e trattamento in quanto, in particolare disturbi depressivi e disturbi d'ansia, inibiscono e rallentano il già lungo recupero post evento, soprattutto a livello motorio. Per quanto riguarda il *disturbo depressivo* si intende un disturbo dell'umore che si manifesta attraverso frequenti e intensi stati di tristezza, mancanza di motivazione, incapacità di provare piacere, malumore, angoscia e pensieri negativi. Si è dimostrato che il 22% dei pazienti ospedalizzati presentano depressione maggiore e il 17% depressione minore mentre per quanto riguarda i pazienti ambulatoriali si ha una prevalenza del 23% per la depressione maggiore e 35% per la depressione minore e infine, coloro che hanno fatto ritorno in comunità, presentano prevalenza del 13% per la depressione maggiore e 10% depressione minore. Spesso il disturbo depressivo si presenta in comorbidità con il *disturbo d'ansia*; probabilmente l'insorgenza di entrambi è associata alla localizzazione della lesione cerebrale subita a causa dello stroke (Chemerinski & Robinson, 2000).

Non solo, l'ictus è anche responsabile del deterioramento cognitivo dei pazienti, il cosiddetto *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Studi hanno mostrato che i soggetti che presentano demenza a un anno dall'evento sono circa il 7% e studi osservazionali di lunga durata (circa 25 anni) hanno mostrato che l'incidenza cumulativa di demenza raggiunge il 48%. In ogni caso, quasi la metà dei sopravvissuti presenta un declino cognitivo significativo, da valutare e da tenere in considerazione

nell'impostazione del trattamento farmacologico e neuro riabilitativo (Gialanella & Ferlucchi, 2010). In ultima istanza, in letteratura, si riporta che il 20% di coloro che hanno subito un ictus vanno incontro a decesso entro un mese dall'evento e coloro che sopravvivono, a circa 6 mesi, sono affetti da disabilità residue che li obbligano a dipendere da terzi nelle attività quotidiane. D'altra parte, il tasso del rischio di recidiva per chi ha già subito un ictus rimane molto alto, si aggira intorno al 5%, poco più alto nelle prime settimane e diminuisce progressivamente nel corso dei primi (Warlow, 1998).

Riepilogando quanto visto sinora, è possibile affermare che, quando un individuo subisce un ictus e sopravvive, spesso si trova a dover far fronte a tutta una serie di conseguenze alquanto negative (Humanitas, n.d.). Il danneggiamento di determinate aree cerebrali può comportare conseguenze gravi sia a livello cognitivo sia motorio, in diretta relazione all'estensione del danno. Di particolare interesse, per il focus di questo elaborato sono le menomazioni di carattere motorio. Di fatto, se il cervello è rimasto a lungo in assenza di perfusione si possono determinare deficit motori a carico degli arti, in particolare si parla di paresi o emiparesi degli arti superiori. La compromissione degli arti può essere bilaterale se il danno cerebrale coinvolge entrambi gli emisferi, o singola e controlaterale rispetto all'emisfero coinvolto. L'individuo, quindi, deve far fronte a una riabilitazione fisioterapia, occupazionale, e non solo, che spesso porta al recupero, almeno parziale, delle funzionalità dell'arto compromesso.

1.5 Fattori di rischio e prevenzione

“L'uomo passa la prima metà della sua vita a rovinarsi la salute e la seconda metà alla ricerca di guarire.”

Leonardo Da Vinci

Lo *stroke* rappresenta la più grave manifestazione di malattia cerebrovascolare. Come appena analizzato, è una delle patologie a causare maggiori decessi a livello globale; pertanto, è necessaria

un'approfondita valutazione dei fattori che espongono gli individui al rischio di incorrere in tale problematica. Il *fattore di rischio* deriva da abitudini e stili di vita non sani e non corretti, e dall'esposizione a elementi ambientali e biologici, che aumentano le probabilità di un soggetto di imbattersi in determinate patologie. Per di più, è fondamentale comprendere l'importanza dello sviluppo di campagne di prevenzione e sensibilizzazione al fenomeno, affinché i cittadini evitino azioni controproducenti per la loro salute e mettano in atto misure di protezione e salvaguardia per il loro benessere.

L'Istituto Superiore di Sanità Italiano ha stilato una lista di fattori di rischio. È fondamentale distinguere i fattori di rischio in modificabili e non modificabili. Tra i *fattori di rischio non modificabili* si trovano familiarità, genere, età e razza/etnia. Tra i *fattori di rischio modificabili*, invece, ci sono fumo e uso di altri prodotti contenenti tabacco, sedentarietà e scarsa attività fisica, alimentazione non equilibrata e ipercalorica, sovrappeso e obesità. Più recentemente, sono stati inseriti, in quest'ultima categoria, l'ipertensione arteriosa, alti valori di colesterolemia e/o trigliceridemia, diabete mellito, fibrillazione atriale, cardiopatie varie e vasculopatie, disturbi infiammatori, infezioni e inquinamento. L'incidenza negli ultimi anni si è abbassata notevolmente a partire dal 1999 grazie ai miglioramenti cospicui ottenuti in ambito medicale, soprattutto nel controllo di patologie cardiovascolari, ipertensione, diabete mellito, iperlipidemia, aritmie cardiache nonché ai minori tassi di utilizzo di tabacco e fumo riscontrati. Nonostante ciò, il rischio di incorrere in *stroke* è decisamente aumentato a causa dell'invecchiamento della popolazione. Studi, inoltre, evidenziano che rischi aggiuntivi si verificano per il sesso femminile e per la razza afroamericana (CDC, 2015; Feske, 2021; Istituto Superiore di Sanità, n.d.). Inoltre, è possibile differenziare tra *fattori di rischio a breve termine* come eventi infettivi, sepsi e stress, *fattori di rischio a medio termine* come ipertensione e iperlipidemia, e infine, *fattori di rischio a lungo termine* come il sesso e l'etnia. In particolare, l'ipertensione costituisce un fattore di rischio per l'ictus emorragico che si verifica in percentuali molto alte nei paesi in via di sviluppo, i quali presentano altissimi tassi di disturbi ipertensivi, che potrebbero essere prevenuti attraverso l'adozione di una dieta di tipo 'occidentale' (Boehme et al., 2017).

L'unico modo per evitare di incorrere in uno o più eventi ictali è la prevenzione, che si incentra per lo più sui fattori di rischio modificabili. L'Istituto Superiore di Sanità (n.d.) suggerisce l'adozione di uno stile di vita sano e salutare tra cui evitare il fumo e il consumo di qualsiasi prodotto contenente tabacco, praticare regolarmente attività fisica (almeno 150 minuti settimanali), evitare il consumo di alcolici, seguire un'alimentazione sana ed equilibrata, prediligendo il consumo di frutta e verdura, cereali integrali e pesce. Da limitare, invece, sono l'uso del sale, il consumo di carne rossa, di grassi di origine animale e più in generale, gli zuccheri al fine di tenere sotto controllo i livelli fisiologici di pressione arteriosa, colesterolemia e glicemia. Il 50% degli stroke potrebbe essere evitato proprio ricorrendo a corretti stili di vita. Inoltre, fondamentale sarebbe intervenire con terapie farmacologiche sui soggetti maggiormente a rischio cardiovascolare (Warlow, 1998).

Sono stati individuati anche i cosiddetti fattori di *prevenzione secondaria* che attraverso la somministrazione di terapie antiplastriniche, anticoagulanti e regolari controlli al sistema cardiovascolare, in abbinamento all'adozione uno stile di vita sano e all'evitamento dei fattori di rischio, consentono di evitare ricadute in stroke o TIA, a lungo termine (Hankey, 2014).

A questo proposito, alcuni autori hanno delineato un sistema di valutazione del rischio chiamato *Framingham Stroke Risk Profile* al fine di identificare quegli individui che, per una combinazione di elementi genetici e ambientali, sarebbero maggiormente propensi allo sviluppo di tale patologia entro 10 anni. Nello specifico, il punteggio è valutato considerando i fattori predittivi quali età, pressione arteriosa, terapie antipertensive, diabete mellito, fumo, ipertrofia ventricolare sinistra e presenza di patologie cardiovascolari, disabilità fisiche, depressione e stato civile. L'obiettivo è quello di segnalare, a coloro che ottengono alti punteggi, tutte quelle variabili su cui sarebbe opportuno intervenire per prevenire l'evento ictale (Wang et al., 2003; Boehme et al., 2017).

L'elemento che sicuramente può far sì che sempre più persone siano a conoscenza di quali siano i fattori di rischio, degli stili di vita più corretti da mantenere, di segnali e sintomi dell'evento e delle modalità più corrette di azione e intervento, è attuare una campagna di sensibilizzazione. Per tale motivo, come precedentemente citato, il 29 ottobre, ogni anno, si celebra la Giornata mondiale

dell'ictus, il *World Stroke Day*, che ha proprio come obiettivo quello di consapevolizzare la popolazione a riguardo. Il messaggio principale che viene riportato è quello di evitare di incorrere in tutte quelle azioni che insieme a fattori quali età, genere e familiarità possono concorrere al manifestarsi dell'ictus. Laddove, invece, l'evento si presenta e i sintomi sono riconosciuti con prontezza è necessario rivolgersi immediatamente al Pronto Soccorso ospedaliero poiché un immediato intervento può ridurre notevolmente i danni, salvando il maggior numero di cellule cerebrali possibili dalla morte e favorire un miglior decorso post fase acuta. A questo proposito, gli slogan ideati sono: *“Earn the sign, say it's a stroke and save precious time: minutes can save lives, memories, mobility, speech and independence”*, *“Il tempo è cervello. Agire subito. Agire prima”* (Istituto Superiore di Sanità, n.d.).

1.6 Gestione del paziente con ictus: dai primi soccorsi alla neuroriabilitazione

Lo studio dei fattori scatenanti e di rischio e, una più diffusa prevenzione, hanno contribuito a contenere il numero di casi annui. In più, il miglioramento dell'assistenza e dell'intervento immediato ha permesso di incrementare le possibilità di sopravvivenza e le aspettative di recupero dai deficit vari che ne conseguono. Come affermato in precedenza, è fondamentale il riconoscimento rapido e immediato dei sintomi e dei segnali dell'ictus, in modo tale che i soccorsi entrino in gioco nel minor lasso di tempo possibile. A tal proposito, uno studio americano ha evidenziato attraverso alcuni sondaggi che il 93% delle persone esaminate, presenti nel momento in cui un loro conoscente stava manifestando sintomi, ha riconosciuto solo l'intorpidimento di un lato del viso, mentre soltanto il 38% era a conoscenza di tutti gli effettivi sintomi dello stroke. Inoltre, hanno sottolineato che coloro che arrivano in pronto soccorso, entro tre ore dall'inizio dei sintomi, presentano deficit e disfunzionalità meno importanti rispetto a coloro che arrivano in ospedale dopo molte ore e, quindi, ricevono le cure con tempistiche più ritardate (CDC, 2015).

A questo proposito, lo Stroke Council indetto dall'American Heart Association (AHA) ha stilato le prime linee guida per la gestione dell'ictus ischemico acuto, nel 1994; sono stati riaggiornati

prima nel 2003, poi nel 2005, nel 2007 e infine, nel 2019. In Italia, è il “Codice BLU – Percorso Ictus” (Ministero della Sanità, 2018) a delineare linee di indirizzo per l’assistenza ai pazienti stroke, a partire dal trattamento della fase acuta sino alla neuroriabilitazione; il piano è stato elaborato in base a evidenze scientifiche e alla realtà sanitaria nazionale. Lo scopo è quello di fornire al personale medico-sanitario raccomandazioni accurate per la gestione di questi pazienti. Fondamentalmente, il percorso prevede diverse fasi: 1) *trattamento della fase acuta* durante la quale si cerca di prevenire l’insorgenza di eventuali complicazioni, ridurre al massimo i danni e definire quella che sarà la successiva fase di recupero, 2) *fase di riabilitazione intensiva* condotta su quei pazienti, i cui danni cerebrali sono stabilizzati, e che hanno effettive prospettive di recupero, solitamente svolta all’interno delle strutture di degenza, 3) *fase di adattamento* al nuovo ambiente e alle nuove condizioni di vita, finalizzata al raggiungimento di un’almeno parziale autonomia accompagnata comunque da un supporto assistenziale, 4) *fase di mantenimento*.

In primo luogo, i primi soccorritori, sul luogo o in ambulanza, devono valutare il paziente e le sue condizioni, attraverso rapidi test e scale di valutazione per comprendere se si possa effettivamente trattare di uno stroke. Il primo metodo di riconoscimento dell’ictus, rapido e utilizzabile da chiunque, qualora ne si abbia il sospetto, è il *Face Arm Speech Test (FAST)*. Si tratta di un acronimo che suggerisce la valutazione di aspetti fondamentali: 1) eventuale paresi facciali con bocca storta, angoli delle labbra cadenti verso il basso e movimento asimmetrico nei due lati (F, face), 2) eventuale deficit motorio degli arti superiori con braccia deboli e difficoltà nel mantenerle tese orizzontalmente (A, arms), 3) eventuali difficoltà nel linguaggio per cui il soggetto ha difficoltà nella formulazione di semplici frasi (S, speech), 4) nel caso siano riconosciuti uno o più di questi segni e sintomi è necessario allertare immediatamente i soccorsi, il 118 in Italia, e fornire una descrizione di quanto si sta verificando (T, time). È fondamentale ricordare che nel caso di evento ictale, il tempo è prezioso e determinante nella riduzione del danno e nella prevenzione del decesso (Harbison et al., 2003). Un’altra scala fondamentale, utilizzata nel primo soccorso e all’arrivo presso l’ospedale è la *Glasgow Coma Scale (GCS)*, che permette la valutazione del deterioramento cognitivo e dello stato

di coscienza del paziente che ha subito un danno neurologico. In particolare, sono valutate tre funzioni: 1) *apertura degli occhi* cui è assegnato un punteggio da 1 a 4, dove 1 segnala occhi chiusi e 4 apertura spontanea degli occhi, 2) *risposta verbale* cui è assegnato un punteggio da 1 a 5, dove 1 segnala nessuna risposta e 5 una risposta appropriata e coerente, 3) *risposta motoria* cui è assegnato un punteggio da 1 a 6, dove 1 indica nessuna risposta e 6 segnala motilità volontaria ed esecuzione di ordini semplici. Il punteggio finale può assumere valori che variano da 3 a 15; il punteggio 15 indica che il paziente è cosciente mentre valori inferiori o uguali a 8 indicano uno stato di coma (Sternbach, 2000). Di vitale importanza è anche l'utilizzo della *Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale* (CPSSS) che permette la valutazione dell'eventuale presenza di ictus nel soggetto da parte del personale di ambulanza o di primo soccorso in ospedale. In particolare, la scala valuta tre domini: 1) *mimica facciale*, chiedendo al paziente di sorridere o mostrare i denti, 2) *spostamento delle braccia* chiedendo al paziente di chiudere gli occhi e sollevare le braccia, 3) *linguaggio*, chiedendo al paziente di pronunciare frasi semplici. Per ogni dominio, la valutazione è espressa in termini di normalità o anormalità. L'anormalità consiste nel movimento del viso in modo asimmetrico quindi paresi facciale, la caduta di un arto durante il sollevamento o il movimento asimmetrico dei due arti quindi deficit motorio agli arti superiori e infine, incapacità di pronunciare frasi ovvero anomalie nel linguaggio. Quando anche solo uno dei domini risulta deficitario, la probabilità che sia in corso un ictus è molto alta e cresce di molto quando tutti e tre i domini sono deficitari (Katz et al., 2015; Richards et al., 2018).

Stabilito, durante i primi soccorsi, che il sospetto di stroke nel paziente è alto, si entra nella fase di 'emergenza medica', per cui è necessario il trasporto immediato in ospedale e in concomitanza allertare il pronto soccorso ricevente affinché predisponga le adeguate risorse per accogliere il paziente. L'ammissione del paziente in *stroke unit* facilita sicuramente l'avanzamento delle fasi sopra descritte. Fondamentale è sottolineare, che all'arrivo in ospedale, l'evento è sempre trattato come acuto sino a prove diagnostiche contrarie. La presenza di TIA o di altre condizioni deve essere esclusa affinché i pazienti ricevano un adeguato trattamento. Per questo, è necessaria l'immediata rilevazione

dei parametri vitali, l'esecuzione dell'ECG, condurre l'emocromo completo, individuazione di marker di ischemia cardiaca, test di funzionalità renale, saturazione dell'ossigeno, livelli di protrombina e tromboplastina parzialmente attivata ed esami degli elettroliti sierici. Infine, è necessario rivalutare lo stato di coscienza attraverso la GCS e una prima somministrazione della NIHSS (Feske, 2021). La *scala NIHSS* (National Institutes of Health Stroke Scale), infatti, permette di stabilire la gravità dello stroke e pianificare le successive cure. La versione originale del 1989 prevedeva 15 voci, mentre attualmente esistono anche versioni da 5, 8 e 11 voci, tradotte in moltissime lingue. È disponibile anche una standardizzazione italiana, *IT-NIHSS*, curata dai ricercatori dell'Università degli Studi di Roma La Sapienza. In particolare, in quest'ultima, sono analizzati 13 domini: 1) *livello di coscienza* per il quale sono indagati 1a) *vigilanza*, 1b) *orientamento*, 1c) *comprensione ed esecuzione di ordini semplici*. Gli altri domini indagati sono: 2) *sguardo*, 3) *campo visivo*, 4) *paralisi facciale*, 5) *motilità dell'arto superiore sinistro*, 6) *motilità dell'arto superiore destro*, 7) *motilità dell'arto inferiore sinistro*, 8) *motilità dell'arto inferiore destro*, 9) *atassia degli arti*, 10) *sensibilità*, 11) *linguaggio*, 12) *disartria* e 13) *inattenzione*. Ad ogni singola voce può essere associato un punteggio da 0 a 2, da 0 a 3 o da 0 a 4. Il punteggio totale, costituito dalla somma dei punteggi ottenuti nei singoli domini, può variare da 0 a 42; l'incremento del punteggio corrisponde a maggiore gravità dell'ictus. Un punteggio totale corrispondente a 0 segnala l'assenza di ictus, compreso tra 1 e 4 segnala la presenza di un ictus minore, tra 5 e 15 presenza di ictus moderato, tra 16 e 20 presenza di ictus da moderato a grave, e infine, tra 21 e 42 segnala la manifestazione di ictus grave; punteggi inferiori a 6 predicono la possibilità di un buon recupero, mentre punteggi maggiori di 16 indicano una maggior probabilità di decesso. La scala è semplice, veloce e facile da somministrare per cui è utilizzata per la prima valutazione da parte del personale medico-sanitario all'arrivo in ospedale e può essere somministrata nuovamente al fine di comprendere eventuali cambiamenti o miglioramenti clinici rilevanti a seguito di trattamento o riabilitazione. Inoltre, considerare i singoli domini permette di capire quanto grave sia la menomazione in ognuno. In particolare, per lo scopo descrittivo del presente elaborato, sono da tenere

in conto sono quei domini che considerano la motilità e l'atassia degli arti. Ciò permette al personale medico di comprendere quale sia la situazione di partenza, di elaborare un intervento di riabilitazione adeguato e di stabilire prospettive inerenti alle possibilità di recupero (Pezzella et al., 2009; Kwah & Diong, 2014). La NIHSS non contiene però tutti gli elementi di un'approfondita valutazione neurologica, perciò è necessario includere una valutazione della dilatazione e reattività pupillare e dei nervi cranici.

Un'attenta anamnesi è necessaria e fondamentale nell'identificazione dell'ora esatta di comparsa dei sintomi e dei segnali e la loro evoluzione dettagliata poiché ci permette di stimare quanto tempo rimane a disposizione per agire all'interno della finestra temporale terapeutica, con eventuali terapie trombolitiche e neuroprotettive. In più, è necessaria una valutazione infermieristica frequente a causa del rischio di aumento della pressione intracranica da ICH, danno da ri-perfusione ed edema cerebrale. Tutti i pazienti con sospetto ictus devono essere, inoltre, sottoposti a TAC immediata cui segue la valutazione delle immagini. Questa permette di escludere l'eventuale presenza di ictus emorragico che non permetterebbe la somministrazione di terapie come la trombolisi. Altri strumenti diagnostici utili sono la fMRI che consente una migliore visualizzazione di aree potenzialmente coinvolte e l'angiogramma TC che permette di identificare stenosi o occlusioni di grandi vasi. Per un miglior quadro eziopatogenetico è consigliato anche l'eco-doppler dei tronchi sovra-aortici per valutare la stenosi carotidea, per decidere eventualmente se procedere per mezzo di intervento chirurgico (Ministero della Salute, 2018). Tutti questi esami sono necessari anche per escludere alcune anomalie che potrebbero essere confuse con l'ictus, tra cui ipoglicemia, emicrania, convulsioni non riconosciute o commozioni cerebrali con traumi, ma anche sincope, stati confusionali, overdose di stupefacenti, iponatremia, encefaliti o encefalopatie craniche, eclampsia, tumori cerebrali o ematomi subdurali. Per escludere altre cause, laddove ci siano sospetti, è necessario anche effettuare una radiografia al torace, test di funzionalità epatica, livelli di gas nel sangue arterioso se c'è sospetto di ipossia, puntura lombare se si sospetta emorragia subaracnoidea in corso, misura della velocità d'eritrosedimentazione sierologia della sifilide, profilo lipidico, esami

tossicologici, livello di alcol nel sangue, test di gravidanza, EEG per sospette convulsioni (Hinkle & Guanci, 2007; Ministero della Salute, 2018).

Appurato che il paziente ha subito un ictus, stabilita l'entità del danno cerebrale attraverso gli esami diagnostici, monitorati tutti gli altri parametri oggetto d'indagine è fondamentale il mantenimento e il controllo della pressione arteriosa affinché non vi sia un peggioramento delle lesioni ischemiche a livello cerebrale durante la fase acuta. La rapida progressione dell'ictus nel corso delle ore concede un tempo brevissimo per attuare un intervento molto precoce. La valutazione stessa delle condizioni del paziente deve essere immediata per decidere se idoneo o meno alla trombolisi endovenosa o alla trombectomia. È chiaro, quindi, che la tipologia di ictus in corso andrà a determinare, a seguito di adeguata analisi, la scelta delle terapie acute e preventive più conformi per l'individuo valutato in quel momento. Il superamento della fase acuta avviene, laddove il paziente è in condizione, attraverso la somministrazione di farmaci trombolitici endovena, che permettono di sciogliere il trombo e ripristinare il flusso cerebrale; altri farmaci presi in considerazione sono gli anticoagulanti orali in caso di ictus ischemico, che escludono la formazione di nuove occlusioni, e al contrario, farmaci coagulanti e ipotensivi in caso di ictus emorragico che riducono la pressione intracranica. È possibile che a seguito dell'ictus e dell'identificazione della patologia esatta si decida di ricorrere ad intervento chirurgico. In particolare, la trombectomia consiste nella rimozione meccanica di trombi e coaguli, mentre l'emicraniectomia viene utilizzata per il controllo della pressione intracranica a seguito di ictus che coinvolgono ampie porzioni cerebrali. Tra gli altri ci sono endoarterectomia o bypass intracranici ed extracranici che permettono di migliorare la perfusione sanguigna a livello cerebrale; tali procedure solitamente sono eseguite post fase acuta, raggiunta la stabilizzazione delle condizioni del paziente, per evitare l'insorgere di un nuovo evento ictale. Altre metodiche chirurgiche per migliorare la perfusione nelle aree cerebrali a rischio sono l'angioplastica o lo stent carotideo. L'obiettivo è sempre quello di ridurre al minimo il danno cerebrale e i conseguenti deficit funzionali, supportare il recupero del paziente e prevenire ulteriori complicanze o ricadute nello stroke. La terapia in ospedale consiste, poi, nel continuo monitoraggio di vie respiratore,

supporto ventilatorio-polmonare, controllo della saturazione ed eventuale supplementi, della temperatura corporea, dell'aritmia cardiaca e del controllo della pressione arteriosa. Il trattamento acuto dell'ictus è quindi diretto alla riperfusione del tessuto cerebrale e all'ottimizzazione dello stato emodinamico (Hinkle & Guanci, 2007; Ministero della Salute, 2018; Feske, 2021).

Dopo la terapia di emergenza, una volta che le condizioni del paziente sono stabilizzate e il rischio imminente è rientrato, si entra nella seconda fase che prevede un trattamento di riabilitazione intensiva mirato al recupero delle funzioni cerebrali danneggiate per il recupero delle funzionalità motorie, linguistiche e muscolari. Ciò è volto al ripristino almeno parziale dell'autonomia nelle attività quotidiane. A tal proposito, gli operatori sanitari hanno a disposizione una serie di test e scale di valutazione che permettono di comprendere quale sia il grado di compromissione delle funzioni cognitive e motorie del paziente e quale sia il livello di autonomia residua nelle attività quotidiane. Esistono infatti due principali tipologie di scale di valutazione: 1) la *scala ADL* (Activities Of Daily Living) che va a valutare l'autonomia funzionale del soggetto in compiti abituali quotidiani legati alla sopravvivenza, quali curare la propria igiene, l'alimentazione, la capacità di continenza e infine, la motilità, 2) la *scala IADL* (Instrumental Activities Of Daily Living) che valuta la capacità del soggetto di compiere attività più complesse, non necessariamente finalizzate alla sopravvivenza, e che richiedono anche l'uso di particolari strumenti come la capacità di utilizzo del telefono, di fare acquisti, cucinare, svolgere faccende domestiche, prendere i mezzi di trasporto, gestione della propria terapia farmacologia e del denaro (Katz et al., 1963; Lawton e Brody, 1969). Fondamentale è anche l'impiego della *scala di Rankin* (RS), attualmente *the modified Rankin Scale* (mRS), che è utilizzata nella valutazione della disabilità e della dipendenza da terzi nelle attività quotidiane nei pazienti affetti da ictus. La scala originaria del 1957 prevedeva 5 item ed era stata elaborata dal Dr. John Rankin in Scozia. Successivamente ha subito diverse rivisitazioni che hanno aggiunto i valori 0 e 6. Le condizioni del paziente sono, quindi, valutate dal personale medico-sanitario con un punteggio che va da 0 a 6; all'aumentare del punteggio corrisponde un minor funzionamento e una più scarsa indipendenza nelle attività quotidiane: 0 indica *nessuna sintomatologia*, 1 indica *nessuna disabilità*

significativa malgrado i sintomi quindi il paziente è in grado di svolgere le attività quotidiane e i compiti abituali, 2 indica *disabilità lieve* per cui non riesce più a svolgere tutte le attività precedenti, ma è autonomo/a nel camminare e nelle attività quotidiane senza assistenza, 3 indica *disabilità moderata* quindi richiede qualche aiuto nelle attività della vita quotidiana, ma cammina senza assistenza, 4 indica *disabilità moderatamente grave* per cui non è più in grado di camminare senza assistenza né badare alle proprie necessità corporee senza assistenza, 5 indica *disabilità grave*, il paziente è costretto/a a letto, incontinente e bisognoso/a di assistenza infermieristica e di attenzione costante, e infine, 6 indica *decesso*. Oltre a fornire informazioni sul livello di disabilità del paziente post evento, e quindi la formulazione di previsioni riguardanti la prognosi, permette anche il monitoraggio dei miglioramenti derivanti dal trattamento (Sulter et al., 1999; Banks & Marotta, 2007). Un altro degli strumenti maggiormente utilizzati dai professionisti sanitari è il *Barthel Index Code*, o *Scala di Barthel*, che è stato codificato negli anni '50 con lo scopo di stabilire, così come nella mRS, il grado di indipendenza del paziente nelle attività quotidiane. I 10 item da cui è composta valutano, infatti, l'indipendenza del paziente nelle attività quotidiane più comuni all'ingresso e all'uscita dall'ospedale e nel monitoraggio del piano di riabilitazione. Gli item riguardano: 1) *alimentazione*, 2) *fare il bagno*, 3) *igiene personale*, 4) *vestirsi*, 5) *controllo del retto*, 6) *controllo della vescica*, 7) *trasferimenti nel bagno*, 8) *trasferimenti sedia/letto*, 9) *deambulazione*, 10) *salire le scale*. Per ogni attività comune, l'operatore deve indicare un punteggio che può variare da 0, 5, 10 o 15, che segnalano rispettivamente nessuna, ridotta e piena funzionalità; il punteggio massimo è 100 e indica una totale autonomia nelle attività quotidiane mentre punteggio pari a 0 indica una totale dipendenza da terzi. Ad esempio, si assegnano 10 punti se l'individuo si alimenta autonomamente e 5 punti se richiede supporto per l'esecuzione, mentre si assegna il punteggio massimo solo se il paziente esegue il compito in modo completamente indipendente. È fondamentale che l'operatore valuti ciò che il paziente fa realmente in quel momento, interrogando amici, parenti e infermieri o ancor meglio osservandolo direttamente, e non quello che potrebbe fare, ed è importante considerare che anche la sola necessità di supervisione rende il paziente dipendente da altri. Il punto di forza di

questa scala risiede nella facilità e rapidità di somministrazione, si impiegano infatti meno di 20 minuti; inoltre, è possibile effettuare anche la valutazione tramite intervista telefonica (Mahoney, 1965; Sulter, 1999; Della Pietra et al., 2011). Questa serie di test permette, quindi, all'equipe multidisciplinare, composta da medici, infermieri, neurologi, psicologi, terapisti occupazionali, fisioterapisti, neuropsicologici e terapisti, la comprensione delle funzionalità residue e danneggiate, al fine di organizzare un adeguato e personalizzato intervento terapeutico.

L'equipe lavora, quindi, alla formulazione di un *progetto riabilitativo individuale* (PRI) la cui gestione è affidata in un primo momento a strutture ospedaliere dotate di lungodegenza riabilitativa, e laddove possibile, successivamente, a strutture ambulatoriali territoriali o al domicilio del paziente. Oltre a ciò, è fondamentale che il paziente e la famiglia siano sensibilizzati alla comprensione di ciò che dovranno affrontare, in merito all'iter riabilitativo e all'evitamento dei fattori di rischio che potrebbero condurre alla recidiva. Ovviamente, il PRI deve tener conto della disponibilità al cambiamento dell'individuo, adattandolo al livello di istruzione e allo stile di apprendimento suo e della famiglia. Inoltre, l'educazione relativa ai bisogni riabilitativi e ai servizi di supporto disponibili può, di fatto, aiutare il paziente e famiglia durante il recupero. Esistono, quindi, tutta una serie di interventi riabilitativi che sono stati dimostrati essere efficaci e altri, che attualmente sono ancora in fase di studio, il cui andamento può essere valutato attraverso la ri-somministrazione dei test sopra proposti (Istituto di Sanità, 2018).

A seguito della fase riabilitativa, si entra nella fase di adattamento e mantenimento, che prevede la messa a punto di un *piano di intervento personalizzato* (PAI), per garantire al paziente una continuità assistenziale, qualora non fosse autosufficiente nella quotidianità. Si parla di *dimissione assistita programmata* proprio per indicare il passaggio, accordato con il paziente, dal setting ospedaliero al domicilio, o ad altre strutture residenziali-riabilitative, che prevede il coordinamento tra servizi sanitari territoriali e medici curanti. Il medico di medicina generale (MMG) svolge, da questo momento, un ruolo estremamente fondamentale nel percorso riabilitativo e nel reinserimento del paziente in comunità, poiché ha il compito di vigilare sull'applicazione effettiva del piano

terapeutico e riabilitativo di mantenimento del paziente. Siccome il 90% dei pazienti post stroke sono dimessi al domicilio, spesso viene attivata l'*Assistenza Domiciliare Integrata* (ADI) che permette di fornire all'individuo gli strumenti e i servizi che contribuiscono al massimo livello di benessere salute e funzione. Ciò permette di ridurre i costi del mantenimento dei pazienti presso altre strutture riabilitative e ambulatoriali, e permette anche di svolgere la riabilitazione proprio all'interno dell'ambiente domestico (Ministero della Sanità, 2018).

Capitolo secondo

Sistema Motorio e Sistema Specchio

Prima ancora di entrare nel vivo del discorso riguardante la riabilitazione post stroke, è necessario considerare gli elementi fondanti il recupero stesso. Il sistema nervoso centrale (SNC) è estremamente plastico e questo vale anche per il sistema motorio, che permette l'apprendimento di numerose abilità in individui sani e il recupero dei pazienti che hanno subito deficit motori. I ricercatori si sono quindi chiesti se anche il sistema specchio, derivante dal sistema motorio, abbia potenzialità plastiche (Rollo & Fogassi, 2018). Nei prossimi capitoli sarà, infatti, trattata la riabilitazione basata sul sistema motorio, la riabilitazione basata sul sistema specchio, e infine, il nuovo possibile impiego della Realtà Virtuale, per cui è necessario analizzare più nel dettaglio, in primis il sistema motorio e in secondo luogo il sistema specchio.

2.1 Introduzione al sistema motorio

Il sistema motorio è la parte del sistema nervoso che sovrintende l'organizzazione, il controllo e l'esecuzione del movimento; in particolare, permette l'esplorazione e l'interazione col mondo esterno per mezzo di risposte comportamentali. Come si dimostrerà successivamente, il sistema motorio è fortemente integrato con il sistema somatosensoriale. I comportamenti motori possono consistere in movimenti volontari, guidati da un ben preciso scopo, riflessi e aggiustamenti posturali; saranno qui presi in considerazione esclusivamente i primi. Il movimento è controllato a livello superiore dal tronco dell'encefalo e dalla corteccia cerebrale che attraverso le *proiezioni discendenti* permettono sia gli aggiustamenti posturali sia il controllo del movimento volontario. In particolare, la contrazione sinergica dei muscoli, che determina lo spostamento dei segmenti corporei intorno alle articolazioni, è controllata dai motoneuroni collocati all'interno del corno ventrale del midollo spinale, che portano a contrazione le fibre muscolari.

La corteccia è di fatto il livello più elevato nell'organizzazione gerarchica del sistema motorio, per cui il comando per il movimento volontario nasce qui, in aree specifiche, dette *aree motorie*.

Secondo la mappa dell'anatomico Brodmann (1904) le aree corrispondenti alla corteccia motoria sarebbero la 4 e la 6, poste in tutti i primati nel lobo frontale, di fronte al solco centrale, delimitate anteriormente dalla corteccia prefrontale e posteriormente dalla corteccia parietale anteriore, all'interno della quale si localizza la somatosensoriale primaria. L'area 4 si localizza più posteriormente, mentre l'area 6 più anteriormente; la prima corrispondente alla *motoria primaria* (M1) e la seconda alla *premotoria*, sebbene successivamente siano state riconosciute ulteriori suddivisioni a livello anatomico, portatrici di proprietà funzionali differenti. L'area motoria è, quindi, parte della *neocortex*, la quale normalmente presenta sei strati, mentre in questo caso differisce. Si tratta, infatti, di *corteccia agranulare*, mancante del IV strato, che solitamente riceve le afferenze talamiche, le quali qui vanno a terminare nel III strato profondo. Lo strato più sviluppato ed enfatizzato è il V, il quale si compone delle *cellule gigantopiramidali*, con corpi cellulari grandi e assoni con diametro esteso. In particolare, nella motoria primaria dell'uomo presentano imponenti dimensioni, per cui sono state nominate *cellule di Betz*, mentre nelle aree premotorie le cellule piramidali presentano dimensioni minori. Nella successiva parcellizzazione di Matelli et al. (1985) l'area 4 di Brodmann, ovvero la motoria primaria, corrisponde all'area F1 che però presenta una riduzione della sua estensione nella porzione più laterale, a vantaggio della vicina premotoria. M1/F1 è deputata al controllo delle sinergie innate o precostituite del movimento fine, con proiezioni perlopiù dirette alla lamina IX del midollo spinale, dove risiedono gli interneuroni. L'area 6 di Brodmann, invece, è stata suddivisa in ulteriori sei aree: le aree F3 e F6 costituiscono l'area premotoria mesiale, corrispondente all'*area supplementare motoria* (SMA) e all'*area pre-supplementare motoria* (pre-SMA), rispettivamente. Le aree F2 e F7 costituiscono invece la premotoria dorsale, a sua volta suddivisa in rostrale (PMdr) e caudale (PMdc), mentre le aree F5 e F4 costituiscono la premotoria ventrale, rispettivamente rostrale (PMvr) e caudale (PMvc). Da sottolineare che le varie aree componenti la corteccia premotoria possono essere raggruppate in base al criterio di connessione con la motoria primaria e con la corteccia prefrontale. In particolare, le aree più caudali, quindi F2, F3 e F4, intrattengono forti connessioni con M1 e deboli connessioni con la corteccia prefrontale denotando un forte ancoraggio agli aspetti più esecutivi del

movimento mentre le aree più rostrali, ovvero F5, F6, F7 intrattengono maggiori connessioni con la corteccia prefrontale e poche con M1, denotando un maggiore ancoraggio ad aspetti motori più astratti. Di fatto, queste ultime tre aree sono definite come “prefronto-dipendenti” in quanto le aree prefrontali fornirebbero loro informazioni motivazionali, mnestiche e contestuali, con un ruolo fondamentale nel controllo delle circostanze e del momento in cui l’attività delle aree premotorie possa effettivamente tradursi in azione. In particolare, poi, F2, F3, F4 e F5 sono state definite come “parieto-dipendenti” in quanto intrattengono numerose connessioni con la corteccia parietale posteriore, la quale fornisce gli aspetti sensoriali necessari per la realizzazione delle trasformazioni sensorimotorie per la costruzione della rappresentazione motoria dello spazio, per la descrizione pragmatica degli oggetti e per il riconoscimento e comprensione dell’azione altrui, come verrà successivamente spiegato (Brodmann, 1905; Matelli, 1985; Gallese et al., 1994; Luppino & Rizzolatti, 2000; Matelli & Luppino, 2000; Rizzolatti & Luppino, 2001; Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti & Craighero, 2004; Maravita, 2018; Battaglini et al., 2020).

