

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
DIPARTIMENTO DI MEDICINA SPERIMENTALE (DIMES)**

*Corso di laurea magistrale in scienze e tecniche dell'attività
preventiva e adattata (LM-67)*



**Metodiche di riabilitazione dell'arto superiore
nei pazienti con esiti di stroke.
Upper limb rehabilitation methods in patients
with stroke.**

Relatore

*Chiar.mo Professor Carlo
Trompetto*

Correlatore

Chiar.mo Professor Luca Puce

Candidato

Elona Bregasi

Anno Accademico 2022-2023

*Shkollimi eshte nje gjerdan I art
(L'istruzione è una collana d'oro)*

Indice

Capitolo 1. L'ictus	3
1.1 Definizione, eziologia, fattori di rischio.....	3
1.2 Plasticità cerebrale in un cervello sano.....	10
1.3 Plasticità cerebrale post-ictus	16
1.4 Modificazioni metaboliche e recupero funzionale	20
1.5 ICF: Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della salute ..	23
1.5.1 Visione d'insieme delle componenti dell'ICF	26
1.5.2. Uso dell' ICF	28
Capitolo 2. Metodiche di riabilitazione	31
2.1 Mirror therapy.....	31
2.2 Non invasive brain stimulation (NIBS): tDCS e TMS.....	36
2.3 Action observation versus motor imagery	45
2.4 Constraint-induced movement therapy.....	51
2.5 Task-specific training.....	57
Conclusioni	65
Ringraziamenti	67
Bibliografia	68
Sitografia	76

Introduzione

Finalmente posso fare l'introduzione della mia tesi, significa che un percorso della mia vita si sta per chiudere e ne sono immensamente felice, dopo ben 19 anni dalla mia prima laurea e dopo 15 anni dalla seconda. È stato un percorso bellissimo, di conoscenza, di crescita personale ma anche professionale; mi sento una persona migliore e con le conoscenze acquisite penso di poter servire al meglio chi incontrerò nella mia strada lavorativa e no.

“Globalmente in tutto il mondo circa 15 milioni di persone sono colpite ogni anno da ictus; tra queste 5 milioni vanno incontro a morte ed altri 5 milioni a disabilità permanente. Quindi, l'ictus rappresenta globalmente la seconda causa di morte e la terza di disabilità. In Italia l'ictus è la seconda causa di morte, dopo le malattie ischemiche del cuore, è responsabile del 9-10% di tutti i decessi e rappresenta la prima causa di invalidità. Ogni anno si registrano nel nostro Paese circa 90.000 ricoveri dovuti all'ictus cerebrale, di cui il 20% sono recidive. Il 20-30% delle persone colpite da ictus cerebrale muore entro un mese dall'evento e il 40-50% entro il primo anno. Solo il 25% dei pazienti sopravvissuti ad un ictus guarisce completamente, il 75% sopravvive con una qualche forma di disabilità, e di questi la metà è portatore di un deficit così grave da perdere l'autosufficienza.” (ANSA).

Oggetto di questa tesi sarà l'ictus e tutte quelle metodiche di riabilitazione più recenti, che si basano su un concetto fondamentale per le neuroscienze: la plasticità cerebrale. Alla luce delle ricerche fatte, e degli innumerevoli articoli letti, infatti, ho trovato che fosse molto interessante approfondire questo particolare argomento. Un approfondimento di Visual Capitalist mostra infatti come, negli ultimi 70 anni, la popolazione mondiale sia invecchiata. L'età media dell'Europa è cresciuta di 14 anni. Il Vecchio Continente, si conferma quello più “anziano”. In Europa, infatti, l'età media è di quarantatré anni. L'Africa è quello più giovane invece con una media anagrafica di 20 anni nella sua popolazione.

Considerando quindi l'innalzamento dell'età media della popolazione, l'ictus rappresenta un fenomeno in via di crescita nei prossimi anni. Il 75% degli

ictus, infatti, colpisce soggetti di oltre 65 anni. L'aumento dei soggetti anziani e la persistenza dell'abitudine al fumo di sigaretta e di una dieta non adeguata rendono ipotizzabile il duplicarsi della mortalità mondiale per ictus (ISTAT). La riabilitazione è diventata quindi oggi un bene primario.

Il seguente lavoro si articola in due capitoli. Nel primo capitolo spiegherò cos'è l'ictus servendomi della definizione dell'OMS/WHO, i fattori di rischio e ciò che avviene a livello di plasticità cerebrale prima e dopo una lesione ischemica. Spiegherò inoltre brevemente cosa accade a livello metabolico. Nel secondo capitolo invece, esporrò cinque metodiche di riabilitazione recenti che sfruttano la plasticità cerebrale con relativi studi a sostegno.

Capitolo 1. L'ictus

1.1 Definizione, eziologia, fattori di rischio

Ictus è un termine latino che significa "colpo" (in inglese stroke). Insorge, infatti, in maniera improvvisa: una persona in pieno benessere può accusare sintomi tipici che possono essere transitori, restare costanti o peggiorare nelle ore successive. Secondo la definizione dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), l'ictus è *"un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi clinici riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, localizzati o globali di durata superiore alle 24 ore o ad esito nefasto non attribuibile ad altra causa apparente se non vasculopatia cerebrale"*.

In Italia l'ictus è la seconda causa di morte, dopo le malattie ischemiche del cuore, è responsabile del 9-10% di tutti i decessi e rappresenta la prima causa di invalidità. Ogni anno si registrano nel nostro Paese circa 90.000 ricoveri dovuti all'ictus cerebrale, di cui il 20% sono recidive. Il 20-30% delle persone colpite da ictus cerebrale muore entro un mese dall'evento e il 40-50% entro il primo anno. Solo il 25% dei pazienti sopravvissuti ad un ictus guarisce completamente, il 75% sopravvive con una qualche forma di disabilità, e di questi la metà è portatore di un deficit così grave da perdere l'autosufficienza. L'ictus è più frequente dopo i 55 anni, la sua prevalenza raddoppia successivamente ad ogni decade; il 75% degli ictus si verifica nelle persone con più di 65 anni. La prevalenza di ictus nelle persone di età 65-84 anni è del 6,5% (negli uomini 7,4%, nelle donne 5,9%).

Si possono suddividere le tipologie di ictus in base all'eziologia. La definizione di ictus, infatti, comprende:

1. L'ictus ischemico che rappresenta la forma di ictus più frequente, 80% circa dei casi, ed è più frequente nei maschi con età ampiamente superiore ai 70 anni. L'ictus ischemico è anche noto come ictus trombotico o trombosi cerebrale. È una condizione caratterizzata dall'occlusione di un vaso a causa di una trombosi (circa il 50% dei casi) o di un'embolia. In pratica si genera quando,

all'interno di un'arteria cerebrale, si forma un coagulo di sangue, il trombo appunto, che restringe il vaso sanguigno. Questo processo può interrompere completamente il rifornimento nutritivo all'area cerebrale irrorata dall'arteria che si è occlusa. I trombi si formano spesso in vasi sanguigni danneggiati dall'aterosclerosi, una patologia nella quale le sostanze grasse si deposita sulle pareti arteriose riducendo gradualmente il flusso ematico. In altri casi un coagulo di sangue, l'embolo, che si è formato in un'altra parte del corpo, solitamente nel cuore, può immettersi nel flusso sanguigno e arrivare a ostruire un'arteria cerebrale in questo caso si parla di ictus trombo-embolico.

2. L'ictus emorragico: è un'emorragia intracerebrale spontanea che rappresenta il 15/20 % dei casi ma con un alto tasso di mortalità. Spesso è causata da ipertensione e raramente da problemi di coagulazione. Possono sopraggiungere, ad esempio, in seguito a trattamento con farmaci anticoagulanti, malformazioni vascolari, rottura in un aneurisma e dieta (abuso di alcool, alti livelli di colesterolo nel sangue, pressione sanguigna alta...). Ci sono due tipi ictus emorragici: l'emorragia intracerebrale e l'emorragia subaracnoidea o ESA. L'emorragia intracerebrale non traumatica è abitualmente causata da ipertensione arteriosa o da angiopatia amiloide. L'emorragia subaracnoidea è la presenza di sangue nello spazio subaracnoideo. Rappresenta circa il 3-5 % dei casi con maggior prevalenza nei soggetti femminili di circa 50 anni. Nell'85% dei casi l'ESA spontanea, in altre parole non traumatica, è dovuta alla rottura di un aneurisma.
3. TIA (Attacco Ischemico Transitorio/Transient Ischemic Attack). Il TIA è causato da un coagulo temporaneo che ostruisce un'arteria; la sola differenza tra ictus e TIA è che il blocco dell'arteria è temporaneo (inferiore alle 24 ore, anche se nella maggior parte dei casi il TIA dura pochi minuti, dai 5 ai 30 minuti). Si stima che circa un terzo delle persone che presenta un TIA, in futuro andrà

incontro ad un ictus vero e proprio. In Italia il numero dei ricoveri per TIA attualmente supera i 30.000 l'anno, rappresenta, quindi un forte campanello d'allarme e un fattore predittivo per l'individuazione di soggetti a rischio di malattia cerebrovascolare grave. Contrariamente all'ictus il TIA non lascia danni al cervello.

È fondamentale riconoscere immediatamente i sintomi dell'ictus (o del TIA) per poter intervenire quanto prima possibile attraverso la chiamata al 112/118 e il successivo trasporto urgente in un ospedale ove si effettuano le cure specialistiche dell'ictus (Centri Ictus o Stroke Unit). Questo consente di salvare vite e di limitare la comparsa di disabilità. I sintomi principali, che si manifestano improvvisamente, sono:

- paresi/paralisi facciale centrale, quando la metà inferiore di un lato del viso non si muove bene come l'altra o non si muove, con asimmetria della bocca ("bocca storta", più evidente quando il paziente prova a sorridere)
- deficit motorio di uno o entrambi gli arti di un lato del corpo, quando il braccio e/o la gamba di un lato del corpo presentano una riduzione della motilità di entità variabile se confrontati con quelli dell'altro lato del corpo, con incapacità di sollevare un braccio o di mantenerlo alzato allo stesso livello dell'altro e/o difficoltà a muovere una gamba (emiplegia)
- difficoltà nel linguaggio, quando il paziente strascica le parole o usa parole inappropriate ed incomprensibili o è incapace di parlare.

Altri segni che possono aiutare nella identificazione dell'ictus sono:

1. improvvisa perdita di sensibilità alla metà inferiore del viso, al braccio e/o alla gamba di un lato del corpo
2. improvvisi disturbi visivi a carico di uno o di entrambi gli occhi

3. improvvisa perdita di coordinazione dei movimenti, sensazione di vertigine, di sbandamento o caduta a terra
4. improvviso mal di testa lancinante e inconsueto
5. Non comprendere bene ciò che viene detto (afasia); pronunciare parole in modo sbagliato (disartria.)
6. nei casi più gravi può esservi un'alterazione dello stato di coscienza

L'acronimo FAST viene utilizzato dagli americani per ricordare facilmente i test da fare quando si pensa di essere in presenza di una persona colpita da ictus:

- **Face:** chiedere al soggetto di sorridere per osservare se un angolo delle labbra, non si solleva.
- **Arms:** chiedere al soggetto di sollevare un braccio e vedere se uno dei due cade o tende a cadere verso il basso. –
- **Speech:** chiedere al paziente di parlare per osservare se le parole sono biascicate o prive di senso.
- **Time:** chiamare subito il 118

I fattori di rischio riguardano per lo più il comportamento personale, lo stile di vita ma anche una predisposizione genetica ereditaria (OMS/WHO). Nella fase asintomatica, cioè prima che si manifestino i sintomi della malattia, si parla di prevenzione primaria. Consiste nel controllo e trattamento dei fattori di rischio. Dopo i primi campanelli d'allarme, ovvero dopo un primo TIA, si tratta di prevenzione secondaria. Per prevenire delle recidive quando si sia verificato un primo ictus: prevenzione terziaria. Vi possono essere fattori di rischio non modificabili e modificabili. Tra i primi si possono trovare:

1. L'età: A partire dai 55 anni, il rischio di ictus diviene rilevante e raddoppia ogni decade;
2. Il sesso: gli uomini sono più a rischio delle donne, ma dopo la meno pausa il rischio diventa pressoché identico. Dopo i 65 anni l'incidenza è la stessa, mentre dopo gli 80 risulta maggiormente

affetto dalla patologia il sesso femminile, soprattutto perché le donne vivono più a lungo e, quindi, sono più numerose.

3. Familiarità: la presenza di malattie cerebrovascolari nei parenti di primo grado aumenta il rischio di soffrire di queste malattie.
4. Etnia: la popolazione di colore ha più probabilità di essere colpita da ictus rispetto alla popolazione caucasica, a causa dell'alto rischio di ipertensione, diabete e obesità.

Tra i fattori modificabili, ovvero quei fattori su cui si può agire e quindi si può ridurre il rischio, ritardare la comparsa o attenuarne i sintomi vi sono:

1. Fumo e il fumo passivo: il fumo di tabacco, aumenta notevolmente il rischio di malattie cerebrovascolari da due a quattro volte nei fumatori rispetto ai non fumatori.
2. Elevata pressione arteriosa o ipertensione: si parla di ipertensione quando i valori della pressione si mantengono costantemente sopra i 140 di massima e sopra gli 85 di minima.
3. Elevati livelli di grassi nel sangue, ciò che viene chiamata comunemente ipercolesterolemia, cioè un elevato tasso di colesterolo nel sangue.
4. LDL e trigliceridi: aumentano la possibilità proporzionalmente all'aumento del loro valore.
5. Obesità e sovrappeso: l'eccessivo peso determina potenziali rischi per lo sviluppo di ictus. Inoltre, l'obesità aumenta il rischio di diabete mellito che è uno delle cause di ictus.
6. Sedentarietà e diabete: è fondamentale praticare attività fisica quotidiana e mantenere i livelli di glicemia sotto i 126 mg/dL.
7. Cardiopatie: vi è, infatti, una correlazione tra cuore e cervello; quindi, anche le aritmie aumentano il rischio. In particolare, la Fibrillazione Atriale, una forma di aritmia silente, asintomatica.
8. Pillola estroprogestinica: le donne che la assumono sono più a rischio specialmente se fumano e/o soffrono di emicrania.

9. Abuso di alcool: mentre una quantità moderata di vino rosso può essere un fattore protettivo, l'eccesso può invece, esporre al rischio di ictus.

L'ictus cerebrale e i suoi fattori di rischio modificabili possono essere prevenuti adottando stili di vita salutari fin dall'infanzia e per tutto il corso dell'esistenza.

1. Non fumare/smettere di fumare ed evitare l'esposizione al fumo passivo: il fumo aumenta notevolmente il rischio di ictus cerebrale, favorendo la formazione di placche aterosclerotiche, danneggiando le pareti dei vasi sanguigni e facilitando l'aggregazione piastrinica.
2. Seguire una sana alimentazione, varia ed equilibrata: ai fini di una corretta alimentazione è importante: assumere una quantità di calorie adeguata al proprio fabbisogno energetico; consumare almeno 5 porzioni al giorno fra frutta e verdura; consumare pesce almeno due volte a settimana; assicurare un adeguato apporto di cereali (pane, pasta e riso), in particolare integrali, e legumi; limitare il consumo carni rosse e di alimenti ricchi di grassi, in particolare saturi (salumi, insaccati); limitare il consumo di dolci e bevande zuccherate. È, inoltre, essenziale ridurre il consumo eccessivo di sale a meno di cinque grammi al giorno (target raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS) tra quello già presente negli alimenti e quello aggiunto, riducendo sia il consumo di cibi ricchi di sale (dadi da brodo, cibi in scatola, salse, sottaceti, salumi, insaccati, patatine in sacchetto, spuntini salati e altri alimenti trasformati) che la quantità di sale aggiunto alle pietanze. È interessante notare che un etto di prosciutto crudo contiene già i 5 grammi di sale raccomandati per l'intera giornata. Pertanto, è importante leggere sempre l'etichetta dei prodotti confezionati che comperiamo, in modo da valutare la quantità di sale presente in ciascuno di essi.

3. Evitare o limitare il consumo di alcol: per la salute è meglio astenersi dal bere alcolici, per i quali non esiste un consumo sicuro; se si beve, il limite da non superare è di 2 Unità Alcoliche (U.A.) al giorno per gli uomini di età compresa tra i 18 e i 65 anni e di 1 U.A./die per le donne e gli ultrasessantacinquenni, mentre minorenni e donne in gravidanza e allattamento non devono consumare bevande alcoliche
4. Praticare con regolarità un'attività fisica adeguata: almeno 30 minuti 5 volte/settimana di attività di tipo aerobico (es. passeggiare a passo svelto, andare in bicicletta, nuotare, ballare, fare le scale a piedi).
5. Mantenere un peso corporeo ottimale: dimagrire in caso di sovrappeso/obesità riducendo la quantità di cibo consumata quotidianamente e aumentando la regolare attività fisica.
6. Imparare a gestire lo stress: yoga, tecniche di meditazione e di rilassamento, pilates ecc.

È, inoltre, fondamentale scoprire precocemente e gestire adeguatamente le eventuali condizioni cliniche che aumentano il rischio di ictus (ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete mellito, fibrillazione atriale, cardiopatie, vasculopatie), anche attraverso gli opportuni trattamenti terapeutici nel caso in cui non siano sufficienti gli interventi comportamentali.

1. Controllare la pressione arteriosa regolarmente. Se non si è ipertesi, la pressione arteriosa va misurata almeno una volta l'anno, incrementando i controlli con l'avanzare dell'età. In caso di ipertensione l'obiettivo da raggiungere con il trattamento terapeutico è una pressione inferiore a 140/90 mmHg.
2. Controllare il polso (frequenza e ritmo dei battiti del cuore) e se si ha la sensazione di irregolarità/anomalie dello stesso oppure si avvertono palpitazioni, parlarne con il proprio medico curante.
3. Controllare i livelli di colesterolemia totale, colesterolemia HDL, trigliceridemia, glicemia.

Molti dei fattori di rischio per ictus sono modificabili attraverso l'adozione di uno stile di vita sano e, se necessario, una adeguata terapia farmacologica, seguendo le indicazioni del proprio medico curante.

1.2 Plasticità cerebrale in un cervello sano

La plasticità cerebrale è una proprietà del sistema nervoso che ci accompagna per tutta la nostra vita ed è alla base dei fenomeni di apprendimento e memoria (Ismail et al, 2017). È un complesso processo di maturazione geneticamente codificato, dipendente dal tempo e sequenziato che è strettamente regolato da meccanismi omeostatici intrinseci ed è influenzato da esperienze ambientali estrinseche. "Neuroplasticità dello sviluppo" è un termine inclusivo che implica cambiamenti fondamentali nella neurogenesi, migrazione delle cellule neuronali, formazione di sinapsi e specializzazione delle reti neuronali strutturali e funzionali che portano all'acquisizione comportamentale di tappe dello sviluppo motorio e non motorio e all'adattamento a un ambiente in continua evoluzione attraverso l'apprendimento e la memoria (Ismail et al, 2017). Diversi meccanismi contribuiscono all'intricato equilibrio tra plasticità neurale e omeostasi nel cervello in via di sviluppo, consentendo un ragionevole sviluppo funzionale "non troppo rigido e non troppo flessibile" di sinapsi e di stabilità delle reti (Ismail et al, 2017). Questa proprietà è attiva fin dalla prima fase della vita postnatale, ma perdura anche in età adulta, seppur in maniera ridotta. È, infatti, grazie alle risposte agli stimoli sensoriali, che il SNC si adatta all'ambiente circostante modificando strutturalmente e funzionalmente le proprie strutture (Ismail et al, 2017). Durante lo sviluppo avviene una scelta di circuiti nervosi con lo scarto di altri. Ciò avviene sulla base di fattori neurotrofici. I geni guidano le prime fasi dello sviluppo cerebrale e la formazione iniziale delle connessioni neuronali, le interazioni con l'ambiente circostante invece, completano la maturazione dei circuiti (da *"Manuale di psicologia generale."* Giunti Editore). Il periodo entro cui il cervello è più ricettivo alle informazioni provenienti dall'ambiente esterno è chiamato periodo critico, che è specie-specifico. Negli animali è proporzionale alla durata della vita dell'animale stesso e al peso del

suo cervello. Cervelli più piccoli hanno periodi critici più brevi (da *“Manuale di psicologia generale.”* Giunti Editore, 2001). La neurogenesi è più importante durante lo sviluppo fetale precoce. Questo è seguito da una solida sinaptogenesi che inizia già 27 settimane dopo l'età gestazionale e si intensifica nei primi 2 anni di vita seguendo un modello di maturazione specifico della corteccia eterocrona (Ismail et al, 2017). Ad esempio, nella corteccia uditiva, la massima sinaptogenesi si verifica a circa 3 mesi di età, mentre raggiunge il picco a 18 mesi di età nella corteccia prefrontale (Ismail et al, 2017). Allo stesso modo, l'eccessiva potatura sinaptica dipendente dall'interazione con l'ambiente viene completata prima nella corteccia uditiva mentre continua nella corteccia prefrontale fino alla metà dell'adolescenza (Ismail et al, 2017). Se una determinata modalità sensoriale non riceve le dovute stimolazioni durante il periodo critico, essa non si sviluppa adeguatamente o non si sviluppa affatto (da *“Manuale di psicologia generale.”* Giunti Editore). A tal proposito si può menzionare il lavoro pionieristico di David H. Hubel e Torsten N. Wiesel (Hubel, & Torsten, 1970) che, per primi, hanno mostrato l'importanza della stimolazione sensoriale, oltre alla componente genetica, sulla fisiologia e l'anatomia della corteccia visiva. Tramite registrazioni elettrofisiologiche della corteccia visiva primaria, Hubel e Wiesel notarono che i neuroni della corteccia visiva del gatto e della scimmia erano binoculari, erano attivati cioè, dai due occhi in maniera differenziale, e che le cellule che rispondevano alla stimolazione dello stesso occhio, erano raggruppate in colonne, chiamate colonne di dominanza oculare. In seguito a questa scoperta, suturarono le palpebre dell'occhio di un gatto e notarono che, se eseguita precocemente, nel corso dello sviluppo cerebrale, la deprivazione monoculare, causava un'alterazione della binocularità. I neuroni erano diventati monoculari ovvero rispondevano alla stimolazione di un solo occhio, quello non deprivato. La stessa manipolazione risultava del tutto inefficace in individui adulti. Nell'uomo gli effetti della deprivazione monoculare sono stati osservati negli individui affetti da cataratta congenita, cioè l'opacizzazione del cristallino. Se i bambini non vengono operati precocemente, riacquisiscono solo una visione parziale, che non migliora con l'esercizio. Attualmente i bambini affetti da cataratta congenita sono operati precocemente, entro un anno, ma fino a trent'anni fa venivano operati in

età tardiva, intorno ai dieci, dodici anni, procurando all'individuo un senso di insoddisfazione e di rifiuto della visione tale da condurlo, in alcuni casi, addirittura al suicidio. Un altro esempio è lo strabismo. Se questa patologia non viene curata in età precoce, dapprima la corteccia visiva che risponde all'occhio con errata posizione dinamica, s'indebolisce. Successivamente le cellule divengono silenziose e il danno irreversibile (da *"Manuale di psicologia generale"* Giunti editore, 2001). Di recente è stata dimostrata una massiccia riorganizzazione cellulare a seguito di un danno periferico prodotto in gatti e in diverse specie di scimmie. Pons et al. (Pons et al, 2004) hanno documentato questa riorganizzazione nella corteccia somatosensoriale dopo molti anni dall'amputazione delle dita di una mano di un macaco adulto. La lesione provocava una zona corticale silente, corrispondente alle cellule private delle loro afferenze a causa dell'amputazione. Successivamente, nel giro di pochi giorni, tale zona silente scompariva e le sue cellule rispondevano alla stimolazione della cute adiacente a quella privata. Anche nell'uomo sono stati osservati dei casi di riorganizzazione della corteccia somatosensoriale. Ramachandran et al. (da *"Manuale di psicologia generale."* Giunti Editore, 2001) hanno studiato il caso di un paziente cui era stato amputato un braccio e avevano notato che la stimolazione elettrica di una particolare zona della faccia causava sensazione nel braccio e nella mano mancante, questo perché la rappresentazione corticale del braccio e della mano sono adiacenti a quella della faccia. Recenti studi hanno preso in esame la riorganizzazione del sistema motorio umano dopo un ictus. I risultati mostrano cambiamenti nell'emisfero ictato e in quello sano. Vi è, infatti, una diminuzione del metabolismo energetico in alcune aree cerebrali distanti dall'area lesa, ma connesse ad essa. Ciò è causato dalla temporanea interruzione del flusso di segnali che prendono avvio dalla zona lesa e raggiungono le zone lontane. Questa interruzione di afferenze causerebbe uno shock, con conseguente ipometabolismo e ridotta funzionalità, denominata diaschisi¹ o sindrome da disconnessione. Quando

¹ Diaschisi: "Effetti a distanza di una lesione cerebrale, che provoca una brusca disconnessione funzionale, anche fra aree e strutture che non sono anatomicamente direttamente connesse fra loro. La d. si evidenzia durante il decorso clinico delle lesioni ischemiche (o emorragiche) cerebrali e cerebellari. Nella d. cerebrale si ha una prima fase acuta di shock, dove l'inibizione è molto ampia e coinvolge molte zone del cervello e dei circuiti nervosi: per es., corrisponde, in un ictus (per inibizione corticospinale), alla paralisi flaccida della fase

un'area cerebrale viene colpita da ictus, il tessuto limitrofo al punto colpito può essere insufficiente per permettere una riorganizzazione somatotopica. In questo caso le rappresentazioni vengono dirette verso altre aree strettamente legate a quella danneggiata (da *"Manuale di psicologia generale."* Giunti Editore, 2001). Questo fa supporre che ci siano dei meccanismi compensatori che sostituiscono l'area danneggiata.