Di maggiore interesse per l’elaborato in questione è il *controllo volontario del movimento*, grazie al quale l’individuo stabilisce interazioni con il mondo circostante e mette in atto qualsiasi tipologia di comportamento. È detto ‘volontario’ in quanto implica una decisione cosciente di esecuzione del movimento, diversamente da ciò che accade per i riflessi e per il controllo posturale. Il controllo volontario del movimento, come precedentemente affermato, parte dal comando dato dalla corteccia cerebrale e inviato al midollo spinale, dove sono presenti motoneuroni che controllano i muscoli interessati nel movimento scelto. Il movimento del tronco e degli arti, e di tutto ciò che si trova al di sotto del collo, è controllato dalle proiezioni cortico-spinali mentre la testa in generale, quindi la mimica facciale, i movimenti di apertura e chiusura della mandibola, i movimenti della lingua e della laringe sono controllate dalle proiezioni cortico-troncoencefaliche, poichè a livello del tronco dell’encefalo si trovano i nuclei dei nervi cranici che controllano queste tipologie di movimenti. Per quanto riguarda le proiezioni discendenti, quindi, si individuano tre tipologie: 1) *proiezioni corticospinali* che collegano la corteccia al midollo spinale, 2) *proiezioni cortico-troncoencefaliche*

che collegano la corteccia al tronco dell'encefalo e infine, 3) *proiezioni miste*, che originano in corteccia, mandano collaterali al tronco dell'encefalo e arrivano sino al midollo spinale. Attraverso l'iniezione di traccianti anatomici a livello cervicale e a livello tronco encefalico è possibile verificare che la parte più dorsale della corteccia, dalla frontale alla parietale, si collega soprattutto al midollo spinale determinando così il controllo di arti inferiori e superiori, mentre la parte più ventrale è connessa soprattutto al tronco dell'encefalo determinando il controllo di testa e bocca. La maggior parte delle connessioni discendenti originano da M1 e dalle premotorie caudali, mentre in misura minore provengono dalle premotorie rostrali. Dato fondamentale da considerare è che non tutte le proiezioni cortico-troncoencefaliche hanno come bersaglio i nuclei motori dei nervi cranici, ma anche altre strutture come il nucleo rosso, il collicolo superiore, la sostanza reticolare pontina e bulbare. Pertanto, il movimento può essere controllato sia per mezzo di vie dirette al midollo spinale sia per vie indirette, che passando per la sostanza reticolare, arrivano poi al midollo (Kandel et al., 2015; Maravita, 2018; Battaglini et al., 2020).

Il fascio corticospinale è una via discendente, monosinaptica, che origina a livello delle cellule piramidali del V strato di M1 e delle aree premotorie, compresa SMA, e da alcune aree parietali anteriori e posteriori. Circa l'85% delle fibre componenti il fascio decussa e forma i *fasci corticospinali laterali*, mentre il restante 15% dà origine a terminazioni bilaterali, formando il *fascio corticospinale ventrale*. Questi fasci possono terminare o sui motoneuroni o sugli interneuroni del midollo spinale, ambedue al servizio dell'output motorio. Le proiezioni agli interneuroni sono decisamente maggiori; di fatto solo il 15-20% delle fibre che originano in M1 terminano direttamente sui motoneuroni. Le percentuali riportate rispecchiano fondamentalmente il tipo di controllo motorio prevalente: le proiezioni dirette dalla corteccia ai motoneuroni sono coinvolte nei movimenti raffinati, come il controllo di due dita, mentre le proiezioni con connessioni agli interneuroni controllano sinergie motorie più complesse. In ogni caso, la destinazione finale è a livello del corno ventrale, dove sono contenuti i motoneuroni. Qui si ha una distribuzione in senso assio-prossimo-distale in cui i muscoli assiali sono rappresentati più medialmente, i prossimali centralmente, e infine, i distali lateralmente.

Le vie indirette, invece, comprendono il *fascio rubrospinale*, grazie a cui le fibre dalla corteccia motrice arrivano alla porzione magnocellulare del nucleo rosso, dove si trova un'organizzazione somatotopica, analoga ma meno dettagliata di quella presente in M1. Queste fibre decussano a livello del tronco dell'encefalo e arrivano poi agli interneuroni o ai motoneuroni del midollo spinale. La sua funzione è di controllo di movimenti piuttosto fini e dei muscoli più distali degli arti e si rivela fondamentale, in caso di lesione, in quanto può parzialmente sostituire la via diretta (Battaglini et al., 2020).

Così come le aree sensoriali, anche la corteccia motoria e il tronco dell'encefalo contengono rappresentazioni somatotopicamente organizzate, per cui parti diverse del corpo sono rappresentate in punti adiacenti delle zone motorie ad ogni livello di organizzazione gerarchica del sistema motorio. In particolare, il gruppo di Woolsey et al. (1952) attraverso esperimenti elettrofisiologici di stimolazione elettrica della corteccia motoria della scimmia ha compreso che questa contiene una mappa somatotopica rovesciata e controlaterale di tutti i movimenti corporei in senso medio-laterale, con piedi e gamba rappresentati medialmente, tronco e arti superiori più centralmente e infine, bocca e faccia più lateralmente. La rappresentazione in questione è stata denominata *simiusculus motorio*. Sempre con la stessa modalità, hanno trovato una simile rappresentazione di tutti i movimenti corporei anche a livello dell'area motoria supplementare (o area motoria secondaria), più piccola e orientata in senso anteroposteriore. Lo stesso tipo di studi sono stati fatti sull'uomo dal gruppo di Penfield (1952). In particolare, si è stimolata elettricamente, in vari punti, la corteccia cerebrale esposta a scopo precauzionale, per evitare l'asportazione di aree critiche per il linguaggio e per il controllo motorio, individuando così l'*homunculus motorio*, che consiste anch'esso in una rappresentazione completa del corpo a livello della corteccia motoria con una grande enfattizzazione di mano, faccia e bocca, corrispondi alle zone maggiormente innervate dal punto di vista motorio nell'uomo. Anche qui è stata dimostrata la presenza di una somatotopia motoria a livello della corteccia mesiale, nella supplementare motoria. Homunculus e simiusculus sono molto simili e la rappresentazione è deformata rispetto alle reali proporzioni corporee. Questi studi hanno infatti dimostrato che la mappa

somatotopica non rappresenta le parti del corpo proporzionalmente alla loro estensione, ma piuttosto in base al numero di fibre discendenti ad esse collegate, ovvero maggiormente innervate. Nel simiuscolo la zona di rappresentazione del piede è molto estesa rispetto all'uomo poiché di fatto, nella scimmia, il piede è prensile, mentre nell'uomo le rappresentazioni più estese sono quelle di mano e pollice; si tratta di una *magnificazione* delle zone con controllo motorio più raffinato. Gli studi di stimolazione elettrica sinora citati utilizzano metodiche grossolane con l'impiego di elettrodi superficiali, mentre, più recentemente l'introduzione dei *microelettrodi intracorticali* ha permesso di dimostrare con una più alta risoluzione e precisione l'organizzazione motoria presente. In particolare, sono state descritte ulteriori mappe a livello della premotoria, le cui rappresentazioni corporee sono però incomplete, per cui sono rappresentati solo alcune parti corporee. Ad esempio, dell'arto superiore sono presenti sei diverse rappresentazioni. Inoltre, sempre grazie all'introduzione di queste nuove tecniche, sono state proposte due ipotesi sulla somatotopia a livello di M1: 1) *mappa a simiuscolo* per la quale se, tramite stimolazione elettrica intracorticale, si esplora M1 in direzione caudo-rostrale, si trova una rappresentazione delle parti prossimali più anteriormente mentre le distali (mano, polso, piede) più posteriormente nel solco centrale, 2) *struttura a mosaico*, in cui lo stesso tipo di movimento può essere evocato stimolando punti differenti della corteccia all'interno di specifiche aree di rappresentazione (Woolsey et al., 1952; Penfield & Rasmussen, 1952; Kandel et al., 2015; Battaglini et al., 2020).

La stimolazione elettrica quindi rivela l'aspetto topografico, ma non la natura di come il movimento normalmente viene evocato in condizioni naturali, infatti il movimento evocato dalla stimolazione elettrica non assomiglia né come durata, né come modalità, a un vero movimento volontario. Il movimento è caratterizzato da una serie di parametri quali forza, direzione, accelerazione, durata, ampiezza e velocità. Quindi inizialmente i ricercatori si sono posti il quesito se era possibile dimostrare la codifica dei parametri del movimento da parte dei neuroni di M1. A tal proposito, un gruppo di ricercatori ha dimostrato che singoli neuroni di M1 codificano la forza del movimento: a seguito di programmi motori pianificati a monte di M1, i neuroni corticospinali si

occupano di tradurre il programma motorio in forza muscolare, reclutando, al crescere della forza richiesta, un maggior numero di motoneuroni spinali e conseguentemente di fibre muscolari ingaggiate (Evarts et al., 1968). Ciò è ulteriormente confermato da esperimenti di inattivazione (o lesione) della corteccia motoria della scimmia, a livello della regione della mano, i quali hanno prodotto come risultato goffaggine e difficoltà nel portare a termine compiti motori, come la prensione di un pezzo di cibo da un buco. Questa è una situazione simile a quella in cui si trovano alcuni pazienti post ictus con paralisi o paresi motoria, affetti da *paralisi flaccida*, in cui, a causa di lesione focalizzata nella regione della corteccia motoria primaria controlaterale, viene a mancare il controllo della forza e il movimento diventa debole e ipotonico (Evarts et al., 1968; Kandel et al., 2015; Battaglini et al., 2020). Studi analoghi sono stati fatti in merito alla codifica della direzione del movimento. Basandosi sui risultati di studi in cui la scimmia doveva eseguire movimenti del braccio in direzioni differenti, i ricercatori hanno proposto un modello fondato sull'idea che il singolo neurone non si attivi per una precisa direzione, ma piuttosto per un campo direzionale grossolano. La direzione precisa del movimento sarebbe data dalla somma pesata del contributo di una popolazione di neuroni, dove ogni singola cellula fornisce un contributo pesato al raggiungimento della direzione ottimale. Si otterrebbe così un *vettore di popolazione*, che servirebbe per produrre un movimento preciso in una determinata direzione (Georgopoulos et al., 1982; Kandel et al., 2015; Battaglini et al., 2020).

2.2 La nuova concezione del sistema motorio

Nelle ultime decadi, anche grazie alla scoperta del sistema specchio, che verrà successivamente descritto, si è assistito a una radicale innovazione nella concezione tradizionale del sistema motorio, non più visto come un mero esecutore di movimenti e azioni, ma come un vero e proprio sistema di rappresentazione e attribuzione dei significati alla propria e altrui condotta. Rizzolatti & Sinigaglia (2006) spiegano che, in passato, il cervello umano è sempre stato concepito e considerato come un insieme, un aggregato, di compartimenti stagni. Diverse tipologie di fenomeni venivano attribuiti a regioni corticali differenti: le aree motorie situate nella corteccia frontale agranulare, le aree sensoriali

(visive, uditive e somatosensoriali) localizzate nei lobi occipitale, temporale e parietale, e, infine, le aree associative che si occupano di integrare informazioni provenienti da diversi canali sensoriali, per poi inviarli alla corteccia motoria che si prende carico dell'organizzazione e dell'esecuzione del movimento, che dipende dall'intenzione o meno del soggetto di agire. In questa concezione, ogni singola funzione mentale dipende da aree specifiche nel cervello (Rizzolatti & Sinigaglia, 2006; Rollo & Fogassi, 2018) e il sistema motorio è ridotto a mero esecutore di movimenti, non avendo nulla a che fare con i processi cognitivi; in particolare, l'idea era che i processi di elaborazione sensoriale di altro livello precedessero quelli motori. Quanto considerato trova riscontro nelle rappresentazioni somatotopiche del simiusculus di Woolsey et al. (1952) e dell'homunculus di Penfield & Rasmussen (1952), precedentemente discusse, che confermerebbero l'idea che il sistema motorio è privo di capacità di elaborazione percettiva e cognitiva.

Inizialmente, la corteccia motoria era pensata, semplicisticamente, come l'insieme di due sole aree: M1, la corteccia motoria primaria e SMA, l'area motoria supplementare.

La visione della corteccia motoria è radicalmente mutata negli ultimi trent'anni proprio grazie a studi anatomici e funzionali che hanno permesso la comprensione della sua complessità e varietà. Innanzitutto si è dimostrato che ogni area motoria contiene una parziale somatotopia dei movimenti. Infatti l'area F2 (PMdr), nella regione dorsale, rappresenta sommariamente gambe e braccia, l'area F3 (SMA), nella regione mesiale, contiene una rappresentazione completa dei movimenti del corpo. L'area F4 (PMvr) rappresenta braccia, collo e faccia mentre F5 mano e bocca (PMvc); entrambe si collocano nella corteccia premotoria ventrale. L'area F6 (pre-SMA), sempre nella regione mesiale, rappresenta movimenti lenti e complessi della braccia. L'area F7 (PMdc), infine, è scarsamente eccitabile; una parte di essa corrisponde ai campi supplementari degli occhi (Schlag & Schlag-Rey, 1987). Inoltre, si è osservato che le aree appena descritte intrattengono connessioni sia all'interno della corteccia stessa, in zone motorie (connessioni intrinseche) e non (connessioni estrinseche), sia con i centri sottocorticali che con il midollo spinale (connessioni discendenti). F2, F3 e F4 sono di fatto le aree più eccitabili e presentano il maggior numero di proiezioni al midollo e al tronco

dell'encefalo, oltre a connessioni dirette con F1/M1, pertanto possono evocare movimenti sia attraverso proiezioni dirette sia attraverso proiezioni indirette. Invece F5, F6, F7 sono scarsamente eccitabili e presentano connessioni soprattutto con la corteccia prefrontale. Inoltre, è stato messo in evidenza come le aree motorie e parietali intrattengano forti scambi reciproci.

L'aspetto più rilevante del controllo motorio è di fatto la determinazione di obiettivi e la costruzione di programmi motori adatti al loro raggiungimento. L'azione è sempre definita dal suo scopo finale, corrispondente all'intenzione dell'individuo che la esegue, per cui il sistema motorio deve organizzare una serie di atti motori concatenati fluidamente e codificarli, ancor prima che siano tradotti in esecuzione. Per mezzo di traccianti anatomici sono stati riconosciuti i cosiddetti *circuiti parieto-frontali* che si occupano appunto delle *trasformazioni sensorimotorie* poichè gli atti motori (raggiungimento, afferramento, oculomozione, locomozione) sono sempre relazionati agli input provenienti dall'ambiente esterno. In particolare, sono stati descritti nel dettaglio i circuiti VIP-F4 dotato di neuroni bimodali e trimodali che codificano lo spazio peripersonale, AIP-F5p che si occupa delle trasformazioni visuomotorie necessarie per l'afferramento, ovvero la trasformazione delle caratteristiche visive fisiche dell'oggetto in un'adeguata prensione, LIP-FEF coinvolto nelle trasformazioni visuomotorie degli stimoli visivi spazialmente organizzati e codificati in coordinate retinocentriche nel movimento saccadico verso la porzione di spazio in cui lo stimolo è apparso, PE-F2c fondamentale per il controllo del movimento della mano e del braccio durante l'esecuzione di movimenti finalizzati, V6A/MIP-F2vr di vitale importanza per il controllo online degli atti di raggiungimento-afferramento basato sulle informazioni visive e somatosensoriali e infine, il circuito PFG-F5c, che si ritiene responsabile della costruzione delle caratteristiche visuomotorie dei neuroni specchio utilizzando l'informazione visiva sul movimento biologico proveniente dalla corteccia inferotemporale (Matelli et al., 1985; Rizzolatti et al, 1988; Matelli et al. 1991; Petrides & Pandya, 1997; Battaglini et al., 2020; Rizzolatti & Sinigaglia, 2006; Rizzolatti & Voza, 2007).

Il movimento volontario non è determinato esclusivamente dalle cortecce agranulari motorie e dalle parietali, ma un ruolo fondamentale è svolto anche dalla *corteccia prefrontale*. Prima ancora che

gli atti motori siano organizzati, è necessaria la pianificazione dell'azione, selezionata sulla base del contesto e dalle intenzioni dell'agente. La corteccia prefrontale, posta anteriormente rispetto alla corteccia motoria, intrattiene connessioni sia con la corteccia parietale sia con quella agranulare motoria e, in base alle informazioni ricevute dalle aree temporo-parietali, seleziona i circuiti parieto-premotori da innescare in relazione al contesto e inibisce l'azione laddove l'agente sia scarsamente motivato, emergano pericoli o il contesto disincentivi l'iniziativa (Kandel, 2015; Battaglini et al., 2020).

Azione e percezione si influenzano in modo reciproco e continuativo, grazie alle connessioni reciproche tra le varie aree cerebrali. Anche l'esecuzione di compiti molto semplici, come quello di sollevare un bicchiere d'acqua, richiedono la disponibilità di informazioni visive e propriocettive in modo tale che al braccio siano inviati comandi motori appropriati. L'azione integrativa del sistema nervoso, o meglio, la decisione di eseguire un particolare movimento, in un certo modo, piuttosto che un altro, dipende proprio dall'interazione tra sistemi motori e sensoriali. Pertanto, le funzioni cerebrali non sono attribuibili a una singola area ma vanno conferite a circuiti composti da più aree, ognuna delle quali svolge uno specifico ruolo per la funzione deputata al circuito stesso (Kandel et al., 2015; Rollo & Fogassi, 2018).

Dal punto vista filogenetico, le aree primarie sarebbero evoluzioni successive nate per il raffinamento motorio e sensoriale, mentre sarebbero quelle più posteriori le aree originarie a livello evolutivo. Per l'animale è importante, al fine della sopravvivenza, essere dotato di sistemi che gli permettano di interagire con l'ambiente sulla base delle sollecitazioni sensoriali provenienti dallo stesso. La funzione motoria è, quindi, essenziale per i mammiferi, in particolare per i primati. Aree quali la somatosensoriale primaria e la motoria primaria introducono un raffinamento nella percezione degli stimoli tattili e propriocettivi e della motricità, per cui nei felini o nelle proscimmie l'uso dell'arto anteriore è relativamente grossolano, mentre nel primate più evoluto, l'uso dell'arto è più fine. Si tratta di un adattamento all'ambiente evolutosi filogeneticamente e non necessariamente correlato alla pura sopravvivenza. Tutti questi risultati hanno permesso di constatare che il sistema motorio non ha una

funzione meramente esecutiva, ma soprattutto di superare la dicotomia che vedeva una netta separazione tra sistemi sensoriali e sistema motorio. La connessione delle rappresentazioni motorie e sensoriali è, infatti, bidirezionale, e pertanto azione e percezione costituiscono un binomio intrinsecamente legato a livello di elaborazione neuronale. Come vedremo, ciò suggerisce che la corteccia motoria sia coinvolta nei processi di percezione, di imitazione, nel riconoscimento degli atti e delle intenzioni altrui, nella comunicazione e nel linguaggio, che precedentemente erano invece attribuiti a sistemi cerebrali diversi. Senza il sistema motorio, l'uomo non sarebbe in grado di comprendere le azioni altrui, le intenzioni e gli scopi sottostanti, né sarebbe in grado di imitare.

2.3 Il sistema specchio nei primati

“I neuroni specchio saranno per la psicologia quello che il DNA è stato per la biologia: forniranno un quadro unificante e aiuteranno a spiegare una serie di capacità mentali che finora sono rimaste misteriose e inaccessibili agli esperimenti”.

Vilayanur S. Ramachandran

La scoperta del sistema dei neuroni specchio (Mirror Neuron System, NMS) è stata rivoluzionaria per tutto il mondo delle neuroscienze, della psicologia, delle scienze cognitive, della medicina, della pedagogia e, in parte, ha contribuito a cambiare le prospettive di studio sull'uomo e sulla sua mente. Il gruppo di ricerca di neurofisiologia dell'Università di Parma, guidato da Giacomo Rizzolatti ha condotto, dagli anni '80 in poi, numerose ricerche sull'area premotoria ventrale (PMv) del cervello di primati non umani, in particolare sulla scimmia macaco. Il fine iniziale di queste ricerche era quello di comprendere come i neuroni dell'area F5 rispondessero alla presentazione, prensione e manipolazione di oggetti specifici. Emerse che tali neuroni rispondevano all'esecuzione di atti motori finalizzati verso determinati oggetti, ma non per altri (Ferrari & Rizzolatti, 2014). La scoperta vera e propria dei neuroni specchio avvenne per caso. Infatti, delle scimmie del genere macaco erano state allenate a prendere oggetti di varia natura. Durante un esperimento, un ricercatore afferrò uno degli oggetti in questione e, sorprendentemente, si notò nella scimmia una forte scarica

proprio a livello dei neuroni dell'area F5, gli stessi che si attivavano quando l'animale eseguiva lo stesso atto finalizzato di afferramento. Complessivamente questi primi studi hanno dimostrato che nell'area premotoria ventrale dei primati, in particolare nell'area F5, si trovano i cosiddetti "neuroni specchio", neuroni visuomotori che si attivano nel momento in cui la scimmia esegue un atto motorio finalizzato verso un oggetto, ma anche nel momento in cui osserva un altro agente, sia esso lo sperimentatore o un conspecifico, che esegue lo stesso atto motorio (o atti motori simili) (Di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996; Rizzolatti & Craighero, 2004).

I neuroni mirror inizialmente individuati in F5c mostrano risposte sia eccitatorie sia inibitorie. Alcuni neuroni presentano attività di base quasi assente o nulla e si attivano allo svolgimento dell'azione di afferramento in prima persona della scimmia e allo svolgimento dello stesso atto svolto dallo sperimentatore; in questo caso, la scimmia o lo sperimentatore afferravano un pezzo di cibo fornito su un piattino. Altri neuroni presentano attività di base elevata e rispondono con un'inibizione all'atto di afferramento da parte della scimmia e dello sperimentatore. Il significato dei neuroni mirror eccitatori e inibitori si riferisce allo stesso principio di base, in quanto entrambi rispondono all'azione eseguita e osservata, ma lo studio dei neuroni mirror eccitatori è generalmente più semplice e si ritiene che siano più numerosi. Nel caso dei neuroni mirror inibitori, probabilmente esiste un effetto inibitorio esercitato dai neuroni mirror eccitatori. Si è inoltre verificato che quando lo sperimentatore rilascia il cibo sul piattino, non si osserva una risposta da parte del neurone mirror, nonostante l'azione sia praticamente identica. Tuttavia, la differenza fondamentale risiede nello scopo dell'azione: nel primo caso, l'obiettivo è quello di rilasciare il cibo, mentre nell'altro caso l'azione è finalizzata alla presa del cibo. È solo quando è codificato l'atto di prensione che il neurone mostra una risposta (Di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996).

Nel contesto descritto, lo stimolo visivo proviene dall'azione eseguita sull'oggetto e non dalla visione di un oggetto potenzialmente prendibile. I neuroni mirror sono a tutti gli effetti neuroni visuomotori, che si differenziano dai neuroni canonici e dai neuroni puramente motori, presenti anch'essi in corteccia motoria e premotoria. Confrontando la loro risposta durante una presa di

precisione, si nota che il neurone motorio puro risponde solo all'azione stessa e non alla presentazione visiva dell'oggetto. Il neurone canonico, invece, risponde sia alla presentazione dell'oggetto sia all'azione biologica. Il neurone mirror, invece, risponde non alla visione dell'oggetto, ma all'esecuzione dell'azione motoria in prima persona o alla visione dell'azione eseguita da altri sull'oggetto. Una potenziale critica riguarda la possibile risposta del neurone mirror a una sola delle componenti dell'atto motorio osservato dalla scimmia: la mano dello sperimentatore e l'oggetto. Diversi studi hanno confermato che il neurone mirror non risponde né alla presentazione del solo oggetto, né alla pantomima dell'atto motorio senza oggetto, per cui non sono le componenti separate a spiegare l'attivazione del neurone, ma piuttosto l'interazione tra la mano dello sperimentatore e l'oggetto. È necessario sottolineare un'altra possibile critica al fatto che la risposta del neurone mirror sia effettivamente visiva: quando la scimmia osserva l'atto svolto dallo sperimentatore, potrebbero verificarsi movimenti involontari che influenzano la risposta del neurone. Tuttavia, per escludere questa possibilità è possibile condurre registrazioni elettromiografiche dei muscoli coinvolti. Se l'elettromiografia dei muscoli rileva l'assenza di risposta o di scariche spurie correlate all'attività muscolare durante l'osservazione degli atti motori, ciò suggerisce che la risposta del neurone non sia attribuibile a movimenti fisici non rilevati. Ciò è stato in effetti dimostrato (Gallese et al. 1996). Un'ulteriore prova che l'interpretazione motoria non è plausibile è data dall'osservazione che la scarica del neurone mirror è presente solo durante l'osservazione e l'esecuzione dell'atto motorio, ma non quando il cibo viene offerto all'animale. Se la risposta fosse dovuta a una preparazione motoria, si dovrebbe avere una forte attivazione anche durante questa fase (Gallese et al. 1996).

Un'altra potenziale critica, in un certo senso opposta alle precedenti riguarda invece la risposta motoria, nel senso che si potrebbe sostenere che essa sia, almeno in parte, una risposta dovuta al feedback visivo che la scimmia ha della propria mano mentre sta afferrando. Ciò è stato verificato facendo eseguire alla scimmia un afferramento al buio, che ha dimostrato la permanenza della risposta motoria del neurone. Questo suggerisce che il neurone risponda all'azione motoria effettiva,

indipendentemente dalla visione della mano della scimmia (Di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996).

Un'obiezione sollevata dai neurofisiologi esperti del sistema visivo riguardava ciò che i neuroni specchio riconoscono, sostenendo che non si tratti della codifica di un'aspetto astratto come lo scopo di un'azione motoria, ma piuttosto di aspetti visivi pittorici relativi a uno stimolo biologicamente rilevante. In effetti, esistono neuroni nel lobo temporale inferiore la cui attività potrebbe essere interpretata in questo senso. Tuttavia, uno studio mette in dubbio questa possibile obiezione. In questo esperimento sono state condotte due condizioni sperimentali: nella prima, una scimmia osservava un'azione motoria eseguita da uno sperimentatore, come l'atto di afferrare un oggetto (visione completa). Nella seconda condizione, l'azione motoria da osservare era identica, ma la sua parte finale non era visibile alla scimmia poiché veniva oscurata da uno schermo (atto nascosto). Nella condizione di visione completa dell'atto, il neurone rispondeva quando lo sperimentatore flette la mano per afferrare l'oggetto. Nella condizione oscurata, nonostante l'ostacolo dello schermo, oltre la metà dei neuroni specchio registrati continuava a rispondere. Una terza e una quarta condizione replicavano rispettivamente le precedenti, ma in assenza dell'oggetto (pantomima); in entrambi i casi la risposta del neurone era praticamente assente. Ciò significa che i neuroni specchio possono integrare la conoscenza dell'oggetto e la memoria della sua presenza con la ricostruzione della parte mancante dell'azione motoria, probabilmente estraendola dalla rappresentazione interna di quell'azione, suggerendo così che i neuroni mirror siano in grado di facilitare la comprensione dello scopo di un'azione motoria, anche quando questa non è completamente visibile e il suo scopo finale può essere solo dedotto (Umiltà et al., 2001).

Una sottocategoria di neuroni mirror presenti nella corteccia premotoria del macaco si attivano sia quando l'animale vede eseguire un'azione, sia quando ne ascolta il rumore, come la rottura di una nocciolina o lo strappamento di un foglio di carta. Non solo, essi mostrano risposta anche alla sola stimolazione acustica, cioè quando l'animale sente il solo rumore o suono della stessa azione, senza poterla osservare direttamente. Ciò significa che le azioni legate a determinati oggetti possono essere

riconosciute semplicemente dal suono, mentre il rumore bianco o richiami di animali, utilizzati come controlli, che non sono legati all'azione, non elicitano alcuna risposta neuronale.

Tale attivazione si verifica nel caso del suono derivato dalla rottura di una nocciolina, dallo strappo e accartocciamento della carta, dalla manipolazione di cibi secchi e da un bastone che cade a terra (Kohler et al., 2002).

Recentemente, si è osservato che, addestrando la scimmia all'afferramento di oggetti per mezzo di strumenti (come una pinza inversa), i neuroni dell'area F5 si attivano come se l'afferramento stesse avvenendo con la mano. Si tratta di un'evidenza di fondamentale importanza in quanto la pinza inversa richiede una prensione, un movimento della mano, opposto rispetto ad un normale afferramento. Inoltre, nei neuroni specchio, dopo l'allenamento con la pinza, si è osservata un'analogia attivazione, a dimostrazione del fatto che non importa le modalità con cui si esegue un'azione, ma piuttosto lo scopo dell'azione stessa (Umiltà et al., 2008). Pertanto, tenendo conto di quanto detto sinora, non solo la visione diretta dell'azione finalizzata verso un oggetto, ma anche il suono o la sola rappresentazione mentale dell'azione sono in grado di attivare i neuroni specchio. I neuroni mirror sono in grado di codificare le azioni indipendentemente dal fatto che queste siano viste interamente o parzialmente, eseguite, sentite o rappresentate a livello mentale. Inoltre, codificano lo scopo e non gli aspetti visivi dello stimolo.

I neuroni specchio sono classificati in base all'atto motorio che determina la risposta neuronale, mettendo in evidenza la presenza di diversi tipi di atti motori, che corrispondono a quelli osservati nei neuroni motori puri e che fanno parte del repertorio motorio della scimmia, tra cui l'afferramento, la manipolazione, il mantenimento dell'oggetto in mano, il piazzamento dell'oggetto, l'interazione bimanuale intorno a un oggetto e gli atti eseguiti con la bocca; quest'ultimi non sono rappresentati nei neuroni specchio nell'area premotoria F5, ma potrebbero essere rappresentati in altre regioni. Alcuni neuroni rispondono a un singolo atto motorio osservato, mentre altri neuroni rispondono a più di un atto motorio osservato, con comunanza di scopi associati. Ad esempio, alcuni neuroni specchio possono rispondere sia all'afferramento che alla manipolazione, all'afferramento e

al mantenimento dell'oggetto, all'afferramento e all'interazione bimanuale, o addirittura a tre atti motori. Categorizzando gli atti motori osservati che provocano l'attivazione dei neuroni specchio, si riproduce esattamente il repertorio motorio dell'animale.

Una delle caratteristiche più significative dei neuroni specchio è la loro capacità di comparare la risposta visiva con la risposta motoria. Attraverso l'analisi della congruenza tra queste due risposte, è emerso che i neuroni specchio possono essere suddivisi in due categorie principali. La prima categoria comprende circa il 30% di neuroni, in cui l'azione motoria eseguita e quella osservata che evocano la risposta neuronale sono strettamente congruenti, sia nel loro scopo che nel modo specifico in cui viene raggiunto. Per esempio, questi neuroni possono rispondere quando una scimmia osserva un'altra eseguire una presa di precisione e quando la scimmia stessa esegue una presa simile. Nel restante 60% dei neuroni mirror si è riscontrata una congruenza di ordine più generale, in cui le azioni motorie eseguite e osservate che inducono una scarica neuronale corrispondono in termini di scopo, all'atto di afferramento ad esempio, anche se una delle due risposte può essere più specifica dell'altra. Un neurone specchio può quindi rispondere all'osservazione di una presa, indipendentemente dal tipo specifico di presa utilizzata, ma non risponde quando la scimmia esegue una presa di forza invece di una di precisione. I neuroni della prima categoria sono definiti "strettamente congruenti", mentre quelli della seconda categoria sono chiamati "congruenti in senso lato". La seconda categoria di neuroni specchio è particolarmente interessante perché sembra rispondere allo scopo generale dell'azione motoria, indipendentemente dai diversi modi in cui tale scopo può essere raggiunto. Ciò potrebbe consentire una categorizzazione più astratta delle azioni. In generale, tuttavia, la congruenza tra la risposta visiva e la risposta motoria è di grande importanza poiché suggerisce che lo stesso neurone sia in grado di confrontare ciò che la scimmia fa con ciò che la scimmia vede fare (Gallese et al., 1996; Rizzolatti & Craighero, 2004; Fogassi, 2008).

Durante l'osservazione delle azioni svolte da altri conspecifici nell'ambiente, la scimmia è in grado di comprendere rapidamente ciò che l'altro sta facendo, e contemporaneamente è in grado di cogliere dettagli specifici inerenti all'azione. È stato indagato se i neuroni specchio, oltre a rispondere

agli obiettivi dei diversi atti motori, si differenzino anche per altri aspetti, come la direzione del movimento e la mano utilizzata. Solitamente, gli atti motori vengono presentati di fronte alla scimmia, ma è possibile variare la direzione di svolgimento dell'azione, presentando un afferramento da destra a sinistra o da sinistra a destra; inoltre è possibile variare la posizione di chi svolge l'azione, ponendolo al centro, a destra, o sinistra. Si è osservato che la risposta dell'atto eseguito da destra a sinistra è molto forte, mentre quella dell'atto eseguito da sinistra a destra è bassa. Questa differenza di risposta si mantiene quando l'atto viene eseguito nei tre emicampi. La risposta visiva all'atto da destra a sinistra è consistente, ma inferiore quando viene eseguito nell'emicampo sinistro o al centro. Questi risultati suggeriscono che la direzione del movimento influenzi la risposta dei neuroni specchio, per cui esiste una preferenza per una determinata direzione; in questo caso da destra a sinistra e vi è anche una preferenza per la posizione spaziale nell'emicampo destro. Lo studio sulla preferenza direzionale ha rilevato quindi che una percentuale abbastanza elevata di neuroni specchio manifesta una preferenza direzionale. Oltre a ciò, è stato indagata la scarica del neurone allo svolgimento di atti svolti con la mano destra o con la mano sinistra, presentate centralmente o negli emicampi laterali; fondamentale è sottolineare che nella scimmia, a differenza dell'uomo, non si verifica la presenza di una mano dominante. La risposta dei neuroni specchio è diversa per la mano sinistra e destra, con una netta preferenza per la mano sinistra e una risposta quasi nulla per la mano destra, indipendentemente dall'emicampo in cui viene presentata l'azione. Tuttavia, se consideriamo la risposta motoria, i neuroni rispondono maggiormente quando la scimmia afferra con la mano destra rispetto a quando afferra con la mano sinistra, il che è completamente contrario a quanto osservato nella risposta visiva, dove la mano sinistra è preferita. Una possibile spiegazione di questi ultimi risultati potrebbe essere basata su studi condotti su bambini, in cui si è osservato che i bambini più piccoli tendono a imitare le azioni degli adulti dallo stesso lato, ad esempio, se l'adulto si tocca l'orecchio destro, il bambino replica specularmente toccando l'orecchio sinistro. Questa tendenza all'imitazione speculare tende a scomparire negli adulti, dove invece avviene un'imitazione anatomica. Si ipotizza quindi l'esistenza di un substrato neurale in cui, quando la scimmia utilizza la

mano destra, corrisponde alla mano sinistra dello sperimentatore, il che potrebbe spiegare la risposta peculiare di questi neuroni. Tuttavia, è importante notare che l'imitazione non è presente nelle scimmie, quindi non possiamo attribuire loro questa tendenza automatica. Ci sono quindi variabili che modulano l'attività di questi neuroni, che possono differenziarsi non solo per lo scopo dell'azione, ma anche per altri dettagli. In condizioni naturalistiche, quando due individui interagiscono, le azioni di uno influenzano la risposta reciproca dell'altro.

Altri studi si sono concentrati su ulteriori aspetti riguardanti l'atto motorio osservato. Lo studio di Caggiano et al. (2009) si è focalizzato sulla codifica dello spazio, distinguendo tra spazio peripersonale (raggio d'azione del braccio) e spazio extrapersonale (oltre il raggio d'azione del braccio) e indagando se i neuroni motori mostrano una risposta diversa in base alla posizione nello spazio in cui viene eseguito l'atto. Nello studio, le scimmie sono state addestrate a non eseguire alcuna azione, ma osservavano lo sperimentatore che prendeva del cibo in diverse posizioni dello spazio. Sono stati registrati i neuroni motori e la loro attività è stata analizzata in due condizioni: 1) quando lo sperimentatore prendeva il cibo nello spazio peripersonale della scimmia e 2) quando lo prendeva nello spazio extrapersonale. È stata valutata anche l'attività neuronale durante l'afferramento eseguito dalla scimmia stessa. I risultati hanno mostrato che alcuni neuroni motori si attivavano solo quando l'azione veniva eseguita nello spazio extrapersonale, mentre altri si attivavano solo nello spazio peripersonale. Alcuni neuroni si attivavano sia nello spazio peripersonale che in quello extrapersonale. Complessivamente, il 50% dei neuroni motori studiati era influenzato dalla posizione spaziale in cui veniva eseguito l'atto motorio di fronte alle scimmie, a distanza o in prossimità. Per i neuroni con una modulazione preferenziale per lo spazio extrapersonale, è stato osservato un andamento quasi monotono dell'attività neuronale, con una maggiore attività nelle posizioni più distanti che diminuiva man mano che ci si avvicinava alla barriera tra peripersonale ed extrapersonale. Al contrario, per i neuroni con una modulazione preferenziale per lo spazio peripersonale, si è osservata una modulazione diversa con bassa attività per lo spazio più vicino alla barriera, che aumentava progressivamente man mano che ci si avvicinava alla scimmia. Questi risultati indicano

che una percentuale significativa dei neuroni motori è influenzata dalla posizione spaziale in cui viene eseguito l'atto motorio. Ciò suggerisce che la codifica dello spazio è una caratteristica importante nel sistema di neuroni specchio, consentendo una comprensione dettagliata delle azioni eseguite da altri individui in diversi contesti spaziali. Inoltre, gli esperimenti hanno esaminato se la modulazione delle risposte dei neuroni mirror avviene in base a una distanza assoluta in termini cartesiani o in base a un formato operativo, legato alla possibilità di agire dell'animale. Per fare questo è stata introdotta una barriera trasparente che potenzialmente impediva alla scimmia di agire nello spazio peripersonale. L'obiettivo era capire se la modulazione delle risposte dei neuroni mirror sarebbe cambiata in questa condizione. Se la codifica fosse stata di tipo metrico/cartesiano, la modulazione dei neuroni non sarebbe cambiata con l'introduzione della barriera. Invece, se la codifica fosse stata di tipo operativo, lo spazio peripersonale sarebbe diventato extrapersonale a causa della presenza della barriera, impedendo all'animale di agire in quel determinato spazio. I risultati hanno mostrato che i neuroni che preferivano lo spazio extrapersonale rispondevano quando lo sperimentatore agiva in tale spazio, ma non rispondevano nello spazio peripersonale nelle condizioni normali. Tuttavia, quando è stata introdotta la barriera, i neuroni hanno iniziato a rispondere anche nello spazio peripersonale. Allo stesso modo, i neuroni che preferivano lo spazio peripersonale non hanno più mostrato risposte nello spazio originariamente peripersonale quando è stata interposta la barriera, poiché quel territorio era diventato extrapersonale. Da questi risultati si può dedurre che il formato delle risposte dei neuroni mirror è di tipo operativo, dipendente dalla possibilità di azione dell'animale. L'introduzione della barriera ha ridotto lo spazio peripersonale disponibile alla scimmia, influenzando la modulazione delle risposte neuronali. Questi studi forniscono indicazioni sulla codifica dello spazio in formato operativo, rendendo evidente che l'animale ha consapevolezza degli spazi in cui è possibile agire, un aspetto che può essere rilevante anche nell'uomo. Sempre Caggiano et al. (2011), in uno studio preliminare, hanno mostrato video di atti eseguiti da una scimmia da una prospettiva frontale, da una prospettiva laterale e da una prospettiva soggettiva, in cui venivano mostrate solo le mani della scimmia come se fosse la scimmia stessa a svolgere l'azione. Il 26% dei

neuroni testati era "invariante", cioè presentava lo stesso pattern di scarica indipendentemente dalla prospettiva utilizzata. Il restante 74% dei neuroni era sensibile alla variabilità della prospettiva, mostrando una diversa risposta in base al tipo di prospettiva utilizzata. Di tutti i neuroni testati, il 30% erano selettivi per un solo punto di vista, tra questi la maggior parte preferiva la prospettiva soggettiva.

Un altro dato, particolarmente interessante, che può ampliare l'interpretazione del ruolo dei neuroni specchio è la scoperta, nella zona più laterale dell'area F5, di due classi di neuroni specchio che rispondono alle azioni compiute con la bocca, cioè i neuroni specchio ingestivi e comunicativi. I *neuroni specchio ingestivi*, circa l'80%, si attivano alla visione ed esecuzione di funzioni esclusivamente ingestive come succhiare o afferrare il cibo con la bocca. I *neuroni specchio comunicativi*, il rimanente 20%, si attivano quando si osservano o eseguono gesti comunicativi orofacciali, in genere di tipo affiliativo. Quest'ultimi però scaricano durante l'esecuzione di atti ingestivi, chiaro segnale che si tratta di un sistema corticale in evoluzione nel quale le funzioni comunicative sono ancora ancorate a quelle ingestive (Rizzolatti & Craighero, 2004).

Considerate le caratteristiche e le peculiarità dei neuroni specchio, è necessario comprendere quale sia il circuito neuro-anatomico all'interno del quale si inseriscono. I neuroni mirror, come precedentemente accennato sono stati individuati nella corteccia premotoria ventrale (PMv), in particolare nell'area F5, situata caudalmente rispetto al braccio inferiore del solco arcuato. Essi rispondono agli atti motori finalizzati di mani e bocca, osservati o eseguiti. Più precisamente, i movimenti della mano sono rappresentati a livello dorsale mentre i movimenti della bocca sono rappresentati ventralmente. Negli anni successivi alla loro scoperta nell'area F5, è stato dimostrato che i neuroni mirror, o neuroni con proprietà simili, sono presenti anche in altre aree. Studi hanno mostrato, infatti, che anche il lobulo parietale inferiore (LPI), in particolar modo l'area 7b o PF di Von Economo, presenta neuroni che rispondono a specifiche azioni o movimenti intenzionali di prensione o manipolazione, quindi hanno proprietà motorie, oltre a quelle visive e somatosensoriali. In aggiunta, quest'area ha forti connessioni con F5 e, in generale, con la corteccia premotoria ventrale (PMv). Alla luce di ciò, si suggerisce che il lobulo parietale inferiore possa svolgere un ruolo cruciale

nella creazione del sistema specchio. Infatti, è stato dimostrato che una zona della porzione rostrale del lobulo parietale inferiore (PFG) contiene neuroni specchio (Fogassi et al. 2005). Questi neuroni specchio del lobulo parietale inferiore rispondono all'osservazione di vari tipi di atti motori eseguiti dalla mano e, in misura minore, dalla bocca (Rozzi et al. 2008). Gli atti osservati che vengono codificati dai neuroni specchio qui presenti sono simili a quelli che attivano i neuroni specchio nell'area premotoria F5, con alcune differenze percentuali, soprattutto per quanto riguarda i neuroni che codificano atti eseguiti con entrambe le mani, che sono più comuni nel lobulo parietale inferiore. È interessante notare che alcuni dei neuroni di questa categoria si attivano solo quando le due mani appartengono a due individui diversi. Anche se questo tipo di neuroni è presente solo in percentuali ridotte, suggerisce un possibile ruolo nelle interazioni sociali triadiche. Una parte considerevole dei neuroni specchio nel lobulo parietale inferiore mostra una chiara congruenza tra la risposta visiva e quella motoria, simile a quanto osservato nell'area premotoria F5. Al momento, è difficile stabilire ontogeneticamente dove venga il confronto tra l'atto osservato e l'atto eseguito; ciò che si può affermare con certezza è che esiste un circuito temporo-parieto-prefrontale che consente l'integrazione delle descrizioni visive e motorie delle azioni (Jeannerod et al., 1994; Gallese et al., 1996; Rizzolatti & Craighero, 2004).

Un'altra regione fondamentale in cui si è verificata la presenza di neuroni specchio è l'area del solco temporale superiore (STPa), nella quale si attivano sia durante l'osservazione sia durante l'esecuzione di un atto motorio. Tuttavia, a differenza dei neuroni specchio, i neuroni nell'area STPa sembrano mancare di proprietà motorie; a livello visivo rispondono ad un ampio numero di azioni e movimenti, anche maggiore di F5, come il camminare, muovere le braccia o girare la testa. I primi effettuano una descrizione di quelli che sono i movimenti della mano, costituendo la sorgente percettivo-visiva, che nelle aree successive, di ordine superiore, in particolar modo in F5 vengono abbinati e integrati al vocabolario motorio. Si ipotizza che questi neuroni presenti nell'area STPa possano costituire la fonte dell'informazione visiva relativa ai movimenti osservati, che viene poi integrata con la rappresentazione motoria corrispondente in aree successive. L'area STPa non ha

connessioni anatomiche dirette con le aree premotorie, ma è connessa con la corteccia del lobulo parietale inferiore, che a sua volta è collegata alle aree premotorie (Jeannerod et al., 1994; Gallese et al., 1996; Rizzolatti e Craighero, 2004). In conclusione, è possibile affermare che, come dimostrato, la visione di atti motori finalizzati attivi l'area parietale, frontale e temporale. Queste aree costituiscono il circuito temporo-parieto-frontale, il quale garantisce l'integrazione di risposte visive e motorie. Il mirror neurons system (MNS) sarebbe quindi costituito principalmente da due regioni: in primo luogo, la corteccia premotoria ventrale (PMv), in cui particolare risalto ha l'area F5 e, in seconda istanza, la parte più rostrale del lobulo parietale inferiore (LPI). A queste due regioni si aggiunge, come precedentemente riportato, il solco temporale superiore (STS) con le quali LPI intrattiene stretti collegamenti (Rizzolatti & Craighero, 2004).

2.4 Il sistema specchio nell'uomo

Una volta scoperta la presenza del sistema specchio nella scimmia, i ricercatori si sono immediatamente chiesti se esistesse un circuito simile anche nell'uomo. Nella storia filogenetica si è osservata un'evoluzione del cervello, dai primati alla specie umana, che in parte ha conservato alcune funzioni scimmiesche, molte delle quali sono state affinate e migliorate. Di fatto, nell'uomo si ipotizza sia presente un sistema analogo, ma a differenza di quanto avvenuto per i primati, non è stato finora possibile registrare singole cellule neuronali tramite microelettrodi (che richiedono un impianto tramite operazione chirurgica), quindi, non si hanno evidenze dirette dell'esistenza del MNS nell'uomo. Tutte le conferme della loro presenza derivano da tecniche di misurazione indiretta, perlopiù da studi neurofisiologici o dall'applicazione di tecniche di neuroimmagine cerebrale. Una delle prime evidenze a riguardo deriva dall'applicazione della stimolazione magnetica transcranica (TMS) sulla corteccia motoria, durante l'osservazione dell'afferramento di oggetti tridimensionali da parte dello sperimentatore e durante la semplice presentazione di oggetti. Misurando i potenziali motori evocati (MEPs), si è notato un loro incremento durante l'osservazione di atti motori finalizzati alla prensione degli oggetti, esclusivamente nei muscoli attivati durante l'esecuzione del movimento

in seguito all'osservazione dello stesso. Inoltre, grazie alla tomografia ad emissione di positroni (PET), che misura la variazione di flusso sanguigno cerebrale, si è visto che durante la prensione di oggetti e durante l'osservazione della stessa, eseguita da altri, si ha un'attivazione del solco temporale superiore (STS), della parte posteriore del giro frontale inferiore (corrispondente all'area di Broca), del lobo temporale e infine, del giro centrale e precentrale. Pertanto, così come verificato nei primati, l'osservazione di atti motori finalizzati attivano aree parietali, frontali e temporali, confermando, anche nell'uomo, la presenza di un circuito temporo-parieto-frontale. Per di più, così come i neuroni del macaco rispondono nel momento in cui osserva altri svolgere atti motori, andando a recuperare in modo automatico quell'azione nel suo repertorio motorio, allo stesso modo nell'uomo sembra essere presente un sistema di abbinamento tra osservazione ed esecuzione. Il sistema motorio umano, quindi, non è più un semplice esecutore di azioni ma, è implicato nel riconoscimento e nell'attribuzione di scopi e significati delle stesse (Fadiga et al., 1995; Gallese et al. 1996; Rizzolatti et al., 1996).

Un dato particolarmente interessante è quello secondo cui, almeno in parte, il sistema specchio nell'uomo si attiverebbe, non solo alla visione di azioni finalizzate messe in atto da altre persone, ma anche da parte di primati o altri animali. Durante un esperimento, infatti, sono state mostrate, ad alcuni volontari, scene in cui uomini, scimmie o cani che masticavano o comunicavano oralmente. È emerso che la visione della stessa azione, ovvero masticare, per tutte e tre le specie, attiva nell'uomo il lobulo parietale inferiore (LPI), parte del giro frontale inferiore (IFG) e del giro precentrale, a dimostrazione del fatto che anche la comprensione delle azioni, messe in atto da individui di altre specie, attiva il sistema specchio. Il lobulo parietale inferiore umano riporta caratteristiche somatotopiche simili a quelle identificate nei primati: IFG rappresenterebbe, infatti, le azioni delle porzioni più distali di mano e bocca, mentre il giro precentrale rappresenterebbe i movimenti prossimali di braccio e collo (Buccino et al., 2001; Buccino et al., 2004; Rizzolatti & Craighero, 2004). Come mostrato precedentemente, diversi studi hanno dato prova di una notevole attivazione dell'area di Broca (aree 44 e 45 di Brodmann), localizzata nella parte posteriore del giro frontale

inferiore (IFG), durante l'osservazione di atti motori finalizzati. Molti autori hanno ipotizzato che l'area F5 nella scimmia potrebbe corrispondere, a livello anatomico, all'area di Broca nel cervello umano. La prima, nei primati, è deputata al controllo motorio di mano e bocca, e riceve output prevalentemente visivi e somatosensoriali. La seconda, nell'uomo, mostra prevalentemente un controllo della muscolatura deputata al linguaggio parlato (o meglio del discorso) e riceve perlopiù output uditivi. Secondo l'ipotesi evolutiva, il cervello umano avrebbe perso la rappresentazione delle dita della mano nell'area premotoria, precedentemente presente nei suoi antenati e ciò spiegherebbe la corrispondenza tra le due aree. Nonostante le differenze citate, si suppone ci sia un'analogia tra le due regioni in quanto si è visto che, tramite tomografia ad emissione di positroni (PET), sequenze motorie autodirette della mano attivano l'area di Broca nell'uomo, verificato dall'aumento del flusso sanguigno. Questo dimostrerebbe che in questa zona, nell'uomo, non è rappresentata solo la bocca, ma anche la mano. Un'ulteriore conferma deriva dalla compromissione del riconoscimento durante la pantomima in pazienti con afasia cerebrale, anche a livello frontale (Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996).

Inizialmente, gran parte della letteratura ipotizzò che l'attivazione dell'area di Broca, durante l'osservazione del comportamento altrui, fosse dovuta alla semplice verbalizzazione di quanto visto, quindi alla descrizione verbale dell'atto osservato. Un importante studio ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per registrare l'attivazione corticale umana durante l'osservazione di atti motori finalizzati all'oggetto, per mezzo di effettori differenti (piedi, mani e bocca). Inoltre, sono stati presentati una serie di stimoli statici, come condizione di controllo, e alla fine dell'esperimento, si è chiesto a ogni partecipante di descrivere quanto visto. Le registrazioni corticali hanno mostrato che, l'osservazione di atti motori finalizzati all'oggetto, compiute con diversi effettori, è in grado di attivare aree differenti della corteccia premotoria. In particolar modo, si avrebbe una rappresentazione somatotopica in direzione ventro-dorsale di bocca, mano e piede, corrispondente all'homunculus somatosensoriale della corteccia motoria. Questi risultati dimostrano, innanzitutto, che il sistema specchio non si limita alla rappresentazione della sola mano, ma si estende anche ad altri effettori

quali bocca e piedi. In secondo luogo, palesa pienamente la non veridicità dell'ipotesi della verbalizzazione, che se fosse stata vera, si sarebbe dovuta evidenziare un'attivazione dell'area di Broca durante l'osservazione di azioni motorie finalizzate dirette all'oggetto indipendentemente dall'effettore considerato, ma così non è stato. In ultima istanza, suggerisce che, nel momento in cui si osserva qualcuno svolgere un'azione, questa viene mappata sulle rappresentazioni già esistenti a livello del lobo frontale, e in particolar modo, quando le azioni sono oggetto-correlate vengono mappate sul lobo parietale (Buccino et al., 2001).

Come dimostrato, quindi, il Mirror Neurons System (NMS) è presente sia nei primati, sia nell'uomo. Costituisce, in entrambi i casi, un fondamentale circuito neuronale che permette agli individui di comprendere il comportamento altrui, di agire di conseguenza, e non solo.

2.5 La plasticità del sistema specchio

“Il cervello: se lo coltivi funziona. Se lo lasci andare e lo metti in pensione si indebolisce. La sua plasticità è formidabile. Per questo bisogna continuare a pensare.”

Rita Levi Montalcini

Lo sviluppo cerebrale è fortemente dipendente dai geni che determinano la formazione delle strutture del sistema nervoso e la migrazione dei neuroni verso le loro sedi di specializzazione. All'inizio dello sviluppo sono prodotte connessioni sinaptiche in grandissime quantità nei primi due anni di vita, poi, inizia il fenomeno di *pruning*, o potatura, per il quale è l'esperienza individuale a rinforzare e far sopravvivere le connessioni che vengono utilizzate, mentre vengono eliminate e sostituite quelle ipo-attive e non utilizzate. In generale, lungo tutto l'arco di vita, alcuni fattori, quali l'apprendimento, modificazioni ormonali, processi di crescita, invecchiamento, lesioni cerebrali, malattie neurodegenerative, deprivazioni sensoriali, abuso di alcol e droghe, determinano la redistribuzione, la perdita e la nuova formazione di connessioni sinaptiche. L'insieme di tutti questi cambiamenti prende il nome di *plasticità cerebrale*. In generale, il termine '*plasticità*' indica qualcosa

di modificabile e plasmabile. A tal proposito, per quanto riguarda il sistema nervoso, per *plasticità cerebrale* si intende la potenzialità del cervello di modificarsi dal punto di vista anatomo-funzionale durante tutto l'arco di vita, non solo nel periodo dello sviluppo, come inizialmente si era pensato. Eric R. Kandel (2007) la definisce come “la capacità di sinapsi, neuroni o regioni cerebrali di modificare le loro proprietà in risposta all'utilizzo o a differenti schemi di stimolazione. È nota anche come modificazione plastica”. In più, nello specifico si parla di *plasticità sinaptica* come “incremento o decremento della forza sinaptica, per periodi brevi o lunghi, a seguito di specifici schemi di attività neuronale. Si è dimostrata essere implicata in modo cruciale nell'apprendimento e nella memoria”. Inoltre, fondamentale è fare riferimento al concetto di *neuroplasticità*, definito da diversi autori, tra cui Berlucchi (2012), come tutte quelle modificazioni del sistema nervoso che portano ad aggiustamenti a breve e lungo termine che permettono il controllo del comportamento e dei processi cognitivi. Inoltre, alcuni autori sottolineano la distinzione tra le due principali forme di plasticità: 1) *plasticità strutturale*, la quale si riferisce a variazioni a livello morfologico-cerebrale sia in positivo sia in negativo, ossia sia all'espansione sia alla contrazione delle connessioni sinaptiche, 2) *plasticità funzionale*, intesa come capacità di riorganizzazione dell'attività cerebrale in seguito ad apprendimento o recupero post danno cerebrale, dovuta a variazioni nelle quantità di neurotrasmettitore rilasciato, senza necessariamente un cambiamento strutturale a livello dei substrati anatomici (Kandel, 2007; Maffei & Baroncelli, 2010; Berlucchi, 2012; Cai et al., 2014; Denes, 2016).

La plasticità, come già sottolineato, è una peculiarità del sistema nervoso in via di sviluppo. Certamente, il cervello del bambino è maggiormente plastico di quello adulto, in quanto le aree cerebrali non sono ancora così profondamente specializzate. Durante la vita adulta, infatti, i circuiti nervosi, raggiunta la specializzazione, rimangono sostanzialmente stabili. In ogni caso, numerose popolazioni neuronali, anche nell'adulto o in età avanzata, sono in grado di riorganizzarsi sotto l'influenza di stimolazioni esterne (o ambientali) in risposta a particolari esigenze sensoriali e motorie. Ciò che molti autori tengono a sottolineare è che, nel corso dei fenomeni neuroplastici, non avviene aggiunta o perdita di cellule neurali, quindi di tessuto nervoso, ma ciò che effettivamente si modifica

sono le connessioni, in base a stimolazioni sia di origine interna sia esterna. Tale processo di riorganizzazione si esprime in modo variabile nelle varie fasi del corso della vita dell'individuo ma non si interrompe mai, nemmeno a seguito di lesione. È chiaro quindi che l'esperienza e l'apprendimento siano in grado di modificare le nostre connessioni sinaptiche e ciò può essere sfruttato con certezza in ambito riabilitativo. Pazienti che hanno subito un ictus, che presentano un arto paretico, possono recuperare almeno parzialmente l'uso di questo, con conferme sia a livello comportamentale sia a livello fisiologico, in quanto si verificano miglioramenti nell'attivazione a livello delle aree corrispondenti a livello cerebrale (Maffei & Baroncelli, 2010; Rollo & Fogassi, 2018; Treccani, n.d.).

Sono di fatto numerosi gli studi che dimostrano che il cervello adulto può subire rapide modificazioni e ristrutturazioni in seguito a stimolazione esterna. Merzenich et al. (1984), notarono che in seguito ad amputazione, si rende evidente la riorganizzazione della mappa sensorimotoria della mano in quanto la zona corticale che la controllava iniziava ora a rispondere alla stimolazione delle regioni corporee adiacenti. Ancora, Byl, Merzenich, & Jenkins (1996) hanno allenato scimmie adulte a ruotare un disco, sul quale è collocato del cibo, per mezzo di tre dita e notarono che le specifiche aree cerebrali responsabili del loro movimento aumentavano decisamente le loro dimensioni, sia a livello di mappe motorie sia a livello di mappe sensoriali. Sempre a questo proposito, Elbert et al. (1995) hanno condotto uno studio sui musicisti di strumenti a corda, in particolare violinisti. A seguito del training continuativo si poteva verificare un'espansione della mappe corticali, in particolare, delle dita della mano sinistra che sono usate in modo specifico e differenziale. Con la MEG (magnetoencefalografia) si è dimostrato che, in seguito a stimolazione, l'attivazione delle aree corrispondenti alle dita della mano sinistra, escluso il pollice, è decisamente più ampia rispetto ai gruppi di controllo, costituito da non musicisti che non hanno eseguito il training. Inoltre, la riorganizzazione cerebrale delle dita era correlata all'età in cui la persona aveva iniziato a suonare. Questi risultati suggeriscono che la rappresentazione delle parti del corpo nella corteccia somatosensoriale primaria nell'uomo dipende dall'esperienza dell'individuo.

Un altro studio condotto su soggetti sani da Pascual-Leone et al. (1995, 2001), ha sottoposto i partecipanti all'esercizio di sequenze musicali predefinite per due ore al giorno seguendo un ritmo ben preciso (60 battute al minuto) dettato da un metronomo, per cinque giorni consecutivi. Per verificare la presenza di effettivi cambiamenti plastici sono stati inseriti due gruppi di controllo: 1) un gruppo che svolgeva una serie di sequenze sulla tastiera spontanee senza seguire il ritmo e 2) un gruppo che non svolgeva alcun tipo di attività. Dopo mezz'ora, dal training o dalla pratica casuale, tutti i gruppi venivano testati sull'esercizio. Attraverso analisi fatte per mezzo di TMS si è notato che la mappa quotidiana della corteccia motoria era variata, in particolare la rappresentazione corticale della mano esercitata si è espandeva progressivamente, rispetto a quella non esercitata. Tale fenomeno era evidente nelle misurazioni effettuate subito dopo il training ma non si presentava più il giorno successivo, prima di svolgere nuovamente la sessione di allenamento. Al quinto giorno, la riproduzione delle sequenze da parte del gruppo sperimentale era perfetta, con una tendenza all'errore vicina allo zero, mentre nei due gruppi di controllo gli errori rimanevano inalterati. A questo punto, il gruppo sperimentale venne diviso in due gruppi: un gruppo continuava gli esercizi al piano per altre quattro settimane, mentre l'altro gruppo sospendeva la pratica. Il primo gruppo evidenziò una riduzione dell'attivazione successivamente al training ma le mappe di attivazione verificate subito dopo risultavano effettivamente più espanse rispetto ai primi giorni di attività, dove erano più contratte, mentre nel secondo gruppo, dopo un mese, le mappe di attivazione tornarono alla baseline iniziale. Inoltre, gli autori hanno confrontato il training fisico descritto con un esercizio mentale di immaginazione motoria. Nel caso dell'esercizio mentale, i soggetti non dovevano eseguire effettivamente la sequenza sulla tastiera, ma semplicemente immaginarla, con istruzioni che rinforzavano questo tipo di immaginazione (ad esempio, focalizzarsi attentamente sulle dita che entrano in contatto con la tastiera). Durante l'immaginazione, i soggetti non potevano muovere le dita, nemmeno con movimenti impercettibili, e ciò è stato verificato tramite l'elettromiografia. Inoltre, coloro che facevano l'esercizio fisico potevano sentire il suono prodotto dalla tastiera, mentre coloro che facevano l'esercizio mentale no, tranne nel momento in cui eseguivano l'esercizio giornaliero mezz'ora dopo la pratica mentale.

Coloro che svolgevano l'esercizio fisico presentarono una diminuzione degli errori fino a raggiungere lo zero, mentre in quelli che svolgevano l'esercizio mentale si registrava una diminuzione degli errori che portava a un numero simile a quelli commessi dai soggetti che facevano l'esercizio fisico al terzo giorno. Questi studi dimostrano chiaramente la plasticità a livello del sistema motorio, per cui l'apprendimento motorio influisce sulla riorganizzazione cerebrale; inoltre, dimostrano la superiorità della pratica motoria rispetto a quella mentale, che comunque conduce a miglioramento ed è vantaggiosa laddove i pazienti non possano eseguire esercizio fisico o ne siano decisamente stancati. Dagli studi proposti si può trarre una conclusione importante, ovvero che l'acquisizione delle abilità motorie, quindi l'apprendimento motorio, conduce alla riorganizzazione della corteccia motoria.

A proposito di apprendimento, alcuni autori si sono chiesti se il sistema specchio risentisse anch'esso di variazioni plastiche. Calvo-Merino et al. (2005) hanno, quindi, condotto un particolare studio, nel quale indagavano l'attivazione cerebrale umana durante la visione di sequenze di azioni, che erano parte del vocabolario motorio dell'individuo. Sono stati coinvolti tre differenti gruppi: i due gruppi sperimentali erano composti rispettivamente da ballerini di capoeira e ballerini di danza classica, mentre il gruppo di controllo era formato da soggetti naïve, senza alcun tipo di esperienza nel ballo. Tutti gli individui interessati hanno osservato scene raffiguranti balletti appartenenti alla danza classica e alla capoeira. In generale, tutti i soggetti mostravano un'eccitazione cerebrale bilaterale della corteccia premotoria (area 6 di Brodmann) dorsale e ventrale, del solco intraparietale (IPS) e infine, del solco temporale superiore (STS) sinistro, dati presumibilmente dalla visione di movimenti che coinvolgono arti superiori e inferiori; nell'emisfero destro le attivazioni erano meno considerevoli. Il dato più interessante però, è che, confrontando i gruppi, si vedeva che vi era una risposta più accentuata e forte quando i ballerini di ogni gruppo osservavano scene rappresentanti il loro stile di danza, rispetto a quando osservavano le scene corrispondenti all'altro tipo di danza. Queste attivazioni differenziali si evidenziavano a livello del giro precentrale dell'area premotoria e a livello della corteccia parietale inferiore. I soggetti non esperti, invece, non mostrano differenze nell'attivazione nell'osservazione delle due diverse tipologie di ballo. Si tratta di un effetto dovuto all'esperienza

motoria, per cui soggetti esperti in una determinata pratica hanno una risonanza maggiore rispetto a ballerini esperti in altre pratiche e ai soggetti naïve. Si può concludere quindi che l'esperienza ha una grande influenza sulla modulazione dell'attività cerebrale, per cui l'attivazione risulta maggiore quando il soggetto possiede le capacità motorie corrispondenti a quelle osservate. Lo studio iniziale è stato poi replicato da Calvo-Merino et al. (2006) per affrontare le potenziali critiche ai risultati ottenuti. Gli autori hanno quindi selezionato un gruppo di ballerini classici di sesso maschile e femminile cui venivano mostrati sia pattern di passi specifici per genere, cioè più praticati dalle donne o più praticati dagli uomini, sia pattern di passi ugualmente praticati dai due sessi. I ballerini, durante le loro sessioni di allenamento, oltre ad esercitarsi, osservano anche gli altri per cui sono sottoposti a notevole esposizione visiva, sia di passi specifici per il loro sesso, sia di passi specifici per il sesso opposto. La possibile critica, che è stata affrontata con questo studio, era che l'esperienza visiva di passi specifici per l'altro sesso potesse influenzare l'attivazione del sistema motorio, spiegando così l'attivazione differenziale verificata nello studio precedente. La familiarità dei soggetti con i vari tipi di passi veniva indagata tramite questionari. L'fMRI mostrava, durante l'osservazione, un'attivazione differenziale tra passi di danza specifici e comuni, a livello delle cortecce parietale inferiore e premotoria, a cavallo tra dorsale e ventrale, per cui in effetti si è verificato un effetto specifico, differenziale, dell'esperienza motoria. I risultati smentiscono quindi le possibili critiche: l'esperienza visiva non è la causa dell'attivazione differenziale nei soggetti. Questi studi confermano che la plasticità del MNS deriva dal sistema motorio in quanto quest'ultimo si trasforma plasticamente a causa dell'esperienza, permettendo una miglior comprensione e riconoscimento delle azioni che sono parte del repertorio dell'osservatore. Un'altra ricerca, condotta da Cross et al. (2006), conferma quanto emerso precedentemente. Il campione selezionato era composto da soggetti che frequentavano la scuola di ballo ma non avevano mai studiato danza moderna. Sono stati loro mostrati videoclip di passi di danza da imparare, in due modalità differenti: nel primo caso, i passi venivano solo osservati e mai praticati, mentre, nel secondo caso, i passi venivano osservati e praticati ogni volta. L'intensivo training è stato di cinque ore settimanali, per cinque settimane, durante il quale i soggetti hanno appreso nuovi

movimenti di danza. Successivamente, essi osservato passi di danza che rappresentavano in parte quanto imparato, in parte movimenti loro sconosciuti e, contemporaneamente, dovevano immaginare sè stessi compiere quelle stesse azioni. Durante l'osservazione, si registrava la loro attività cerebrale per mezzo di fMRI. Infine, è stato chiesto loro di valutare la loro competenza personale in relazione a quanto appreso ovvero devono esprimere la loro consapevolezza del sapere mettere in pratica quel determinato passo. I risultati hanno mostrato innanzitutto che la consapevolezza dei movimenti praticati subisce un miglioramento graduale durante le settimane di apprendimento, mentre la consapevolezza dei movimenti di controllo rimane invariata. Dalla registrazione dell'attività cerebrale, durante la fase di osservazione-immaginazione, si è individuata l'attivazione della corteccia premotoria ventrale (PMv), del lobulo parietale inferiore (LPI), del solco temporale superiore (STS), della corteccia motoria primaria (M1) e dell'area motoria supplementare e cingolata (SMAr). Tale attività è risultata essere maggiore durante la presentazione di movimenti appresi, rispetto ai controlli (movimenti non noti). Inoltre, è emerso che, in relazione ad un miglior auto-giudizio di competenza, si ha una risposta di maggiore intensità nella corteccia ippocampale sinistra, in LPI e PMv, a conferma del fatto che il senso personale di competenza dell'individuo potrebbe corrispondere alle reali competenze acquisite dallo stesso, dimostrando l'incorporazione che i soggetti hanno delle proprie abilità (Calvo-Merino et al., 2005; Calvo-Merino et al., 2006; Cross et al., 2006). Un altro gruppo di ricercatori si è interrogato sul ruolo dell'esperienza visiva in confronto alla pratica motoria e ha selezionato un campione di soggetti composto da: a) giocatori di basket professionisti, b) giornalisti sportivi esperti di basket, c) allenatori di basket in pensione e infine, d) soggetti naïve. A tutti sono stati mostrati videoclip, suddivisi in frame successivi, che mostravano un individuo che effettuava un tiro a canestro da fermo in cui la palla centrava o non centrava il canestro. Specificatamente, i partecipanti dovevano giudicare, ad ogni singolo frame mostrato, se il pallone centrava il canestro, se non lo centrava, o dire se erano incerti. Per cui, veniva valutata la capacità dei soggetti di predire il destino della palla in relazione al loro grado di expertise visiva e/o motoria. I giocatori di basket hanno mostrato un numero di risposte scorrette molto basso, con maggiore incertezza nella fasi iniziali, ma

già a 568 ms, quindi molto precocemente, sono in grado di predire correttamente il destino della palla. Soggetti naïve, giornalisti ed ex allenatori mostravano in generale un numero di risposte scorrette molto più elevato ed erano in grado di dare un giudizio corretto solo in fase molto avanzata, senza particolari differenze nei tre gruppi. Si è rivelata quindi una chiara differenza nella correttezza del giudizio basata sull'expertise motoria piuttosto che su quella visiva, per cui la pratica motoria fa la differenza. I giocatori, infatti, trasformano l'osservazione in risposta, per mezzo della loro esperienza cinematica, di cui hanno una conoscenza implicita, automatica, che non richiede una riflessione consapevole (Aglioti et al., 2008).

2.6 Le funzioni del sistema specchio: imitazione e apprendimento

La scoperta del sistema specchio è sicuramente tra le più rivoluzionarie nel campo delle neuroscienze, soprattutto per le funzionalità attribuite a tali neuroni. Alcuni studiosi hanno suggerito che i neuroni mirror dell'area F5 avrebbero la funzione di rappresentare internamente il movimento permettendo così l'apprendimento di atti motori e la comprensione delle azioni altrui osservate, nonché l'imitazione (Jeannerod et al., 1994). In accordo con tale affermazione Rizzolatti et al. (1996) affermano che: "I neuroni specchio rappresentano azioni interne fondamentali alla comprensione di [*eventi motori*] intesi come la capacità di un individuo di riconoscere la presenza di un altro individuo che esegue l'azione e la differenzia da altre azioni osservate e la usa per agire in modo appropriato". L'individuo, quindi, vede gli altri compiere determinate azioni e ne prevede le conseguenze, grazie al fatto che quelle stesse azioni, o azioni simili, sono già rappresentate internamente nel suo "*vocabolario motorio*", anche detto "*magazzino di parole motorie*". Considerando tutti gli atti motori che determinano la risposta dei neuroni specchio, essi riproducono esattamente il vocabolario motorio (Di Pellegrino et al., 1992, Gallese et al., 1996). Ruolo fondamentale dei neuroni specchio è quindi il riconoscimento e la comprensione delle azioni altrui in quanto è basato su un meccanismo che attiva, attraverso l'osservazione, rappresentazioni motorie interne delle azioni (Umiltà et al., 2001). Il vocabolario motorio conterrebbe un numero finito di azioni motorie finalizzate e questa conoscenza

interna costituisce un patrimonio personale che il cervello dell'individuo inizia a formare sin dalla nascita, probabilmente già nell'utero, e permette appunto il confronto tra azioni rappresentate internamente e azioni esterne, compiute da altri. Questa comparazione permette all'individuo di comprendere le intenzioni e gli scopi delle azioni altrui e di agire di conseguenza (Fogassi, 2008). La comprensione degli atti motori eseguiti da altre persone permetterebbe, quindi, la sopravvivenza della specie, l'organizzazione a livello sociale della comunità, ma anche di apprendere quanto osservato negli altri, in particolare riferendosi all'imitazione e all'apprendimento imitativo (Rizzolatti & Craighero, 2004).

È evidente, quindi, che il sistema specchio implichi tutta una serie di funzioni fondamentali, quali il riconoscimento di scopi e obiettivi delle azioni compiute da altri. Inoltre, questo sistema sembrerebbe intervenire nel circuito dell'imitazione, in quanto le aree che si attivano durante l'osservazione ed esecuzione di atti motori finalizzati, scaricano più intensamente durante l'atto imitativo e in aggiunta, sarebbe coinvolto nell'apprendimento. Fin dagli albori della scoperta del sistema specchio, diversi studiosi hanno sostenuto che i neuroni situati in quest'area costituiscano la base neurofisiologica dell'imitazione (v. Jeannerod (1994). È innanzitutto fondamentale considerare ciò che si intende con il termine [*imitazione*]: “s. f. [dal lat. *imitatio -onis*], l'atto o il fatto di imitare, di operare cioè o di produrre ispirandosi a un modello che si cerca di eguagliare” (dal Vocabolario Online Treccani, n.d.). In generale, consiste nella capacità di replicare immediatamente un movimento nuovo dopo averlo visto eseguire da altri o di apprendere un'azione osservando un altro individuo che la sta svolgendo. Dato che, come abbiamo visto, l'osservazione di un'azione attiva nel cervello umano gli stessi circuiti che sono incaricati del controllo dell'esecuzione del movimento, ciò avverrebbe anche durante l'atto imitativo. Il sistema specchio è stato individuato inizialmente nella scimmia ma, come ampiamente dimostrato, le scimmie non hanno capacità imitative. Quindi in esse il sistema specchio dà la capacità di comprendere i gesti messi in atto da animali della stessa specie e comportarsi di conseguenza. Per cui, il processo imitativo non è la tipica funzione del MNS nel primato non umano. Le scimmie antropomorfe, invece, evolutivamente più recenti, hanno capacità

imitative maggiori, seppur limitate. La vera e propria capacità di imitazione si ritrova nell'uomo, come probabile risultato di un'evoluzione progressiva (Visalberghi et al., 2002).

Al contrario di quanto appena affermato, ci sono autori che ritengono che “tutte le grandi scimmie siano in grado di imitare a livello di programma”. Tale affermazione si basa sulla considerazione di una scala di facoltà imitative, nella quale gli uomini si troverebbero a livelli più alti, esprimendo forme imitative più raffinate, mentre, ai livelli minori si troverebbero specie animali che esprimono forme più rudimentali. Secondo questa concezione, l'organizzazione del comportamento animale sarebbe gerarchica, pertanto, si avrebbero tipologie di imitazione differenti a livelli differenti della scala: 1) a livello di azione, l'imitazione consisterebbe nella ripetizione di azioni sequenziate, definite e dettagliate rigidamente, mentre, 2) a livello di programma, l'imitazione consisterebbe in una descrizione più generale di programmi comportamentali (Byrne & Russon, 1998). Un ulteriore elemento cui prestare attenzione è la distinzione tra imitazione ed *emulazione*, dove quest'ultima consiste nella capacità di acquisire lo scopo dell'azione osservata, senza la ripetizione esatta degli specifici atti motori che portano a tale obiettivo. Come sarà ampiamente dimostrato, la capacità di imitare dipende dalle aree del MNS in quanto entra in gioco la risonanza motoria, ma anche da altre aree che sono coinvolte nell'implementazione del comportamento vero e proprio. In generale, lo studio approfondito del processo imitativo nell'uomo, in particolare sui neonati, risale a metà degli anni Novanta. Piaget (1962), come altri, sostenne che l'imitazione è un elemento fondamentale per lo sviluppo del bambino e in particolare, riteneva che questa capacità comparisse intorno agli 8-12 mesi, a fronte dello sviluppo e consolidamento di determinate strutture cognitive. La sua ipotesi è stata in parte smentita da alcuni autori, che ritengono che tale facoltà sia stata sottostimata, e che sia presente nei neonati già alcuni giorni dopo la nascita. Uno studio ha dimostrato, infatti, che infanti di 12-21 giorni sono capaci di imitare espressioni e movimenti facciali, ma anche gesti compiuti con le mani. In particolar modo, si è visto che sono in grado di riprodurre fedelmente protrusioni ripetute della lingua e aperture della bocca. Tali evidenze hanno portato a ipotizzare che i bambini, anche di pochi giorni, siano in grado di rappresentare visivamente e

propriocettivamente ciò che si presenta loro. La rappresentazione del gesto percepito sarebbe confrontata con la conoscenza sensoriale innata che il bambino possiede, rispetto al proprio corpo e ai propri comportamenti (Meltzoff & Moore, 1977).