A livello molecolare, i recettori del sistema nervoso centrale subiscono importanti alterazioni per raggiungere un modello simile all'adulto e si pensa che sia proprio questi recettori a regolare i periodi critici e sensibili dello sviluppo. I recettori GABA_A, NMDA e AMPA, infatti, seguono un'espressione sequenziale nel cervello in via di sviluppo che successivamente consente agli interneuroni GABAergici di svilupparsi, maturare, connettersi e generare schemi prima delle cellule piramidali. Allo stesso modo, i recettori NMDA si sviluppano prima dei recettori AMPA fornendo la base per la comunicazione neuronale e per la formazione di reti. Infine, i recettori AMPA si sviluppano al momento opportuno per la plasticità del potenziamento a lungo termine (LTP) e della depressione a lungo termine (LTD). Questa espressione sequenziale non si esclude a vicenda.

Inoltre, cruciali alterazioni dello sviluppo occorrono su ampia scala nel sistema nervoso centrale durante le quali il glutammato e i recettori GABA cambiano la loro composizione dando il via ad una cascata di eventi intracellulari e sinaptici che rendono il cervello in via di sviluppo più suscettibile alle perturbazioni. Per esempio, per intenderci, nel cervello di un embrione vi è abbondanza di due subunità di recettori del glutammato, la GluN2B e la GluN2D. La composizione delle subunità dei recettori NMDA vanno in contro a modificazioni durante le prime settimane di vita. Le subunità GluN2B dominanti nel periodo prenatale switchano nelle GluN2A durante una finestra temporale che coincide fisiologicamente con il periodo critico per la maturazione delle sinapsi.

A livello di network, la risonanza magnetica funzionale a riposo (fMRI) in neonati e bambini, ha evidenziato un modello di sviluppo età-dipendente. Gao

acuta, accompagnata al mancato controllo sfinterico. Dopo questa fase alcuni circuiti neuronali, quelli formati da poche sinapsi, si deinibiscono e si riorganizzano". (Da Enciclopedia Treccani. Dizionario di medicina 2010)

et al hanno condotto uno studio longitudinale di fMRI in 143 soggetti durante i primi due anni di vita (neonati, un anno, due anni) con lo scopo di delineare lo sviluppo dell'intera architettura cerebrale e dei suoi network. Le scansioni hanno dimostrato che reti primarie come le reti visive e sensomotorie emergono nei neonati in una forma già consolidata e che assomiglia a pattern cerebrali di adulti con una variabilità inter-soggetto minima, mentre reti di ordine superiore come il network frontoparietale, hanno mostrato un profilo di maturazione età e sesso dipendente (ragazzi più veloci delle ragazze), con una maggiore connettività e sincronizzazione a due anni. In generale, il processo di sincronizzazione delle aree di ordine superiore come le aree visive/parietali laterali, uditive/linguistiche e frontoparietali, va di pari passo con l'esperienza e i progressi comportamentali. Per quanto riguarda la sincronizzazione all'interno delle reti, hanno osservato una diminuzione diffusa durante i primi due anni di età, la più rapida diminuzione avviene tra le reti visive e sensomotorie primarie probabilmente questo sta ad indicare una crescente segregazione funzionale tra le due modalità sensoriali. In generale la maggior parte delle diminuzioni di connettività a livello di rete è stata tra le reti primarie e quelle associative probabilmente indicando specializzazioni emergenti tra le funzioni cognitive primarie e di ordine superiore durante lo sviluppo, il che è coerente con il modello di segregazione funzionale del cervello adulto. Lo stesso gruppo di ricerca ha indagato le influenze genetiche sulla formazione di networks cerebrali analizzando la fMRI a riposo di un campione di neonati composto da figli unici, gemelli monozigoti e dizigoti sempre neonati, di un anno e due anni. In questo studio è emersa nei neonati una bassa variabilità intersoggetto nelle aree primarie e un'alta variabilità nelle aree associative, il che suggerisce che le differenze individuale iniziano precocemente e persistono nei primi due anni di vita. La relazione tra effetti genetici e variabilità intersoggetto ha rivelato interessanti modelli bidirezionali età dipendenti. I risultati di questo studio mostrano che non c'è una chiara distinzione tra aree primarie e di associazione nella relazione tra variabilità intersoggettiva e influenze genetiche durante l'infanzia. Ad esempio, sebbene gli effetti dell'ereditabilità siano stati osservati nella corteccia visiva nei neonati e nei bambini di 1 anno, anche le cortecce frontali e parietali di ordine superiore hanno dimostrato effetti genetici significativi.

In effetti, un'analisi diretta della correlazione tra queste due misure ha mostrato che gli effetti genetici potrebbero essere correlati sia all'alta che alla bassa variabilità intersoggettiva in maniera specifica per regione ed età. Dal punto di vista evolutivo, questa coesistenza tra somiglianze e variabilità può essere essenziale per mantenere sia una stabilità specie specifica che l'adattabilità ad un ambiente esterno in continua evoluzione. Nello specifico, nonostante la tendenza generalmente coerente con gli adulti, ci sono evidenti patterns bambino-specifico. Ad esempio, le aree cingolate prefrontali/anteriori mediali mostrano una variabilità inferiore in modo coerente tra i tre gruppi di età, che è in contrasto con la loro maggiore variabilità osservata negli adulti. Questa osservazione può essere spiegata dal fatto che essendovi contemporaneamente un robusto sviluppo della materia grigia e bianca, si sta formando la "spina dorsale" di queste reti funzionali che possono governare funzioni di livello inferiore con minore variabilità all'inizio della vita, ma che con lo sviluppo possono progressivamente diventare più specializzate e differenziate man mano che vengono acquisite abilità cognitive più complesse. Allo stesso modo, la costituzione precoce della rete uditiva per il funzionamento precoce delle funzioni uditive può aiutare a spiegare la sua iniziale bassa variabilità intersoggettiva nei neonati; il possibile spostamento verso funzioni di ordine superiore legate alla lingua più avanti nella vita può spiegare la crescente classificazione osservata nella variabilità con l'età. Inoltre, anche le regioni subcorticali e dell'insula sono tra le aree che mostrano una minore variabilità durante l'infanzia. Il fatto che le aree sottocorticali si sviluppino prima delle regioni corticali e l'insula è la prima struttura a svilupparsi, sia strutturalmente che funzionalmente implica che lo sviluppo precoce dei loro precursori potrebbe essere alla base della minore variabilità intersoggettiva osservata.

È chiaro, dunque, che i substrati della neuroplasticità dello sviluppo si estendono, come abbiamo visto, attraverso alterazioni molecolari, adattamenti cellulari, cambiamenti corticali elettrofisiologici e assemblaggio di reti neuronali sia strutturali che funzionali e sono espressi vigorosamente durante periodi sensibili dello sviluppo cerebrale.

1.3 Plasticità cerebrale post-ictus

I deficit motori post ictus possono migliorare attraverso due meccanismi separati: vero recupero e compensazione. Sebbene sia conveniente riferirsi ai miglioramenti delle prestazioni post-ictus come recupero, è importante distinguere tra vero recupero e risposte compensatorie. Il vero recupero significa che gli stessi o quasi tutti gli stessi schemi di movimento pre-ictus, vengono recuperati dopo l'ictus (ovvero una riduzione della menomazione) mentre la compensazione significa utilizzare movimenti alternativi per svolgere un compito motorio (ad esempio utilizzando diversi gruppi muscolari, articolazioni o effettori) (Ziler & Krakauer, 2013). Sia nei cervelli sani che in quelli post-ictus, l'allenamento motorio può portare all'apprendimento motorio, definito come una migliore selezione di azioni e una migliore esecuzione di azioni per un particolare compito (Ward, 2004). L'allenamento motorio è imposto dall'esterno e l'apprendimento motorio ne è la conseguenza. L'allenamento motorio induce la plasticità del sistema nervoso centrale (SNC), che si definisce come la somma dei cambiamenti molecolari, fisiologici e strutturali che alterano l'output motorio per un dato input sensoriale (Ziler & Krakauer, 2013). Due punti critici devono essere fatti fin dall'inizio:

1. la plasticità del SNC può essere innescata dall'ischemia in assenza di allenamento. I dati mostrano che sia i roditori che i primati mostrano un recupero spontaneo e non associato all'allenamento post ictus.
2. Al contrario, i cambiamenti comportamentali che migliorano la funzione possono verificarsi in assenza di plasticità. Ad esempio, un paziente può "imparare" in pochi secondi a utilizzare il braccio non paretico come sostituto del braccio paretico dopo un 'ictus. Questo rapido adattamento strategico non avviene di per sé attraverso la pratica e l'apprendimento motorio nel senso comune.

Ci sono tre osservazioni sul recupero motorio post-ictus in modelli animali e umani che suggeriscono che esiste un "periodo sensibile" (SP) post-ictus (Ziler & Krakauer, 2013). In primo luogo, quasi tutto il recupero dalla compromissione si verifica nei primi tre mesi dopo l'ictus negli esseri umani e nel primo mese dopo l'ictus nei modelli di roditori (Krakauer et al, 2012). In secondo luogo, l'efficacia dell'allenamento post-ictus rispetto alla compromissione dei comportamenti naturali e pre-training diminuisce in funzione del tempo dopo l'ictus sia nei primati che nei roditori (Krakauer et al, 2012). Pertanto, esiste una concordanza generale tra gli studi sugli animali e sull'uomo secondo cui la riabilitazione nel periodo sensibile è essenziale per un recupero significativo dalla menomazione. In terzo luogo, il miglioramento oltre l'SP è mediato quasi interamente dalla compensazione (Krakauer et al, 2012).

L'ictus ischemico porta alla perdita di tessuto nel sito della lesione primaria. Vi è infatti una cascata di degenerazione, neurotossicità, infiammazione e apoptosi nel nucleo ischemico con conseguenze per la sopravvivenza neuronale e sinaptica anche nella regione peri-infartuale e nelle aree collegate (ad esempio attraverso la diaschisi) (Ziler & Krakauer, 2013). Vi è una crescente evidenza che ci sono differenze qualitative e non solo quantitative nelle molecole e nei geni espressi, nelle risposte fisiologiche manifestate (inclusi i livelli di inibizione) e nei cambiamenti strutturali osservati, quando l'allenamento si combina con l'ambiente corticale post-ischemico rispetto ad allenamenti simili ma in un cervello normale o con ictus cronico (Ziler & Krakauer, 2013).

Per quanto riguarda i cambiamenti dei geni espressi, durante il periodo sensibile post-ictus, sono state osservate attivazioni geniche diffuse nella corteccia peri-infartuale e nelle aree circostanti che sono indipendenti dal comportamento. In particolare, questi geni sono molto simili a quelli importanti per la crescita neuronale, lo sviluppo delle spine dendritiche e la sinaptogenesi durante lo sviluppo del cervello, inoltre diversi geni sono sovraregolati in risposta all'ischemia (Ziler & Krakauer, 2013). Ad esempio, sinapsina, PSD-95 e GFAP sono regolati in modo differente in un training motorio in assenza di ischemia rispetto ad uno con ischemia. Inoltre, un lavoro di Li e colleghi (Li et al, 2010) ha dimostrato che durante il periodo sensibile post-ictus, i neuroni peri-infartuali

esprimono un programma genetico legato all'età associato alla crescita che controlla la germinazione assonale e media la formazione di nuovi modelli di connessioni all'interno del sistema motorio. Ad esempio, l'ischemia induce: un aumento dipendente dal tempo della semaforina 6A, un aumento di molecole di matrice extracellulare e un aumento delle onde sequenziali di geni che promuovono la crescita neuronale che non sono stati documentati con l'allenamento motorio in assenza di ischemia. Oltre ai cambiamenti qualitativi nel profilo di espressione genica, c'è anche una sovrapposizione in quei geni che sono regolati in risposta all'ischemia e all'apprendimento motorio. Ad esempio, il fattore neurotrofico (BDNF) è regolato in risposta sia all'ischemia che all'apprendimento motorio. Questi dati presi assieme suggeriscono che l'accresciuta plasticità del cervello post-ischemico è attribuibile sia a prodotti genici unici dati dall'ischemia che a una maggiore espressione di geni correlati al normale apprendimento motorio.

Un altro cambiamento osservato è a livello fisiologico. L'ischemia cambia rapidamente l'elettrofisiologia del tessuto nervoso sia dell'emisfero colpito, sia dell'emisfero sano. Per esempio, subito dopo il danno, il Potenzamento a Lungo Termine (LPT) è migliorato (Crepel, 1993). Per definire meglio questo fenomeno e far riferimento alla sua associazione temporale con l'ictus, alcuni ricercatori hanno preferito utilizzare il termine "ischemic LPT" (iLPT) (Ziler & Krakauer, 2013). Uno dei cambiamenti elettrofisiologici più sorprendenti è l'alterazione dell'equilibrio "eccitazione/inibizione". Questo cambiamento dell'equilibrio avviene pochi giorni dopo l'ictus e si risolve al termine del periodo critico. La Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) ha dimostrato che vi può essere sia un aumento dell'eccitazione, sia una diminuzione dell'inibizione. Tali cambiamenti nel rapporto inibizione/eccitazione, possono contribuire a ricreare un ambiente simile a quello del periodo critico e/o smascherare connessioni corti-corticali latenti (Ziler & Krakauer, 2013). È interessante notare che, in contrasto con i dati di cui sopra, Clarkson e colleghi (Clarkson et al, 2010) hanno dimostrato un aumento di un tipo specifico di inibizione peri-infartuale nota come inibizione tonica. Questa maggiore inibizione tonica è mediata dai recettori GABA_A extra sinaptici ed è causata da una compromissione della funzione dei trasportatori del

GABA (I GAT-3/GAT-4). Per contrastare l'aumentata inibizione, questo gruppo di ricerca ha somministrato in vivo un agonista inverso delle benzodiazepine specifico per i recettori GABAA extra sinaptici appena dopo lo stroke. Questo trattamento ha prodotto un recupero precoce e prolungato della funzione motoria. Geneticamente l'abbassamento del numero dei recettori contenenti GABAA, responsabili dell'inibizione tonica, si è rilevato utile per il recupero post-ictus. Per quanto concerne i cambiamenti a livello strutturale, subito dopo l'ischemia, vi è un aumento del numero delle spine dendritiche che raggiunge il suo apice nelle prime due settimane. Quest'aumento rimane evidente anche un mese dopo l'ictus. Per comprendere meglio il processo mediante il quale queste regioni si riorganizzano Brown e colleghi (Brown et al, 2007), hanno utilizzato l'imaging in vivo a due fotoni per esaminare i cambiamenti nella struttura dendritica e vascolare nelle regioni corticali post ictus. Nei topi adulti di controllo, le spine dendritiche erano relativamente stabili con livelli molto bassi di turnover. Dopo l'ictus, tuttavia, l'organizzazione delle spine dendritiche nella corteccia peri-infartuale era fundamentalmente alterata con sia i dendriti apicali che i vasi sanguigni che si irradiavano in parallelo dalla lesione. Su una scala più fine, i dendriti peri-infartuali erano eccezionalmente plastici con un notevole aumento del tasso di formazione che era massimo a 1-2 settimane (aumento di 5-8 volte) ed era ancora evidente 6 settimane dopo l'ictus. Questi cambiamenti erano inoltre selettivi dato che i tassi di turnover non erano significativamente alterati nelle regioni corticali omolaterali più distanti dalla lesione. (Brown, 2007). Questi dati concordano con studi che dimostrano che vi è un aumento assonale nella corteccia lesa durante le prime 2/4 settimane post-stroke (Carmichael et al, 2002). L'ischemia si traduce in una crescita di assoni e ad una ri-mappatura non solo delle connessioni della zona lesa e delle zone limitrofe, ma anche delle zone molto distanti dalla zona della lesione che ad essa sono connesse. Questa plasticità, con conseguente ri-mappatura, non sarebbe possibile con il solo apprendimento motorio (Li et al, 2010). Frost e colleghi (Frost et al 2003) hanno dimostrato che il danno ischemico della corteccia motoria primaria, conduce alla riorganizzazione di aree remote, ben al di fuori dell'area lesa e che maggiore è il danno, più vaste saranno le aree remote modificate. Queste scoperte hanno

portato ad ipotizzare che vi sia una sequenza ordinata di riorganizzazione: dalla corteccia lesa, alla corteccia ipsolesionale alle aree controlesionali. Sebbene il periodo sensibile post-ictus sembri diminuire a 1 mese nei roditori e a 3 mesi nell'uomo, non ci sono studi definitivi che caratterizzino l'ambiente di plasticità al di fuori del periodo sensibile post-ictus (Ziler & Krakauer, 2013). Tuttavia, le osservazioni suggeriscono quanto segue: in primo luogo, la capacità dell'allenamento motorio di indurre un vero recupero è ridotta al di fuori del periodo sensibile post-ictus (Ziler & Krakauer, 2013). In secondo luogo, gli studi che dettagliano l'espressione genica suggeriscono che l'alterazione dell'espressione genica indotta dall'ischemia è massima nelle settimane successive all'ictus (Ziler & Krakauer, 2013). In terzo luogo, le spine dendritiche sono massimamente plastiche nel primo mese dopo l'ictus (Ziler & Krakauer, 2013). Infine, i livelli di neurotrasmissione inibitoria fasica sembrano diminuire subito dopo l'ictus. Pertanto, suggeriamo che l'ambiente di plasticità nel cervello post-ictus al di fuori del periodo sensibile assomigli (o forse sia identico) alla plasticità nel cervello illeso. Vale a dire, la plasticità post-ictus si normalizza con il passare del tempo. È molto probabile che la specificità del compito sia delle risposte compensatorie nell'ictus cronico che dell'apprendimento delle abilità nei soggetti sani possa essere attribuita a questa plasticità più limitata che non consente la riorganizzazione (Ziler & Krakauer, 2013).

1.4 Modificazioni metaboliche e recupero funzionale

Traumi cranici, ictus e ischemie, possono produrre un eccesso di glutammato che, a sua volta, provoca una catena di eventi con effetti eccitotossici sul SNC che causano la morte neuronale. Quando l'afflusso di sangue in una zona cerebrale è interrotto, l'ossigeno e il glucosio in quella zona si consumano in fretta. Conseguenza diretta di ciò è l'interruzione del funzionamento della pompa sodio-potassio, che regola il bilancio dell'entrata e dell'uscita degli ioni. Le membrane neuronali, a questi punti, si depolarizzano, rilasciando glutammato. L'attivazione dei recettori del glutammato incrementa l'afflusso di ioni sodio nelle cellule e le induce ad assorbire quantità eccessive di calcio, attraverso i canali NMDA (i canali NMDA per aprirsi hanno bisogno della presenza del glutammato

e che la membrana della cellula sia depolarizzata). La quantità eccessiva di sodio e calcio all'interno della cellula è tossica. Il sodio all'interno della cellula spinge la cellula stessa ad assorbire acqua e a gonfiarsi. L'infiammazione attrae la microglia rendendola fagocita; la microglia fagocita inizia a distruggere le cellule danneggiate. A questo punto entrano in gioco i macrofagi ematici che entrano e contribuiscono ad aumentare la produzione di radicali liberi che determinano la perdita dei neuroni (da Manuale di neuropsicologia: normalità e patologia dei processi cognitivi. Zanichelli). I ricercatori hanno cercato innumerevoli modi per minimizzare il danno cerebrale indotto da ictus. Stein e coll. (da Manuale di neuropsicologia: normalità e patologia dei processi cognitivi. Zanichelli). Dopo la divulgazione di questi studi, effettuarono innumerevoli ricerche su ratti che evidenziavano l'importanza della vitamina E per il recupero anatomico e comportamentale. La vitamina E veniva somministrata nella zona lesa del cervello e si osservavano una minore perdita di neuroni e una più veloce capacità di apprendimento di nuovi compiti. Inoltre, somministrata prima della distruzione del tessuto nervoso da parte dei radicali liberi, aveva un'azione preventiva. I radicali liberi sono atomi o molecole con uno o più elettroni non impegnati in legami chimici e, quindi, estremamente reattivi; noi tutti li creiamo continuamente. Normalmente esista un equilibrio tra produzione ed eliminazione, quando questo equilibrio viene meno, s'instaura una condizione patologica chiamata stress ossidativo, che, tra le altre cose, causa invecchiamento cellulare e dislipidemie, i quali, a loro volta sono fattori di rischio per ictus e ischemie. Una delle naturali difese dell'organismo è la vitamina E. Altri studi svolti per la facilitazione del recupero funzionale, hanno utilizzato sostanze antiossidanti, derivate da una pianta, il ginkgo biloba, anch'esse iniettate nella zona lesa (da Manuale di neuropsicologia: normalità e patologia dei processi cognitivi. Zanichelli).

Queste sostanze contrastavano gli effetti prodotti dalla liberazione di sostanze tossiche sulla barriera ematoencefalica, prevenendo lo sviluppo dell'edema cerebrale e facilitando il recupero funzionale in ratti trattati. Un approccio innovativo (da Carlson, N. R., & Carlson, N. R. (2007). *Physiology of behavior.*) consisteva nella somministrazione di un farmaco in grado di sciogliere il coagulo di sangue per ristabilire una normale circolazione. Il farmaco in

questione si chiamava t-PA, andava somministrato entro tre ore dall'ictus. Il t-PA è un enzima che converte il plasminogeno, in plasmina. La plasmina è un enzima che dissolve la fibrina che è una proteina coinvolta nella formazione dei coaguli. Purtroppo, però, la sostanza aveva anche effetti tossici sul sistema nervoso centrale. Sia il t-PA sia la plasmina hanno effetti neurotossici se riescono a raggiungere il liquido interstiziale. Un altro enzima, presente nella saliva dei pipistrelli *Desmodus Rotundus*, agisce da anticoagulante (da Carlson, N. R., & Carlson, N. R. (2007). *Physiology of behavior.*). Questo enzima si chiama "attivatore del plasminogeno del *Desmodus Rotundus*" o, più semplicemente, desmotelase e contrariamente al t-PA non causa nessun danno eccitotossico se iniettato direttamente nel cervello. Parallelamente alle conoscenze sugli effetti tossici che avvengono nelle zone lese, si sono sviluppate innumerevoli ricerche riguardo anche ai meccanismi di riparazione delle lesioni attivati dal sistema nervoso. Nel periodo immediatamente successivo a una lesione cerebrale sperimentale, si può osservare una forte produzione di fattori neurotrofici il cui picco si trova intorno al settimo, ottavo giorno. Questa produzione è dovuta agli astrociti (da Carlson, N. R., & Carlson, N. R. (2007). *Physiology of behavior.*). La presenza di importanti quantità di fattori trofici favorisce la rigenerazione dendritica in loco attraverso uno sprouting terminale. L'importanza di questi fattori è stata dimostrata attraverso una serie di esperimenti condotti sulla plasticità cerebrale della corteccia visiva degli animali. Le cellule binoculari dei vertebrati tendono a essere raggruppate in colonne, i cui neuroni rispondono o all'uno o all'altro occhio stimolato (da Carlson, N. R., & Carlson, N. R. (2007). *Physiology of behavior.*). Depravando un occhio nel periodo critico occorrono cambiamenti importanti sia a livello dei collicoli superiori, i cui neuroni diminuiscono di volume del 30% circa, sia a livello corticale dove diminuiscono le cellule corrispondenti all'occhio deprivato e un aumento delle cellule dell'occhio non deprivato. Tuttavia, se i ratti erano trattati con il Nerve Growth Factor (NGF), una proteina segnale responsabile dello sviluppo del sistema nervoso dei vertebrati, non si osservava nessun effetto della deprivazione. La somministrazione di fattori neurotrofici così come l'impianto di cellule di Schwann nei ventricoli laterali responsabili della

produzione di NGF prevenivano i mutamenti del sistema visivo e i deficit a esso associati (da Carlson, N. R., & Carlson, N. R. (2007). *Physiology of behavior*).