Molti ricercatori hanno cercato di spiegare quali meccanismi neurofisiologici sottendano l'imitazione. L'ipotesi sostenuta da diversi studiosi, e che sembra essere più plausibile, è chiamata "*direct matching hypothesis*". L'idea è che l'imitazione sia basata su un meccanismo di comparazione diretta tra le azioni osservate e le rappresentazioni motorie interne delle stesse azioni, pertanto, il sistema motorio dell'individuo "risuonerebbe" nel momento in cui osserva azioni compiute da altri e che sono già presenti nel suo vocabolario motorio (Rizzolatti et al., 2001). Iacoboni et al. (1999) hanno condotto uno studio in cui i partecipanti sono sottoposti a due diverse condizioni principali. La prima è la condizione di "osservazione" in cui i partecipanti non dovevano fare altro che osservare quanto presentato loro su uno schermo (il movimento di un dito). La seconda invece è la condizione di "osservazione-esecuzione" in cui prima osservavano un dito muoversi, e successivamente imitavano quel movimento (condizione di "imitazione"). Altri partecipanti, invece, sono stati istruiti ad alzare il dito quando indicato da una crocetta che compariva sullo schermo. Durante l'esecuzione dei vari compiti, si è registrata l'attivazione cerebrale tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI). Da quanto rilevato, è emerso che l'opercolo di sinistra (corteccia frontale inferiore, IFG) e la corteccia parietale anteriore (LPa) destra sono risultate attive in tutte le condizioni. Una maggiore attivazione di queste aree, con l'aggiunta dell'opercolo parietale destro, si è verificata nella condizione di "imitazione", in cui i soggetti dovevano replicare il movimento del dito, subito dopo l'osservazione. Questo dimostra che, a livello cerebrale, è presente la rappresentazione mentale del movimento del dito già durante la sola osservazione, che risulta poi rafforzata e potenziata nella condizione di imitazione. Non è un caso che proprio l'opercolo di sinistra, nella corteccia frontale inferiore (area 44), e la corteccia parietale destra, sembrano essere le basi anatomiche del meccanismo di imitazione, rendendo così possibile la corrispondenza tra atto osservato e atto eseguito. Inoltre, l'area 44 corrisponde all'area di Broca, normalmente coinvolta nei processi di apprendimento, soprattutto

linguistico. Tramite l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI) si è, quindi, potuto osservare che, nel momento in cui un soggetto osserva un'azione, con la richiesta di replicare la stessa subito dopo, si ha un'attivazione importante della pars opercularis sinistra, nella corteccia frontale inferiore (IFG), nel solco parietale destro e nel solco temporale superiore destro (STS). Inoltre, si è verificata una risposta a livello del solco parietale superiore (SPS). L'attivazione di queste aree non coinvolge direttamente il sistema specchio ma si attivano nel momento in cui è presente una richiesta esplicita di imitazione, ovvero la copia di un atto specifico che è stato osservato (Iacoboni et al., 1999, 2001). Altri studi hanno sfruttato la magnetoencefalografia (MEG) per misurare l'attivazione corticale durante l'imitazione di prese manuali e di movimenti facciali. Anche in questo caso, si conferma l'importanza del ruolo dell'IFG, della corteccia occipitale, STS, LPI e della corteccia motoria primaria (M1) nell'imitazione, andando a stabilire di fatto che i circuiti attivati durante l'esecuzione di atti motori sono i medesimi attivati durante l'imitazione. Inoltre, si è ipotizzato che la parte posteriore di IFG sarebbe deputata all'immagazzinamento di mappe e rappresentazioni motorie delle azioni osservate (Nishitani & Hari, 2000, 2002). Un'altra conferma del coinvolgimento di tali aree nell'atto imitativo deriva da ricerche tramite stimolazione magnetica transcranica ripetuta (rTMS), un particolare sistema che permette di inattivare temporaneamente determinate zone stimulate. La stimolazione bilaterale dell'area di Broca, che la rende inattiva, è, infatti, in grado di compromettere i movimenti imitativi delle dita della mano (Heiser, 2003).

Ci si potrebbe chiedere per quale motivo, nonostante la presenza di un sistema di risonanza motoria, che determina eccitazione corticale durante l'osservazione di atti motori finalizzati eseguiti da altri, ciò non dia automaticamente origine ad una ripetizione palese del comportamento osservato. Uno studio ha preso in considerazione la possibilità di intervento di meccanismi spinali, di più basso livello rispetto a quelli corticali, nel regolare l'imitazione. Soggetti sani hanno osservato diverse scene: prensione di una sfera, allontanamento delle dita durante l'ingrandimento di un elastico, una mano a riposo, raggiungimento e afferramento di una sfera. I risultati hanno mostrato che, a livello spinale, si ha una modulazione dell'eccitabilità corticale. In particolare, si è verificata una risposta

neuronal con intensità crescente durante l'apertura della mano e durante l'afferramento di oggetti. È, al contrario, emersa una decrescita durante l'atto di chiusura della mano. Tale pattern, a livello spinale, è opposto al pattern di attivazione che si registra a livello corticale. Questa discrepanza, tra attivazione corticale e spinale, sarebbe spiegata dall'intervento del cosiddetto "*h-reflex*". Si tratta di un particolare riflesso che determina la soppressione della ripetizione palese di azioni appena osservate, ottenuta grazie all'inibizione a livello spinale, del movimento osservato. Al contrario, esiste una particolare condizione patologica, chiamata Ecoprassia, in cui i pazienti non possiedono un freno inibitorio, in quanto replicano ininterrottamente le azioni e i gesti svolti da altri. Normalmente, quando si osservano altri mettere in atto movimenti, la corteccia cerebrale si attiva sottosoglia, motivo per cui non si ripete l'atto. L'azione viene innescata solo nel momento in cui la corteccia cerebrale è attivata sopra soglia. Questo avviene appunto grazie al riflesso H, che permette l'inibizione dei muscoli flessori, durante l'osservazione di atti di flessione, e l'inibizione degli estensori durante l'osservazione di atti di estensione. Al contempo, determina un eccitamento dei muscoli antagonisti. I pazienti ecoprassici, quindi, hanno un deficit di questo sistema inibitorio; pertanto, non sono in grado di controllare il loro comportamento imitativo (Baldissera et al., 2001; Fogassi, 2008).

Studi recenti hanno analizzato l'attivazione cerebrale, durante l'imitazione, tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI), con l'intento di comprendere le basi neurali dell'apprendimento imitativo. In particolare, si è chiesto ad alcuni partecipanti del tutto naïve di replicare accordi di chitarra, precedentemente eseguiti da un chitarrista esperto, seguendo alcune fasi: osservazione dell'azione, pausa con formazione e consolidamento del pattern motorio, esecuzione dell'azione e riposo. Innanzitutto, durante l'osservazione degli accordi, si osservava l'attivazione del sistema parieto-premotorio con attività della LPI, della parte dorsale di PMv e del solco di IFG, che risultava più intensa se veniva richiesta una successiva imitazione, rispetto a quando non seguiva tale richiesta. Inoltre, si sono attivati il lobo parietale superiore (LPS), le aree mesiali anteriori, e sono state rilevate anche modeste attivazioni del giro frontale medio all'esplicita richiesta di imitazione dell'atto.

Durante la seconda fase, in cui il soggetto cerca di organizzare e memorizzare la sequenza, si osservava una forte attivazione della corteccia prefrontale, in particolare del giro frontale medio, che è noto avere un ruolo rilevante in funzioni quali pianificazione di azioni, working memory, processi attenzionali, linguaggio e costruzione delle sequenze. Tale attivazione scompariva completamente durante la fase di esecuzione. Durante l'esecuzione vera e propria degli accordi che erano stati mostrati, si verificava, come prevedibile, anche l'attivazione della corteccia somatosensoriale e di quella motoria primaria controlaterali rispetto alla mano che stava eseguendo l'accordo. Questi risultati mostrano, chiaramente, come la formazione di nuovi schemi motori coinvolga le stesse aree coinvolte nel sistema specchio. Non di minor importanza, ha permesso di ipotizzare che tutte le azioni osservate siano scomposte in singoli atti elementari che, per mezzo del sistema specchio, attivano LPI, PMv e la pars opercularis di IFG. Questi singoli atti verrebbero poi ricomposti a livello della corteccia prefrontale (Buccino et al., 2004; Rizzolatti & Craighero, 2004).

Gli studi finora citati hanno dimostrato che l'osservazione di movimenti, azioni singole o sequenze di azioni già apprese, o comunque familiari, sono strettamente connesse a una maggiore attivazione delle aree parietali, premotorie e sottocorticali. Il sistema specchio sarebbe quindi coinvolto, non solo nella comprensione del significato delle azioni altrui, ma anche nei processi di imitazione e apprendimento. Questa speciale classe di neuroni cerebrali, presenti in F5 e altrove, rivelano come l'uomo capisce, stabilisce rapporti con gli altri e come avviene appunto l'apprendimento per imitazione.

Quanto detto sinora sulla plasticità del sistema motorio e del sistema specchio, e sull'implicazione del MNS nell'apprendimento imitativo apre la strada allo sfruttamento di tali proprietà nella riabilitazione motoria. Che cosa si intende con il termine 'riabilitazione'? "Il complesso delle misure mediche, fisioterapiche, psicologiche e di addestramento funzionale intese a migliorare o ripristinare l'efficienza psicofisica di soggetti portatori di minorazioni congenite o acquisite: a seconda dei casi, mira a realizzare l'autosufficienza nel soddisfacimento dei bisogni elementari, il miglioramento delle attitudini ai rapporti interpersonali, il recupero parziale o totale delle capacità

lavorative e il collocamento in un adeguato posto di lavoro che consenta un'autonomia economica o, nei casi di seria menomazione psicofisica, rappresenti essenzialmente una misura ergoterapica. Rappresenta la terza fase dell'intervento medico, successiva e complementare a quelle di ordine preventivo e diagnostico-curativo" (dal Vocabolario Online Treccani, n.d.). Ancora, la riabilitazione è "il processo durante il quale la persona con disabilità è portata a raggiungere una migliore autonomia sul piano fisico, funzionale e sociale, intellettuale e razionale, con la minor restrizione possibile nelle sue scelte operative, seppur nei limiti della sua menomazione". In particolare, si parla di *riabilitazione sanitaria* in merito agli interventi valutativi, diagnostici, terapeutici e altre procedure che sono finalizzate al superamento, contenimento o minimizzazione della disabilità e limitazioni dell'attività (Servizio Sanitario Nazionale, 2019). La riabilitazione motoria, in generale, è nata sulla base di consuetudini empiriche in quanto i terapeuti hanno sempre considerato come efficaci quelle pratiche che mostravano che la ripetizione di determinati esercizi, nel tempo, portava a miglioramenti delle funzioni motorie. Pertanto, negli anni si sono susseguite diverse scuole di pensiero che ponevano l'enfasi su alcune pratiche riabilitative piuttosto che su altre. Ad esempio, alcuni hanno prontamente sostenuto la riabilitazione passiva con mobilizzazione dell'arto del paziente già al letto per incrementare il recupero, oppure altri si sono schierati a sostegno dell'integrazione delle sollecitazioni motorie e sensoriali per ottenere migliori risultati, e infine altri ancora hanno sostenuto una miglior riabilitazione nell'accoppiamento di aspetti motori e cognitivi. Sicuramente, è possibile affermare che qualsiasi tipo di riabilitazione, se condotta adeguatamente e con costanza, può portare anche solo a un piccolo miglioramento. La svolta nell'ambito riabilitativo è avvenuta grazie alla conoscenza dei modelli neurali: valutazioni strutturali, funzionali e studi di neuroimmagine permettono la comprensione dell'attivazione residua a livello cerebrale di funzioni compromesse, e quali siano le aree su cui poter intervenire ai fini riabilitativi, e conseguentemente di impostare un adeguato percorso riabilitativo. In questo, la collaborazione multidisciplinare tra fisioterapisti, neurologi, neuroriabilitatori e psicomotricisti è fondamentale. In merito al recupero dei pazienti post stroke, inizialmente l'idea era quella di condurre terapie riabilitative standardizzate, uguali per tutti i pazienti,

ma grazie all'avvento di sofisticate tecniche di neuroimmagine, i terapeuti si sono resi conto che le lesioni a livello cerebrale erano sempre molto differenti, pertanto si è reso necessario 'ritagliare' il piano terapeutico-riabilitativo sullo specifico individuo tenendo conto della sua situazione a livello corticale e motorio e adattando la terapia ai suoi obiettivi, bisogni ed esigenze. Dagli anni 2000, numerosi ricercatori hanno iniziato a chiedersi se effettivamente le proprietà del sistema motorio e del sistema mirror potessero essere sfruttate in ambito riabilitativo, utilizzando tecniche basate sull'attività fisica e tecniche basate sull'immaginazione motoria. In letteratura, è stato ampiamente dimostrato che l'attivazione del circuito motorio è decisamente migliore quando il soggetto riproduce quanto visto eseguire da un modello. Inoltre, è emerso che l'osservazione per imitazione determina un'ampia attività a livello cerebrale rispetto alla sola osservazione passiva. Pertanto, la reversibilità delle mappe diventa pregnante in ottica riabilitativa in quanto l'esecuzione, osservazione e immaginazione di atti motori conduce ad una riattivazione e ripristino delle aree menomate, cui segue il recupero motorio (Albert & Kesselring, 2012). In seguito, saranno quindi proposte differenti tecniche di neuroriabilitazione per il recupero delle funzioni motorie post stroke. Prima, però, è necessario introdurre, di seguito, una serie di test clinici che sono fondamentali nella valutazione della funzionalità motoria degli arti pre, durante e post trattamento.

Capitolo terzo

Tecniche di neuroriabilitazione basate sulla plasticità del sistema motorio

Nei capitoli precedenti si è ampiamente parlato delle evidenze di plasticità cerebrale, funzionale e strutturale, in primati umani e non, lungo l'arco dell'intera vita. Un chiaro esempio di ciò è la possibilità costante di apprendimento sensorimotorio, attraverso la continua ri-modulazione delle connessioni neurali. L'apprendimento di abilità motorie in modo ripetitivo, per mezzo di lunghi training, infatti, comporta un'alterazione della topografia delle rappresentazioni motorie in corteccia, mentre le azioni e i compiti appresi recentemente determinano una variazione dell'estensione delle mappe motorie. Recenti studi, inoltre, hanno dimostrato che traumi e lesioni, come l'ictus, comportano una riorganizzazione strutturale e funzionale del manto corticale. Qualora si verifichi un danno cerebrale, che include le aree motorie e premotorie, con conseguenti deficit e menomazioni a livello di arti superiori o inferiori, è possibile intervenire in ottica riabilitativa nelle settimane e nei mesi successivi all'evento attraverso training motori, che sfruttano i benefici derivanti dalla modulazione dei meccanismi plastici. Nel caso dell'ictus, l'obiettivo è servirsi dell'opportunità di riorganizzazione plastica motoria a seguito di training, per ripristinare le funzioni motorie, almeno parzialmente, laddove non è possibile un recupero totale (Nudo, 2003). A tal proposito, saranno di seguito presentate la Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT), basata sull'utilizzo dell'arto reale deficitario e la Motor Imagery (MI), basata sulla riproduzione interna del movimento in assenza di esecuzione, due tecniche neuroriabilitative accumulate dal fatto che entrambe pongono le proprie basi sulla plasticità del sistema motorio, impiegate per il recupero funzionale degli arti superiori e inferiori a seguito di stroke.

3.1 Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT): basi teoriche ed empiriche

La *Constraint-Induced Movement Therapy* (CIMT, o terapia del movimento indotta da vincoli) è una tecnica neuroriabilitativa che abbina un training intensivo dell'arto superiore plegico alla

penalizzazione funzionale dell'arto sano, o comunque meno colpito. Attualmente, si è mostrata essere efficace nella riduzione dei deficit motori agli arti dei pazienti post stroke.

Le basi teoriche ed empiriche per questa tipologia di trattamento riabilitativo si ritrovano nei primi studi di Edward Taub risalenti al 1976. Numerose ricerche comportamentali sui primati non umani, infatti, hanno dimostrato che, quando un singolo arto rimane chirurgicamente deafferentato, l'animale tende a non usarlo totalmente nello svolgimento di libere attività. Il primate potrebbe in realtà muovere l'arto, ma non lo fa, a causa di un fenomeno denominato *disuso appreso* (originariamente '*learned non used*') e di fatto, diverse linee di ricerca hanno riportato come il mancato utilizzo di un arto comporti la soppressione condizionata del movimento dello stesso. Secondo questa teoria, quindi, la persona che ha subito un ictus sarebbe in grado di compiere dei movimenti migliori di quelli che esegue spontaneamente, per cui obbligandolo all'uso forzato dell'arto affetto, il soggetto potrebbe imparare a riutilizzarlo. Ciò avviene poichè i singoli tentativi di utilizzo dell'arto menomato conducono a fallimento e conseguenze negative, e inoltre, probabilmente è comunque in grado di portare a termine compiti e attività esclusivamente con l'arto sano, il cui utilizzo è così rinforzato (Taub, 1976). Nella scimmia la funzionalità motoria e sensoriale dell'arto rimane soppressa dai 2 ai 6 mesi a seguito della deafferentazione, per poi recuperare spontaneamente e progressivamente la motilità e la coordinazione. Alcuni ricercatori hanno però dimostrato che il primate può essere indotto e obbligato all'utilizzo dell'arto deafferentato, limitando la possibilità di movimento dell'arto sano; l'animale, o utilizza l'arto deficitario, o non si può nutrire e svolgere le sue attività quotidiane. Se la limitazione all'arto sano è rimossa dopo poco tempo, allora quello deficitario non avrà riacquisito abbastanza forza e sarà prevaricato dalla tendenza al suo inutilizzo. Al contrario, se la limitazione dell'arto sano permane per più giorni, l'arto menomato, obbligato all'uso, riacquisisce forza e si ottiene così un miglioramento nella capacità di movimento dell'arto menomato (Knapp et al., 1958; Knapp et al., 1963; Taub & Berman, 1968; Taub, 1980; Mott & Sherrington, 1985).

Sulla base di tali osservazioni sul primate non umano, alcuni ricercatori, anche sulla spinta di terapeuti e riabilitatori, hanno valutato la possibilità di introdurre un protocollo analogo sull'uomo. Un

primo studio fu progettato per analizzare l'effetto sull'efficienza e la qualità dell'uso forzato dell'arto superiore destro emiplegico in una donna di 50 anni, la cui emiplegia durava da 18 mesi. La paziente aveva già seguito un precedente protocollo di riabilitazione intensiva che non aveva portato ad alcun miglioramento funzionale ed era stata seguita in regime ambulatoriale sino alla settimana prima dell'inizio dello studio. Nello specifico, il protocollo, della durata di tre settimane, prevedeva tre fasi, della durata di una settimana ciascuna, al fine di fornire tempistiche adeguate all'adattamento al sistema di contenzione dell'arto sano, esercitarsi nella pratica motoria dell'arto menomato e infine consentire, nell'ultima settimana, il monitoraggio del suo comportamento. Durante la I fase di baseline, della durata di sette giorni, si svolgevano diverse sessioni di valutazione della qualità di movimento dell'arto affetto, in particolare il primo e il settimo giorno. L'analisi iniziale prevedeva la determinazione delle abilità motorie e sensoriali, delle capacità di comunicazione e percezione, e l'acquisizione della storia medica della paziente. La valutazione funzionale dell'arto richiedeva 18 compiti consistenti in movimenti mirati di spalla, gomito e polso, che venivano videoregistrati e poi valutati su una scala da 0 a 5. Durante la II fase, quella sperimentale, l'arto sano del paziente veniva immobilizzato attraverso un'apposita imbragatura che prevedeva l'impossibilità di rotazione della spalla, di movimento del gomito e del polso. Un'ulteriore valutazione della qualità di movimento dell'arto affetto è stata svolta il settimo giorno di questa seconda fase. La III fase, anch'essa di baseline e confronto con la I fase, ha visto la somministrazione di un'ulteriore valutazione della qualità di movimento dell'arto affetto, seguita da due follow up, due settimane dopo e quattro settimane dopo. I risultati hanno mostrato che l'efficienza del movimento e i punteggi delle scale di funzionalità dell'arto non riflettevano cambiamenti relativi al periodo di contenzione, ma la frequenza di comportamenti intenzionali e l'uso dell'arto era aumentato nella fase sperimentale. In questo studio, quindi, la correlazione tra l'uso forzato dell'arto e il recupero funzionale rimase incerta (Ostendorf et al., 1981). Sulla stessa linea, un altro gruppo di ricerca ha testato 25 pazienti che, o avevano subito ictus con residua emiplegia cronica, o un trauma cranico con coinvolgimento degli arti superiori. Ai soggetti è stato richiesto di mantenere l'arto superiore sano all'interno di un'imbragatura per un periodo di due

settimane durante le ore di veglia, forzando quindi l'uso dell'arto deficitario. Prima, durante e dopo il periodo di costrizione sono stati valutati in 21 compiti funzionali che hanno mostrato l'emergere di cambiamenti significativi in 19 dei 21 compiti, a seguito del periodo di immobilizzazione, mantenuti ad un anno di distanza dall'intervento. Si è riusciti così a dimostrare che il mancato uso appreso dell'arto menomato che si verifica in pazienti neurologici può essere invertito attraverso paradigmi di utilizzo forzato dell'arto deficitario e costrizione dell'arto sano (Wolf et al., 1989).

Fu lo stesso Taub, nel 1993, a portare avanti uno studio pilota in pazienti cronici post stroke. L'arto superiore sano fu immobilizzato tramite una stecca per mano e imbragato tramite un sistema di contenzione per il 90% delle ore di veglia, per 14 giorni consecutivi. Durante questo periodo, i soggetti trascorrevano 7 ore al giorno presso un centro di riabilitazione e svolgevano training per l'arto superiore paretico per 6 ore, quali mangiare con una forchetta o un cucchiaino, scrivere su carta o giocare a dama cinese. Prima e dopo l'intervento, i soggetti sono stati valutati per mezzo di diversi test quali Motor Activities Log, range passivo di movimenti, Emory Motor Function Test, 30-minute rest, AMAT, 30-minute rest e altri test cognitivi. I risultati ottenuti mostrarono che i pazienti post stroke incrementavano notevolmente le loro abilità motorie dell'arto paretico a seguito di interventi di superamento di disuso appreso, con un mantenimento e leggero miglioramento registrato in un follow up due anni dopo. Gli autori interpretarono i risultati ottenuti riportando che il disuso appreso costituisce una condizione invalidante che può essere invertita e superata attraverso la contenzione prolungata dell'arto intatto, ponendo il focus sull'arto menomato e favorendo così l'espressione delle capacità motorie latenti. Inoltre, gli autori hanno posto attenzione sul fatto che interventi mirati e prolungati di contenzione abbinati a training intensivi potrebbero condurre alla riorganizzazione neurale delle aree motorie, con conseguente ulteriore miglioramento delle prestazioni motorie. Effettivamente, dieci anni dopo, nel 2003, gli stessi autori hanno dimostrato, attraverso tecniche di imaging e tecniche di mapping, che i miglioramenti ottenuti con CIMT conducono a una massiva riorganizzazione a livello corticale, associata a recupero funzionale, e che questo non è correlato all'età. Infatti, lo stesso indice di progresso funzionale lo si ritrova in soggetti di 15 o di 89 anni,

palesando la permanenza di plasticità cerebrale lungo tutto l'arco di vita (Taub et al., 1993; Taub et al., 2003; Taub & Uswatte, 2006). Sono diversi, quindi, i trial terapeutici che hanno evidenziato miglioramenti significativi e duraturi nelle funzionalità dell'arto superiore in pazienti post stroke sottoposti a CIMT.

Solitamente la CIMT è applicata in pazienti con deficit motorio da lieve/moderato a moderatamente grave e si compone di tre aspetti principali: 1) un intensivo training di attività funzionali eseguite con l'arto colpito, per diverse ore al giorno per più giorni a settimana, 2) un insieme di tecniche comportamentali con l'intento di trasferire i benefici dal setting terapeutico al mondo reale, 3) contenzione dell'arto meno colpito, per disincentivare al suo utilizzo. La terapia del movimento indotto da vincoli originale proposta da Taub prevede, quindi, l'induzione all'utilizzo dell'arto più colpito e deficitario per almeno il 90% delle ore di veglia, impiegando diverse metodiche per immobilizzare e ridurre l'utilizzo dell'arto sano o meno colpito, per almeno due/tre settimane. Il paziente è sottoposto a training dell'arto menomato per 6 ore al giorno, durante i giorni feriali; quindi, sono esclusi il sabato e la domenica. Il movimento finale atteso è raggiunto tramite piccoli step di difficoltà progressivamente crescente. Per l'arto inferiore, invece, la metodica utilizzata differisce leggermente in quanto non si procede al contenimento dell'arto maggiormente sano ma piuttosto a una pratica massiva e ripetitiva di attività e compiti funzionali al recupero dell'arto inferiore menomato (Taub et al., 1993; Taub et al., 2013). Da questo momento in poi, sono moltissimi gli studi e le ricerche condotte sulla Constraint-Induced Movement Therapy, che si è rivelata essere altamente efficace anche in caso di deficit motori conseguenti danni cerebrali traumatici, quindi di origine non vascolare, danni a carico del midollo spinale, sclerosi multipla, disturbi del linguaggio e paralisi cerebrali infantili. Conferme di comprovata efficacia arrivano da studi condotti nei paesi e continenti più disparati, dall'Europa in Olanda, Italia, Spagna e Germania, agli Usa sino alla Cina (Kunkel et al., 1999; Miltner et al., 1999; Myint et al., 2008; Sirtori et al., 2009; Taub, 2012; Kwakkel et al., 2015).

Tra gli elementi fondanti la terapia, alcuni ricercatori hanno sottolineato l'importanza della stipulazione del contratto comportamentale, che non è altro che un accordo scritto e formale tra

terapeuta e partecipante dove quest'ultimo dichiara che si impegnerà nell'utilizzo dell'arto affetto in specifiche attività di vita quotidiana; il documento viene rivisto e modificato durante il trattamento, man mano che il soggetto acquisisce nuove abilità di movimento. Nonché, di vitale importanza è la firma del contratto di assistenza, nel quale un caregiver si impegna a essere presente e disponibile durante lo svolgimento della terapia in sede ambulatoriale e nel programma a domicilio (Morris et al., 2006).

Come più volte è stato sottolineato nei capitoli precedenti, l'obiettivo non è quello di sostituire i tradizionali approcci riabilitativi con tecniche neuroriabilitative innovative, ma piuttosto, creare una sinergia che conduca il paziente a risultati migliori in termini di recupero funzionale e motorio. Lo stesso Taub et al. (2013), più recentemente, ha indagato la combinazione della Constraint-Induced Movement Therapy con tecniche riabilitative più convenzionali, per verificare la possibilità di un significativo recupero motorio in pazienti post stroke con arto emiplegico e mano chiusa, a un anno dell'evento. In una prima fase (A), della durata di tre settimane, i partecipanti hanno impiegato attrezzature adattative, plantari e tutori in casa, che sono stati aggiornati durante l'intervento a seconda delle necessità, con l'obiettivo di migliorare la loro capacità di impegno nell'utilizzo del braccio e della mano nelle attività quotidiane (ADL). Nella fase successiva (B) sono stati sottoposti a CIMT, per 15 giorni feriali, associata a *Neurodevelopmental treatment techniques* (NDT) come picchiettare, sostenere un peso, posizionare e trattenere e, inoltre, si è sperimentato l'uso di bagni di ghiaccio e stimolazione del tono tramite vibrazioni, per facilitare i movimenti. Il protocollo CIMT in questo caso è stato riadattato per consentire l'applicazione nei pazienti che presentavano incapacità di movimento delle dita e del polso. Inoltre, i ricercatori si sono serviti dello "shaping" (o modellamento), una tecnica di allenamento comportamentale che prevede che l'obiettivo motorio finale sia raggiunto per piccoli passi e tappe successive e progressive, proprio per massimizzare i movimenti laddove i deficit sembravano più pronunciati e con maggior potenziale di progresso. Post trattamento si è osservato un incremento nell'utilizzo del braccio nelle attività quotidiane, misurato con MAL, e un miglioramento sostanziale della compromissione motoria. Inoltre, secondo l'opinione dei terapisti, il trattamento

combinato avrebbe condotto all'assunzione di una postura più corretta, un miglior coordinamento delle sinergie muscolari e a un incremento del tono del tronco. Nonostante i risultati sembrano essere in linea con quanto mostrato da altre ricerche su pazienti con deficit motori minori, è importante considerare che i risultati ottenuti dalla congiunzione delle diverse terapie sono preliminari, poichè la dimensione del campione era molto esigua e non era previsto un gruppo di controllo.

Un ulteriore interrogativo che i professionisti sanitari e i ricercatori si sono posti, in merito alla riabilitazione post stroke, riguarda il momento più opportuno per intraprendere la terapia. Sono molti gli studi che avevano suggerito che iniziare la riabilitazione dell'arto a pochi giorni dall'evento ictale potesse essere deleterio per il recupero e, di fatto, diverse ricerche hanno indicato che intervenire sull'ictus cronico conduca a miglioramenti più consistenti rispetto all'intervento sull'ictus acuto (Taub et al., 2006; Dromerick et al., 2009). Altri autori suggerirono che l'efficacia della CIMT in fase cronica fosse dimostrata e ben consolidata, mentre pochi erano i dati a favore dell'utilità della terapia nella fase più acuta (Boake et al., 2007). In merito a ciò, lo studio EXCITE (Extremity Constraint Induced Therapy Evaluation) ha mostrato che soggetti sottoposti a due settimane di CIMT, da tre a nove mesi post ictus (E-CIMT, *earlier Constraint-Induced Movement Therapy*), riportavano miglioramenti significativamente maggiori rispetto al gruppo di controllo, composto da soggetti che affrontavano le cure abituali, con un mantenimento dei progressi a oltre un anno di follow up. Inoltre, successivamente, il gruppo di controllo ha ricevuto anch'esso la CIMT, dai 15 ai 21 mesi post ictus (D-CIMT, *delayed Constraint-Induced Movement Therapy*), a partire da 12 mesi dopo rispetto al gruppo che ha ricevuto la terapia in tempi più ristretti dall'evento; l'obiettivo era la valutazione di eventuali differenze nella funzionalità dell'arto in gruppi che hanno intrapreso la terapia del movimento indotto da vincoli in momenti diversi della patologia. Entrambi i gruppi sono stati valutati alla selezione, due settimane dopo la randomizzazione nei due gruppi e in seguito ogni 4 mesi dopo la randomizzazione, per mezzo di WMFT, SIS e MAL. A 12 mesi dal pre-trattamento entrambi i gruppi avevano mostrato un miglioramento nella funzionalità motoria dell'arto, anche se il gruppo E-CIMT ha ottenuto risultati significativamente maggiori, per cui questo indica che la terapia riabilitativa impostata nella prima

fase del recupero comporta un tasso di cambiamento in positivo più rapido. A 24 mesi di follow up, i miglioramenti nel recupero funzionale del braccio sono risultati però paragonabili e non statisticamente differenti nel gruppo E-CIMT e nel gruppo D-CIMT (Wolf et al., 2010).

Sterr et al (2002) hanno realizzato uno studio, considerando che pazienti post stroke in condizioni fisiche alquanto deleterie, potrebbero essere in difficoltà e affaticati, presentando minori capacità nello svolgimento di attività così impegnative, come previsto dal training di terapia del movimento vincolo-indotto. È noto che spingere l'individuo oltre le sue capacità, il suo limite di sopportazione e fatica, possa interferire con la terapia, portando anche a esiti opposti rispetto ai desiderati. Così, questi autori si sono proposti, innanzitutto di confermare l'efficacia del protocollo CIMT standard, che prevede sei ore al giorno di training, e in secondo luogo, di comprendere se, un training di sole tre ore giornaliere possa essere altrettanto efficace. Sono quindi stati selezionati due gruppi di pazienti, entrambi sottoposti a CIMT con costrizione dell'arto per il 90% delle ore di veglia, con la differenza che il primo effettuava un training intensivo di 6h/day, il secondo di 3h/day. Pre e post intervento entrambi i gruppi sono stati sottoposti a MAL, WMFT e scale ADL, dimostrando un effetto pronunciato e significativo sul miglioramento delle capacità motorie dell'arto emiplegico, sia in condizioni di allenamento standard, sia in condizioni di allenamento ridotte. Tutti i pazienti, infatti, post terapia erano in grado di produrre movimenti più veloci con la mano affetta e con prestazioni decisamente migliori, anche a livello di accuratezza; inoltre, tutti questi progressi sono stati notevolmente trasferiti dall'ambiente laboratoriale a quello domestico. Tuttavia, però, i benefici ottenuti dal gruppo con training 3h/day non sono completamente paragonabili con quelli ottenuti dal gruppo con training 6h/day, che quindi risulterebbe maggiormente efficace.

Come mostrato sinora, studi preliminari hanno evidenziato risultati molto positivi della CIMT in pazienti post stroke ma interessante è anche andare ad analizzare quali sono gli atteggiamenti, le opinioni dei potenziali consumatori ma anche dei terapisti stessi, al fine di apportare miglioramenti e perfezionamenti alle procedure terapeutiche. Sono stati contattati 208 pazienti post stroke tra i 18 e gli 85 anni, precedentemente ricoverati e trattati in strutture ospedaliere o cliniche degli Stati Uniti

nordorientali; agli individui selezionati sono stati inviati questionari e intervistati telefonicamente. I terapeuti selezionati sono 85, con almeno un anno di esperienza lavorativa alle spalle, e hanno compilato alcuni questionari. Il 68% dei pazienti ha manifestato di non essere interessato alla partecipazione alla CIMT, dichiarandosi preoccupati per l'intensità del protocollo e per la restrizione dell'arto menomato. I terapeuti, invece, hanno espresso le loro preoccupazioni in merito all'adesione e alla sicurezza dei pazienti, e hanno anche sollevato la problematica alcune strutture sanitarie potrebbero non disporre di adeguate risorse per attuare il protocollo in questione. Molti terapeuti hanno sottolineato che per poter eseguire una pratica di questo tipo il paziente deve comunque avere sufficienti capacità motorie residue, quindi questa tecnica non può essere eseguita quando il deficit è molto grave. Un fattore fondamentale e inevitabile è la motivazione dei pazienti affinché la terapia del movimento indotto da vincoli risulti efficace (Page et al., 2002). Rispetto a ciò, Viana & Teasell (2012) riportano come l'efficacia e gli esiti positivi indotti dal trattamento per l'arto emiplegico siano noti e che, di fatto, quasi tutte le linee guida nazionali sulla riabilitazione post stroke lo raccomandano. Tuttavia, l'adozione nella pratica clinica e quotidiana risulta essere limitata. Esaminando la letteratura sulla CIMT, studi di metanalisi, case report, studi randomizzati, studi pilota hanno individuato gli ostacoli all'implementazione della Constraint-induced movement therapy: 1) generalizzabilità ancora limitata alle varie popolazioni, oltre ai pazienti con ictus che presentavano almeno una certa estensione attiva del polso e delle dita, con dolore o spasticità limitati e oltre a una buona aderenza al trattamento riabilitativo, 2) mancanza di risorse, 3) fattori riguardanti i pazienti, 4) fattori riguardanti i terapeuti, per entrambi in termini di costi e tempo, 5) incertezza riguardo al fatto che i risultati ottenuti possano essere il risultato dell'esposizione a un'intensa riabilitazione specifica. Inoltre, un team di ricerca ha condotto una metanalisi di 42 studi sulla CIMT, per un totale di 1453 partecipanti, arrivando alla conclusione che questa terapia è associata a benefici limitati nella compromissione e nella funzionalità motoria, che non sempre riducono in modo consistente la disabilità dell'individuo trattato. Sottolineano inoltre, la necessità di dati ulteriori a supporto degli effetti a lungo termine (Corbetta et al., 2015). Un'altra metanalisi, condotta in Cina su 16 studi, per un totale di 379 pazienti sottoposti a

terapia e 359 soggetti appartenenti al gruppo di controllo, ha stabilito che la Constraint-Induced Movement Therapy può dare maggiori benefici rispetto alla tradizionale riabilitazione nei progressi della funzionalità dell'arto superiore paretico a seguito di ictus acuto o sub-acuto (Liu et al., 2017).

Concludendo, gli studi analizzati suggeriscono che gli interventi terapeutici basati sulla terapia del movimento vincolo indotto possano condurre al recupero delle funzioni motorie in pazienti che hanno subito un ictus. Molti autori, però, sottolineano la necessità di studi che mirino a solide conclusioni circa l'individuazione di un nesso causale tra cambiamenti osservati a livello cerebrale e miglioramenti motori dovuti alla CIMT e una maggior attenzione agli aspetti del trattamento che necessitano di essere riconsiderati o perfezionati, per renderlo più efficace, generalizzabile e accessibile, oltre a studi di follow up che considerino maggiormente gli esiti a lungo termine.

3.2 Recupero motorio e correlati neurali indotto dalla CIMT

Una volta dimostrato e comprovato che la CIMT conduce a miglioramenti nella motilità e funzionalità dell'arto menomato post stroke, ci si è chiesti se ciò fosse riconducibile a meccanismi neurobiologici di plasticità cerebrale. Per quanto riguarda lo stroke, alcuni ricercatori hanno condotto uno studio pilota per testare i correlati neurali del recupero indotto dalla CIMT attraverso l'utilizzo della fMRI a 1,5 Tesla (cit.). Sono stati selezionati due soggetti (A e B) post stroke emiplegici, i quali non avevano mostrato alcun miglioramento a seguito di riabilitazione tradizionale. Sono stati sottoposti a un training di 6 ore di allenamento giornaliero degli arti superiori, per 5 giorni per due settimane, e restrizione dell'arto non plegico tramite guanto restrittivo durante le ore di veglia. I soggetti sono stati testati tramite una valutazione iniziale pre intervento e finale post intervento, condotta per mezzo del Wolf Motor Function Test (WMFT) già descritto in precedenza e del Motor Activity Log (MAL) che si concentra sulla qualità del movimento e sull'abilità funzionale nell'utilizzo degli arti superiori in 30 attività quotidiane, valutate su una scala Likert da 0 a 5. I pazienti hanno mostrato un netto miglioramento sia nel WMFT sia nel MAL: il paziente A ha incrementato del 25,5% la sua prestazione in 13 dei 17 compiti del WMFT, riscontrato un aumento nella forza di sollevamento da 7 a 12 libbre

già dopo due settimane e anche la forza di presa è aumentata da 6 a 9 kg. Il MAL ha mostrato un miglioramento nella sottoscala di qualità del movimento da 1,1 a 1,7 mentre la sottoscala di abilità funzionale è passata da 1,2 a 1,9. A 3 mesi dal training l'incremento medio di tutte le sue prestazioni era del 44% rispetto al basale. Il paziente B ha incrementato del 22,8% la sua prestazione in 13 dei 17 compiti del WMFT, non ha riscontrato un miglioramento nella forza di sollevamento che è rimasta intorno alle 5 libbre mentre la forza di presa è aumentata da 5,7 a 8 kg. Il MAL ha mostrato un miglioramento nelle sottoscale di qualità del movimento e di abilità funzionale, entrambe da 0,2 a 1,7. A 3 mesi dal training l'incremento medio di tutte le sue prestazioni era del 23% rispetto al basale. In merito all'analisi con fMRI, all'interno della quale i pazienti dovevano cercare di toccare in sequenza il pollice all'indice, medio, anulare e mignolo, il paziente A ha mostrato sin da subito, pre-training, attivazione significativa della corteccia parietale e occipitale posteriore omolaterale all'arto paretico e controlaterale alla lesione corticale. Dopo il training ha evidenziato attività ai confini con la lesione, con attivazione bilaterale delle corteccie motorie di ordine superiore e attivazione ipsilaterale della motoria primaria e della sensorimotoria, e in particolare nell'area motoria supplementare e premotoria non lesionata. Questo pattern assomiglia molto a quello di soggetti normativi che eseguono compiti complessi, evidenziando come il soggetto post-stroke necessiti di un'attivazione elevata nell'esecuzione invece di compiti semplici per guidare il suo sistema motorio danneggiato. Il paziente B inizialmente, pre-training, ha mostrato attivazioni esclusivamente legate al compito, mentre a seguito del training si è evidenziata attività nel sito circostante la lesione e nell'area motoria supplementare vicina alla lesione. Le differenze nei pattern di attivazione dei pazienti A e B potrebbe essere il riflesso del fatto che ogni soggetto si affida a differenti strategie, che reclutano differenti aree, per produrre i pattern motori richiesti. Per cui la CIMT in questo caso ha prodotto un significativo miglioramento funzionale, riconducibile alla riorganizzazione plastica avvenuta in corteccia (Levy et al., 2001).