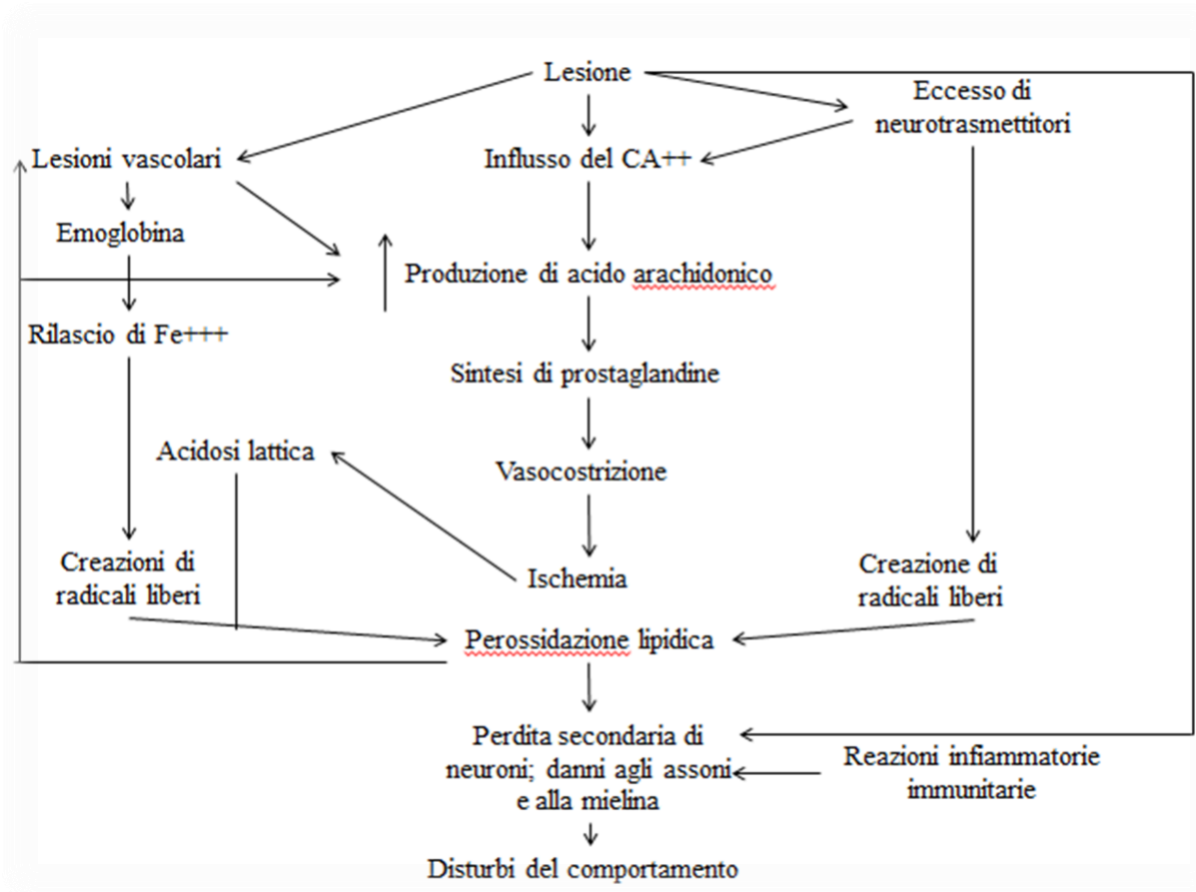


Figura 1: Catena di eventi che derivano da una lesione cerebrale. Tratto da *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi*.

1.5 ICF: Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della salute

La Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF) fa parte della Famiglia delle Classificazioni Internazionali dell'OMS insieme all'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision (ICD-10)*, all'*International Classification of*

Health Interventions (ICHI), e alle Classificazioni derivate. La famiglia delle classificazioni internazionali dell'OMS fornisce un modello di riferimento che permette di codificare un'ampia gamma di informazioni relative alla salute (ad es. diagnosi, funzionamento e disabilità, ragioni del contatto con i servizi sanitari) e usa un linguaggio comune standardizzato che permette la comunicazione in materia di salute e di assistenza sanitaria in tutto il mondo, e tra varie scienze e discipline. L'ICD-10 fornisce un modello di riferimento eziologico l'ICF, invece, classifica il funzionamento e la disabilità associati alle condizioni di salute. L'ICD-10 e l'ICF sono pertanto complementari, e dovrebbero essere utilizzati insieme. L'ICD-10 fornisce una «diagnosi» delle malattie, dei disturbi o di altri stati di salute e questa informazione si arricchisce delle informazioni aggiuntive offerte dall'ICF relative al funzionamento. L'ICF odierno non è più una classificazione delle «conseguenze delle malattie» come nella versione del 1980 ma è diventata invece una classificazione delle «componenti della salute». Quindi, l'associazione di informazioni sulla diagnosi e sul funzionamento fornisce un quadro più ampio e significativo della salute delle persone o delle popolazioni, utilizzabile quando si tratta di prendere delle decisioni. La famiglia delle classificazioni internazionali dell'OMS rappresenta un valido strumento per descrivere e mettere a confronto la salute delle popolazioni in un contesto internazionale. Dal momento che l'ICF rappresenta una classificazione della salute e degli stati ad essa correlati, esso viene utilizzato anche in settori come quello assicurativo, della previdenza sociale, del lavoro, dell'istruzione, dell'economia, della legislazione e delle modificazioni ambientali. L'ICF è stato accettato come una delle Classificazioni delle Nazioni Unite. In quanto tale, costituisce lo strumento adeguato alla realizzazione di mandati internazionali a difesa dei diritti umani nonché di normative nazionali.

L'ICF è una classificazione che ha diversi scopi e può essere utilizzata in discipline e settori diversi. I suoi scopi principali sono:

- fornire una base scientifica per la comprensione e lo studio della salute, delle condizioni, conseguenze e cause determinanti ad essa correlate;

- stabilire un linguaggio comune per la descrizione della salute e delle condizioni ad essa correlate allo scopo di migliorare la comunicazione fra i diversi utilizzatori, tra cui gli operatori sanitari, i ricercatori, gli esponenti politici e la popolazione, incluse le persone con disabilità;
- rendere possibile il confronto fra dati raccolti in Paesi, discipline sanitarie, servizi e in periodi diversi;
- fornire uno schema di codifica sistematico per i sistemi informativi sanitari.

L'ICF organizza le informazioni in due parti:

1. Parte 1 che si occupa di Funzionamento e Disabilità e possono essere espresse in due modi. Da un lato possono essere usate per indicare problemi (per es. menomazioni, limitazione dell'attività o restrizione della partecipazione, raggruppati sotto il termine ombrello disabilità); dall'altro possono indicare aspetti non problematici (neutri) della salute e degli stati ad essa correlati, raggruppati sotto il termine ombrello funzionamento.
2. Parte 2 riguarda i Fattori Contestuali.

Ogni parte è composta da due componenti:

La parte 1 è composta dalla componente del *Corpo* che comprende a sua volta due classificazioni, una per le *funzioni dei sistemi corporei* e una per le *strutture corporee* e dalla componente di *Attività e Partecipazione*. La parte 2 è composta dalla Componente dei *Fattori Contestuali*. La prima componente dei Fattori Contestuali è un elenco di *Fattori Ambientali*. I fattori ambientali hanno un impatto su tutte le componenti del funzionamento e della disabilità e sono organizzati secondo un ordine che va dall'ambiente più vicino alla persona a quello più generale. Le funzioni e le strutture corporee possono essere classificate attraverso cambiamenti nei sistemi fisiologici o in strutture anatomiche. Per la componente Attività e Partecipazione sono disponibili due costrutti: *capacità e performance*. Il funzionamento e la disabilità di una persona sono concepiti come un'interazione dinamica tra le condizioni di salute (malattie,

disturbi, lesioni, traumi, ecc.) e i fattori contestuali. L'ICF comprende un elenco esauriente dei fattori ambientali in quanto componenti essenziali della classificazione. I fattori ambientali interagiscono con tutte le componenti del funzionamento e della disabilità. Il costrutto di base dei Fattori Ambientali è la funzione facilitante o ostacolante che il mondo fisico, sociale e degli atteggiamenti può avere sulle persone.

1.5.1 Visione d'insieme delle componenti dell'ICF

Nel contesto della salute:

- **Le funzioni corporee** sono le funzioni fisiologiche dei sistemi corporei (includere le funzioni psicologiche).
- **Le strutture corporee** sono le parti anatomiche del corpo, come gli organi, gli arti e le loro componenti.
- **Le menomazioni** sono problemi nella funzione o nella struttura del corpo, intesi come una deviazione o una perdita significative.
- **L'attività** è l'esecuzione di un compito o di un'azione da parte di un individuo.
- **La partecipazione** è il coinvolgimento in una situazione di vita.
- **Le limitazioni** dell'attività sono le difficoltà che un individuo può incontrare nell'eseguire delle attività.
- **Le restrizioni della partecipazione** sono i problemi che un individuo può sperimentare nel coinvolgimento nelle situazioni di vita.
- **I fattori ambientali** costituiscono gli atteggiamenti, l'ambiente fisico e sociale in cui le persone vivono e conducono la loro esistenza.

l'ICF può essere suddiviso in due parti, ognuna composta da due componenti:

1. Funzionamento e Disabilità
 - a) Funzioni e Strutture Corporee
 - b) Attività e Partecipazione
2. Fattori Contestuali:

a) Fattori Ambientali

b) Fattori Personali

- Ciascuna componente può essere espressa in termini sia positivi che negativi;
- ciascuna componente consiste di vari domini e, all'interno di ciascun dominio, di categorie, che sono le unità di classificazione.
- Gli stati di salute e gli stati ad essa correlati di un individuo possono essere registrati selezionando il codice o i codici di categoria appropriati e aggiungendovi i qualificatori, che sono dei codici numerici che specificano l'estensione o la gravità del funzionamento o della disabilità in quella categoria, o il grado in cui un fattore ambientale rappresenta un facilitatore o una barriera.

Componenti	Parte 1: Funzionamento e disabilità		Parte 2: Fattori contestuali	
	Funzioni e Strutture Corporee	Attività e Partecipazione	Fattori Ambientali	Fattori Personali*
Domini	Funzioni corporee Strutture corporee	Aree di vita (compiti, azioni)	Influenze esterne su funzionamento e disabilità	Influenze interne su funzionamento e disabilità
Costrutti	Cambiamento nelle funzioni corporee (fisiologico) Cambiamento nelle strutture corporee (anatomico)	Capacità Eseguire compiti in un ambiente standard Performance Eseguire compiti nell'ambiente attuale	Impatto facilitante o ostacolante delle caratteristiche del mondo fisico, sociale e degli atteggiamenti	Impatto delle caratteristiche della persona
Aspetto positivo	Integrità funzionale e strutturale	Attività Partecipazione	Facilitatori	non applicabile
	Funzionamento			
Aspetto negativo	Menomazione	Limitazione dell'attività Restrizione della partecipazione	Barriere/ostacoli	non applicabile
	Disabilità			

Figura 2: Visione di insieme tratta da "ICF Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute" 2004 Edizioni Erickson

1.5.2. Uso dell'ICF

L'ICF adopera un sistema alfanumerico nel quale le lettere b (body), s (structure), d (domain) ed e (environment) denotano: b le Funzioni Corporee, s le Strutture Corporee, d le Attività e la Partecipazione ed e i Fattori Ambientali. Queste lettere sono seguite da un codice numerico che inizia con il numero del capitolo (una cifra), seguito dal secondo livello (due cifre) e dal terzo e quarto livello (una cifra ciascuno). Le categorie dell'ICF sono inserite l'una nell'altra in modo che le categorie più ampie includano sottocategorie più dettagliate (ad esempio, il Capitolo 4 sulla Mobilità, nella componente Attività e Partecipazione

include categorie separate per lo stare in posizione eretta (d4104), sedersi (d4103), camminare (d450), sollevare e trasportare oggetti (d430), e così via). Ogni individuo può avere una serie di codici a ciascun livello. Questi possono essere indipendenti o correlati. I codici dell'ICF sono completi esclusivamente in presenza di un qualificatore, che indica l'estensione di un livello di salute (ad es. gravità del problema). I qualificatori sono codificati come uno, due o più numeri dopo il punto (o separatore). L'uso di un codice deve essere accompagnato da almeno un qualificatore. Senza qualificatori i codici non hanno alcun significato. Il primo qualificatore per le Funzioni e le Strutture Corporee, i qualificatori performance e capacità per Attività e Partecipazione, e il primo qualificatore per i Fattori Ambientali descrivono tutti l'estensione dei problemi nella specifica componente. Tutte e tre le componenti classificate nell'ICF (Funzioni e Strutture Corporee, Attività e Partecipazione, e Fattori Ambientali) sono quantificate usando la stessa scala. Avere un problema può significare una menomazione, una limitazione, una restrizione o una barriera a seconda del costrutto. Nel caso dei fattori ambientali, il primo qualificatore può essere utilizzato anche per indicare sia l'influenza positiva nell'ambiente, ovvero di facilitatori, sia l'influenza negativa, ovvero barriere. Sia i facilitatori che le barriere utilizzano la stessa scala 0-4, ma nei facilitatori il punto decimale viene sostituito dal segno +: ad esempio e110+2 (Prodotti o sostanze per il consumo personale +2).