Ulteriori conferme riguardo l'induzione di cambiamenti corticali da parte della CIMT derivano da ulteriori studi, uno dei quali ha selezionato 12 pazienti post ictus cronico, di cui la prima metà aveva subito lesioni corticali e la seconda metà lesioni sottocorticali, e li ha sottoposti a 12 giorni di terapia

con training intensivo abbinato a costrizione dell'arto sano (cit.). Tutti i partecipanti sono stati testati per mezzo di TMS per verificare l'inibizione intracorticale, la facilitazione intracorticale, i potenziali evocati motori e le soglie motorie, e per mezzo di MAL, WMFT per le abilità e funzionalità motorie e la Modified Ashworth Scale per la spasticità. Prima dell'inizio della terapia è stata riscontrata una disinibizione della corteccia motoria nell'emisfero interessato dalla lesione, soprattutto in chi presentava menomazione a livello corticale e di fatto corrispondeva a una maggiore spasticità muscolare. A seguito della terapia CIMT si sono riscontrati miglioramenti in tutte le scale di funzionalità motoria, in associazione a cambiamenti nell'eccitabilità della corteccia, soprattutto nell'emisfero colpito. In particolare, sono stati constatati sia fenomeni di up-regulation sia di down-regulation dell'inibizione intracorticale. Inoltre, registrando l'ampiezza dei potenziali motori evocati (MEP) e la posizione del centro di gravità (CoG) della corteccia motoria pre e post terapia, si è potuto verificare un aumento delle dimensioni dell'area di uscita motoria e dell'ampiezza del MEP e uno spostamento considerevole del baricentro medio delle mappe di output motorio. Ciò è indicativo del fatto che, in pazienti post stroke, è possibile assistere a un incremento nell'eccitabilità neuronale dell'emisfero danneggiato per i movimenti sottoposti a training e di un ingrandimento delle rappresentazioni a livello della corteccia motoria, correlati a recupero funzionale dell'arto, laddove sottoposti a un'adeguata ed efficace procedura riabilitativa (Liepert et al., 1998; Liepert, 2006).

Una ricerca pilota (Schaechter et al., 2002) ha valutato la riorganizzazione corticale motoria a seguito di CIMT tramite fMRI. Sono stati selezionati 4 pazienti post stroke, che sono stati sottoposti a terapia, e annessa valutazione pre e post trattamento tramite test di funzionalità motoria quali WMFT, MAL e Fugl-Meyer Assesment, e mediante studio di Risonanza Magnetica Funzionale. Il gruppo di controllo era composto da 5 soggetti senza particolare patologie o lesioni a livello corticale. Attraverso i dati di risonanza è anche stato rilevato un indice di lateralità (LI) che riflette la distribuzione dell'attivazione nelle cortecce motorie controlaterali, rispetto a quelle omolaterali (in particolare M1 e SMA), durante il movimento della mano affetta rispetto a quella non affetta, o rispetto alle mani dei sani; pre-intervento i valori di LI erano inferiori nei pazienti stroke rispetto ai sani, a causa della ridotta

attività corticale motoria controlaterale all'arto affetto. Ogni singolo paziente dopo due settimane di trattamento ha mostrato un guadagno nella funzionalità motoria dell'arto superiore affetto associato ad aumento dell'attività corticale motoria, a livello dell'emisfero non lesa, durante l'esecuzione di movimenti della mano. In particolare, i soggetti riferivano un aumento marcato nell'utilizzo dell'arto menomato nello svolgimento delle attività quotidiane e una riduzione significativa della compromissione motoria; tali effetti persistevano in un follow up a 6 mesi. Gli effetti comportamentali della CIMT sono stati associati a una tendenza verso una riduzione del LI dal pre-intervento al post-intervento immediato e a 6 mesi dopo l'intervento. Questi risultati mettono in luce il fatto che la CIMT possa favorire il recupero motorio spostando l'equilibrio del reclutamento corticale motorio verso l'emisfero non danneggiato e che questi miglioramenti siano associati allo spostamento nella lateralità di attivazione corticale motoria verso l'emisfero non danneggiato.

Un altro studio (Sawaki et al., 2008) ha rappresentato un notevole sforzo multicentrico nella misurazione della riorganizzazione corticale in soggetti in fase subacuta post-stroke sottoposti a CIMT, della durata di 10 giorni consecutivi, caratterizzata da training massiccio degli arti superiori e immobilizzazione della mano sana tramite guanto imbottito per il 90% delle ore di veglia. Sono stati coinvolti 30 soggetti, che avevano subito un ictus tra i tre e i nove mesi prima, suddivisi in due gruppi: 1) il gruppo sperimentale ha ricevuto il trattamento subito dopo la valutazione di baseline, 2) il gruppo di controllo ha ricevuto il trattamento quattro mesi dopo. Il gruppo sperimentale ha partecipato a 10 giorni consecutivi di terapia intensiva dell'arto superiore, durante i quali indossava un guanto imbottito sulla mano meno colpita, indossato per almeno il 90% delle ore di veglia per un totale di 14 giorni. Il trattamento si è concentrato sull'acquisizione di abilità unimanuali, in particolare sulla presa e sulla manipolazione e rilascio di oggetti. I soggetti hanno anche svolto attività generali legate alla vita quotidiana, alla coordinazione e all'equilibrio, scelte in base alle preferenze del soggetto e alle limitazioni di movimento del singolo paziente. Il gruppo di controllo ha continuato con le cure abituali e consuete. Poiché queste cure potrebbero influire sui progressi funzionali dei partecipanti, si è cercato di monitorare le cure ricevute attraverso i rapporti dei partecipanti raccolti durante le chiamate mensili

dello staff del progetto e durante le sessioni di test programmate. Le cure abituali e consuete andavano da nessun trattamento all'applicazione di interventi meccanici (ortesi) o vari approcci di terapia occupazionale e fisica a domicilio, programmi di trattamento diurni o visite ambulatoriali ospedaliere. Ai partecipanti del gruppo di controllo è stata offerta la stessa terapia CIMT di quelli del gruppo sperimentale, dopo la sessione di valutazione di 4 mesi. Ogni soggetto è stato valutato attraverso la TMS inizialmente, a due settimane dalla baseline e al follow up a 4 mesi, mentre la misura clinica di prima linea è il WMFT. Sia il gruppo sperimentale, sia il gruppo di controllo hanno mostrato un miglioramento nella funzionalità motoria a due settimane dalla baseline, ma il gruppo sperimentale ha evidenziato un miglioramento significativo e netto nell'incremento della forza di presa dopo l'intervento e al follow up. Inoltre, il gruppo sperimentale ha mostrato un aumento della superficie della mappa motoria rispetto al gruppo di controllo per un periodo di 4 mesi. La CIMT è risultata efficace, con miglioramenti significativi a livello delle prestazioni motorie del braccio per almeno 4 mesi, cui corrisponde un allargamento delle mappe motorie, evidenziato dalla TMS, simile a quello riscontrato in studi precedenti, e che sembra mostrare un ruolo fondamentale nella plasticità CIMT-dipendente. A tal proposito, undici pazienti del campione, il cui controllo motorio volontario è migliorato a seguito di CIMT, sono stati sottoposti a uno studio di fMRI e TMS per valutare la relazione tra guadagno clinico-funzionale, valutato con WMFT, e cambiamenti a livello corticale. È emerso che l'aumento dell'attivazione nelle aree sensorimotorie è stato maggiore per quei soggetti che prima di sottoporsi alla terapia avevano un controllo scarso della mano e/o il cui comportamento motorio è migliorato notevolmente a seguito della terapia rispetto a coloro che avevano ottenuto già buoni risultati ai test funzionali effettuati pre-terapia. Inoltre, il tempo di conduzione corticospinale risultava significativamente ridotto rispetto alle misurazioni di baseline (Könönen et al., 2012). Dati a supporto dell'idea che i cambiamenti plastici costituiscano la base neurale per il miglioramento motorio dell'arto successivamente a CIMT provengono dalle ricerche condotte da un gruppo di ricercatori coreani (Kim et al., 2004). Nello specifico, essi suggeriscono che a seguito del training si verificherebbe un cambiamento nell'organizzazione funzionale del network motorio, ma le aree e i

pattern di riorganizzazioni non sono generalizzabili, anzi sono specifici e variano da paziente a paziente. Tre pazienti, infatti, presentarono maggiore attivazione della corteccia motoria e premotoria controlaterale nel post rispetto al pre terapia, mentre un altro paziente mostrò maggiore attivazione della corteccia motoria e della corteccia motoria supplementare omolaterale (Kim et al., 2004).

Una varietà di studi che hanno coinvolto l'utilizzo di TMS, fMRI e strumenti di neuroimmagini hanno mostrato come la terapia del movimento indotto da vincoli sia associata a cambiamenti cerebrali plastici significativi in supporto a miglioramenti terapeutici (Mark et al., 2006). A tal proposito, Wittenberg & Schaechter (2009) hanno mostrato, attraverso la TMS e strumenti di imaging cerebrale, che i cambiamenti plastici a livello strutturale e funzionale, indotti dalla CIMT, variano da paziente a paziente, a seconda dell'entità del danno cerebrale iniziale. Nonostante ciò, cambiamenti funzionali, come l'espansione della mappa motoria ipsilaterale e la diminuzione di attivazione a livello di M1 controlesionale mostrata inizialmente, sembrerebbero correlare fortemente con il guadagno a livello motorio indotto dalla terapia stessa.

3.3 Lower-Extremity Constraint-Induced Movement Therapy (LE-CIMT)

L'ictus può indurre il paziente, non solo a paresi o emiparesi degli arti superiori, ma anche degli arti inferiori, con difficoltà notevoli o totali nella deambulazione e nel mantenimento dell'equilibrio. Ciò può causare limitazioni gravi nella partecipazione alla vita sociale e difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane. Per cui riacquisire la capacità di camminare è fondamentale per l'individuo, con un'influenza notevole sulla sua mobilità, nella cura di sé e nella vita sociale. Pertanto, i ricercatori, assodata l'efficacia nel recupero motorio degli arti superiori per mezzo di CIMT, si sono proposti di indagare l'utilità della medesima terapia sul recupero motorio degli arti inferiori a livello di funzionalità, mobilità e locomozione. Come facilmente comprensibile, il tradizionale protocollo di CIMT, applicabile all'arto superiore, necessita di una revisione e adattamento per l'arto inferiore, la quale prende il nome di Lower-Extremity Constraint-Induced Movement Therapy (LE-CIMT). LE-CIMT, proposto da Dos Anjos et al. (2020), prevede: a) training motorio intensivo quotidiano 3 ore al

giorno, per dieci giorni consecutivi, b) utilizzo dello “shaping” come strategia di allenamento, c) utilizzo di un pacchetto di strategie comportamentali per migliorare l’utilizzo dell’arto colpito in situazioni di vita reale, detto “transfert package” (o “pacchetto di trasferimento, TP). A differenza della tradizionale tecnica applicata all’arto superiore, nella maggior parte degli studi e delle applicazioni sull’arto inferiore non è prevista la contenzione dell’estremità sana o meno colpita, poiché immobilizzare un arto inferiore comporterebbe problematiche di sicurezza e indurrebbe l’adozione di uno schema motorio e di coordinazione anormale, ancor più di quanto già non lo sia. Inoltre, si incoraggia il paziente a focalizzarsi sull’uso dell’arto deficitario, sulla sua coordinazione e sui pattern motori che lo coinvolgono. Già secondo Mark & Taub (2004) il protocollo di LE-CIMT incoraggia l’uso di entrambi gli arti inferiori per ottenere una migliore qualità del movimento, una maggiore partecipazione dell’arto inferiore colpito sia nelle attività unilaterali che bilaterali e un miglior coordinamento tra entrambi gli arti inferiori.

Un protocollo condotto su un singolo caso-studio (Dos Anjos et al., 2020) ha coinvolto una donna afroamericana di 56 anni con ictus cronico, la quale ha sviluppato una paresi sia all’arto inferiore che al superiore destro, con conseguente limitazione nella deambulazione, nella mobilità e disfunzione dell’andatura. La paziente era in grado di camminare per 25 piedi, circa 7,62 metri, senza assistenza di terzi, utilizzando un basto e un ausilio ortopedico per la caviglia. Lo studio è durato quattro settimane, due settimane di riferimento e due settimane di intervento. Durante il riferimento, sono state unicamente condotte le valutazioni di funzione motoria, equilibrio, velocità di deambulazione, resistenza e uso dell’arto paretico inferiore, per cinque volte, a giorni alterni. Durante l’intervento, le valutazioni sono state svolte prima delle sessioni di training di quel rispettivo giorno. L’intervento LE-CIMT della durata di 10 giorni consecutivi feriali prevedeva 3 ore di training e 30 minuti di somministrazione delle attività TP; i compiti selezionati erano a gradualità periodica crescente e alla paziente sono stati forniti feedback frequenti durante l’esecuzione. Inoltre, il TP ha permesso di testare un gruppo di strategie di gestione comportamentale per indurre la paziente alla pratica senza supervisione con l’obiettivo di trasferire quanto acquisito in laboratorio alle situazioni quotidiane e

reali. Alla fine del trattamento, cambiamenti significativi sono stati osservati nella motilità e nella qualità percepita del movimento del piede e dell'arto, nell'equilibrio, ma anche nel livello di fiducia nello svolgimento delle attività quotidiane percepita dalla donna stessa. Inoltre, piccoli cambiamenti sono stati notati nella resistenza e nella velocità di camminata. Oltre a dimostrare l'efficacia della Lower-Extremity Constraint-Induced Movement Therapy, lo studio ha ottenuto ottimi risultati nonostante l'assenza di un dispositivo di contenzione, portando alla considerazione che quest'ultima sia la componente più importante dell'intervento. Sebbene i risultati riportati siano interessanti, non è possibile generalizzarli, poichè lo studio è stato condotto su un solo soggetto, per cui sarebbero necessari ulteriori studi controllati e randomizzati e con campioni consistenti.

Uno studio successivo (Duarte Pereira et al., 2022) ha coinvolto 12 individui con ictus cronico e capacità di deambulazione compromesse. I pazienti sono stati sottoposti a protocollo LE-CIMT di 10 giorni e sottoposti a valutazione iniziale di baseline, tre giorni dopo la fine dell'intervento e infine al follow up di 30 giorni tramite test dell'attività motoria dell'arto inferiore (LE-MAL) e test della funzionalità motoria dell'arto inferiore (LE-MFT) e il Time Up And Go (TUG). I partecipanti hanno mostrato miglioramenti su tutte e tre le scale sia al follow up a tre e a trenta giorni dall'intervento, mostrando come effettivamente sia un trattamento con notevoli potenzialità nella promozione del miglioramento dell'uso dell'arto paretico inferiore nella vita reale. Un altro gruppo di ricerca (Kobari et al., 2023) ha confermato che effettivamente LE-CIMT è fattibile e promettente, seppur i risultati a lungo termine siano piuttosto incerti. Nello specifico, nello studio-pilota sono stati reclutati 8 pazienti con ictus cronico e disabilità nell'andatura che sono stati coinvolti in un programma consistente in una prima fase di rodaggio di tre settimane, in una successiva fase di LE-CIMT della durata anch'essa di tre settimane e, infine, una fase di mantenimento della durata di sei mesi. La fase LE-CIMT prevedeva 3,5 ore di allenamento giornaliero, cinque giorni a settimana, per tre settimane mentre la fase di mantenimento della durata di 6 mesi, svolta a seguito della fase di LE-CIMT, prevedeva un training di 30 minuti giornalieri, per due/tre volte a settimana, per sei mesi e comprendeva un pacchetto di compiti di trasferimento e un allenamento convenzionale. I risultati ottenuti pre e post terapia hanno mostrato

miglioramenti significativi nel test di cammino dei sei minuti (6MWT), nella scala dell'equilibrio di Berg (BBS), nella velocità di camminata, riscontrati ulteriormente a sei mesi di follow up, confermando che i principi su cui si basa questo protocollo possano dare esiti funzionali positivi nell'equilibrio e nella deambulazione dei soggetti con paresi agli arti inferiori post stroke.

Pochi mesi fa, un'equipe di ricercatori svedese (Marklund et al., 2023) ha indagato l'efficacia della LE-CIMT sul recupero motorio degli arti inferiori a livello di funzionalità, mobilità e locomozione, su 147 pazienti post stroke sub-acuti che presentavano difficoltà nel mantenimento dell'equilibrio e nella deambulazione. In più, hanno indagato l'influenza di età, sesso e tipologia di ictus sull'efficacia della terapia e sul recupero. Il protocollo prevedeva anch'esso 6 ore giornaliere di training, suddiviso in più sessioni giornaliere di 45-60 minuti intervallate ognuna da 15 minuti di pausa, per 5 giorni a settimana, per due settimane consecutive; le diverse sessioni di allenamento giornaliere era focalizzate sulla forza, l'equilibrio, la deambulazione e l'allenamento funzionale in ordini diversi.

Inoltre, ai pazienti fu suggerito di impegnarsi nel camminare e nel condurre sessioni di stretching nel corso del weekend, in abbinamento a esercizio per la caviglia e per le dita dei piedi. Alle due settimane di riabilitazione guidata è seguita la formulazione di un piano di mantenimento terapeutico di 4-7 sessioni settimanali, per tre mesi, da eseguire presso il domicilio. La valutazione funzionale dell'arto inferiore è stata condotta pre trattamento e post trattamento, a due settimane e a tre mesi dall'intervento per mezzo di The Fugl-Meyer Assessment (FMA) dell'arto inferiore, Timed Up and Go (TUG) Test, Ten-Meter Walk Test (10MWT), and Six-Minute Walk Test (6MWT). I punteggi e le prestazioni relative all'arto inferiore sono migliorati significativamente a seguito dell'intervento, con risultati persistenti al follow-up di tre mesi. Inoltre, è emerso che coloro che svolgevano il trattamento entro sei mesi dall'insorgenza dell'ictus hanno ottenuto risultati migliori di coloro che hanno iniziato oltre i sei mesi dall'insorgenza. Età, sesso e tipologia di ictus non sembrano aver influito sui dati raccolti.

Senza altro LE-CIMT costituisce un'opportunità terapeutica e riabilitativa notevole nel miglioramento della capacità di deambulazione dei soggetti post stroke con arti inferiori paretici o

deficitari. Nonostante ciò, gli studi condotti presentano numerose pecche, per cui è necessario condurre studi con disegni di ricerca più robusti per approfondire la comprensione dell'efficacia del trattamento in questione.

3.4 Motor Imagery (MI): basi teoriche ed empiriche

La *Motor Imagery* (MI, o “*immaginazione motoria*”) è una pratica mentale, sottocategoria dell'immaginazione mentale, che sfrutta le proprietà del sistema motorio, in particolare le capacità che l'individuo possiede di attivare internamente e intenzionalmente delle rappresentazioni motorie, la cui utilità è dimostrata in svariati ambiti, tra cui quello sportivo e musicale, nonché in ambito riabilitativo. Si tratta di una metodica all'apparenza molto semplice in cui l'individuo deve immaginare sé stesso durante l'esecuzione di specifiche e determinate azioni. Verranno di seguito introdotte le caratteristiche dell'immaginazione motoria e successivamente il suo impiego come una metodica di allenamento per migliorare o apprendere prestazioni motorie.

L'immaginazione motoria è definibile, secondo Jeannerod et al. (1995, 2001), come “una rappresentazione motoria cosciente” risultato di un accesso consapevole all'intenzione dell'atto motorio. Decety (1996), invece, la descrive come “uno stato dinamico durante il quale le rappresentazioni di un dato atto motorio sono provate internamente alla memoria di lavoro senza alcun output motorio manifesto” oppure come “uno stato dinamico in cui il soggetto simula mentalmente una data azione”. Nei compiti di MI, pertanto, il soggetto è istruito a immaginare di compiere movimenti, senza eseguirli realmente, in combinazione alle sensazioni tattili, propriocettive, uditive, associate alla realizzazione dell'atto; rispetto all'esecuzione, nel caso dell'immaginazione, si ha un'inibizione dell'output motorio, probabilmente ad un qualche livello dei fasci cortico-spinali. Sempre Decety propose che, durante l'immaginazione, ci sia un aumento d'attivazione autonoma di origine centrale, come se la mente volesse illudere il corpo, facendole credere che il movimento sia realmente eseguito; in particolare, hanno ipotizzato che, come nell'esecuzione dell'azione, il grado di attivazione autonoma-vegetativa, ad esempio la risposta cardio-respiratoria, durante la MI sia

direttamente proporzionale allo sforzo immaginato (Decety et al., 1989). L'idea di fondo è che le immagini motorie, prodotte della pratica mentale, condividano i medesimi meccanismi neurali e le medesime proprietà dei processi utilizzati per la programmazione, preparazione e controllo motorio del movimento. A livello corticale si verificherebbe, infatti, un pattern di attivazione, legato alla MI, analogo a quello dell'azione eseguita, proprio nelle aree dedicate al controllo motorio. In quest'ottica, le immagini motorie costituirebbero una finestra sui processi cognitivo-motori, in particolare quelli riguardanti la programmazione motoria inconscia.

Crammond (2007) riporta che le ricerche effettuate sulla MI, come verrà mostrato di seguito, hanno rivelato, durante la pratica mentale, l'attivazione di vie motorie discendenti, la modulazione delle vie autonome a valle e dei riflessi spinali e un'alterazione dei segnali di trasmissione alle vie afferenti corticali. Per la mappatura delle basi neurali della MI sono state utilizzate tecniche quali la PET, la RM, e più recentemente la fMRI. Diversi studi hanno dimostrato che soggetti istruiti all'immaginazione e all'esecuzione di un movimento della mano mostravano un afflusso di sangue consistente nelle regioni premotorie e frontali, con cambiamenti notevoli a livello dell'area motoria supplementare (SMA). Ciò evidenzia il ruolo fondamentale svolto da quest'ultima area nella programmazione interna dei movimenti e nella simulazione di sequenze motorie, anche piuttosto complesse. Non solo, altri studi hanno riportato un'attivazione significativa anche del cervelletto bilaterale e dei gangli della base. In più, si è osservato il coinvolgimento del giro frontale inferiore bilaterale, dell'area prefrontale sino alla frontale dorsolaterale, del lobulo parietale inferiore e della corteccia cingolata anteriore bilaterale e specificatamente anche del nucleo caudato. La corteccia prefrontale e i gangli della base svolgerebbero un ruolo fondamentale nel mantenimento attivo delle rappresentazioni motorie dinamiche in working memory. La corteccia prefrontale, in quest'ottica, sarebbe la prediletta responsabile della creazione e permanenza di rappresentazioni che guidano pensiero e azioni. Di fatto, il lobo frontale controlla e organizza il lobo temporale nella messa a punto del comportamento e nel dirigere la cognizione. I dati relativi all'fMRI avrebbero inoltre dimostrato che l'attività durante l'immaginazione motoria, nelle aree citate, sarebbe molto simile all'attivazione

che si ha quando la stessa prestazione viene svolta effettivamente (Decety et al., 1991; Jeannerod, 1995; Decety, 1996; Lotze & Halsband, 2006; Crammond, 2007). Fitts (1954) affermò che movimenti più complicati richiedano al soggetto una quantità di tempo maggiore per essere portati a termine rispetto ad atti più semplici; quanto appena riportato sembra essere vero anche per i movimenti immaginati. Ciò è stato verificato conducendo esperimenti in cui si variava sistematicamente la quantità di sforzo mentale prodotto dal soggetto, riconfermando ancora una volta una comunanza di meccanismi neurali tra azione reale e immaginata.

Sharma et al. (2006) riportano che l'analisi di 5 diversi studi in soggetti volontari sani durante l'immaginazione motoria ha reso evidente un'attivazione robusta di strutture motorie non primarie e del cervelletto omolaterale, e una debole attivazione di M1. Il ruolo di M1 nell'immaginazione è di fatto molto dibattuto poiché alcuni studi ne riportano il coinvolgimento durante l'MI, altri solo una debole attivazione, mentre altre ricerche ne escludono totalmente il coinvolgimento. Una delle ipotesi plausibili è che durante l'attività mentale di immaginazione, la motoria primaria perda il suo ruolo esecutivo, in favore di altri ruoli, evidenziando un'attivazione meno sostenuta. La chiara e forte attività delle motorie secondarie, coinvolte nell'apprendimento, nella preparazione, nella programmazione e nella memorizzazione del movimento, durante la Motor Imagery, suggerisce un ruolo inibitorio nei confronti di M1 durante l'MI, che altrimenti tradurrebbe l'immaginazione in comandi esecutivi.

A proposito del sistema motorio e della sua plasticità è stato precedentemente citato lo studio di Pascual-Leone et al. (1995) in cui si dimostrava che soggetti che seguivano un training di sequenze motorie eseguite su una tastiera miglioravano le loro prestazioni, e questo coincideva con una espansione delle mappe corticali. Nello stesso studio si andò successivamente a confrontare la pratica fisica già citata con l'esercizio mentale. I soggetti immaginavano mentalmente la sequenza motoria sulla tastiera, con indicazioni molto precise sulla sequenza, senza possibilità di muovere le dita. L'assenza di movimento veniva verificata tramite elettromiografia. La prestazione dei soggetti veniva poi testata facendo eseguire le sequenze sulla tastiera. Al quinto giorno, il numero di errori era analogo a quello del gruppo con training motorio al terzo giorno di allenamento, e tale miglioramento anche in

questo caso corrispondeva ad un allargamento delle mappe motorie paragonabile a quello visto nel gruppo del training motorio . Inoltre, inserendo una sessione di pratica fisica a seguito dei cinque giorni di pratica mentale, i soggetti hanno raggiunto il medesimo livello di prestazione del gruppo che aveva svolto esclusivamente la pratica fisica. Si dimostrò così una superiorità dell'atto motorio reale rispetto alla pratica mentale, anche se quest'ultima sembrerebbe avere un *effetto preparatorio* alla successiva efficienza nel compito motorio. Per cui l'allenamento di MI condurrebbe a notevoli miglioramenti, fornendo buone prospettive in ottica riabilitativa per tutti quei pazienti impossibilitati alla svolgimento di pratiche fisiche o che comunque presentano un notevole affaticamento a seguito di training fisico (Pascual-Leone et al., 1995; Pascual-Leone, 2001). Non casualmente, infatti, l'attività mentale basata su training di immaginazione motoria, prima di eseguire una pratica scelta, comporterebbe un successivo miglioramento nelle prestazioni motorie degli atleti (Landers, 1983). Immaginare un movimento, infatti, incrementerebbe le prestazioni in abbinamento all'allenamento fisico. Di fatto, soggetti che si esercitano mentalmente per compiti specifici mostrano minori progressi rispetto a coloro che si allenano fisicamente, tuttavia, rispetto a soggetti che non praticano alcun allenamento, nemmeno motorio, la pratica mentale comporta una facilitazione nella prestazione (Mulder et al., 2004).

Alcuni ricercatori hanno progettato un questionario che è stato ampiamente utilizzato in ambito sportivo, ma successivamente anche riabilitativo, per testare le capacità di immaginazione degli individui reclutati per interventi di Motor Imagery. Il questionario originale è stato denominato *Motor Imagery Questionnaire* (MIQ) e contiene 18 compiti per valutare le capacità di pratica mentale visiva e cinestesica, riguardanti atti che coinvolgono le estremità superiori, inferiori o movimenti che implicano tutto il corpo. Il movimento prima è eseguito, poi immaginato e, infine, si richiede al soggetto una valutazione delle difficoltà riscontrate nell'immaginare movimenti, riportati su scala Likert a 7 punti. In questo modo è possibile, per i valutatori, capire l'effettiva capacità del soggetto nel condurre compiti di immaginazione motoria, basandosi su un report verbale e non su misure oggettive.

La correttezza delle procedure di MI è fondamentale, in quanto una scarsa abilità di immaginazione potrebbe influire negativamente sul recupero motorio indotto (Hall & Martin, 1997).

L'immaginazione motoria è praticata da atleti, musicisti, in riabilitazione, data l'elevata sovrapposizione di aree cerebrali attive nell'esecuzione del movimento e nell'immaginazione dello stesso. Numerosi studi, infatti, supportano l'idea che la pratica o allenamento mentale, in particolare la MI, possa essere un ottimo strumento riabilitativo-terapeutico, in quanto amplia la platea dei pazienti sottoponibili a trattamento, soprattutto a coloro che ancora non mostrano prestazioni motorie idonee per eseguire trattamenti che coinvolgano l'attività motoria diretta (Munzert, 2009). Allo stesso modo, Sharma et al. (2006) sottolineano che le strategie riabilitative motorie che coinvolgono il movimento attivo siano fondamentali e promettenti ma escludono i pazienti che ancora non sono in grado di attuare determinate attività motorie. Per questo motivo, l'immaginazione motoria potrebbe costituire un incoraggiante modalità di intervento post stroke. Non è chiaro ancora quale sia il momento ottimale per iniziare questa tipologia di terapia, anche se gli autori suggeriscono che andrebbe avviata immediatamente dopo l'evento, quando il cervello è particolarmente ricettivo a eventuali interventi. Quando soggetti post-stroke sono sottoposti a MI dovrebbero ricevere un'attenta valutazione obiettiva della loro capacità di eseguire immagini mentali motorie, escludendo o correggendo quei soggetti che tendono a produrre immagini motorie caotiche e, in questo, l'uso della cronometria mentale potrebbe essere un metodo efficace.

3.5 Recupero motorio post stroke tramite MI

Sulla base di quanto visto sinora, si è ipotizzato che la MI possa essere sfruttata come protocollo riabilitativo per il recupero funzionale e motorio dell'arto menomato a seguito di ictus cerebrale. Effettivamente sono molteplici gli studi che ne hanno dimostrato l'efficacia in quanto esso comporta l'almeno parziale riattivazione delle medesime aree che si attivano durante l'esecuzione dello stesso movimento (Decety, 1996; Buccino et al., 2006).

Una review sistematica della letteratura, condotta su sette database scientifici, ha selezionato una serie di studi randomizzati controllati, eseguiti in Asia e Nord America, che hanno confrontato gli effetti della terapia convenzionale associata alla MI con gli effetti della sola terapia convenzionale in pazienti con difficoltà motorie agli arti a seguito di ictus cerebrale. Tutti gli studi considerati hanno utilizzato come scale di valutazione della funzionalità motoria la Fugl-Meyer Stroke Assessment Scale e l'Action Research Arm Test. L'accurata analisi ha evidenziato, secondo gli autori, prove modeste a sostegno dei benefici di recupero motorio degli arti derivanti dell'associazione dell'MI con la terapia convenzionale, suggerendo comunque un vantaggio rispetto alla sola fisioterapia o terapia occupazionale. Ciononostante, si evidenzia e conferma, come accennato nello studio precedente, la necessità di condurre studi ampi e metodologicamente solidi per poter valutare gli effettivi benefici dell'immaginazione motoria (De Vries & Mulder., 2007; Zimmermann-Schlatter et al., 2008).

Per meglio comprendere il modo in cui la rete cerebrale riacquista e riorganizza la sua funzionalità durante la riabilitazione post ictus, Bajaj et al. (2015) hanno registrato i segnali BOLD per mezzo di fMRI in 10 sopravvissuti all'ictus durante compiti di immaginazione ed esecuzione motoria; in particolare, si è valutata la connettività della motoria primaria (M1), della premotoria (PMC) e della motoria supplementare (SMA). È emerso che a seguito di training di MI, la stessa rete neurale era coinvolta sia nelle attività di immaginazione, sia di esecuzione, suggerendo, inoltre, un'influenza inibitoria da parte di SMA su M1 durante la MI, non presente invece durante l'atto motorio effettivo. In aggiunta, l'intervento ha comportato una riorganizzazione delle connessioni neurali sia nell'emisfero affetto sia in quello sano, con un potenziamento della connettività PMC-M1 nei compiti di immaginazione motoria e sia PMC-M1 che SMA-M1 durante l'esecuzione motoria, associati a incrementi significativi nelle misure comportamentali e nelle sensazioni motorie riportate dai pazienti. Effettivamente, quindi, comprendere minuziosamente le reti di connessione permette ai terapeuti di stabilire trattamenti accurati e migliori per condurre i pazienti al recupero delle loro capacità motorie. A tal proposito, Carrasco & Cantalapiedra (2016) affermano che l'immaginazione motoria produce pattern di attivazioni corticali simili al movimento, ma l'efficacia clinica di questi metodi in

riabilitazione, soprattutto per il recupero motorio, è da dimostrare. Esaminando 23 studi clinici di MI su pazienti post stroke con emiparesi è emersa la sua efficacia se utilizzata in combinazione con la fisioterapia più tradizionale, per il recupero degli arti superiori e inferiori, ma anche per il recupero di attività e abilità spendibili nella vita di tutti i giorni.

La maggior parte delle ricerche condotte si concentrano sulla valutazione del recupero motorio-funzionale dell'arto superiore post-stroke. Tuttavia, un gruppo di ricerca americano (cit.) ha valutato il contributo della MI alla deambulazione in individui con emiparesi a seguito di ictus cerebrale. Il paziente selezionato, 69 anni, presentava un'emiparesi sinistra ed è stato sottoposto a 6 settimane di training sull'andatura per mezzo di MI. Sono state condotte misurazioni pre-intervento, a metà e al termine dell'intervento e follow-up successivi per valutare i vari parametri della deambulazione. Dopo 6 settimane di intervento, l'individuo in questione presentava un incremento del 23% della velocità di nell'andatura e una riduzione del 13% nel tempo di doppio supporto, indicando una maggiore sicurezza nella locomozione in favore di un incremento di rapidità. Inoltre, si è riscontrato anche un più ampio raggio di movimento del ginocchio rispetto alla baseline, mentre non sono state riscontrate evoluzioni nella simmetria dell'andatura; gli effetti verificati si sono protratti parzialmente nel follow-up. I risultati ottenuti dal singolo case-report mostrano quindi che la MI non è utile esclusivamente nel recupero motorio-funzionale dell'arto superiore paretico, ma notevoli progressi si possono anche conseguire nell'andatura e nella locomozione, laddove la pratica mentale si concentra e focalizza sulla specifica menomazione nell'andatura, al fine di influenzare la prestazione dall'arto inferiore paretico. Certamente la ricerca andrebbe estesa ad un campione più consistente per mettere ancor più in evidenza i potenziali vantaggi di questo approccio sul recupero nell'arto inferiore (Dickstein et al., 2004).

Non tutti i dati provenienti dalla letteratura, come accennato precedentemente, costituiscono una conferma all'efficacia di questa metodica riabilitativa. Un ampio studio controllato randomizzato ha incluso 121 pazienti con deficit agli arti superiori, in seguito a ictus subito da meno di 6 mesi. Dopo una prima valutazione iniziale per mezzo dell'*Action Research Arm Test* (ARAT), i pazienti sono stati così suddivisi: 39 soggetti hanno seguito un training di immaginazione del movimento degli arti

superiori per quattro settimane, tre volte a settimana, in sessioni della durata di 45 minuti ciascuna. Altri 31 pazienti hanno eseguito pratiche mentali non motorie intense e, infine, 32 pazienti hanno ricevuto cure standard senza alcuna pratica immaginativa. I risultati ottenuti evidenziano che la pratica di MI non comporta i miglioramenti attesi e sperati, rispetto alla pratica mentale senza contenuto motorio, nel recupero motorio dell'arto superiore in associazione al trattamento standard in pazienti che hanno subito un ictus da poco tempo (Ietswaart et al., 2011).

Alcuni ricercatori, invece, hanno pensato all'associazione tra MI e Brain Computer Interface (BCI), in quanto questi sono dispositivi esterni che permettono la valutazione diretta dell'attività cerebrale per mezzo di elettrodi collegati ad un computer, consentendo così ai terapisti di avere un accesso e uno strumento di monitoraggio facilitato ai contenuti dell'immaginazione motoria. Sono stati, pertanto, selezionati 28 pazienti che hanno subito ictus subacuto con gravi deficit motori e sono stati suddivisi in due gruppi. Il gruppo sperimentale, composto da 14 soggetti, era sottoposto a un mese di training MI con supporto BCI, mentre il gruppo di controllo, di egual numero, era sottoposto a un mese di training MI senza il supporto BCI; entrambi i gruppi hanno comunque ricevuto trattamenti medici e riabilitativi standard per l'ictus per un totale di 3 ore giornaliere, per cui l'intervento MI era aggiuntivo. Nei periodi pre e post training sono state eseguite, su entrambi i gruppi, valutazioni funzionali e neurofisiologiche per mezzo della Fugl-Meyer Assessment Scale (FMA), che indaga l'esito primario di funzionalità dell'arto superiore, e, inoltre, è stata condotta l'analisi dell'attività oscillatoria della connettività cerebrale a riposo per mezzo di EEG (elettroencefalografia). Effettivamente, i più consistenti miglioramenti a livello funzionale sono stati osservati nel gruppo sperimentale che associava MI a BCI, incluso un aumento clinicamente rilevante dei punteggi nella scala FMA, correlato a un maggior coinvolgimento dell'emisfero ipsilesionale in risposta al training MI per la mano deficitaria. Inoltre, tali miglioramenti sembrano essere correlati con un aumento della connettività intraemisferica ipsilesionale a riposo. Il presente studio ha dimostrato quindi il potenziale riabilitativo della MI con l'introduzione di BCI a supporto in soggetti post-stroke subacuto, confermando anche una volta la probabile efficacia di tale metodica riabilitativa (Pichiorri et al., 2015).