I Fattori Ambientali possono essere codificati:

- a. individualmente in relazione ad ogni costrutto o
- b. in generale, senza riferimento ad alcun costrutto particolare.

La prima opzione è preferibile, dato che identifica più chiaramente l'impatto. Nell'ICF la salute di una persona e gli stati di salute ad essa correlati hanno una serie di codici che comprendono entrambe le parti della classificazione; quindi, il numero massimo di codici per persona può essere 34 al primo livello (8 codici per le funzioni corporee, 8 per le strutture corporee, 9 per la performance e 9 per la capacità). Per gli item del secondo livello il numero totale di codici è 362. Per il terzo e il quarto livello sono disponibili 1424 codici. Applicando l'ICF alla vita reale, un numero da 3 a 18 codici può essere adeguato

per descrivere un caso al secondo livello di dettaglio (tre cifre). In genere la versione più dettagliata del quarto livello viene usata per servizi specialistici (ad esempio risultati della riabilitazione, ambito geriatrico), mentre la classificazione a due livelli può essere usata per studi di popolazione e per la valutazione di outcome clinici.

Capitolo 2. Metodiche di riabilitazione

2.1 Mirror therapy

Le malattie cerebrovascolari, insieme alle cardiopatie ischemiche, sono le principali cause di morte nel mondo. L'ictus è una delle principali cause di disabilità a lungo termine, in particolare nei paesi ad alto e medio reddito (Murray et al, 2013). Immediatamente dopo l'insorgenza dell'ictus, circa l'80% dei sopravvissuti presenta una compromissione motoria degli arti superiori o inferiori (Barker et al,1997). La piena funzionalità dell'arto superiore è raggiunta da quasi l'80% delle persone con lieve paresi, ma, tra le persone con una paresi dell'arto superiore grave, solo il 20% ri ottiene una piena funzionalità (Nakayama et al 1994). Di tutte le persone con paresi dell'arto superiore solo la metà recupera alcune funzioni motorie entro sei mesi (Kwakkel et al, 2003). Due terzi delle persone con disabilità degli arti inferiori non sono in grado di camminare autonomamente subito dopo l'ictus e dopo la riabilitazione solo la metà riacquisiscono l'indipendenza (Jorgensen et al,1995). La gravità iniziale della paresi degli arti superiori e inferiori è uno dei più importanti predittori del recupero funzionale a lungo termine dopo l'ictus (Hendricks et al, 2002), ma la variabilità è elevata, probabilmente influenzata dagli interventi terapeutici. Fino al 50% delle persone prova dolore agli arti superiori durante i primi 12 mesi (Lundstrom et al, 2009), in particolare dolore alla spalla e sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I, una condizione persistente, dolorosa e invalidante che si caratterizza per la presenza di dolore regionale continuo all'arto interessato (spontaneo e/o evocato) che è apparentemente sproporzionato nel tempo o nel grado rispetto al normale decorso del trauma o della lesione subita. Il dolore è regionale (non in uno specifico territorio nervoso) e di solito ha una predominanza distale con anomalie sensoriali, motorie, sudomotorie, vasomotorie e/o trofiche (Harden et al, 2022). La maggior parte dei protocolli di trattamento per la paresi degli arti superiori sono laboriosi e richiedono l'interazione con terapeuti per diverse settimane, il che rende la prestazione ed il trattamento intensivo difficile e non accessibile a tutti i pazienti. La Mirror therapy è una terapia semplice, poco

costosa e, soprattutto, il trattamento diretto del paziente può migliorare la funzionalità degli arti superiori (Yavuzer et al 2008). Ramachandran, nel 1994, fu il primo ad utilizzare i feedback visivi ottenuti dal riflesso di uno specchio per cercare di lenire il dolore di alcuni pazienti che soffrivano della sindrome dell'arto fantasma. A questo scopo creò quella che venne chiamata la "virtual reality box": l'arto mancante era "ricreato" attraverso l'uso di uno specchio. S'invitava il paziente a posizionare il moncone all'interno della scatola; sulla superficie interna di questa scatola veniva applicato uno specchio cosicché il paziente potesse osservare l'immagine riflessa dell'arto controlaterale sano. Il tentativo era quello di dare l'illusione ai pazienti che l'arto fantasma si muovesse in risposta ad un input cerebrale. Alcuni ricercatori (Moscato, 2011) hanno ipotizzato che il dolore dell'arto fantasma fosse dovuto ad una discrepanza tra la visione e la propriocezione; l'utilizzo della "virtual reality box" riuscirebbe a ristabilire la congruenza tra i comandi motori (output) e le afferenze visive (input). In assenza completa di feedback propriocettivo e tattile, è la vista a fornire il feedback per il controllo del movimento. Il termine Mirror Therapy è stato coniato per la prima volta da Altschuler et al. (Altschuler et al, 1999), per indicare una nuova tecnica, volta alla riabilitazione del paziente con emiparesi. Essi la definirono come *"Una metodica riabilitativa che consiste nel far muovere entrambe le mani (o le braccia) al paziente con esiti di ictus. Al paziente si chiede di eseguire degli esercizi, in modo simmetrico, con entrambe le mani e lo si invita ad osservare il movimento dell'arto sano, riflesso nello specchio. In questo modo il paziente ha l'impressione che l'arto paretico si stia muovendo correttamente"* (Moscato, 2011). I miglioramenti che osservarono erano significativi soprattutto per ciò che riguardava l'armonia e la qualità del movimento (Ramachandran et al, 1999).

I meccanismi d'azione alla base di questa metodica riabilitativa non sono ancora del tutto chiari. Sono stati condotti studi utilizzando il feedback visivo dello specchio in soggetti sani utilizzando sia la stimolazione magnetica transcranica (TMS) che la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Gli studi sulla TMS che utilizzano la Mirror therapy, ad esempio, hanno scoperto che aumenta l'eccitabilità nella corteccia motoria primaria (M1) in entrambi gli emisferi, ma questo non è stato testato nei pazienti con ictus. In uno studio condotto da Nojima

e colleghi (Nojima et al) è stata utilizzata la TMS per studiare i cambiamenti nella plasticità della M1. Questo gruppo di ricerca è partito dall'ipotesi che l'allenamento della mano sana unito alla somministrazione della mirror therapy e, quindi, al feedback sensoriale dato dallo specchio, avrebbe potuto produrre un miglioramento del movimento della mano colpita e un cambiamento nella corteccia motoria primaria M1 della mano controlaterale. Inoltre, hanno testato se la theta burst continua (cTBS) su M1, potesse interrompere il miglioramento motorio indotto dal feedback visivo dello specchio, sia a livello comportamentale che elettrofisiologico. A questo scopo hanno condotto tre sotto-esperimenti:

1. in una condizione hanno testato il miglioramento nella funzione motoria della mano sinistra sia dal punto di vista comportamentale che elettrofisiologico dopo l'allenamento motorio della mano destra con e senza specchio (compito mirror vs non mirror).
2. Nella seconda condizione, oltre ai due gruppi precedenti, è stato aggiunto un ulteriore gruppo per cui è stato studiato il compito di osservazione dell'azione (AO) per verificare se il miglioramento motorio indotto dal feedback visivo dello specchio, fosse causato dall'allenamento ripetitivo della mano destra o dal feedback visivo del movimento della mano sinistra. Il vetro della scatola, a questo scopo, è stato sostituito da un monitor LCD. Ai soggetti è stato chiesto di osservare la registrazione di un'altra persona che eseguiva un allenamento motorio usando la mano destra capovolta (270 s). Gli è stato inoltre chiesto di concentrarsi sul video con entrambe le mani rilassate e di non immaginare attivamente l'allenamento motorio della propria mano sinistra, per evitare possibili interferenze.
3. Nella terza condizione per confermare la rilevanza funzionale di M1 nel miglioramento motorio indotto del feedback visivo dello specchio, hanno utilizzato la cTBS per fornire un'interferenza funzionale sulla M1 destra o sull'area occipitale (OC) subito dopo l'intervento.

Questo studio ha dimostrato che l'allenamento motorio della mano destra migliorava significativamente le prestazioni motorie della mano sinistra se in aggiunta si somministrava anche la mirrortherapy. Inoltre, l'interferenza creata utilizzando la cTBS sulla M1, ha interrotto l'effetto positivo del feedback visivo dello specchio sia dal punto di vista comportamentalmente che elettrofisiologico.

Dai risultati di questo studio è emerso che le prestazioni motorie di entrambe le mani sono migliorate nella stessa misura. Tuttavia, solo la prestazione della mano destra è migliorata nella condizione "non specchio" del primo sotto esperimento e solo quella della mano sinistra è migliorata quando è stata osservata una registrazione della mano sinistra senza alcun effettivo allenamento motorio. Pertanto, è probabile che il feedback visivo fornito dallo specchio sia rilevante per il miglioramento motorio della mano ferma.

Numerosi altri studi fMRI hanno esaminato l'utilizzo del feedback visivo dello specchio in soggetti sani che utilizzavano movimenti unimanuali e hanno trovato aree che differiscono nella loro attivazione tra condizioni specchio e non specchio. Un esempio è l'esperimento condotto da Kohen Matthy e colleghi, in cui l'attivazione neuronale è stata confrontata in una condizione mirror e non mirror. Il compito in entrambe le condizioni consisteva in colpetti con le dita della mano destra alternati a riposo. Nella condizione specchio, il movimento della mano sinistra chiaramente veniva simulato dal riflesso nello specchio del movimento della mano destra. Nella condizione specchio, hanno trovato un'attivazione supplementare rispetto all'esperimento senza specchio in 2 aree visive: il giro temporale superiore destro (STG) e il giro occipitale superiore destro. Il giro temporale superiore destro è una regione visiva di ordine superiore coinvolta nell'analisi degli stimoli biologici ed è attivata dall'osservazione del movimento biologico. Il giro occipitale superiore destro si trova nella corteccia visiva secondaria all'interno della via dorsale. In letteratura, l'STG è stata collegata al sistema dei neuroni specchio. Tuttavia, in questo esperimento non è stata trovata un'attivazione all'interno del sistema dei neuroni specchio frontoparietale. Avanzino e colleghi hanno indagato se l'allenamento basato sulla mirror therapy è in grado di influenzare l'equilibrio emisferico tra le due M1. A tal fine, hanno indagato, mediante TMS, sia l'eccitabilità delle due M1 sia

l'interazione transcallosale tra di esse in due gruppi di soggetti sani, sottoposti a diversi tipi di allenamento. Un gruppo è stato sottoposto ad allenamento motorio con la mano destra. Il secondo gruppo è stato sottoposto a "mirror training", ovvero lo stesso compito svolto dal gruppo di allenamento motorio, ma con la mano sinistra all'interno di una mirror box. I risultati di questo studio mostrano che:

1. l'eccitabilità della M1 'attiva' (dove 'attiva' significa la M1 controlaterale alla mano che si muove nell'allenamento motorio e la M1 della mano ferma vista nell'allenamento con Mirror box) è significativamente aumentato dopo l'allenamento motorio, mentre non sono stati notati cambiamenti significativi dopo l'allenamento con mirror box;
2. l'inibizione transcallosale dall'M1 "attivo" all'M1 opposto è aumentata dopo sia l'allenamento motorio che l'allenamento con mirror box.

I risultati di questo studio supportano l'uso dell'allenamento basato sulla mirror therapy nei disturbi in cui l'inibizione interemisferica anormale è un potenziale bersaglio. Questi disturbi includono l'ictus, in cui l'equilibrio tra l'emisfero lesionato e quello intatto gioca un ruolo cruciale nel recupero motorio (Hummel et al, 2006). Sulla base di questi e molti altri studi Arya K. N. (Arya K. N., 2016) ha proposto un modello di attivazione alla base della mirror therapy. Il modello riassume le aree cerebrali coinvolte in risposta alla mirror therapy. La percezione visiva del movimento attiva l'area occipitale del lato lesa. L'area può inoltre proiettare informazioni visuo-motorie direttamente al solco intraparietale anteriore o dal giro occipitale superiore alla corteccia parietale posteriore. L'area frontale dorsale partecipa per fornire informazioni cognitive relative al movimento e alla sua percezione. Dopo aver ricevuto messaggi visuo-motori, la corteccia somatosensoriale primaria sul lato lesa si eccita immediatamente mentre la corteccia premotoria si attiva successivamente dopo molte sessioni di Mirror therapy e la corteccia motoria primaria risponde in modo variabile. Più sessioni di mirror therapy organizzano le aree premotorie bilaterali per stabilire una comunicazione funzionale con la corteccia motoria primaria controlaterale. Si

verifica anche un aumento della comunicazione callosa dal cervello danneggiato a quello non danneggiato bilanciando l'inibizione interemisferica. Il cervelletto bilaterale può anche dimostrare l'attivazione per migliorare il controllo motorio e l'apprendimento motorio. Si osserva anche un aumento dell'eccitabilità delle vie corticospinali corrispondenti al lato del corpo colpito. Oltre a ciò, l'area motoria primaria, la corteccia somatosensoriale primaria, l'area motoria supplementare e l'area premotoria del cervello non leso mostrano attivazione in risposta ai movimenti eseguiti con mirror box.

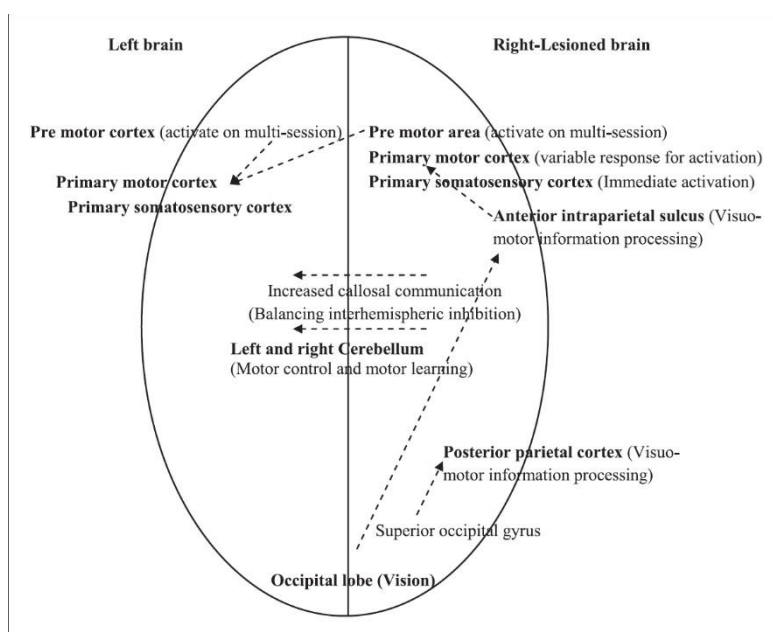


Figura 2. Modello di attivazione alla base della mirror therapy. Il modello riassume le aree cerebrali coinvolte in risposta alla mirror therapy (da Arya K. N., 2016)

2.2 Noninvasive brain stimulation (NIBS): tDCS e TMS

Con l'acronimo NIBS, "non invasive brain stimulation", si intende quell'insieme di tecniche non invasive con cui si va a stimolare aree target del cervello o, applicando direttamente una corrente elettrica o, creando un campo

magnetico nello scalpo (Hummel et al,2006). Attraverso queste tecniche di neuro stimolazione si possono misurare output quali i potenziali motori evocati, il tempo di trasmissione, il periodo silente, l'inibizione e la facilitazione intracorticale (Hummel et al,2006). Queste tecniche vengono utilizzate per scopi diagnostici ma, se si somministrano ripetute applicazioni, la neuro modulazione risulta in un incremento o decremento dell'eccitabilità corticale e per questo vengono utilizzate per scopi terapeutici (Kesikburun S, 2022). Tra le tecniche noninvasive troviamo:

- TMS
- tDCS (transcranial direct current stimulation)
- tACS (transcranial alternative current stimulation)
- transcranial random noise stimulation (Trns)
- laser, ultrasuoni, virus e altri vettori

Le più utilizzate, tuttavia, sono la TMS e la tDCS e sono infatti quelle che approfondirò in questa sede. La Stimolazione Magnetica Transcranica consente di stimolare o inibire la corteccia cerebrale in modo non invasivo. È costituita da un generatore di corrente e da una sonda mobile chiamata Coil (Spirale). Quando attivato, il generatore di corrente produce un campo magnetico sullo scalpo che risulta perpendicolare al coil (Kesikburun S, 2022).

I coil più utilizzati per la TMS sono (Kesikburun S, 2022):

- Circolare che stimola un'area parenchimale più ampia
- A forma di 8 (a farfalla) formata dall'unione di due bobine circolari; con questa bobina l'attenzione è concentrata sul punto centrale e la stimolazione è ottenuta con maggiore intensità.
- A doppio cono che è efficace a una profondità maggiore rispetto alla bobina a farfalla e può essere definita una bobina a figura di 8 angolata.
- La bobina H viene utilizzata per la stimolazione cerebrale profonda.

La TMS provoca la depolarizzazione delle cellule della zona stimolata. La TMS può essere (Kesikburun S, 2022):

- A stimolo singolo (TMS)
- A coppie di stimoli (ppTMS).
- Con stimoli ripetitivi (rTMS).

Quando la TMS viene utilizzata per scopi diagnostici vengono utilizzate solitamente la TMS a stimolo singolo (TMS) e a coppie di stimoli (ppTMS) (Kesikburun S, 2022). La prima viene utilizzata soprattutto per elaborare mappe della corteccia motoria e studiare le vie di conduzione motorie all'interno del sistema nervoso centrale. La TMS a coppie di stimoli prevede la presentazione accoppiata di uno stimolo condizionato sottosoglia e uno stimolo sopra-soglia (Kesikburun S, 2022). La risposta a questa coppia di stimoli può essere o di facilitazione o di inibizione. L'effetto della stimolazione è conseguenza degli intervalli di tempo tra i due stimoli. Se gli intervalli tra i due impulsi sono o molto brevi, o molto lunghi, si ottiene un effetto inibitorio, mentre la facilitazione delle risposte avviene usando intervalli intermedi. La TMS con stimoli ripetuti (rTMS) consiste in una stimolazione ripetuta ad intervallo regolare di un treno di impulsi con una frequenza che va da 1 a 20 o più Hz (Kesikburun S, 2022). Fondamentale per quanto riguarda la rTMS è l'intervallo temporale tra la somministrazione di treni di impulsi successivi. La rTMS può sia attivare che inibire la sottostante regione corticale. In generale alte frequenze di stimolazione (>5 Hz) hanno un effetto di facilitazione mentre basse frequenze di stimolazione (<1Hz) hanno un effetto di inibizione (Kesikburun S, 2022).

Nella tDCS, invece, la corrente elettrica viene applicata mediante elettrodi posizionati direttamente sul cuoio capelluto. Vengono utilizzati due tipi di elettrodi: anodo e catodo (Kesikburun S, 2022). Uno degli elettrodi è posizionato sopra la regione corticale target e l'altro è generalmente posizionato sopra la regione sopraorbitale controlaterale.

La direzione della corrente elettrica va dall'anodo al catodo. Vengono applicate basse correnti da 1 a 2 mA per durate da 10 a 30 min (Kesikburun S, 2022).

Questa tecnica, attraverso il flusso di corrente da un elettrodo all'altro, modifica i potenziali di membrana dei neuroni permettendo di modulare l'eccitabilità della corteccia cerebrale e, quindi, l'attività neuronale del cervello, aumentando o diminuendo la funzionalità dell'area stimolata (producendo effetti a livello cognitivo e comportamentale) per un tempo che permane oltre la durata della stimolazione. In particolare, la stimolazione anodica depolarizza i neuroni aumentando l'eccitabilità corticale dell'area stimolata, mentre la stimolazione catodica iperpolarizza i neuroni con effetti inibitori (Kesikburun S, 2022). Se la stimolazione viene ripetuta più volte è possibile rendere tali modificazioni più stabili e durature. Gli effetti della stimolazione possono essere visti attraverso l'elettroencefalogramma, la tomografia a emissione di positroni (PET), risonanza magnetica funzionale, tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) e come contrazione muscolare o potenziale evocato motorio (MEP) con l'elettromiografia (Kesikburun S, 2022).

Una delle aree di utilizzo più importanti della NIBS è la neuroriabilitazione. Quando si considera l'ictus bisogna tenere presente che il meccanismo alla base della disfunzione motoria è una diminuzione dell'eccitabilità corticale nell'emisfero colpito e un aumento compensatorio nell'emisfero sano. Questa maggiore eccitabilità nell'emisfero sano aumenta l'inibizione transcallosa e sopprime ulteriormente l'attività nell'emisfero colpito (Kesikburun S, 2022). Alla luce di ciò si possono dunque intraprendere due tipi di neuroriabilitazioni (Hummel et al,2006):

- Aumentare l'eccitabilità dell'emisfero colpito attraverso tecniche di facilitazione.
- Diminuire l'eccitabilità dell'emisfero sano attraverso tecniche inibitorie.

Per quanto riguarda la sovra regolazione dell'eccitabilità dell'emisfero colpito, due tecniche sono state maggiormente studiate la tDCS anodica e la rTMS (Hummel et al,2006). La stimolazione anodica transcranica a corrente continua erogata all'emisfero lesionato è stata studiata in pazienti con ictus cronico in disegni sperimentali crossover in doppio cieco (Hummel et al, 2005)

(Fregni et al,2005). Questi studi hanno mostrato miglioramenti nell'esecuzione di attività motorie che imitano le attività della vita quotidiana per i pazienti a cui è stata somministrata la tDCS ma non sono stati visti nei controlli (Hummel et al, 2005). I miglioramenti comportamentali sono stati accompagnati da una maggiore eccitabilità corticale e da una ridotta inibizione intra corticale all'interno dell'emisfero lesionato, suggerendo il coinvolgimento della neurotrasmissione glutamatergica e GABAergica come possibili meccanismi operativi (Hummel et al, 2005)(Fregni et al,2005). Khedr e colleghi (Khedr et al,2005) hanno applicato giornalmente la stimolazione magnetica transcranica con stimoli ripetitivi (dieci treni da 10 s di stimolazione a 3 Hz con 50 s tra ogni treno) in aggiunta al trattamento riabilitativo abituale per 10 giorni entro le prime 2 settimane dopo l'ictus. I ricercatori hanno riportato miglioramenti nei pazienti a cui era stata somministrata la rTMS rispetto ai controlli.

Anche per quanto riguarda la diminuzione dell'eccitabilità dell'emisfero sano attraverso la tDCS catodica e la rTMS riporto due studi. Takeuchi e colleghi (Takeuchi et al, 2005) hanno applicato la rTMS in un gruppo di pazienti e una finta stimolazione in un gruppo di controllo. Gli autori hanno riportato miglioramenti nelle funzioni motorie nella mano paretica, caratterizzati da migliori tempi di reazione, migliori prestazioni nel compito e un miglioramento nella produzione della forza. Gli studi con la stimolazione catodica transcranica a corrente continua, hanno mostrato risultati paragonabili a quelli ottenuti con la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (Fregni et al,2005). Questi studi hanno riportato miglioramenti nei compiti che imitano le attività della vita quotidiana con la mano paretica. Un vantaggio teorico di questo approccio rispetto alla stimolazione dell'emisfero interessato è la sua applicazione a strutture neurali sane (Fregni et al,2005).

La seconda area più studiata oltre al recupero motorio post ictus, è l'afasia (Kesikburun S, 2022). L'afasia è un disturbo acquisito del linguaggio causato da un danno cerebrale che colpisce la produzione e la comprensione del linguaggio. Ogni anno, circa 80.000 sopravvissuti all'ictus soffrono di afasia e oltre 1 milione di americani soffre di afasia post-ictus (Musser et al., 2015). L'afasia si verifica nel 21%-38% dei pazienti dopo un ictus (Tippett et al., 2014). L'afasia cronica

(cioè, persistente per ≥ 6 mesi dopo l'ictus) è un risultato comune e spesso invalidante di ictus nell'emisfero cerebrale dominante (nella maggior parte dei casi il sinistro) e colpisce circa il 20% di tutti i pazienti che hanno avuto un ictus. La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) è considerata una tecnica neurofisiologica non invasiva e ben tollerata, che è emersa essere un approccio promettente ed efficace nei pazienti con afasia post-ictus (Abo et al., 2012; Dammekens et al., 2014).

In uno studio di J. P. Szaflarski e colleghi (Szaflarski J.P. et al., 2011) veniva stimolata con rTMS eccitatoria l'area lesionata di pazienti colpiti da afasia post-ictale. I soggetti ammessi alla ricerca presentavano una diagnosi di moderata o grave afasia da più di 1 anno. Il task a cui sono stati sottoposti i pazienti prevedeva un compito di denominazione di parole alla vista di una categoria semantica, ciò ha consentito tramite fMRI di individuare l'area di Broca. Il protocollo consisteva nell'induzione di 10 impulsi di 200 secondi ciascuno utilizzando una stimolazione eccitatoria. Il Coil è stato posizionato a sinistra nell'area di Broca. Lo studio ha mostrato un miglioramento; i pazienti alla luce della batteria testistica di controllo risultavano in grado di generare più parole alla vista della stessa categoria semantica utilizzata nello studio. I pazienti riferivano un miglioramento soggettivo della capacità comunicativa dopo 2 settimane di stimolazione. Alla luce dei risultati gli autori hanno ipotizzato che l'efficacia della rTMS sia dovuta all'effetto eccitatorio che l'impulso ha sull'area Peri-ictus, che indurrebbe un potenziamento a lungo termine (LPT).