Gli studi analizzati suggeriscono che la pratica mentale, in particolare la MI, possa essere efficace nel recupero motorio e funzionale in soggetti colpiti da ictus con menomazioni agli arti superiori e inferiori in quanto immaginare un atto motorio può stimolare la restituzione e la redistribuzione dell'attività cerebrale determinando così un recupero dal deficit motorio. In ogni caso, la letteratura ha evidenziato risultati anche molto contrastanti e discutibili, pertanto si rendono necessarie ulteriori ricerche che confermino e specifichino più accuratamente il coinvolgimento delle strutture cerebrali e l'utilità della MI nel recupero motorio post stroke. Inoltre, come sottolineano Buccino et al. (2006), la MI, rispetto a metodiche come l'AOT che saranno di seguito presentate, è meno adattabile e modulabile ai bisogni del singolo paziente e, in più, è molto complicato per le persone immaginare sé stessi compiere movimenti specifici ed è difficile per i terapeuti comprendere se la persona stia immaginando i singoli movimenti in modo corretto, nonostante l'utilizzo di varie metodiche di controllo.

Capitolo quarto

Tecniche di neuroriabilitazione basate sul sistema specchio

“All'inizio degli anni Novanta, il nostro gruppo di ricerca all'Università di Parma [...] scoprì quasi per caso la risposta in una classe di neuroni del cervello di scimmia, che si attivano quando un individuo esegue semplici azioni motorie dirette a uno scopo, per esempio afferrare un frutto. Ma l'aspetto sorprendente fu che quegli stessi neuroni si attivavano anche quando l'individuo vedeva un suo simile compiere la stessa azione. Poiché questo insieme di neuroni appena scoperti sembrava riflettere le azioni eseguite da un altro soggetto direttamente nel cervello dell'osservatore, li abbiamo chiamati «neuroni specchio»”.

“Specchi nella mente” Rizzolatti, Fogassi e Gallese, 2006

La scoperta dei neuroni specchio ha permesso ai ricercatori di ipotizzare e dimostrare l'efficacia dell'applicazione di protocolli e trattamenti riabilitativi, basati sulle proprietà di questo sistema. Si tratterà di seguito l'Action Observation Treatment (AOT), efficace nel trattare soggetti con menomazioni agli arti superiori e inferiori. Si tratta sicuramente di una delle metodiche che ha ricevuto maggiori attenzioni e conferme, ma esiste anche un altro tipo d'intervento terapeutico efficace, che sfrutta a sua volta in parte le proprietà del Sistema Specchio, ovvero la Mirror Therapy (MT).

4.1 Action Observation Treatment (AOT): basi teoriche ed empiriche

L'Action Observation Treatment (AOT) costituisce un nuovo e importante approccio riabilitativo, che sfrutta le proprietà del MNS, per il recupero da deficit cognitivi e/o motori. Osservare azioni compiute da altri attiva le stesse aree che si attivano quando si esegue l'atto in prima persona e, inoltre, si è ampiamente dimostrato che l'osservazione di azioni permette di migliorare e apprendere specifiche abilità motorie. L'apprendimento motorio di azioni singole o complesse è permesso dalla mappatura delle rappresentazioni degli atti osservati nelle aree motorie, e ripetuti poi

mentalmente dal soggetto. Questo permette all'individuo di comprendere sia quale movimento eseguire, sia come lo deve eseguire (Mattar & Gribble, 2005; Vogt & Thomaschke, 2007; Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008).

Sulla base delle evidenze presentate in precedenza, Buccino et al. (2006) hanno ipotizzato che l'osservazione di azioni, poi eseguite in situazione ecologica, potesse costituire un valido approccio riabilitativo. Il trattamento in questione avviene in una stanza tranquilla e il paziente siede davanti ad uno schermo. All'inizio della seduta, lo specialista spiega al paziente cosa dovrà fare nel corso della terapia. Una singola sessione di trattamento dura un'ora, ripetuta per cinque a giorni a settimana, per un totale di quattro settimane. In tutto, sono venti le azioni quotidiane presentate nell'intero programma riabilitativo, ma vengono presentate singolarmente, una ogni seduta. Il paziente osserva un video rappresentante azioni quotidiane e in seguito, viene richiesto di eseguire precisamente quanto visto; si tratta di un compito di osservazione seguito da un compito di imitazione. In particolare, ogni azione viene suddivisa e presentata sotto forma di tre, o quattro, atti motori singoli; l'azione del "bere il caffè" è segmentata in a) mettere il caffè nella tazza, b) aggiungere lo zucchero, c) mescolare, d) portare il caffè alla bocca. Ogni singolo atto motorio è presentato per 3 minuti (fase di osservazione), quindi in questo caso saranno richiesti 12 minuti totali di presentazioni per l'azione "bere il caffè"; tutti i singoli atti sono mostrati da uomini e donne, e da differenti prospettive (frontale, laterale, primo piano, sfondo). A seguito dell'osservazione, il paziente esegue, al meglio delle proprie capacità, ogni singolo atto per 2 minuti (fase di esecuzione), quindi 8 minuti totali per l'intera azione (Ertelt et al. 2007; Franceschini et al., 2010; Buccino, 2014).

Nella fase di osservazione, i pazienti devono osservare in modo attento le azioni presentate sullo schermo. Questo permette di riattivare e ripristinare le regioni normalmente coinvolte nell'esecuzione di quelle stesse azioni, già appartenenti al vocabolario motorio dell'individuo. Una serie di studi hanno effettivamente dimostrato che osservare azioni determina una risposta neurale della corteccia premotoria e parietale. In particolare, i circuiti frontoparietali si elicitano maggiormente quando gli atti mostrati sono conosciuti dall'individuo, motivo per cui l'AOT presenta

azioni della quotidianità. Nella fase di esecuzione, invece, entra in gioco l'imitazione che richiede prima l'osservazione, poi una riproduzione a livello mentale di quanto visto e infine, la riproduzione dell'atto al meglio delle proprie possibilità. In questo caso, viene attivata anche l'area di Broca, il cui coinvolgimento nel Sistema Specchio prima e nell'imitazione poi è ormai stato ampiamente dimostrato. Detto ciò, è importante sottolineare come l'AOT non sia finalizzato esclusivamente al recupero delle funzionalità motorie, ma è anche implicato nel recupero della comprensione delle intenzioni sottese al comportamento altrui. Il cervello, infatti, quando osserva un'azione, riesce a codificare ed estrarre in modo automatico l'intenzione ad essa sottostante (Penfield & Rasmussen, 1952; Buccino et al., 2001; Buccino et al., 2007; Buccino, 2014). Una chiara evidenza del coinvolgimento del Sistema Specchio nell'osservazione di azione si trova nello studio di Buccino et al. (2001) pensato per dimostrare la somatotopia degli atti osservati eseguiti con vari effettori, già presentato. L'autore riuscì infatti a dimostrare, tramite misurazioni con fMRI, che, osservare qualcuno compiere un'azione, attiva la corteccia premotoria e il lobo parietale superiore, in modo somatotopicamente organizzato; le stesse regioni in cui risiedono i Mirror Neurons. Descrivendo il trattamento per osservazione, si è accennato al fatto che ogni singolo atto motorio scomposto viene presentato all'osservatore da differenti punti di vista (frontale, laterale, primo piano, sfondo). La scelta non è casuale, in quanto Caggiano et al. (2011) hanno dimostrato che i singoli neuroni specchio rispondono a specifiche prospettive e punti di vista. Questi sperimentatori hanno registrato le risposte dei neuroni di F5 alla visione di filmati che mostravano atti motori da differenti angolazioni. Il 74% dei neuroni registrati rispondeva a specifici punti di vista, mentre solo il 26% rispondeva indipendentemente dalla prospettiva da cui veniva presentato l'atto. Quest'ultimi sarebbero implicati solo nella codifica degli obiettivi motori, mentre i neuroni dipendenti dal punto di vista sarebbero coinvolti nella codifica dei dettagli degli atti osservati. Da qui, deriva appunto l'importanza di presentare i singoli atti da più prospettive durante il trattamento (Buccino et al., 2001; Caggiano et al., 2011). Considerate le funzionalità del Sistema Specchio, si è ipotizzato che i protocolli AOT, basati su *training observation-to-imitate* (osservare per imitare), possano costituire un valido aiuto

terapeutico per pazienti con menomazioni motorie, in quanto permettono appunto un apprendimento motorio, con conseguente miglioramento delle funzionalità degli arti (Ferrari & Rizzolatti, 2014). Attualmente, l'AOT è stato applicato nel trattamento di riabilitazione di pazienti con paresi o emiparesi agli arti a seguito di ictus ischemici, in pazienti affetti da morbo di Parkinson, nel trattamento di bambini affetti da paralisi cerebrale, ma anche nel recupero a seguito di interventi chirurgici-ortopedici agli arti, come l'inserimento di protesi all'anca o al ginocchio.

4.2 Recupero motorio post stroke e correlati neurali indotti dall'AOT

L'Action Observation Treatment sfrutta le potenzialità del sistema specchio nel recupero motorio delle funzionalità degli arti superiori, a seguito di ictus ischemico (Stefan et al., 2005; Celnik et al., 2008).

Il primo studio sull'AOT è stato condotto da Ertelt et al. (2007), che hanno coinvolto sedici pazienti, di età inferiore a 75 anni, che presentavano una paresi all'arto superiore, a causa di ictus innescato a livello dell'arteria cerebrale media. I soggetti coinvolti sono stati divisi in due gruppi: un gruppo sperimentale, sottoposto al trattamento e un gruppo di controllo, al quale sono stati mostrati video di contenuto non motorio. Il gruppo sperimentale, in ogni seduta, è stato invitato ad osservare un video, della durata di 6 minuti, nel quale venivano mostrate azioni quotidiane e, per altri 6 minuti, a eseguire i movimenti precedentemente osservati, con l'arto paretico. Ogni singola azione veniva presentata due volte per ogni seduta. Il trattamento, in totale, ha previsto diciotto sedute, in giorni consecutivi, della durata di 90 minuti ciascuna; dalla prima all'ultima seduta, sono state presentate azioni di complessità crescente. Al gruppo di controllo, invece, sono stati presentati simboli geometrici e lettere, e successivamente, hanno replicato le azioni nel medesimo ordine proposto durante il trattamento, con l'aiuto di un terapeuta. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a scale di funzionalità motoria, quali WMFT, FAT e SIS, quattordici giorni ed il giorno prima di iniziare il trattamento (T0), subito dopo la fine del trattamento (T1) e dopo otto settimane (T2). Inoltre, prima e dopo l'AOT, in un

sottocampione di pazienti appartenenti ai due gruppi, è stato effettuato il monitoraggio dell'attività cerebrale tramite fMRI, durante la manipolazione ed esplorazione di oggetti. I risultati raccolti hanno mostrato un miglioramento significativo nelle funzionalità motorie dell'arto paretico già dopo quattro settimane dall'inizio della terapia (T0), con un mantenimento anche a otto settimane dalla conclusione della stessa (T2). Inoltre, le misurazioni tramite fMRI hanno evidenziato una maggiore attivazione della corteccia premotoria ventrale bilaterale, del giro temporale superiore bilaterale, dell'insula, dell'area motoria supplementare e del giro sopramarginale controlaterale, a seguito del trattamento; le aree citate coinvolgono in parte il Sistema Specchio. Tali evidenze confermano l'ipotesi, secondo la quale l'AOT porterebbe ad un miglioramento delle funzionalità motorie dell'arto compromesso, associato alla riattivazione di determinate aree coinvolte nelle rappresentazioni motorie, corrispondenti al sistema specchio. L'AOT, secondo quanto ottenuto in questo studio, costituirebbe un valido alleato terapeutico nella riabilitazione degli arti paretici a seguito di ictus a livello dell'arteria cerebrale media, in quanto porta alla stimolazione e riattivazione di aree in cui sono contenute le rappresentazioni delle azioni quotidiane.

Alcuni autori (Liepert et al., 2014) hanno esplorato l'eccitabilità motoria durante l'osservazione dell'azione, per individuare eventuali differenze tra lato colpito e non. Sono stati coinvolti 18 pazienti post stroke entro i 6 mesi dall'evento e sottoposti a TMS durante le sessioni di AOT in cui osservavano video nei quali era mostrata un mano che eseguiva una pizzicata. Contemporaneamente, si registrava il muscolo interosseo di entrambe le mani tramite i potenziali motori evocati. La performance motoria è stata valutata tramite Box and Block Test. Si è evidenziato risposta muscolare evocata dalla TMS decisamente più elevata durante lo svolgimento del trattamento rispetto alla fase di riposo sia dal lato colpito dall'ictus sia dal lato non colpito e l'effetto risultava significativamente più forte quando la mano misurata era la medesima mostrata in video; in particolare, 11 pazienti mostrarono un aumento nella risposta nel lato colpito, mentre 15 mostrarono un aumento della risposta dal lato non colpito. Questi risultando forniscono ulteriore conferma delle potenzialità rilevanti dell'AOT come metodica di trattamento.

Un ulteriore studio (Franceschini et al., 2010) ha valutato l'efficacia del trattamento AOT nella riabilitazione di ventotto pazienti che hanno subito un ictus, ischemico o emorragico, da almeno sei mesi, con la conseguente compromissione della funzionalità degli arti superiori. In particolare, i soggetti sono stati sottoposti a quattro settimane di trattamento, per cinque giorni a settimana. Prima di iniziare la riabilitazione e a seguito di questa, ogni persona coinvolta è stata sottoposta a scale di funzionalità e compromissione, per cogliere eventuali miglioramenti. Ogni singola seduta prevedeva la presentazione di una sola azione motoria quotidiana, segmentata in singoli atti motori, così come avviene tipicamente per l'AOT. I risultati hanno mostrato che tutti i pazienti hanno ottenuto un miglioramento nelle funzionalità dei loro arti, che è stato riscontrato anche dopo due mesi. Inoltre, i soggetti hanno mostrato una maggiore autonomia nelle attività quotidiane rispetto alle settimane precedenti il trattamento. Pertanto, secondo questa ricerca, l'AOT presenterebbe un valido strumento di riabilitazione degli arti superiori in persone colpite da ictus, da affiancare alla fisioterapia. Il vantaggio di questa tipologia di trattamento consiste nell'essere riproducibile sia in ambulatorio, sia a casa ed è adattabile in base all'esigenze del singolo. Tuttavia, data la mancanza di un gruppo di controllo, non si è riusciti a dimostrare il diretto coinvolgimento dei neuroni specchio.

Altre ricerche, che hanno coinvolto centodue pazienti sopravvissuti ad ictus, hanno dimostrato, ancora una volta, che AOT permette di ottenere un miglioramento significativo in tutte le scale di funzionalità e compromissione. Ciò ha permesso di dimostrare che il MNS è effettivamente coinvolto nel recupero di funzioni motorie, grazie al sistema di comparazione osservazione-esecuzione (Sale & Franceschini, 2012).

Un gruppo di ricercatori cinesi (Zhu et al., 2015) riporta che solo il 38% dei pazienti a sei mesi dall'ictus presentano un recupero motorio almeno parziale dell'arto superiore, traducendosi in percentuali alte di disabilità e di necessaria assistenza nello svolgimento di attività quotidiane. Pertanto, hanno deciso di confrontare gli effetti dell'AOT e della terapia standard nei pazienti emiplegici appartenenti alla popolazione cinese. Sono stati quindi reclutati 61 pazienti: di questi, 31 sono stati assegnati al gruppo sperimentale che ricevevano trattamenti farmacologici convenzionali,

fisioterapia e terapia occupazionale per 2-5 ore giornaliere e in aggiunta erano sottoposti a un training di osservazione dell'azione della durata di 30 minuti, sei volte a settimana per otto settimane; i restanti 30 soggetti sono stati assegnati al gruppo di controllo, i quali ricevevano solo trattamenti farmacologici convenzionali, fisioterapia e terapia occupazionale per 2-5 ore giornaliere per otto settimane. I pazienti del gruppo sperimentale, durante le sessioni di AOT, prima osservavano i videoclip di una specifica azione e poi la riproducevano; in totale sono state presentati 30 azioni differenti, da diverse angolazioni, secondo un gradiente sempre maggiore di difficoltà. Pre e post trattamento, i soggetti sono stati valutati per mezzo di FMA, Barthel Index e Ashworth Scale. Gli indici misurati erano significativamente migliorati in entrambi i gruppi dopo le otto settimane di trattamento, ma in particolare, i punteggi alle scale funzionali erano significativamente più alti nei soggetti sottoposti ad AOT, dimostrando così l'applicabilità del training

Un articolo di rassegna (Peng et al., 2019) ha analizzato 17 studi condotti su pazienti post stroke, per un totale di 600 soggetti, e ha evidenziato che la terapia dell'osservazione dell'azione incide positivamente sulla funzionalità motoria di braccia e mani, sulle abilità di deambulazione, sulla velocità di andatura e sulle prestazioni motorie quotidiane, rispetto a soggetti che ricevono un trattamento di controllo.

Più recentemente, uno studio italiano (Mancuso et al., 2021). ha confrontato le potenzialità dell'AOT nel recupero motorio dell'arto superiore e negli esiti funzionali rispetto al Task Oriented Training (TOT), entrambi in aggiunta alla fisioterapia tradizionale. Il TOT è una metodologia riabilitativa supportata da evidenze di moderata qualità che favorisce la neuroplasticità positiva correlata alla performance funzionale dell'arto superiore paralizzato. Questo tipo di addestramento si basa sulla pratica di attività reali, come camminare o rispondere al telefono, con l'obiettivo di acquisire o ripristinare abilità specifiche, caratterizzate da consistenza, flessibilità ed efficienza. 32 soggetti post-stroke acuto, con compromissione dell'arto superiore da moderata a grave sono stati randomizzati tra un gruppo di controllo, il quale è stato sottoposto a sessioni di 30 minuti di TOT e un gruppo sperimentale, il quale è stato sottoposto a sessioni di 30 minuti di AOT, composti rispettivamente da 16

soggetti ciascuno. Le sessioni di 30 minuti sono state svolte cinque giorni a settimana, per quattro settimane consecutive, per un totale di 20 sessioni. Nelle fasi pre (T0) e post (T1) trattamento entrambi i gruppi sono stati sottoposti a Fugl-Meyer Assessment, Box and Block Test, Functional Independence Measure e Modified Ashworth Scale. A T0 i gruppi non presentavano differenze significative, mentre a T1 entrambi hanno mostrato miglioramenti significativi, soprattutto per quanto riguarda il gruppo sperimentale che ha ricevuto AOT, evidenziando ancora una volta la necessità di estensione del trattamento basato sull'osservazione ai pazienti che hanno subito ictus subacuto.

Altri studi (Park et al., 2014; Park et al., 2015) hanno considerato gli effetti dell'Action Observation Treatment sull'addestramento all'equilibrio statico e all'abilità di deambulazione in pazienti che hanno subito un ictus. Nello specifico, 20 soggetti appartenenti al gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad AOTG (Action Observation Gait Training) che consisteva nell'osservazione di video di addestramento dell'andatura in pianura, in pendenza e sulle scale mentre altri 20, appartenenti al gruppo di controllo, sono stati sottoposti ad un addestramento generale di andatura e osservavano video raffiguranti scene naturali; entrambi osservavano video per 10 minuti e successivamente si allenavano alla deambulazione per altri 20 minuti, il tutto cinque volte a settimana, per un totale di otto settimane. Alla fine del training, entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti significativi, dovuti alla pratica motoria, ma il gruppo AOTG ha evidenziato incrementi maggiori per l'equilibrio statico, la velocità di oscillazione, la stabilità e l'abilità di deambulazione. Ulteriori conferme, più recenti, sulla riabilitazione dell'arto inferiore tramite AOT, sono state portate da Hioka et al. (2020) che hanno testato la capacità di deambulazione su 16 soggetti post stroke sottoposti ad AOT per 3 mesi, 5 volte a settimana, 30 minuti al giorno, che osservavano un altro soggetto deambulare da prospettiva frontale, laterale e posteriore, cui seguiva il tentativo di svolgimento dell'azione effettiva di deambulazione. Gli esiti funzionali sono stati misurati pre e post test per mezzo della Functional Ambulation Classification (FAC) e il 10 Meter Walk Test (10MWT), riscontrando miglioramenti significativi non solo nei pazienti con ictus cronico, ma anche in pazienti in fase subacuta.

In ultimo, uno studio molto recente ha ipotizzato e dimostrato un protocollo di AOT, che abbinato all'addestramento assistito da robot (AOT-EXO), potrebbe dare ottimi risultati nel recupero delle funzionalità motorie degli arti superiori. L'addestramento tramite robot permetterebbe, infatti, di aumentare la plasticità cerebrale a seguito di apprendimento motorio, poi rafforzato dall'osservazione dell'azione, la quale permette di attivare ogni volta i medesimi circuiti neurali (Chen et al., 2021).

4.3 Mirror Therapy (MT) nel recupero post stroke

La Mirror Therapy (MT) costituisce un interessante e promettente metodica riabilitativa, che sfrutta le proprietà del MNS, per il recupero di deficit motori, tra cui si segnala la possibilità di determinare un incremento delle funzioni motorie degli arti a seguito di ictus cerebrale. Inizialmente, fu utilizzata per trattare e alleviare il dolore dell'arto fantasma in soggetti che avevano subito l'amputazione dell'estremità. Nella pratica, consiste nel posizionare uno specchio sul piano medio-sagittale del paziente, con lo scopo di riflettere il movimento dell'arto sano, non plegico, come se fosse l'effettivo movimento dell'arto compromesso dalla menomazione cerebrale. L'arto sano è, quindi, riflesso nello specchio posizionato in modo tale da coprire l'estremità compromessa con la sua immagine; il paziente avrà l'illusione che il suo arto deficitario si muova normalmente. In alternativa allo specchio viene utilizzata la *mirror box*, una scatola composta da un apparato di specchi che riflette anch'essa l'arto sano nello spazio visivo occupato dall'arto fantasma o dall'arto affetto. Nei capitoli precedenti sono stati introdotti dettagliatamente i neuroni mirror, il loro ruolo e il relativo coinvolgimento in metodiche di riabilitazione quali l'AOT; questi neuroni visuomotori potrebbero entrare in gioco anche durante il feedback visivo della MT, andando ad attivare le aree cerebrali legate all'esecuzione del movimento relative all'arto compromesso, dando appunto al paziente la sensazione di muoverlo in risposta a comandi cerebrali (Buccino et al., 2006; Bowering et al., 2013; Thieme et al., 2018).

La prima potenziale applicazione terapeutica della terapia dello specchio fu proposta da Ramachandran & Rogers-Ramachandran (1996), come precedentemente accennato, per mitigare il

dolore da *phantom limb*, che si verifica in almeno il 90% degli individui che subiscono l'amputazione di un arto. La convinzione di base riguarda il fatto che osservare l'arto sano nello specchio, come se fosse l'arto menomato a muoversi, condurrebbe alla riattivazione delle regioni normalmente coinvolte nell'esecuzione dell'azione, nonostante in realtà l'azione sia eseguita con l'arto sano, portando nel tempo al ripristino delle connessioni neurali con conseguente miglioramento nel recupero motorio e sensoriale dell'arto plegico. La MT costituirebbe quindi un ponte tra sistema visivo e motorio, che consente di ricreare un'immagine corporea coerente e di aggiornare i modelli di controllo motorio interni danneggiati. In tutto ciò potrebbe essere coinvolto il MNS che si attiverrebbe, nell'emisfero controlaterale all'arto menomato, proprio in occasione dell'osservazione dell'azione e nel soggetto affetto da dolore dell'arto fantasma; tale procedura permette di risolvere ed eliminare la paralisi appresa, con notevole innalzamento della qualità di vita del paziente. Oltre all'arto fantasma, l'utilità della MT è stata a lungo ipotizzata anche per la riabilitazione dell'arto superiore plegico o degli arti inferiori, a seguito di ictus cerebrale, nelle diverse fasi del recupero.

A tal proposito, altri studi hanno incluso 40 pazienti ricoverati post stroke con emiparesi; tutti hanno partecipato a un programma di recupero, con l'adozione di un approccio multidisciplinare per quattro settimane, cinque giorni a settimana, dalle due alle cinque ore ogni giorno. In più, i soggetti sono stati divisi in due gruppi: 1) il gruppo sperimentale era sottoposto a ulteriori 30 minuti di Mirror Therapy per movimenti di flessione ed estensione di dita e polso, con richiesta di provare a ripetere gli stessi movimenti con l'arto paretico mentre muovevano la mano non affetta, 2) il gruppo di controllo eseguiva una terapia fittizia composta dagli stessi esercizi utilizzando il lato non riflettente dello specchio. La baseline e gli outcome sono stati misurati tramite gli stadi di Brunnstrom, la Modified Ashworth Scale (MAS) e la Functional Independence Measure (FIM), sia pre-trattamento, sia 4 settimane post trattamento, sia come follow up a 6 mesi. Dalle rilevazioni effettuate è risultato che la MT in abbinamento alla terapia convenzionale è maggiormente proficua sulla funzionalità della mano plegica rispetto al trattamento fittizio senza mirroring, con mantenimento a 6 mesi; non sono state riscontrati particolari effetti positivi, invece, sulla spasticità (Yavuzer et al., 2008). Sulla stessa linea,

36 pazienti che avevano subito grave ictus ischemico sono stati arruolati per un training MT di sei settimane, cinque giorni a settimana per trenta minuti al giorno; il gruppo di controllo, invece, completava un protocollo di terapia equivalente, con lo stesso numero di sedute del gruppo sperimentale (Cacchio et al., 2009). Tutti gli individui sono stati valutati per mezzo di Fugl-Meyer Scale per l'arto superiore, di test funzionali e neuropsicologici. Il gruppo sperimentale, alla fine della terapia, ha riguadagnato funzionalità dei movimenti più distali rispetto ai controlli e, inoltre, ha ottenuto notevoli miglioramenti a livello di sensibilità superficiale dell'arto (Dohle et al., 2009). Non solo, uno studio randomizzato controllato di MT condotto su 24 pazienti con ictus che presentavano dolore regionale complesso cronico di tipo I ha evidenziato una riduzione efficace del dolore nell'88% dei casi e un miglioramento della funzionalità motoria dell'estremità, nonostante la MT fosse sempre stata considerata inefficace nel trattamento del dolore cronico (Cacchio et al., 2009). Ancora, Wu et al. (2013), hanno confrontato la terapia MT e un trattamento di controllo sulle performance di movimento, controllo motorio, recupero sensoriale ed esecuzione di attività quotidiane di 33 pazienti post stroke con compromissione motoria dell'arto da lieve a moderata. Il gruppo che effettuava MT, composto da 16 individui, praticava movimenti bimanuali e simmetrici mentre il gruppo di controllo, composto da 17 pazienti, riceveva un trattamento con training orientato al compito; le sessioni per entrambi erano di un'ora e mezza al giorno, cinque giorni a settimana per un mese. Il training orientato al compito si concentra sull'esecuzione di attività reali e funzionali, come ad esempio camminare o rispondere al telefono, al fine di acquisire o ripristinare abilità specifiche. Le misurazioni finali hanno mostrato risultati migliori del gruppo sperimentale al Fugl-Meyer Assessment, tempi di reazione minori e un buon controllo motorio, che però non si traduce necessariamente in un miglioramento nell'esecuzione di attività quotidiane. Non sono state trovate differenze significative nel Motor Activity Log e nel questionario ABILHAND immediatamente dopo la MT o al follow-up.

Una ricerca più recente ha sondato le potenzialità della MT in compiti di raggiungimento uni e bimanuali in 93 pazienti post stroke convalidando i risultati ottenuti dagli studi precedentemente presentati quali facilitazione dell'apprendimento motorio e nei compiti bimanuali (Selles et al., 2014).

Nello stesso anno, uno studio randomizzato controllato (Pandian et al., 2014) ha esplorato e stabilito il vantaggio, in pazienti post stroke che presentavano eminegligenza unilaterale, con notevoli miglioramenti a seguito del trattamento a 1, 3 e 6 mesi nel test di bisezione della linea, nel test di cancellazione della stella e nei compiti di identificazione dell'immagine. Il presente studio era un trial controllato randomizzato. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo MT, formato da 27 soggetti che ricevevano il trattamento, o al gruppo di controllo, formato da 21 soggetti che non ricevevano il trattamento; entrambi i gruppi hanno ricevuto attivazione degli arti. I pazienti hanno ricevuto il trattamento per 1-2 ore al giorno, 5 giorni alla settimana, per 4 settimane. I risultati descritti portano a concludere che MT sia un semplice trattamento che conduce al miglioramento della eminegligenza unilaterale. Un protocollo di ricerca eseguito in Korea (Park et al., 2015), invece, ha confrontato gli effetti della Mirror Therapy e di una terapia fittizia attraverso la valutazione della funzionalità motoria per mezzo di Fugl-Meyer Scale e del Box and Block Test mostrando come l'efficienza dell'arto superiore e le capacità di coordinazione erano decisamente incrementate nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo, con trasferimento dell'abilità anche nelle attività di vita quotidiana. Altri 34 pazienti post stroke subacuto sono stati confrontati in merito alle capacità di equilibrio da Kim et al. (2016) a seguito o di Mirror Therapy o di terapia fittizia, eseguita per 60 minuti al giorno, 5 giorni a settimana per un mese. Sono stati individuati differenze significative nel guadagno post allenamento per quanto riguarda gli indici di stabilità generale, mediale e laterale tra gruppo sperimentale e di controllo, suggerendo proprio che la MT sia utile anche nell'aumento della capacità di equilibrio. I dati appena citati provengono da uno studio con un campione di buona numerosità; in ogni caso, è necessario considerarli con cautela e predisporre ricerche su larga scala per consolidarli.

Non solo studi controllati randomizzati, ma anche numerose metanalisi e revisioni confermano la validità e le potenzialità della Mirror Therapy. In particolare, una review ha esaminato un totale di 15 studi condotti su pazienti che avevano subito l'amputazione di un arto superiore, o un ictus, o sindrome da dolore regionale di tipo I e II ed ha concluso che, nonostante la maggior parte delle prove riguardanti la MT provengano da studi di scarsa qualità metodologica, sembrerebbe esserci una

tendenza all'efficacia della terapia sulla funzionalità degli arti menomati in pazienti post stroke (Ezendam et al., 2009). A tal proposito, per ricapitolare l'efficacia di questa metodica, in affiancamento alla riabilitazione convenzionale, rispetto all'assenza di trattamento, al placebo o altre terapie, alcuni autori (Thieme et al., 2018) hanno valutato 62 studi per un totale di 1982 pazienti, con età media di 59 anni, che avevano ricevuto la terapia in media 30 minuti a sessione per quattro settimane. Dopo accurate analisi statistiche è emerso, in modo tangibile, che la MT ha un effetto positivo moderato e significativo sulla compromissione e sulla funzionalità motoria dell'arto, con trasferimento alle attività di vita quotidiana. Invece, si sono riscontrati effetti positivi scarsi sul dolore e nessun effetto individuabile sul miglioramento della negligenza visuospatiale, laddove presente. Più recentemente, Gandhi et al. (2020), analizzando 28 studi di efficacia dell'MT sulla menomazione motoria degli arti superiori post stroke, hanno concluso che la terapia dello specchio conduce a miglioramenti motori e sensoriali definitivi, ribadendo così l'utilità e la fattibilità nella riabilitazione dei sopravvissuti all'ictus sia in fase acuta, sia subacuta, sia cronica. Nonostante ciò, hanno sottolineato come sia necessario analizzare più approfonditamente e accuratamente gli effetti a lungo termine e l'impatto e la trasferibilità dei miglioramenti alle attività quotidiane.

Uno dei maggiori interessi dei ricercatori è l'indagine delle base neurali coinvolte nella terapia dello specchio nei pazienti post stroke, guardando in particolare al coinvolgimento del MNS. Il gruppo di ricerca di Deconinck et al. (2015) ha realizzato una revisione sistematica di 33 articoli che valutavano i correlati neurali durante Mirror Therapy di compiti motori specifici. In generale, si riscontra un aumento di attività a livello delle aree deputate all'allocazione dell'attenzione e del controllo cognitivo quali corteccia prefrontale dorsolaterale, corteccia cingolata posteriore, corteccia somatosensoriale primaria e secondaria, e infine, nel precuneo. Inoltre, si sarebbe individuata maggiore attività a livello del giro temporale superiore e della corteccia premotoria, mentre esigue, secondo gli autori in questione, sarebbero le prove dell'attivazione del sistema specchio.

Michielsen et al. (2011) hanno utilizzato un protocollo di MT in 22 pazienti che avevano subito un ictus a, e contemporaneamente hanno eseguito uno studio fMRI con due diverse condizioni: 1)

compito unimanuale, dove era richiesto di muovere la mano non interessata sia osservandola direttamente, senza specchio, sia osservando il suo riflesso specularmente nello specchio, 2) *compito bimanuale*, dove era richiesto di muovere entrambe le mani, osservando sia la mano affetta senza lo specchio, sia esplorando il riflesso della mano sana specularmente nello specchio. L'analisi della risonanza magnetica funzionale ha mostrato che durante il movimento bimanuale, l'illusione speculare per mezzo dello specchio, corrispondeva a un aumento di attività cerebrale a livello del precuneo e della corteccia cingolata posteriore, ovvero a quella aree associate alla consapevolezza di sé e all'attenzione spaziale. L'idea è che, aumentando la consapevolezza dell'arto affetto tramite MT, si potrebbe ridurre il non uso appreso dello stesso. Anche in questo caso, non si sono verificate attivazioni relate al MNS, che hanno di gran lunga messo in dubbio il primo ipotetico coinvolgimento nell'applicazione della terapia (Michielsen et al., 2011). Nonostante ciò, l'idea che la MT comporti una riorganizzazione corticale è sostenuta da studi che hanno utilizzato la magnetoencefalografia (MEG), in particolare misurando la desincronizzazione beta relata al movimento. Dieci pazienti colpiti da paresi dell'arto superiori e 13 soggetti sani sono stati testati in due differenti condizioni: nella prima i soggetti guardavano direttamente la mano affetta o la mano preservata muoversi, nella seconda i soggetti guardavano nello specchio il riflesso della loro mano sana al posto di quella deficitaria. La MEG ha mostrato che la desincronizzazione beta era simmetrica e inalterata durante il movimento bilaterale e nel movimento osservato nello specchio nei soggetti sani, mentre la desincronizzazione era decisamente inferiore nei pazienti plegici nel lato ipsilesionale e maggiore nel lato controlesionale. L'asimmetria verificata inizialmente nei pazienti è migliorata a seguito del training, per cui la riabilitazione tramite MT potrebbe essere efficace nel potenziare la riabilitazione dell'ictus, riportando a norma il modello asimmetrico della desincronizzazione beta correlata al movimento (Rossiter et al., 2015). Come sottolineano Najiha et al. (2015), la convinzione condivisa dei ricercatori del coinvolgimento del sistema specchio, nel recupero motorio indotto da MT, è molto forte, in quanto neuroni specchio si trovano nelle aree premotorie ventrali e inferiori, ma anche a livello della corteccia somatosensoriale, la quale però non costituisce parte integrante del sistema specchio. Attualmente,

però, i dati empirici a supporto sono ancora troppo scarsi e contraddittori, pertanto è necessario condurre ulteriori studi che indaghino approfonditamente i correlati neurali per comprendere se effettivamente ci sia o meno un interessamento del MNS.

Da quanto emerge in letteratura, inoltre, non sarebbero stati individuati particolari effetti collaterali di questa tipologia di terapia, sebbene Casale et al. (2009) sottolineino di aver riscontrato nei loro pazienti una mancanza di apprezzamento e un sentimento di dispiacere nei confronti di tale metodica. Nonostante ciò, la maggior parte degli studi, invece, supportano la facilità di applicazione e l'economicità della MT poiché non richiede apparati troppo complessi o difficili da gestire, e inoltre, può essere condotta agevolmente presso il domicilio dei pazienti.

Capitolo quinto

Realtà Virtuale (VR)

“L'era della realtà virtuale è solo agli inizi. Dipende anche dalle prossime ricerche, ma il potenziale è enorme. Credo che un giorno il mondo reale e quello virtuale saranno completamente connessi.”

Dal videogioco di ruolo *Sword Art Online: Lost Song*,

Nell'ultimo secolo, oltre alla mole ingente di scoperte medico-scientifiche, tra cui le già descritte peculiarità del sistema motorio e la novità del sistema specchio, si è assistito a una radicale innovazione a livello tecnologico. L'ambito ingegneristico, informatico e tecnologico hanno permesso il consolidamento della rete internet e l'avvento di dispositivi, dell'intelligenza artificiale, che hanno mutato notevolmente la vita umana. Tali innovazioni sono fondamentali anche per il campo medico-riabilitativo poichè la comparsa della stampa 3D, la Realtà Virtuale, gli esoscheletri, la farmacorobotica e i sistemi di impianti neurali hanno permesso di migliorare l'assistenza al paziente. A tal proposito, nuovi studi hanno introdotto l'ipotesi che la Realtà Virtuale (VR, Virtual Reality), intesa come una simulazione del mondo reale sul computer, che offre l'opportunità di vedere e interagire in un ambiente artificiale, possa essere utile nell'ambito della riabilitazione, tra cui anche il recupero di abilità motorie a seguito di stroke cerebrale.

5.1 Potenzialità della Realtà Virtuale

Il termine *Realtà Virtuale* (VR), detta anche *ambiente virtuale*, *mondo virtuale* o *micromondo*, è stato introdotto per la prima volta, nel 1989, da Jaron Lanier e attualmente, viene definita come un *interfaccia avanzata e realistica uomo-computer*, generata da un software, che simula a tutti gli effetti un ambiente realistico; si intende, quindi, una tecnologia che permette di entrare in una scena creata da un computer, all'interno della quale è possibile agire e muoversi, come in un luogo reale. Da qui, si è introdotta l'idea che i computer non siano più semplicemente elaboratori di simboli ma veri e propri generatori di realtà (Chesher, 1994).

Come possibile immaginare, la VR nasce dalla sinergia e dal lavoro svolto in più ambiti di ricerca quali l'ingegneria, l'elettronica, la mecatronica e la meccanica, l'informatica, ma anche studi di anatomia umana. Gli elementi core sono: 1) l'*immersione*, intesa come la capacità di attrarre selettivamente l'attenzione dell'individuo, concentrandosi esclusivamente sulle informazioni in gioco nel momento presente, escludendo eventuali distrazioni, 2) l'*interattività*, intesa come l'abilità dell'individuo di interagire con gli eventi all'interno del mondo virtuale, 3) la *presenza* intesa come il grado soggettivo con cui la persona si percepisce mentalmente e fisicamente presente all'interno della simulazione. L'obiettivo primario è, dunque, proprio quello di dare la sensazione all'uomo di essere immerso lì, in quell'ambiente, e per fare ciò si necessita di una profonda connessione tra sistema percettivo-motorio umano e ambiente virtuale (Zheng et al., 1998; Riva & Gaggioli, 2019).

Quello della Realtà Virtuale è un ambiente interattivo e partecipativo in quanto l'interfaccia permette ai pazienti di percepire l'ambiente come reale e in 3D, aumentandone così il coinvolgimento; l'esperienza VR si caratterizza, infatti, per l'illusione di partecipazione a un ambiente sintetico e tridimensionale rispetto all'osservazione esterna dello stesso ambiente. L'esperienza è, pertanto, immersiva e multisensoriale in quanto prevede, possibilmente, il coinvolgimento di tutti e cinque i sensi della persona, immergendola direttamente nell'azione e nell'ambiente simulato. In particolare, è prevista la manipolazione di tre variabili: 1) lo *spazio*, 2) il *tempo*, 3) l'*interazione*. Le principali caratteristiche della VR sono quindi la percezione di trovarsi veramente in quel mondo, grazie a software che riproducono ambientazioni 3D e a sistemi audio-integrati che rendono il tutto più realistico e, inoltre, è fondamentale la possibilità di interazione, di movimento del corpo, della testa e degli arti grazie a cyber-gloves, arti virtuali, joystick che consentono all'individuo di spostarsi, di toccare, di manipolare gli oggetti virtuali come fossero reali (Gigante, 1993).

A tal proposito, normalmente, un apparato di Virtual Reality si compone di: 1) *sistema grafico* che genera l'immagine dell'ambiente virtuale facendo con una risoluzione temporale di 20-30 fotogrammi al secondo, 2) *software* che gestisce la strutturazione dell'ambiente e degli oggetti tridimensionali, 3) *strumenti di input* che rilevano i movimenti dell'individuo e li inviano al computer

in modo che setti l'immagine virtuale in funzione del comportamento dell'agente e, infine, 4) *strumenti di output* visivi, tattili e uditivi che permettano l'immersione totale nell'ambiente virtuale stesso. Chiaramente, a seconda del grado di immersione e coinvolgimento voluti, si possono distinguere diversi correlati della Virtual Reality: 1) *la Realtà Virtuale Immersiva (RVI)*, che fornisce all'utente un'esperienza di completo coinvolgimento nell'ambiente virtuale, a discapito del contatto con l'ambiente reale grazie a caschi o visori che consentono la visualizzazione dell'ambiente tridimensionali e grazie ai trackers di posizione posti sul capo della persona che inviano informazioni simultanee al computer, 2) *la Realtà Virtuale Non Immersiva (desktop VR)*, sperimentata dagli utenti nella vita di tutti i giorni, nell'utilizzo del computer, con la possibilità di interazione per mezzo di joystick o mouse, che consente di rimanere consapevoli della presenza nel proprio ambiente fisico, 3) *Augmented Reality (AR, Realtà Aumentata)* in cui realtà e mondo virtuale coesistono, con ruolo predominante dell'ambiente reale pertanto quello che l'individua sperimenta è un arricchimento della percezione sensoriale dell'ambiente reale per mezzo dell'aggiunta di oggetti virtuali. La differenza tra desktop VR e VR consisterebbe proprio nel fatto che il mondo virtuale visualizzato sul monitor è decisamente differente in termini di "sentimenti di presenza" rispetto alla VR più autentica e immersiva. Oltre a ciò, è stata definita anche la *Computer Assisted Virtual Environment (CAVE)* in cui il mondo virtuale è proiettato sulle pareti di una stanza dando la sensazione di essere totalmente all'interno di un altro mondo (Riva & Serino, 2014; Wohlgenannt et al., 2020).

È facilmente comprensibile come la VR abbia un ampissimo range di applicazione, dall'uso comunicativo, ricreativo e ludico, all'implementazione su automobili o altri dispositivi tecnologici, ma attualmente sembrerebbe trovare anche numerosi e promettenti impieghi anche in ambito scientifico e medico-terapeutico. In campo medico, i principali domini di applicazione in cui la VR si rivela essere particolarmente efficace sono la riabilitazione motoria e cognitiva, la terapia dei disturbi psichiatrici e l'apprendimento in contesti di simulazione. Negli ultimi anni, infatti, si è resa sempre più evidente l'esigenza di nuove soluzioni riabilitative, parallelamente alle innovazioni tecnologiche, che comportassero ulteriori vantaggi rispetto alle tradizionali tecniche. La nascita della cosiddetta

cyberterapia permette lo svolgimento dei training riabilitativi all'interno di setting che riproducono l'ambiente di vita del paziente, stimolano la sua multisensorialità, permettono l'adattamento della terapia rispetto all'abilità contingente e consentono il monitoraggio costante e sistematico attraverso indicatori di performance (North & North, 2016).

5.2 Realtà Virtuale nella riabilitazione post stroke

Come ampiamente discusso nei capitoli precedenti, quando si parla di riabilitazione è necessario tenere a mente che qualsiasi tipologia di intervento si decida di applicare sul paziente, l'obiettivo è sempre e comunque la ricerca di una maggiore autonomia nelle attività quotidiane attraverso il miglioramento delle funzioni deficitarie. Questo vale anche per l'ictus; è necessario, quindi, che medici e terapisti si adoperino per mettere in campo tutti gli strumenti necessari al recupero del paziente. Tra questi sicuramente la farmacoterapia, la terapia occupazionale, la fisioterapia, la logopedia ma anche le tecniche neuroriabilitative sinora descritte. Inoltre, attualmente un approccio innovativo per la neuroriabilitazione dell'arto superiore potrebbe essere rappresentato dall'utilizzo della Realtà Virtuale, che presenta buone prospettive per il futuro, sebbene, ad oggi, ci sia ancora molta ricerca e molto lavoro da fare in merito.

Secondo Riva & Serino (2014), la VR potrebbe effettivamente supportare lo sviluppo di una nuova cerchia di tecniche neuroriabilitative volte appunto al miglioramento della qualità di vita dei pazienti, sia in termini di aumento di autoefficacia nel raggiungimento degli obiettivi motori prefissati, sia in termini di incremento del senso di controllo della propria esperienza motoria. Innanzitutto, secondo gli autori, la progettazione di scenari personalizzati arricchiti associati all'intensità e alla frequenza dell'esercizio, favorirebbe i processi di neuroplasticità biologica alla base del recupero di funzioni cognitive e motorie. Inoltre, il grande vantaggio è costituito dalla possibilità di personalizzare, adattare i training, le progressioni nella difficoltà dei compiti con facilità da terapisti adeguatamente formati in quanto possono essere mutati gli stimoli, i feedback inviati al paziente; in più consente un monitoraggio continuativo delle abilità del paziente e dei suoi progressi. E, proprio per la sua

strutturazione tecnologica, consente la raccolta di dati accurati e precisi relativamente ai parametri vitali del paziente, alla cinematica e alla temporizzazione dei suoi movimenti. Per di più, da una prospettiva meramente psicologica, quando si intrattiene un qualsiasi tipo di riabilitazione, la difficoltà maggiore, per i pazienti impegnati in lunghe e gravose sessioni di training, è rappresentata dall'assenza di feedback in merito alle proprie prestazioni; chiaramente, tale problematica viene meno quando si utilizza la VR grazie alle sue peculiari caratteristiche. L'idea degli autori è che il ri-apprendimento di abilità cognitive e motorie, deteriorate a causa dell'ictus, possa essere trasferito alle attività quotidiane, in quanto il mondo virtuale permette di simulare e riprodurre gli ambienti di vita del paziente, conducendo così la riabilitazione stessa all'interno di un contesto meramente ecologico. Per questo motivo, alcuni ricercatori, tra cui Cameirão et al. (2010) non escludono un possibile coinvolgimento del sistema specchio, i cui principali nodi sono il lobulo parietale inferiore, la corteccia prefrontale inferiore e il giro frontale inferiore; i circuiti neurali che sono reclutati nello svolgimento dell'azione in un contesto virtuale potrebbero anche portare al ristabilirsi delle connessioni cerebrali con conseguente miglioramento delle funzionalità cognitivo-motorie e la successiva trasposizione al mondo reale.

A tal proposito, Saposnik et al. (2010) hanno testato l'efficacia del sistema virtuale di gioco Nintendo Wii (VR-Wii) misurando il recupero dell'arto deficitario per mezzo delle scale funzionali WMFT, BBT, SIS a 4 settimane dall'intervento rispetto a un gruppo di controllo che riceveva una terapia riabilitativa standard per la riabilitazione del braccio. Complessivamente, è emerso che il gruppo sperimentale subiva un miglioramento significativo della funzionalità motoria; la VR-Wii rappresenterebbe quindi un'alternativa sicura e potenzialmente efficace nella promozione del recupero motorio degli arti a seguito di ictus. Un ulteriore studio (Da Silva Cameirão et al., 2011), invece, ha testato l'impatto clinico del sistema di Realtà Virtuale chiamato *Rehabilitation Gaming System* (RGS), il quale combina esecuzione e osservazione dell'azione all'automatizzazione del training del soggetto stesso. 8 pazienti post stroke sono stati sottoposti a 12 settimane di RGS in abbinamento alla terapia convenzionale mentre altri 8 pazienti, appartenenti al gruppo di controllo, hanno eseguito un

trattamento alternativo costituito da terapia occupazionale o giochi interattivi. I risultati ottenuti evidenziano che il gruppo sperimentale sottoposto a RGS mostrava un incremento significativo nelle prestazioni e nella velocità di movimento del braccio, suggerendo, quindi, che la riabilitazione per mezzo di RGS sia un promettente strumento di neuroriabilitazione in grado di facilitare il recupero funzionale-motorio dell'arto superiore (Da Silva Cameirão et al., 2011). Turolla et al. (2013) hanno valutato l'efficacia della VR non immersiva nel ripristino delle funzioni motorie dell'arto superiore e sul trasferimento delle abilità alla vita quotidiana nei pazienti post stroke. Trecentosettantasei pazienti sono stati arruolati e assegnati o al gruppo sperimentale, che riceveva un trattamento combinato di Realtà Virtuale e terapia convenzionale, o al gruppo di controllo, che riceveva esclusivamente la terapia convenzionale; entrambi i gruppi conducevano un training di due ore giornaliere, 5 giorni a settimana per un mese. Gli outcome misurati per mezzo di Fugl-Meyer Scale e Functional Independence Measure hanno rivelato un miglioramento significativo in entrambi i gruppi, con un incremento maggiore delle abilità per il gruppo sperimentale, confermando ancora una volta l'effettiva efficacia degli interventi VR nel ripristino delle menomazioni motorie degli arti e il trasferimento dei progressi alle abilità quotidiane.

Laver et al. (2018) hanno esaminato l'efficacia della VR rispetto a interventi alternativi o all'assenza di intervento sul recupero della funzionalità e delle abilità dell'arto, dell'andatura e dell'equilibrio, sulle funzioni motorie globali e cognitive, sulle possibili restrizioni alla partecipazione e alla qualità di vita. Per fare ciò hanno analizzato 72 studi, per un totale di 2470 partecipanti, includendo ben 35 nuovi studi rispetto alla versione precedente della revisione e hanno concluso che laddove la VR è integrata alle cure abituali si rileva una differenza statisticamente significativa rispetto a gruppi di controllo che non la sperimentano, con possibilità di migliorare la vita del paziente e la sua funzionalità nella vita quotidiana. Tuttavia, non ci sono evidenze significative sulla maggiore efficacia della Realtà Virtuale rispetto alla terapia convenzionale.

Nei capitoli precedenti è stato approfondita la terapia di osservazione dell'azione (AOT); il recente avvento della Realtà Virtuale ha fornito ulteriore potenziale rafforzando l'efficacia del

trattamento riabilitativo in questione. Recentemente, Errante et al. (2022) hanno progettato uno studio randomizzato controllato per valutare l'efficacia del protocollo che combina l'action observation alla Virtual Reality (AO + VR) sul recupero della funzionalità in pazienti post stroke, confrontandolo con un trattamento di controllo già esistente che combina scene naturalistiche e allenamento con Realtà Virtuale (CO + VR). L'idea degli autori è quella di verificare l'uso combinato di AO e VR, di cui in letteratura effettivamente mancano evidenze, con l'ipotesi che il recupero dell'abilità motoria dell'arto sia migliore nel trattamento sperimentale rispetto a quello di controllo, basato sull'osservazione di scene prive di contenuto motorio. La misurazione degli outcome primari è prevista tramite BBT mentre quella degli outcome secondari tramite modified Ashworth Scale Motricity Index, Rankin Scale e modified Bartel Index. Inoltre, l'obiettivo è l'indagine degli eventuali cambiamenti funzionali a livello del sistema motorio e del sistema specchio del trattamento sperimentale rispetto a quello di controllo, per mezzo di fMRI. I pazienti reclutati provengono da due centri italiani cardine per la riabilitazione dello stroke, ovvero il Centro Cardinal Ferrari di Parma e l'Istituto Clinico Quarenghi di Bergamo. I risultati di tale protocollo non sono ancora disponibili, ma sarà interessante verificare se effettivamente la combinazione di AO e VR comporti una facilitazione motoria e un miglioramento nel controllo e nella funzionalità dell'arto superiore dei pazienti post stroke cronici. I ricercatori sottolineano, comunque, che l'aspetto fondamentale di tale metodica consisterebbe nell'opportunità di creare un ambiente coinvolgente e adattabile alle caratteristiche del paziente, ma soprattutto sarebbe evidente la possibilità di attivare il sistema motorio in condizioni estremamente patologiche, in cui training intensivi non sono supportati dall'individuo a causa delle sue gravose menomazioni.

Come emerge dalla letteratura, quindi, gli approcci terapeutici basati sulla Realtà Virtuale presentano un enorme potenziale in ottica neuroriabilitativa. Attualmente le evidenze a disposizione sono buone per quanto riguarda la combinazione con la terapia convenzionale mentre molto esigue e non significative in merito alla sua sostituzione. L'uso di questa tecnologia è alquanto innovativo e sicuramente, data l'ampia sperimentazione in atto, costituirà un valido alleato terapeutico nella riabilitazione di disturbi motori e cognitivi nel prossimo futuro.

Conclusioni

Nel presente elaborato si è cercato di comprendere approfonditamente la portata dell'ictus cerebrale, una patologia cerebrovascolare del sistema nervoso centrale, che ha gravissime conseguenze sulla qualità di vita e nella quotidianità di coloro che lo subiscono. In Italia rappresenta la terza causa di morte e la prima causa di disabilità; per questa ragione, negli ultimi anni, la comunità medico-scientifica si sta adoperando per diffondere conoscenze inerenti i fattori di rischio e sensibilizzare la comunità sui provvedimenti da intraprendere per prevenire il manifestarsi della malattia. Laddove la prevenzione fallisce e l'ictus ha luogo, è fondamentale un rapido riconoscimento dei segni e dei sintomi per procedere con un intervento rapido ed efficiente. Il 25% di coloro che sono colpiti da stroke muoiono entro un anno dall'evento. Chi sopravvive subisce gravi ripercussioni, con tassi di disabilità alquanto elevati, riduzione importante dell'autonomia e necessità di assistenza medica costante. I più fortunati presentano disabilità lievi o moderate e, grazie ad adeguati percorsi terapeutici, riescono a raggiungere un'autonomia almeno parziale.

Il concetto di riabilitazione diventa quindi il focus della patologia nei superstiti. In questa tesi, ci si è concentrati sulla compromissione motoria degli arti, soprattutto superiori, controlaterali alla sede lesionale dell'evento. L'arto superiore è indispensabile nel compimento delle attività quotidiane, anche più banali, come il nutrirsi, il prendersi cura di sé stessi e della propria igiene, e non solo. Percorsi terapeutici multidisciplinari sono essenziali nell'avvicinamento alla riacquisizione delle abilità motorie premorbose. Grazie alle caratteristiche del sistema motorio e alle proprietà del sistema specchio, messe in evidenza in primis proprio presso l'Università di Parma, sono stati proposti una serie di protocolli neuroriabilitativi per il recupero motorio a seguito di ictus cerebrale.

Le tecniche neuroriabilitative analizzate sono l'Action Observation Treatment e la Mirror Therapy per quanto riguarda il coinvolgimento del sistema specchio e la Constraint-Induced Movement Therapy e la Motor Imagery in merito alla plasticità del sistema motorio. Tali metodiche, infatti, sfruttano l'attivazione data dall'immaginazione, dall'osservazione, dall'esecuzione ripetuta di azioni per ripristinare le aree danneggiate, con il conseguente recupero funzionale-motorio degli arti

menomati. Inoltre, lo sviluppo tecnologico e l'innovazione delle tecniche neuroriabilitative hanno aperto la strada all'impiego della Realtà Virtuale in ambito terapeutico; attualmente, le evidenze a favore sono ancora scarse ma le potenzialità sono evidenti. Sistemi basati sul mondo virtuale permettono di adattare e calibrare il setting alle specifiche problematiche del paziente, di regolare la quantità e la qualità dei feedback, ma soprattutto, consente di intervenire in un contesto domestico. L'uso di questa tecnologia è alquanto innovativo e sicuramente, data l'ampia sperimentazione in atto, costituirà un valido alleato terapeutico nella riabilitazione di disturbi motori e cognitivi.

Bibliografia

1. Adams, R. J., Meador, K. J., Sethi, K. D., Grotta, J. C., & Thomson, D. S. (1987). Graded neurologic scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. *Stroke*, *18*(3), 665–669.
2. Aglioti, S. M., Cesari, P., Romani, M., & Urgesi, C. (2008). Action anticipation and motor resonance in elite basketball players. *Nature Neuroscience*, *11*(9), 1109-1116.
3. Albert, S. J., & Kesselring, J. (2012). Neurorehabilitation of stroke. *Journal of Neurology*, *259*(5), 817-832.
4. Alexander, M. P. (1994). Stroke rehabilitation outcomes: A potential use of predictive variables to establish levels of care. *Stroke*, *25*(1), 128-134.
5. Ashford, S., Slade, M., Malaprade, F., & Turner-Stokes, L. (2008). Evaluation of functional outcome measures for the hemiparetic upper limb: a systematic review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *40*(10), 787–795.
6. Bajaj, S., Butler, A. J., Drake, D., & Dhamala, M. (2015). Brain effective connectivity during motor-imagery and execution following stroke and rehabilitation. *NeuroImage: Clinical*, *8*, 572-582.
7. Baldissera, F., Cavallari, P., Craighero, L., & Fadiga, L. (2001). Modulation of spinal excitability during observation of hand actions in humans. *European Journal of Neuroscience*, *13*(1), 190-194.
8. Banks, J. L., & Marotta, C. A. (2007). Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*, *38*(3), 1091-1096.
9. Béjot, Y., Bailly, H., Durier, J., & Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, *45*(12 Pt 2), e391–e398.
10. Berlucchi, G. (2012). Neuroplasticità e ricordi. *Giornale Italiano di Psicologia*, *39*(3), 501- 504.

11. Black, T. M., Soltis, T., & Bartlett, C. (1999). Using the Functional Independence Measure instrument to predict stroke rehabilitation outcomes. *Rehabilitation Nursing: The Official Journal of The Association of Rehabilitation Nurses*, 24(3), 109–121.
12. Blackburn, M., van Vliet, P., & Mockett, S.P. (2002). Reliability of measurements obtained with the Modified Ashworth Scale in the lower extremities of people with stroke. *Physical Therapy*, 82, 25-33.
13. Boake, C., Noser, E. A., Ro, T., Baraniuk, S., Gaber, M., Johnson, R., Salmeron, E. T., Tran, T. M., Lai, J. M., Taub, E., Moye, L. A., Grotta, J. C., & Levin, H. S. (2007). Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 21(1), 14–24.
14. Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. (2017). Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472-495.
15. Bowering, K. J., O'Connell, N. E., Tabor, A., Catley, M. J., Leake, H. B., Moseley, G. L., & Stanton, T. R. (2013). The effects of graded motor imagery and its components on chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, 14(1), 3-13.
16. Brodmann, K. (1905). Beitrage zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. III. Mitteilung. Die Rindenfelder der niederen Affen. *Journal für Psychologie und Neurologie*.
17. Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., ... & Freund, H. J. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 13(2), 400-404.
18. Buccino, G., Binkofski, F., & Riggio, L. (2004). The mirror neuron system and action recognition. *Brain and Language*, 89(2), 370-376.
19. Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G. R., Zilles, K., Freund, H. J., & Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron*, 42(2), 323-334.

20. Buccino, G., Solodkin, A., & Small, S. L. (2006). Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *19*(1), 55-63.
21. Buccino, G., Baumgaertner, A., Colle, L., Buechel, C., Rizzolatti, G., & Binofski, F. (2007). The neural basis for understanding non-intended actions. *Neuroimage*, *36*, T119-T127.
22. Buccino, G. (2014). Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *369*(1644), 20130185.
23. Byl, N. N., Merzenich, M. M., & Jenkins, W. M. (1996). A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury. *Neurology*, *47*(2), 508-520.
24. Byrne, R. W., & Russon, A. E. (1998). Learning by imitation: A hierarchical approach. *Behavioral and Brain Sciences*, *21*(5), 667-684.
25. Cacchio, A., De Blasis, E., Necozone, S., Orio, F. D., & Santilli, V. (2009). Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *New England Journal of Medicine*, *361*(6), 634-636.
26. Caggiano, V., Fogassi, L., Rizzolatti, G., Thier, P., & Casile, A. (2009). Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. *Science*, *324*(5925), 403-406.
27. Caggiano, V., Fogassi, L., Rizzolatti, G., Pomper, J. K., Thier, P., Giese, M. A., & Casile, A. (2011). View-based encoding of actions in mirror neurons of area f5 in macaque premotor cortex. *Current Biology*, *21*(2), 144-148.
28. Cai, L., Chan, J. S., Yan, J., & Peng, K. (2014). Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 1-12.
29. Cameirão, M. S., i Badia, S. B., Oller, E. D., & Verschure, P. F. (2010). Neurorehabilitation using the virtual reality-based Rehabilitation Gaming System: methodology, design, psychometrics, usability and validation. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *7*(1), 1-14.

30. 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.
31. Calvo-Merino, B., 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.
32. Carrasco, D. G., & Cantalapedra, J. A. (2016). Effectiveness of motor imagery or mental practice in functional recovery after stroke: a systematic review. *Neurología (English Edition)*, *31*(1), 43-52.
33. Casale, R., Damiani, C., & Rosati, V. (2009). Mirror therapy in the rehabilitation of lower-limb amputation: are there any contraindications?. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *88*(10), 837-842.
34. Celnik, P., Webster, B., Glasser, D. M., & Cohen, L. G. (2008). Effects of action observation on physical training after stroke. *Stroke*, *39*(6), 1814-1820.
35. Chemerinski, E., & Robinson, R. G. (2000). The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics*, *41*(1), 5-14.
36. Chen, Z., Xia, N., He, C., Gu, M., Xu, J., Han, X., & Huang, X. (2021). Action observation treatment-based exoskeleton (AOT-EXO) for upper extremity after stroke: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *22*(1), 1-8.
37. Chesher, C. (1994). Colonizing virtual reality: Construction of the discourse of virtual reality. *Cytronix*, *1*(1), 1-27.
38. Cook, C., McCluskey, A., & Bowman, J. (2006). Jebsen Test of Hand Function. Penrith South, NSW: University of Western Sydney. Retrieved from <http://www.maa.nsw.gov.au/default.aspx?MenuID=376>.

39. Corbetta, D., Sirtori, V., Castellini, G., Moja, L., & Gatti, R. (2015). Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10), CD004433.
40. Coupland, A. P., Thapar, A., Qureshi, M. I., Jenkins, H., & Davies, A. H. (2017). The definition of stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(1), 9–12.
41. Crammond, D. J. (1997). Motor imagery: never in your wildest dream. *Trends in Neurosciences*, 20(2), 54-57.
42. 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.
43. Da Silva Cameirão, M., Bermúdez i Badia, S., Duarte, E., & Verschure, P. F. (2011). Virtual reality-based rehabilitation speeds up functional recovery of the upper extremities after stroke: a randomized controlled pilot study in the acute phase of stroke using the rehabilitation gaming system. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(5), 287-298.
44. Decety, J., Jeannerod, M., & Prablanc, C. (1989). The timing of mentally represented actions. *Behavioural Brain Research*, 34(1-2), 35-42.
45. Decety, J., Jeannerod, M., Germain, M., & Pastene, J. (1991). Vegetative response during imagined movement is proportional to mental effort. *Behavioural brain research*, 42(1), 1-5.
46. Decety, J. (1996). The neurophysiological basis of motor imagery. *Behavioural Brain Research*, 77(1-2), 45-52.
47. Deconinck, F. J., Smorenburg, A. R., Benham, A., Ledebt, A., Feltham, M. G., & Savelsbergh, G. J. (2015). Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(4), 349-361.
48. Della Pietra, G. L., Savio, K., Oddone, E., Reggiani, M., Monaco, F., & Leone, M. A. (2011). Validity and reliability of the Barthel index administered by telephone. *Stroke*, 42(7), 2077–2079.
49. Denes, G. (2016). *Plasticità Cerebrale: Come Cambia Il Cervello Nel Corso Della Vita*. Roma: Carrocci editore.

50. Desrosiers, J., Bravo, G., Hébert, R., Dutil, É., & Mercier, L. (1994). Validation of the box and block test as a measure of dexterity of elderly people: reliability, validity and norms studies. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *75*, 751-755.
51. De Vries, S., & Mulder, T. (2007). Motor imagery and stroke rehabilitation: a critical. *J Rehabil Med*, *39*, 5-13.
52. Dickstein, R., Dunsky, A., & Marcovitz, E. (2004). Motor imagery for gait rehabilitation in post-stroke hemiparesis. *Physical Therapy*, *84*(12), 1167-1177.
53. Dijkerman, H. C., Ietswaart, M., Johnston, M., & MacWalter, R. S. (2004). Does motor imagery training improve hand function in chronic stroke patients? A pilot study. *Clinical Rehabilitation*, *18*(5), 538-549.
54. Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental Brain Research*, *91*(1), 176-180.
55. Dohle, C., Püllen, J., Nakaten, A., Küst, J., Rietz, C., & Karbe, H. (2009). Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *23*(3), 209-217.
56. Dos Anjos, S. M., Morris, D. M., & Taub, E. (2020). Constraint-induced movement therapy for improving motor function of the paretic lower extremity after stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *99*(6), e75-e78.
57. Dromerick, A. W., Lang, C. E., Birkenmeier, R. L., Wagner, J. M., Miller, J. P., Videen, T. O., ... & Edwards, D. F. (2009). Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology*, *73*(3), 195-201.
58. Duarte Pereira, N., Ilha, J., Dos Anjos, S. M., & Morris, D. (2022). Constraint-induced movement therapy for lower extremity use in activities of daily living in people with chronic hemiparesis: multiple case study. *International Journal of Rehabilitation Research*, *45*(3), 215-222.

59. Duncan, P. W., Bode, R. K., Lai, S. M., & Perera, S. (2003b). Rasch analysis of a new stroke-specific outcome scale: The Stroke Impact Scale. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84, 950-63.
60. Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the finger of the left hand in string players. *Science*, 270, 305-307.
61. Errante, A., & Fogassi, L. (2021). Functional lateralization of the mirror neuron system in monkey and humans. *Symmetry*, 13(1), 77.
62. Errante, A., Saviola, D., Cantoni, M., Iannuzzelli, K., Ziccarelli, S., Togni, F., ... & De Tanti, A. (2022). Effectiveness of action observation therapy based on virtual reality technology in the motor rehabilitation of paretic stroke patients: a randomized clinical trial. *BMC Neurology*, 22(1), 1-11.
63. 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.
64. Evarts, E. V. (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *Journal of Neurophysiology*, 31(1), 14-27.
65. Ezendam, D., Bongers, R. M., & Jannink, M. J. (2009). Systematic review of the effectiveness of mirror therapy in upper extremity function. *Disability and Rehabilitation*, 31(26), 2135-2149.
66. Fabbri-Destro, M., & Rizzolatti, G. (2008). Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology*, 23(3), 171-179.
67. 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.
68. Fazio-Loeb. (2019). *Neurologia*, Roma: SEU Editore.
69. Ferrari, P. F., & Rizzolatti, G. (2014). Mirror neuron research: the past and the future.
70. Feske, S. K. (2021). Ischemic stroke. *The American Journal of Medicine*, 134(12), 1457-1464.

71. Finch, E., Brooks, D., Stratford, P. W., & Mayo, N. E. (2002). *Physical Outcome Measures: A guide to enhance physical outcome measures*. Ontario, Canada: Lippincott, Williams & Wilkins.
72. Finch, E., Brooks, D., Stratford, P. W., & Mayo, N. E. (2002). *Physical Rehabilitation Outcome Measures. A Guide to Enhanced Clinical Decision-Making (2nd ed.)*, Canadian Physiotherapy Association, Toronto.
73. Fitts, P. M. (1954). The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *Journal of Experimental Psychology*, 47(6), 381.
74. Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., & Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science*, 308(5722), 662-667.
75. Fogassi, L., (2008). Mirror neurons and cognitive and motoric functions, *Giornale di Neuropsichiatria dell' Età Evolutiva*, 2008; 28:329-350.
76. Franceschini, M., Agosti, M., Cantagallo, A., Sale, P., Mancuso, M., & Buccino, G. (2010). Mirror neurons: action observation treatment as a tool in stroke rehabilitation. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 46(4), 517-523.
77. Fugl-Meyer, A. R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., & Steglind, S. (1975). A method for evaluation of physical performance. *Scand. Journal of Rehabilitation Medicine*, 7(1), 13-31.
78. Gallese, V., Murata, A., Kaseda, M., Niki, N. e Sakata, H. (1994). Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *Neuroreport*, 5(12): 1525-9.
79. Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119(2), 593-609.
80. Gandhi, D. B., Sterba, A., Khatter, H., & Pandian, J. D. (2020). Mirror therapy in stroke rehabilitation: current perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 16, 75–85.
81. Georgopoulos, A. P., Schwartz, A. B., & Kettner, R. E. (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science*, 233(4771), 1416-1419.

82. Gialanella, B., & Ferlucci, C. (2010). Functional outcome after stroke in patients with aphasia and neglect: assessment by the motor and cognitive functional independence measure instrument. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 30(5), 440–447.
83. Gigante, M. A. (1993). Virtual reality: definitions, history and applications. *In Virtual Reality Systems* (pp. 3-14). Cambridge: Academic Press.
84. Global Burden of Disease Collaborative Study. (2019).
85. Gregson, J.M., Leathley, M., Moore, P., Sharma, A.K., Smith, T.L., & Watkins, CL. (1999). Reliability of the Tone Assessment Scale and the Modified Ashworth Scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80, 1013-1016.
86. Gregson, J.M., Leathley, M., Moore, P., Smith, T.L., Sharma, A.K. & Watkins, CL. (2000). Reliability of measurements of muscle tone and muscle power in stroke patients. *Age and Ageing*, 29, 223-228.
87. Hall, C. R., & Martin, K. A. (1997). Measuring movement imagery abilities: a revision of the movement imagery questionnaire. *Journal of Mental Imagery*.
88. Hankey, G. J. (2014). Secondary stroke prevention. *The Lancet Neurology*, 13(2), 178-194.
89. Harbison, J., Hossain, O., Jenkinson, D., Davis, J., Louw, S. J., & Ford, G. A. (2003). Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*, 34(1), 71-76.
90. Heiser, M., Iacoboni, M., Maeda, F., Marcus, J., & Mazziotta, J. C. (2003). The essential role of Broca's area in imitation. *European Journal of Neuroscience*, 17(5), 1123-1128.
91. Hickey, J. V., & Hock, N. H. (2003). Stroke and other cerebrovascular diseases. *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing (5th ed.)*. Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins.
92. Hinkle, J. L., & Guanci, M. M. (2007). Acute ischemic stroke review. *Journal of Neuroscience Nursing*, 39(5), 285-293.

93. Hioka, A., Tada, Y., Kitazato, K., Akazawa, N., Takagi, Y., & Nagahiro, S. (2020). Action observation treatment improves gait ability in subacute to convalescent stroke patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 75, 55-61.
94. Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286(5449), 2526-2528.
95. Iacoboni, M., Koski, L. M., Brass, M., Bekkering, H., Woods, R. P., Dubeau, M. C., ... & Rizzolatti, G. (2001). Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(24), 13995-13999.
96. Ietswaart, M., Johnston, M., Dijkerman, H. C., Joice, S., Scott, C. L., MacWalter, R. S., & Hamilton, S. J. (2011). Mental practice with motor imagery in stroke recovery: randomized controlled trial of efficacy. *Brain*, 134(5), 1373-1386.
97. James, W. (2007). *The Principles of Psychology* (Vol. 1). Cosimo, Inc.
98. Jeannerod, M. (1994). The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery. *Behavioral and Brain Sciences*, 17(2), 187-201.
99. Jeannerod, M. (1995). Mental imagery in the motor context. *Neuropsychologia*, 33(11), 1419-1432.
100. Jeannerod, M., & Decety, J. (1995). Mental motor imagery: a window into the representational stages of action. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(6), 727-732
101. Jeannerod, M. (2001). Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage*, 14(1), S103-S109.
102. Jebsen, R.H., Taylor, N., Trieschmann, R.B., Trotter, M.J., & Howard, L.A. (1969). An objective and standardized test of hand function. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 50(6), 311 – 319.
103. Kandel, E. R. (2007). *Alla Ricerca della Memoria. La Storia di una Nuova Scienza della Mente*. (III ed.). (G. Olivero, Trad.) Torino: Codice edizioni.

104. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., Hudspeth, A. J., Perri, V., & Spidalieri, G. (Eds.). (2015). *Principi di Neuroscienze*. Milano: Casa editrice ambrosiana.
105. Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, *185*(12), 914-919.
106. Katz, B. S., McMullan, J. T., Sucharew, H., Adeoye, O., & Broderick, J. P. (2015). Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke*, *46*(6), 1508-1512.
107. Keith, R. A., Granger, C. V., Hamilton, B. B., Sherwin, F. S. (1987). The functional independence measure: A new tool for rehabilitation. *Advances in Clinical Rehabilitation*, *1*, 6-18.
108. Kim, Y. H., Park, J. W., Ko, M. H., Jang, S. H., & Lee, P. K. (2004). Plastic changes of motor network after constraint-induced movement therapy. *Yonsei Medical Journal*, *45*(2), 241-246.
109. Kim, M. K., Ji, S. G., & Cha, H. G. (2016). The effect of mirror therapy on balance ability of subacute stroke patients. *Hong Kong Physiotherapy Journal*, *34*, 27-32.
110. Knapp, H. D., Taub, E., & Berman, A. J. (1958). Effect of deafferentation on a conditioned avoidance response. *Science*, *128*(3328), 842-843.
111. Knapp, H. D., Taub, E., & Berman, A. J. (1963). Movements in monkeys with deafferented forelimbs. *Experimental Neurology*, *7*(4), 305-315.
112. Kobari, T., Murayama, T., Matsuzawa, K., & Sakai, K. (2023). Effects of a treatment program based on constraint-induced movement therapy for the lower extremities on gait and balance in chronic stroke: a 6-month follow-up pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research*, 10-1097.
113. Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science*, *297*(5582), 846-848.

114. Könönen, M., Tarkka, I. M., Niskanen, E., Pihlajamäki, M., Mervaala, E., Pitkänen, K., & Vanninen, R. (2012). Functional MRI and motor behavioral changes obtained with constraint-induced movement therapy in chronic stroke. *European Journal of Neurology*, *19*(4), 578-586.
115. Krumlind-Sundholm, L., Lindkvist, B., Plantin, J., & Hoare, B. (2019). Development of the assisting hand assessment for adults following stroke: a Rasch-built bimanual performance measure. *Disability and Rehabilitation*, *41*(4), 472–480.
116. Kunkel, A., Kopp, B., Müller, G., Villringer, K., Villringer, A., Taub, E., & Flor, H. (1999). Constraint-induced movement therapy for motor recovery in chronic stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *80*(6), 624-628.
117. Kwah, L. K., & Diong, J. (2014). National institutes of health stroke scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy*.
118. Kwakkel, G., Veerbeek, J. M., van Wegen, E. E., & Wolf, S. L. (2015). Constraint-induced movement therapy after stroke. *The Lancet Neurology*, *14*(2), 224-234.
119. Landers, D. M. (1983). The effects of mental practice on motor skill learning and performance: A meta-analysis. *Journal of Sport Psychology*, *5*(1).
120. Langhorne, P., Bernhardt, J., & Kwakkel, G. (2011). Stroke rehabilitation. *The Lancet*, *377*(9778), 1693-1702.
121. Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, *9*, 179-186.
122. Levy, C. E., Nichols, D. S., Schmalbrock, P. M., Keller, P., & Chakeres, D. W. (2001). Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *80*(1), 4-12.
123. Liepert, J., Miltner, W. H. R., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C., Taub, E., & Weiller, C. (1998). Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience Letters*, *250*(1), 5-8.

124. Liepert, J. (2006). Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy. *Cognitive and behavioral neurology*, 19(1), 41-47.
125. Liepert, J., Greiner, J., & Dettmers, C. (2014). Motor excitability changes during action observation in stroke patients. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 46(5), 400-405.
126. Liu, X. H., Huai, J., Gao, J., Zhang, Y., & Yue, S. W. (2017). Constraint-induced movement therapy in treatment of acute and sub-acute stroke: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Neural Regeneration Research*, 12(9), 1443.
127. Lotze, M., & Halsband, U. (2006). Motor imagery. *Journal of Physiology-paris*, 99(4-6), 386-395.
128. Luppino, G. e Rizzolatti, G. (2000). The Organization of the Frontal Motor Cortex. *News Physiol Sci* 15: 219-224.
129. Lyle, R.C. (1981). A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *International Journal of Rehabilitation and Research*, 4, 483-492.
130. Maffei, L., & Baroncelli, L. (2010). *Plasticità neurale*.
131. Mahoney, F. I. (1965). Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Medical Journal*, 14(2), 61-65.
132. Mancuso, M., Tondo, S. D., Costantini, E., Damora, A., Sale, P., & Abbruzzese, L. (2021). Action observation therapy for upper limb recovery in patients with stroke: a randomized controlled pilot study. *Brain Sciences*, 11(3), 290.
133. Maravita, A. (2018). *Fondamenti Anatomofisiologici dell'Attività Psichica*. Polletto Editore.
134. Mark, V. W., & Taub, E. (2004). Constraint-induced movement therapy for chronic stroke hemiparesis and other disabilities. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 22(3-5), 317-336.
135. Mark, V. W., Taub, E., & Morris, D. M. (2006). Neuroplasticity and constraint-induced movement therapy. *Europa Medicophysica*, 42(3), 269.

136. Marklund, I., Sefastsson, A., Fure, B., Klässbo, M., Liv, P., Stålnacke, B. M., & Hu, X. (2023). Lower-extremity constraint-induced movement therapy improved motor function, mobility, and walking after stroke. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *59*(2), 136–144.
137. Marvin, K. (2012). Frenchay Arm Test (FAT).
138. Matelli, M., Luppino, G., & Rizzolatti, G. (1985). Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behavioural Brain Research*, *18*(2), 125-136.
139. Matelli, M., Luppino, G., & Rizzolatti, G. (1991). Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *311*(4), 445-462.
140. Matelli, M. e Luppino, G. (2000). Parietofrontal circuits: parallel channels for sensory-motor integrations. *Advanced Neurology* 84: 51-61.
141. Mathiowetz, V., Volland, G., Kashman, N., & Weber, K. (1985-1). Adult norms for the box and block test of manual dexterity. *American Journal of Occupational Therapy*, *39*, 386-391.
142. Mattar, A. A., & Gribble, P. L. (2005). Motor learning by observing. *Neuron*, *46*(1), 153-160.
143. Meltzoff, A. N., & Moore, M. K. (1977). Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, *198*(4312), 75-78
144. Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *224*(4), 591-605.
145. Michielsen, M. E., Smits, M., Ribbers, G. M., Stam, H. J., van Der Geest, J. N., Bussmann, J. B., & Selles, R. W. (2011). The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(4), 393-398.
146. Miltner, W. H., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C., & Taub, E. (1999). Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke*, *30*(3), 586–592.

147. Ministero della Salute: Consiglio Superiore di Sanità (2018). *Codice BLU – Percorso Ictus*.
148. Morris, D. M., Taub, E., & Mark, V. W. (2006). Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Europa Medicophysica*, 42(3), 257.
149. Mott, F. W., & Sherrington, C. S. (1985). VIII. Experiments upon the influence of sensory nerves upon movement and nutrition of the limbs. Preliminary communication. *Proceedings of the Royal Society of London*, 57(340-346), 481-488.
150. Mulder, T., Zijlstra, S., Zijlstra, W., & Hochstenbach, J. (2004). The role of motor imagery in learning a totally novel movement. *Experimental Brain Research*, 154, 211-217.
151. Munzert, J., Lorey, B., & Zentgraf, K. (2009). Cognitive motor processes: the role of motor imagery in the study of motor representations. *Brain Research Reviews*, 60(2), 306-326
152. Myint, J. M. W. W., Yuen, G. F. C., Yu, T. K. K., Kng, C. P. L., Wong, A. M. Y., Chow, K. K. C., ... & Wong, C. P. (2008). A study of constraint-induced movement therapy in subacute stroke patients in Hong Kong. *Clinical rehabilitation*, 22(2), 112-124.
153. Nishitani, N., & Hari, R. (2000). Temporal dynamics of cortical representation for action. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(2), 913-918.
154. Nishitani, N., & Hari, R. (2002). Viewing lip forms: cortical dynamics. *Neuron*, 36(6), 1211-1220.
155. North, M. M., & North, S. M. (2016). Virtual reality therapy. In *Computer-assisted and web-based innovations in psychology, special education, and health* (pp. 141-156). Cambridge: Academic Press.
156. Nudo, R. (2003). Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine-Supplements*, 41, 7-10.
157. Ostendorf, C. G., & Wolf, S. L. (1981). Effect of forced use of the upper extremity of a hemiplegic patient on changes in function: a single-case design. *Physical Therapy*, 61(7), 1022-1028.
158. Page, S. J., Levine, P., Sisto, S., & Johnston, M. V. (2001). A randomized efficacy and feasibility study of imagery in acute stroke. *Clinical Rehabilitation*, 15(3), 233-240.

159. Page, S. J., Levine, P., Sisto, S., Bond, Q., & Johnston, M. V. (2002). Stroke patients' and therapists' opinions of constraint-induced movement therapy. *Clinical Rehabilitation*, 16(1), 55-60.
160. Pandian, J. D., Arora, R., Kaur, P., Sharma, D., Vishwambaran, D. K., & Arima, H. (2014). Mirror therapy in unilateral neglect after stroke (MUST trial): a randomized controlled trial. *Neurology*, 83(11), 1012-1017.
161. Pandyan, A.D., Johnson, G.R., Price, C.I.M., Curless, R.H., Barnes, M.P., & Rodgers, H. (1999). A review of the properties and limitations of the Ashworth and Modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clinical Rehabilitation*, 13, 373-383.
162. Panel, Mohr, J. P., Albers, G. W., Amarenco, P., Babikian, V. L., Biller, J., ... & Turpie, A. G. (1997). Etiology of stroke. *Stroke*, 28(7), 1501-1506.
163. Park, H. R., Kim, J. M., Lee, M. K., & Oh, D. W. (2014). Clinical feasibility of action observation training for walking function of patients with post-stroke hemiparesis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 28(8), 794-803.
164. Park, E. C., & Hwangbo, G. (2015). The effects of action observation gait training on the static balance and walking ability of stroke patients. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(2), 341-344.
165. Park, J. Y., Chang, M., Kim, K. M., & Kim, H. J. (2015). The effect of mirror therapy on upper-extremity function and activities of daily living in stroke patients. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(6), 1681-1683.
166. Pascual-Leone, A. (2001). The brain that plays music and is changed by it. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930, 321-322.
167. Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*, 74(3), 1037-1045.
168. Penfield W, Rasmussen T. (1952) *The Cerebral Cortex of Man*. New York, NY: MacMillan.

169. Peng, T. H., Zhu, J. D., Chen, C. C., Tai, R. Y., Lee, C. Y., & Hsieh, Y. W. (2019). Action observation therapy for improving arm function, walking ability, and daily activity performance after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 33(8), 1277-1285.
170. Penta, M., Tesio, L., Arnould, C., Zancan, A., & Thonnard, J-L. (2001). The ABILHAND questionnaire as a measure of manual ability in chronic stroke patients: Rasch-based validation and relationship to upper limb impairment. *Stroke*, 32, 1627-34.
171. Perrett, D. I., Harries, M. H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P. J., Mistlin, A. J., ... & Ortega, J. E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *Journal of Experimental Biology*, 146(1), 87-113.
172. Petrides, M., & Pandya, D. N. (1997, 2002). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *European Journal of Neuroscience*, 16(2), 291-310.
173. Pezzella, F. R., Picconi, O., De Luca, A., Lyden, P. D., & Fiorelli, M. (2009). Development of the Italian version of the National Institutes of Health Stroke Scale: It-NIHSS. *Stroke*, 40(7), 2557-2559.
174. Piaget, J. (1962). *Play, dreams and imitation in childhood*. (Norton, New York, 1962).
175. Pichiorri, F., Morone, G., Petti, M., Toppi, J., Pisotta, I., Molinari, M., ... & Mattia, D. (2015). Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Annals of Neurology*, 77(5), 851-865.
176. Pinel, J., & Barnes, S. J. (2018, April). *Psicobiologia*. Milano: Edra.
177. Ramachandran, V. S., & Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 263(1369), 377-386.
178. Randolph, S. A. (2016). Ischemic stroke. *Workplace Health & Safety*, 64(9), 444.

179. Richards, C. T., Huebinger, R., Tataris, K. L., Weber, J. M., Eggers, L., Markul, E., ... & Prabhakaran, S. (2018). Cincinnati prehospital stroke scale can identify large vessel occlusion stroke. *Prehospital Emergency Care*, 22(3), 312-318.
180. Riva, G., & Gaggioli, A. (2019). Realtà virtuali. *Gli Aspetti Psicologici Delle Tecnologie Simulative e il Loro Impatto Sull'esperienza Umana*.
181. Riva, G., & Serino, S. (2014). Le nuove frontiere della riabilitazione: perché la realtà virtuale è sempre più realtà. *Riabilitazione Oggi*. XXXI. 1-6.
182. Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G., & Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. *Experimental Brain Research*, 71(3), 491-507
183. Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*, 3(2), 131-141.
184. Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature reviews neuroscience*, 2(9), 661-670
185. Rizzolatti, G. e Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron* 31(6): 889-901.
186. Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-192.
187. Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2006). *So Quel Che Fai: Il Cervello Che Agisce e i Neuroni Specchio*. R. Milano: Cortina editore.
188. Rizzolatti, G., & Voza, L. (2007). *Nella mente degli altri. Neuroni Specchio e Comportamento Sociale* (Vol. 4). Bologna: Zanichelli Editore.
189. Rollo, D., & Fogassi, L. (2018). *L'altro Sono Io. I Neuroni Specchio nello Sviluppo*. Ed. San Paolo. Battaglini, P., Faraguna, U., Fogassi, L. (2020). *Neurofisiologia*. Milano: Edra.
190. Rossiter, H. E., Borrelli, M. R., Borchert, R. J., Bradbury, D., & Ward, N. S. (2015). Cortical mechanisms of mirror therapy after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(5), 444-452.

191. Rozzi, S., Ferrari, P. F., Bonini, L., Rizzolatti, G., & Fogassi, L. (2008). Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas. *European Journal of Neuroscience*, *28*(8), 1569-1588.
192. Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., Vinters, H. V., ... Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *44*(7), 2064–2089.
193. Sale, P., & Franceschini, M. (2012). Action observation and mirror neuron network: a tool for motor stroke rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*, *48*(2), 313-8.
194. Sale, P., Ceravolo, M. G., & Franceschini, M. (2014). Action observation therapy in the subacute phase promotes dexterity recovery in right-hemisphere stroke patients. *BioMed research international*, 2014.
195. Saposnik, G., Teasell, R., Mamdani, M., Hall, J., McIlroy, W., Cheung, D., ... & Bayley, M. (2010). Effectiveness of virtual reality using Wii gaming technology in stroke rehabilitation: a pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke*, *41*(7), 1477-1484.
196. Sawaki, L., Butler, A. J., Leng, X., Wassenaar, P. A., Mohammad, Y. M., Blanton, S., ... & Wittenberg, G. F. (2008). Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *22*(5), 505-513.
197. Schaechter, J. D., Kraft, E., Hilliard, T. S., Dijkhuizen, R. M., Benner, T., Finklestein, S. P., ... & Cramer, S. C. (2002). Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *16*(4), 326-338.

198. Schlag, J. O. H. N., & Schlag-Rey, M. (1987). Evidence for a supplementary eye field. *Journal of Neurophysiology*, 57(1), 179-200.
199. Schubert, D. S., Burns, R., Paras, W., & Sioson, E. (1992). Increase of medical hospital length of stay by depression in stroke and amputation patients: a pilot study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 57(1-2), 61–66.
200. Selles, R. W., Michielsen, M. E., Bussmann, J. B., Stam, H. J., Hurkmans, H. L., Heijnen, I., ... & Ribbers, G. M. (2014). Effects of a mirror-induced visual illusion on a reaching task in stroke patients: implications for mirror therapy training. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(7), 652-659.
201. Sharma, N., Pomeroy, V. M., & Baron, J. C. (2006). Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke*, 37(7), 1941-1952.
202. Sirtori, V., Corbetta, D., Moja, L., & Gatti, R. (2009). Constraint-induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD004433.
203. Stefan, K., Cohen, L. G., Duque, J., Mazzocchio, R., Celnik, P., Sawaki, L., ... & Classen, J. (2005). Formation of a motor memory by action observation. *Journal of Neuroscience*, 25(41), 9339-9346.
204. Sternbach, G. L. (2000). The Glasgow coma scale. *The Journal of Emergency Medicine*, 19(1), 67-71.
205. Sterr, A., Elbert, T., Berthold, I., Kölbel, S., Rockstroh, B., & Taub, E. (2002). Longer versus shorter daily constraint-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(10), 1374-1377.
206. Sulter, G., Steen, C., & De Keyser, J. (1999). Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*, 30(8), 1538-1541.
207. Taub, E. & Berman, A. J. (1968). Movement and learning in the absence of sensory feedback. *The Neuropsychology of Spatially Oriented Behavior*, 173-192.

208. Taub, E. (1976). Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 4(1), 335-374.
209. Taub, E. (1980). Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine: Clinical Applications*.
210. Taub, E., Miller, N. E., Novack, T. A., Cook, E. W., Fleming, W. C., Nepomuceno, C. S., ... & Crago, J. E. (1993). Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74(4), 347-354.
211. Taub, E., Uswatte, G., & Morris, D. M. (2003). Improved motor recovery after stroke and massive cortical reorganization following constraint-induced movement therapy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 14(1), S77-S91.
212. Taub, E., & Uswatte, G. (2006). Constraint-induced movement therapy: answers and questions after two decades of research. *NeuroRehabilitation*, 21(2), 93-95.
213. Taub, E., Uswatte, G., King, D. K., Morris, D., Crago, J. E., & Chatterjee, A. (2006). A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke*, 37(4), 1045-1049.
214. Taub, E. (2012). The behavior-analytic origins of constraint-induced movement therapy: an example of behavioral neurorehabilitation. *The Behavior Analyst*, 35(2), 155-178.
215. Taub, E., Uswatte, G., Bowman, M. H., Mark, V. W., Delgado, A., Bryson, C., ... & Bishop-McKay, S. (2013). Constraint-induced movement therapy combined with conventional neurorehabilitation techniques in chronic stroke patients with plegic hands: a case series. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(1), 86-94.
216. Thieme, H., Morkisch, N., Mehrholz, J., Pohl, M., Behrens, J., Borgetto, B., & Dohle, C. (2018). Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).

217. Turolla, A., Dam, M., Ventura, L., Tonin, P., Agostini, M., Zucconi, C., ... & Piron, L. (2013). Virtual reality for the rehabilitation of the upper limb motor function after stroke: a prospective controlled trial. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *10*, 1-9.
218. Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing: A neurophysiological study. *Neuron*, *31*(1), 155-165.
219. Umiltà, M. A., Intskirveli, I., Grammont, F., Rochat, M., Caruana, F., Jezzini, A., ... & Rizzolatti, G. (2008). When pliers become fingers in the monkey motor system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(6), 2209-2213.
220. Van der Lee, J.H, Roorda, L.D., & Lankhorst, G.J. (2002). Improving the Action Research Arm Test: a unidimensional hierarchical scale. *Clinical Rehabilitation*, *16*, 646-653.
221. Viana, R., & Teasell, R. (2012). Barriers to the implementation of constraint-induced movement therapy into practice. *Topics in stroke rehabilitation*, *19*(2), 104-114.
222. Visalberghi, E., & Frigaszy, D. (2002). f 8" Do Monkeys Ape?"-Ten Years After. *Imitation in Animals and Artifacts*, 471.
223. Vogt, S., & Thomaschke, R. (2007). From visuo-motor interactions to imitation learning: behavioural and brain imaging studies. *Journal of Sports Sciences*, *25*(5), 497-517.
224. Wang, T. J., Massaro, J. M., Levy, D., Vasan, R. S., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., ... & Benjamin, E. J. (2003). A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*, *290*(8), 1049-1056.
225. Warlow, C. P. (1998). Epidemiology of stroke. *The Lancet*, *352*, S1-S4.
226. Whittall, J., Savin Jr, D. N., Harris-Love, M., & Waller, S. M. (2006). Psychometric properties of a modified Wolf Motor Function test for people with mild and moderate upper-extremity hemiparesis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *87*(5), 656-660.
227. Wittenberg, G. F., & Schaechter, J. D. (2009). The neural basis of constraint-induced movement therapy. *Current Opinion in Neurology*, *22*(6), 582-588.

228. Wohlgenannt, I., Simons, A., & Stieglitz, S. (2020). Virtual reality. *Business & Information Systems Engineering*, 62, 455-461.
229. Wolf, S. L., Lecraw, D. E., Barton, L. A., & Jann, B. B. (1989). Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Experimental neurology*, 104(2), 125-132.
230. Wolf, S. L., Catlin, P. A., Ellis, M., Archer, A. L., Morgan, B., & Piacentino, A. (2001). Assessing Wolf motor function test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke*, 32(7), 1635-1639.
231. Wolf, S. L., Thompson, P. A., Morris, D. M., Rose, D. K., Winstein, C. J., Taub, E., ... & Pearson, S. L. (2005). The EXCITE trial: attributes of the Wolf Motor Function Test in patients with subacute stroke. *Neurorehabilitation and neural repair*, 19(3), 194-205.
232. Wolf, S. L., Thompson, P. A., Winstein, C. J., Miller, J. P., Blanton, S. R., Nichols-Larsen, D. S., ... & Sawaki, L. (2010). The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke*, 41(10), 2309-2315.
233. Woolsey, C. N. (1952). Patterns of localization in precentral and supplementary motor areas and their relation to the concept of a motor area. *Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 30, 238-264.
234. Wu, C. Y., Huang, P. C., Chen, Y. T., Lin, K. C., & Yang, H. W. (2013). Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(6), 1023-1030.
235. Yavuzer, G., Selles, R., Sezer, N., Sütbeyaz, S., Bussmann, J. B., Köseoğlu, F., ... & Stam, H. J. (2008). Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(3), 393-398.
236. Yozbatiran, N., Der-Yerghiaian, L., & Cramer, S.C. (2008). A standardized approach to performing the action research arm test. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 22(1), 78-90.
237. Zheng, J. M., Chan, K. W., & Gibson, I. (1998). Virtual reality. *Ieee Potentials*, 17(2), 20-23.

238. Zhu, M. H., Wang, J., Gu, X. D., Shi, M. F., Zeng, M., Wang, C. Y., ... & Fu, J. M. (2015). Effect of action observation therapy on daily activities and motor recovery in stroke patients. *International Journal of Nursing Sciences*, 2(3), 279-282.
239. Zimmermann-Schlatter, A., Schuster, C., Puhan, M. A., Siekierka, E., & Steurer, J. (2008). Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 5(1), 1-10.

Sitografia

1. <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>
2. <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/tools-della-salute/glossario-delle-malattie/trombosi>
3. <https://www.humanitas.it/malattie/ictus-cerebrale/>
4. <https://www.humanitas.it/news/trombosi-cose-si-riconosce/>
5. <https://www.icd10data.com/>
6. <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/c/coagulo-trombo-embolo>
7. <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?area=Lea&id=4720&lingua=italiano&menu=ospedaliera#:~:text=La%20riabilitazione%20%C3%A8%20un%20processo,nei%20limiti%20della%20sua%20menomazione>
8. https://www.ted.com/talks/jill_bolte_taylor_my_stroke_of_insight?language=it
9. <https://www.treccani.it/vocabolario/>
10. <https://www.who.int/>

Appendice

Test clinici per la valutazione della funzionalità motoria

Per quanto riguarda il presente elaborato, di grande interesse è la valutazione delle funzionalità residue degli arti. La compromissione degli arti può essere bilaterale se il danno cerebrale coinvolge entrambi gli emisferi, o singola e controlaterale rispetto all'emisfero coinvolto. L'individuo, quindi, deve far fronte a una riabilitazione fisioterapia, occupazionale, e non solo, che spesso porta al recupero, almeno parziale, delle funzionalità dell'arto compromesso. Negli ultimi decenni, oltre ad un approccio medico e fisioterapico, la riabilitazione si è aperta al campo delle neuroscienze: trattamenti riabilitativi innovativi, opportunamente fondati su conoscenze scientifiche, costituiscono un'importante frontiera in quanto permettono di ottimizzare i risultati che fino ad ora si sono ottenuti con la tradizionale riabilitazione. L'Action Observation Treatment, la Motor Imagery, la Mirror Therapy e la Constraint-Induced Movement Therapy sfruttano, infatti, l'attivazione data dall'immaginazione o dall'osservazione ripetuta di azioni per ripristinare le aree danneggiate, con il conseguente recupero funzionale-motorio degli arti menomati. Inoltre, lo sviluppo tecnologico, applicato alla riabilitazione, sta aprendo la strada all'impiego della Realtà Virtuale in ambito terapeutico; tali metodiche saranno descritte nei capitoli successivi.

A tal proposito, è importante un monitoraggio qualitativo e quantitativo del movimento dell'arto o degli arti, sia in fase iniziale, sia a intervalli regolari, per stabilire l'efficacia di terapia farmacologiche o riabilitative, o la necessità di cambiamenti nel piano terapeutico. Innanzitutto, si procede con la somministrazione della *Stroke Impact Scale* (SIS), una scala self-report, che misura lo stato generale e multidimensionale di salute del paziente che ha subito l'ictus. La scala originaria, SIS 2.0, comprendeva 64 item misurati in 8 differenti domini: 1) *forza*, 2) *funzionalità della mano*, 3) *attività quotidiane e strumentali*, 4) *mobilità*, 5) *comunicazione*, 6) *emozione*, 7) *memoria e pensiero*, 8) *partecipazione*. L'ultima versione, la SIS 3.0, ha visto la rimozione di 5 item, per cui è composta da un totale di 59 item, declinati negli 8 domini citati. Alla fine del test, viene chiesto al paziente di

valutare su una scala da 0 a 100 quanto pensa e sente di essersi ripreso dall'ictus. Ogni singolo item è valutato su scala likert a 5 punti, dove 1 indica incapacità completa e 5 indica nessuna difficoltà riscontrata; il punteggio finale viene calcolato per mezzo dell'utilizzo di un particolare algoritmo (Finch et al., 2002; Duncan et al., 2003). Un altro indice specifico di compromissione è il *Fugl-Meyer Assessment* (FMA), composto da 155 item appartenenti a 5 domini che sono: 1) *funzionamento motorio degli arti superiori ed inferiori*, 2) *funzionamento sensoriale*, 3) *equilibrio*, 4) *movimento articolare*, 5) *dolori articolari*. Viene assegnato punteggio 0 se il soggetto non è in grado di svolgere il compito, punteggio 1 quando l'attività viene eseguita parzialmente e punteggio 2 quando l'attività viene eseguita completamente; il punteggio totale è di 226. Per quanto riguarda il dominio motorio si va da 0 a 100 punti, dove 0 indica emiplegia e 100 indica normale prestazione motoria. Alla sensazione possono essere assegnati da 0 a 24 punti, all'equilibrio da 0 a 16 punti, al movimento articolare da 0 a 44 punti e infine, lo stesso vale per il dolore articolare (Fugl-Meyer et al., 1975). Sulla stessa linea, la *Functional Independence Measure* (FIM) è una scala sviluppata per valutare 6 aree di funzionamento dell'individuo quali 1) *cura di sé*, 2) *controllo sfinterico*, 3) *trasferimenti*, 4) *locomozione*, 5) *comunicazione* e 6) *cognizione sociale*, facenti parte del dominio sia cognitivo, sia motorio. È chiaro che, in questo caso, maggior attenzione ricade sul dominio motorio, quindi sulle prime quattro aree di funzionamento. Ogni area è valutata su scala likert a 7 punti in base alla necessità e alla quantità di assistenza richiesta per l'esecuzione di ogni singola attività, dove 1 indica necessità di totale assistenza e 7 indica indipendenza totale in tutte le aree. La valutazione si basa sull'osservazione diretta, sul colloquio con il paziente, o caregivers, e sulla cartella clinica. Gli sviluppatori della FIM raccomandano che il punteggio sia stabilito, in accordo, in equipe sanitaria multidisciplinare. Il punteggio finale può variare da 18 a 126 punti, dove 18 segnala la completa dipendenza da altri e necessità di assistenza totale e 126 la completa indipendenza. Possono anche essere calcolati i punteggi per i sottodomini motorio e cognitivo separatamente (Keith et al., 1987; Alexander, 1994; Black et al., 1999).

Per quanto riguarda invece la funzionalità degli arti, si può procedere attraverso la somministrazione di test come il *Frenchay Arm Test* (FAT) che permette la misurazione del controllo prossimale degli arti superiori e dell'abilità nell'attività quotidiana; pertanto, consente di rilevare specificatamente le limitazioni nell'attività degli arti superiori. Le prove vedono il paziente seduto con le mani appoggiate in grembo e lo svolgimento di azioni richieste per mezzo del braccio oggetto di misurazione: afferrare un cilindro e ri-appoggarlo senza farlo cadere, utilizzare adeguatamente un righello, prendere in mano un bicchiere d'acqua e riposizionarlo, pettinare i capelli e, infine, rimuovere e re-inserire una molletta. Alle azioni svolte correttamente è assegnato il punteggio 1 mentre se l'azione è svolta in modo errato si assegna punteggio 0. Il punteggio totale va da 0 a 5, dove 5 indica che le azioni sono state svolte tutte in modo corretto. Spostandosi verso lo 0 invece si ottiene l'indicazione di notevoli difficoltà nello svolgimento delle attività proposte (Marvin, 2012).

Di vitale importanza è anche la somministrazione del *Wolf Motor Function Test* (WMFT) che permette la quantificazione delle abilità motorie degli arti superiori attraverso compiti funzionali e temporizzati. La versione originale fu proprio creata per misurare gli effetti della terapia del movimento vincolo-indotto su pazienti post stroke con menomazioni cerebrali lievi e moderate e consisteva in 21 item. La versione attuale si compone di 17 item, di cui i primi sei riguardano l'esecuzione di compiti a tempo, il numero 7 e il numero 14 misurano la forza dell'arto e gli item restanti analizzano la qualità del movimento durante lo svolgimento dei vari compiti. Prima dovrebbe essere esaminato l'arto superiore maggiormente sano e in seguito quello più colpito. Ogni singolo item dovrebbe essere somministrato per non più di 120 secondi l'uno, per cui il tempo totale impiegato per la valutazione sarebbe di 30 minuti. Ogni singolo compito valutato riceve un punteggio da 0 a 5, dove punteggi più bassi corrispondono a un livello di funzionamento più scarso (Wolf et al., 2001; Wolf et al., 2005; Whittall et al., 2006). Un test spesso somministrato in associazione al WMFT è il *Motor Activity Log* (MAL) che consiste in una misura soggettiva delle prestazioni funzionali dell'arto superiore del paziente nella quotidianità mediante un'intervista semi-strutturata. La versione originale contiene 30 item (MAL-30), ma esistono anche altre versioni, rispettivamente da 12 (MAL-

12), 14 (MAL-14), 26 (MAL-26), 28 (MAL-28) e infine, una lunghissima versione di 45 item. In particolare, si compone di due sottoscale: 1) Amount of Use scale (AOU) che descrive la quantità di utilizzo dell'arto paretico da parte dell'individuo, 2) Quality of Movement (QOM) che misura la qualità del movimento riferita dal paziente durante lo svolgimento dell'attività. Solitamente ogni singolo item è valutato su scala likert a 6 punti, dove per l'AOU, 0 indica che l'arto non viene mai utilizzato e 5 indica che viene utilizzato tanto quanto lo era precedentemente all'ictus, mentre per la QOM, 0 indica sempre che l'arto non viene mai usato e 5 indica che l'abilità nell'utilizzo dell'arto è analoga a quella precedente all'ictus (Ashford et al., 2008). Un altro test per valutare la funzionalità dell'arto in individui che hanno subito danno corticale e presentano emiplegia è l'*Action Research Arm Test* (ARAT). Nello specifico è considerata l'abilità del paziente nel manipolare oggetti di differente forma, peso e dimensione. Si compone quindi di 19 item, raggruppati in 4 sottoscale: 1) *afferrare*, 2) *impugnare*, 3) *pizzicare*, 4) *movimento grossolano*. All'interno di ognuna gli item sono presentati in ordine crescente di difficoltà. Il fallimento su item bassi della scale suggerisce l'incapacità del paziente nel completare gli item più alti. Durante la somministrazione, prima si fanno svolgere i compiti più difficili e nel caso di correttezza si assegna il massimo punteggio corrispondente a 3. Se invece il paziente non è in grado di svolgerlo, si passa agli item progressivamente più facili, cui saranno assegnati punteggi tra 2 e 0; 0 è assegnato nel caso fallisca completamente. Il punteggio finale varia da 0 a 57; punteggi bassi indicano difficoltà nell'esecuzione del movimento mentre punteggi alti indicano una prestazione nella norma. Importante è ricordare che l'ARAT non permette di classificare i punteggi in categorie riferite a normalità, limitazione lieve, limitazione grave, ma fornisce una misura continua (Lyle, 1981; Van der Lee et al., 2002; Yozbatiran et al., 2008). Inoltre, il *Jebsen Hand Function Test* (JHFT) valuta le capacità motorie fini della mano, durante lo svolgimento di attività quotidiane ponderate e non. Fu originariamente sviluppata, nel 1969, da Jebsen, Taylor e collaboratori, per cui prese anche il nome di *Jebsen-Taylor Hand Function Test*. Attualmente si compone di elementi che misurano: 1) *capacità motorie fini*, 2) *compiti funzionali ponderati*, 3) *compiti funzionali non ponderati*. Tra i compiti richiesti si trovano: scrivere

una frase breve, raccogliere oggetti comuni, simulare l'alimentazione e raccogliere lattine pesanti o leggere. La valutazione del soggetto avviene in base al tempo impiegato per completare ogni compito (Jebsen et al., 1969; Cook et al., 2006).

Il *Box and Block Test* (BBT) invece permette la valutazione della destrezza manuale grossolana unilaterale. Si tratta di un test rapido in quanto richiede dai 2 ai 5 minuti per essere somministrato, semplice ed economico, che può essere utilizzato per una vasta gamma di popolazioni patologiche, tra cui i soggetti post stroke. Per la somministrazione è necessario una scatola di legno suddivisa in due parti da una divisoria; all'interno sono contenuti 150 blocchi di legno. La scatola è posizionata longitudinalmente e sulla linea mediana del soggetto. Il paziente deve spostare il maggior numero di blocchi singoli della medesima dimensione da uno scomparto all'altro della scatola, passando sopra la parete divisoria, in 60 secondi. Il punteggio è stabilito appunto in base al numero di blocchi spostati in un minuto; punteggi maggiori sono indicativi di una miglior destrezza manuale. Gli adulti sani, di età compresa tra 20 e 80 anni, trasferiscono in media 77 blocchi con la mano destra e 75 con la mano sinistra. In generale, il punteggio al test è inversamente proporzionale all'età, per cui i punteggi diminuiscono all'avanzare dell'età e alla presenza di patologie (Mathiowetz et al., 1985; Adams et al., 1986; Desrosiers et al., 1994; Finch et al., 2002). L'*Adult Assisting Hand Assessment Stroke* (Ad-AHA Stroke) è la versione standardizzata per adulti post stroke del test AHA; permette la valutazione della funzionalità della mano menomata in compiti bimanuali, che coinvolgono anche la collaborazione della mano sana. La scala si compone di 19 item, cui sono assegnati un massimo di 4 punti ciascuno. Effettivamente, sino a questo momento, sono stati presentati test per la valutazione funzionale della singola mano, ma la capacità bimanuale è fondamentale nel portare a termine la maggior parte delle attività quotidiane, per cui tale valutazione è necessaria e apporta un importante contributo alla realizzazione di un adeguato intervento (Krumlinde-Sundholm et al., 2019). Sempre a proposito dell'utilizzo della mani nello svolgimento di attività quotidiane, viene utilizzato l'*ABILHAND*. Consiste in un'intervista che valuta la difficoltà percepita dal paziente nella funzionalità degli arti superiori nell'esecuzione di attività bimanuali,

indipendentemente dalle strategie a cui si ricorre per completare il compito. La versione originaria fu pensata con pazienti affetti da artrite reumatoide ed era composto da 56 item misurati su una scala likert a 4 livelli. Successivamente, è stata elaborata una versione per pazienti post ictus, in quanto ci si è resi conto che questi soggetti erano in grado di portare avanti attività unimanuali con l'arto sano mentre il completamento dei compiti bimanuali era più difficoltoso. Al paziente è richiesto quindi di valutare la sua difficoltà percepita nell'eseguire 23 compiti differenti senza aiuto, su una scala da 0 a 2, dove 0 indica impossibilità di esecuzione, 1 indica che il compito risulta difficile, 2 che risulta facile. Le attività che il paziente non ha eseguito negli ultimi 3 mesi vengono codificate come risposte mancanti. Più alto è il punteggio totale, migliore è l'abilità percepita dal paziente (Penta et al., 1998; Penta et al., 2001; Ashford et al., 2008).

Raccomandata è anche la valutazione della spasticità muscolare attraverso la *Modified Ashworth Scale (MAS)*, principale misura clinica in pazienti con deficit neurologici. Attualmente, non esistono linee guida standardizzare per il suo utilizzo. Nonostante ciò, viene utilizzata per la valutazione muscolare sia degli arti superiori, sia inferiori. Il valutatore estende l'arto del paziente dalla posizione di massima flessione sino a quando non avverte una minima resistenza. La valutazione avviene su una scala a 6 punti, con punteggi da 0 a 4. 0 indica nessun aumento del tono muscolare mentre 4 indica muscolo rigido in flessione o in estensione; punteggi bassi, quindi, suggeriscono la normalità del tono muscolare, mentre punteggi alti rappresentano condizioni di spasticità o resistenza al movimento passivo (Gregson et al., 1999; Gregson et al., 2000; Pandyan et al., 1999; Blackburn et al., 2022)

I test descritti consentono di effettuare una valutazione iniziale, stabilire un adeguato intervento riabilitativo e di monitorare gradualmente il proseguo e il successo della terapia. Oltre a ciò, saranno ampiamente citati nei successivi capitoli, in quanto sono spesso utilizzati al fine di verificare la riuscita delle svariate tecniche di neuroriabilitazione applicate a seguito di ictus cerebrale, all'interno di protocolli di ricerca e di studi sperimentali.

Ringraziamenti

Giunta al termine del mio elaborato e di un lungo percorso accademico, vorrei dedicare quest'ultima pagina a coloro che mi hanno accompagnato e più mi sono stati vicini negli ultimi 5 anni.

Un sentito ringraziamento *al mio relatore, Fogassi Leonardo*, per avermi permesso di proseguire il cammino intrapreso in triennale. Grazie per avermi dato fiducia ancora una volta, per la disponibilità e i preziosi consigli. È stato un onore potermi confrontare con lei.

Un grazie infinito *ai miei genitori Anna e Sergio, e a mio fratello Alex*, per avermi sostenuto a 360° in questo percorso, per la vostra presenza costante ma mai invadente, per avermi concesso di inseguire i miei progetti, le mie passioni, i miei sogni. Grazie per avermi incoraggiata ogni giorno, per avermi trasmesso valori importanti quali passione, perseveranza e dedizione. Quando ero piccola mi ripetevate una frase semplice, non scontata e non banale, “volere è potere”, un consiglio prezioso che in tutti questi anni mi ha aiutato a perseguire i miei obiettivi con costanza e determinazione, soprattutto quando sembravano essere così irraggiungibili e lontani. Non ci scambiamo mai grandi gesti di affetto o parole, ma oggi mi sembra il momento giusto per dirvi quanto vi voglio bene e quanto il vostro ruolo sia stato fondamentale nella mia crescita personale. So che la conclusione di questo percorso vi renderà orgogliosi e spero possa ripagare almeno in parte tutti i vostri sacrifici.

Grazie di cuore *a Domenico*, o meglio, *grazie di cuore Mimmo* per essere stato una fonte di amore e supporto, ma soprattutto di sopportazione e comprensione inestimabile. Ti sarò per sempre grata per essere stato il mio complice, la mia spalla, la mia forza e il mio coraggio. È un privilegio avere al proprio fianco una persona speciale con cui affrontare gli ostacoli mano nella mano, con cui condividere successi e delusioni. A te il merito di aver giocato un ruolo fondamentale poichè la tua presenza e il tuo affetto sono stati indispensabili per il raggiungimento di questo traguardo e sono sicura lo saranno anche per la vita futura.

Vorrei ringraziare *Antonella, Costantino e Anna* per avermi aperto le porte di casa ormai diversi anni fa e per avermi mostrato affetto e supporto costante. Grazie anche a *Giulia* per il calore sempre dimostrato.

Grazie di cuore *ai miei compagni di viaggio*, in particolare ad *Angi, Dario, Ele, Franci e Patti*; siete il valore aggiunto di questo percorso. Grazie per gli infiniti viaggi in treno, in pullman, per le spensieratezza, per aver reso il tutto più leggero, ma soprattutto, grazie perché il gioco di squadra, la collaborazione e il supporto reciproco sono stati il nostro punto di forza. Senza di voi, probabilmente, oggi non avrei raggiunto questo traguardo.

Grazie a tutte le mie amiche e a tutti i miei amici per essere luogo di affetto, svago, divertimento e supporto costante. Grazie a chi è presente fin dall'infanzia. Grazie alle *Cammelle*, le mie compagne di Liceo, perché mai avrei immaginato di vederci più unite oggi che all'ora. Grazie agli *amici di Rumeppera e agli Spezzanesi*, per la spensieratezza degli ultimi anni, per le serate, quelle rigorosamente concluse alle 4 del mattino davanti a un mc e poi grazie perché è sempre molto bello organizzare un po' tutto all'ultimo, ma soprattutto un po' a caso. Grazie *agli amici e alle amiche di Pontenure* per avermi accolta e integrata e per essere ormai parte integrante della quotidianità; ai viaggi, alle grigliate e alle serate folli. Siete stati una fantastica scoperta.

Infine, grazie *alla mia squadra, il Nuoto Club Sassuolo. Ai tecnici, ai miei piccoli e grandi atleti, a Master* ma, soprattutto, a chi oggi ci guarda da lassù. *Grazie Ore*, per aver contribuito alla mia crescita personale; la tua forza e la tua determinazione sono stati e saranno per me, per sempre esempio e guida.