Anche il gruppo di ricerca di Naeser e colleghi ha ottenuto prove a favore della rTMS nel recupero funzionale dell'afasia ma il loro approccio risulta essere opposto rispetto al gruppo di ricerca di Szaflarski (Naeser MA et al., 2012). Questo gruppo di ricerca è partito dall'osservazione (attraverso imaging funzionale) che in pazienti con afasia non fluente rivelavano frequentemente un'aumentata attivazione ("iperattivazione") nelle aree omologhe dell'emisfero destro (denominate ROI). Il gruppo di ricerca dunque ha applicato la rTMS per inibire le ROI stesse e allentare l'iper-attivazione che le caratterizza. Ciò che hanno osservato è che l'inibizione delle ROI indotta dalla TMS, induce cambiamenti nei pattern di attivazione che possono finire per includere la riattivazione di alcune

aree colpite dallo stroke, quindi nell'emisfero lesionato e offrire miglioramento funzionale a livello linguistico.

Il trattamento del neglect è un'altra condizione in cui la rTMS risulta essere molto efficace. La negligenza emispatiale è un disturbo post-ictale molto frequente caratterizzato dall'incapacità di rilevare, rispondere o orientarsi verso stimoli nell'emispazio controlesionale (Salar et al, 2018), consiste infatti, nella perdita di rappresentazioni coscienti nello spazio controlesionale ed in un deficit nell'orientamento dell'attenzione spaziale verso il lato controlesionale che controlla programmi motori (Driver & mattingley, 1998). Questa condizione è più frequente, grave e duratura, in seguito a ictus nell'emisfero destro (Salar et al, 2018). L'incidenza della negligenza emispatiale post-ictale dell'emisfero destro varia dal 13% all'82% e la condizione diventa cronica in un terzo dei casi (Salar et al, 2018). La negligenza emispatiale porta a uno scarso recupero motorio funzionale, livelli inferiori di indipendenza, ridotta qualità della vita e limitazioni importanti nel svolgere le attività della vita quotidiana (Salar et al, 2018). Non mangiare cibo sulla parte sinistra del piatto, sbattere contro gli ostacoli sul lato sinistro, leggere frasi incomplete sui giornali e ignorare gli oggetti sul lato sinistro, sono solo alcuni disturbi che mettono a rischio l'autonomia dei pazienti con neglect. Al fine di ridurre i sintomi della negligenza emispatiale, sono stati indagati molti approcci terapeutici tra cui la stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS). Secondo il concetto di competizione intraemisferica, dopo un ictus, l'emisfero leso diventa meno attivo rispetto a quello controlaterale. Di conseguenza, l'emisfero controlesionale aumenta la sua attività e riduce ulteriormente l'attività dell'emisfero danneggiato (Salar et al, 2018). La NIBS potrebbe normalizzare e bilanciare l'attivazione cerebrale asimmetrica, contribuendo a ridurre la negligenza emispatiale. I protocolli NIBS (rTMS, stimolazione theta burst (TBS) e tDCS) possono essere utilizzati per aumentare o diminuire l'eccitabilità corticale (Salar et al, 2018). La rTMS ad alta frequenza (>5 Hz), la TBS intermittente (iTBS) o la tDCS anodica (a-tDCS) sull'emisfero ipsilesionale vengono utilizzate per aumentare l'eccitabilità corticale (Salar et al, 2018). rTMS a bassa frequenza ($rTMS \leq 1$ Hz), TBS continuo (cTBS) o tDCS

catodica (c-tDCS) sull'emisfero controplesionale vengono utilizzati per inibire l'attività corticale (Salar et al, 2018).

In una meta-analisi condotta da Salar e colleghi è stata valutata l'efficacia della stimolazione cerebrale non invasiva, ed in particolare della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) e stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS), sul neglect emispatiale e sulle prestazioni nelle attività della vita quotidiana dopo l'ictus. La meta-analisi ha rilevato che la NIBS, unita alle terapie convenzionali, è utile nel miglioramento dei sintomi del neglect e ha evidenziato anche un miglioramento nelle attività della vita quotidiana (Salar et al, 2018). Allo stesso modo, in una meta analisi condotta da Fan Jingjing e colleghi (Fan J et al, 2018), sono state trovate evidenze sull'efficacia della rTMS ma non della tDCS o della TBS, probabilmente a causa del numero ridotto del campione presente negli studi presenti in letteratura.

Un altro ambito in cui è stato studiato l'effetto favorevole della NIBS, è il trattamento della disfagia post-ictale. La disfagia è una compromissione funzionale che affligge fino al 50% dei pazienti con ictus acuto (Chiang CF et al, 2019). Mentre nella maggior parte dei casi il recupero della funzione di deglutizione si verifica spontaneamente nei primi tre mesi, la disfagia grave persiste nel 13% dei pazienti e aumenta sostanzialmente il tasso di complicanze causando: disidratazione, polmonite da aspirazione e malnutrizione (Chiang CF et al, 2019). Nel processo di deglutizione sono coinvolti molteplici gruppi muscolari, innervati dai nervi cranici V, VII, IX, X e XII, con diverse funzioni nelle varie fasi della deglutizione (Lowell SY et al, 2012). Nella formazione reticolare tronco encefalica sono presenti differenti Central Pattern Generator (CPG), circuiti neurali che generano un'attivazione sequenziale e ritmica dei muscoli per masticazione (mCPG), suzione (sCPG), respirazione (rCPG) e deglutizione (dCPG) (Lowell SY et al, 2012). Esiste poi una complessa elaborazione degli stimoli da parte di strutture diencefaliche e corticali che influenzano la deglutizione. Le regioni coinvolte sono le aree sensomotorie pre e post rolandica, la corteccia cingolata, il giro frontale inferiore, il corpo calloso, I gangli della base e il talamo, la corteccia premotoria e parietale posteriore e l'insula (Lowell SY et al, 2012). Questa attivazione dei centri superiori è fondamentale per l'avviamento

volontario della deglutizione (Lowell SY et al, 2012). L'allenamento tradizionale della deglutizione si concentra sul potenziamento dell'input sensoriale, sul rafforzamento della muscolatura orofaringea e sulla riduzione al minimo dell'aspirazione attraverso strategie compensatorie (Chiang CF et al, 2019). Nonostante questo sforzo dispendioso in termini di tempo e lavoro, l'effetto terapeutico è tutt'altro che soddisfacente. Ad esempio, il 13% dei pazienti con ictus non è ancora in grado di tornare alla dieta pre-ictus dopo 6 mesi (Chiang CF et al, 2019). Inoltre, le strategie compensatorie, come le modifiche posturali e dietetiche, possono avere un impatto sulla qualità della vita. Pertanto, diverse terapie di neurostimolazione non invasiva, tra cui la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS), la stimolazione elettrica neuromuscolare di superficie (sNMES) e la stimolazione elettrica faringea (PES), sono state studiate per promuovere e accelerare il recupero (Chiang CF et al, 2019). In una review di Liao X e colleghi, sono state trovate prove a supporto del fatto che la rTMS e la tDCS fornisce miglioramenti nella deglutizione con una preferenza per la stimolazione di entrambi gli emisferi o del solo emisfero sano a discapito di quello colpito. Anche per quanto riguarda la sNMES e la PES sono stati trovati risultati promettenti sul sistema neuromuscolare periferico (Chen Y et al, 2016) (Scutt P et al, 2015). Oltre al rafforzamento dei muscoli orofaringei, le tecniche di stimolazione elettrica periferica favoriscono la conduzione attraverso percorsi afferenti, migliorando quindi il feedback sensoriale dall'orofaringe che può promuovere la riorganizzazione corticale nel recupero della deglutizione (Scutt P et al, 2015). Secondo una recente meta-analisi di Chen e colleghi (Chen Y et al, 2016), l'allenamento alla deglutizione unito alla stimolazione con sNMES sembrava essere più efficace del solo allenamento. Per quanto riguarda la PES, una meta-analisi di 3 piccoli studi condotta da Scutt e collaboratori (Scutt P et al, 2015) ha mostrato meno aspirazione radiologica e disfagia clinica nei pazienti che ricevono PES.

Fin'ora ho solo parlato della sicurezza delle tecniche NIBS ma è importante ricordare che per quanto riguarda la rTMS questa, può causare crisi epilettiche anche se rigide regole d'uso e protocolli di allenamento le hanno rese

rare (Hummel et al,2006). I pazienti con una storia di convulsioni devono essere esclusi dagli studi che utilizzano questa tecnica (Hummel et al,2006). Per quanto riguarda la tDCS sono comuni brevi sensazioni di formicolio, raramente accompagnate da rossore sotto gli elettrodi (Hummel et al,2006). Cefalee transitorie sono state descritte per entrambi gli interventi (Hummel et al,2006). L'applicazione di entrambe queste tecniche a una regione corticale probabilmente influirà su siti corticali o sottocorticali distanti attraverso effetti trans-sinaptici (Hummel et al,2006). Nei pazienti con lesioni cerebrali, i modelli attesi di flusso di corrente suscitati da entrambe queste tecniche possono differire da quelli nei cervelli sani (Hummel et al,2006). Per entrambe le tecniche si possono verificare inoltre effetti non specifici su attenzione, affaticamento, disagio o umore (Hummel et al,2006).

2.3 Action observation versus motor imagery

Lo studio dei processi che ci consentono di simulare mentalmente una sequenza di movimento è importante per cercare di conoscere e comprendere i meccanismi sottostanti le abilità cognitivo-motorie e di sfruttarne l'utilità in ambito sportivo e riabilitativo. L'apprendimento motorio è il processo attraverso il quale mettiamo in atto senza fatica delle azioni attraverso delle prove e l'interazione con l'ambiente. Per mezzo dell'apprendimento motorio estendiamo continuamente il nostro repertorio. Le fasi dell'apprendimento motorio possono essere distinte in (Gatti et al,2013):

1. Fase veloce: in cui si verificano dei miglioramenti già dalla prima sessione di training
2. Fase di consolidamento: in cui un miglioramento si verifica dopo almeno sei ore dalle prime prove
3. Fase lenta in cui ulteriori miglioramenti possono essere realizzati in diverse sessioni di formazione

4. Una fase automatica in cui il compito motorio viene eseguito automaticamente.
5. Uno stato di ritenzione in cui la performance motoria può essere messa in pratica anche dopo un lungo periodo di distanza.

Finora sono stati proposti due quadri che descrivono i meccanismi neurali alla base dell'apprendimento motorio:

1. In un modello due circuiti paralleli operano nell'apprendimento delle caratteristiche spaziali e motorie delle sequenze motorie. L'apprendimento delle coordinate spaziali sarebbe supportato da un circuito striato-cerebellare associativo frontoparietale, mentre l'apprendimento delle coordinate motorie sarebbe supportato da un circuito striato-cerebellare senso motorio primario.
2. In un altro modello è stato proposto che durante l'apprendimento veloce un circuito cortico-striato-talamo-corticale e un circuito cortico-cerebello-talamo-corticale siano entrambi reclutati operando in parallelo. Si ritiene che le interazioni tra i due sistemi siano cruciali per stabilire le routine motorie necessarie all'apprendimento di nuove capacità motorie. A consolidamento avvenuto si ritiene che la rappresentazione motoria dell'abilità appresa sia distribuita sia nel circuito cortico-striatale che nel loop cortico-cerebellare, con un ruolo preminente del circuito cortico-striatale nel caso dell'apprendimento di sequenze motorie e un ruolo preminente dell'ansa cortico-cerebellare nel caso dell'apprendimento dell'adattamento.

Due tecniche utilizzate per l'apprendimento e il ri-apprendimento motorio sono: l'Action Observation e la Motor Imagery. Sia la Motor Imagery che la Action Observation si ritiene condividano una stessa base neurofisiologica comune, cioè si basano sulle stesse rappresentazioni motorie.

I neuroni specchio sono una popolazione di neuroni scoperta negli anni '90 dal gruppo di ricerca di Giacomo Rizzolatti mentre studiavano neuroni motori nell'area premotoria del lobo frontale in macachi (Cattaneo&Rizzolatti, 2009). Nello specifico, nell'area premotoria F5, sono stati trovati neuroni che si attivavano in specifici atti come afferrare, tenere e strappare; quando l'animale compiva un'azione o quando la stessa, o un'azione ad essa correlata, veniva eseguita da un altro individuo. Questi neuroni non si attivano se il medesimo movimento non è finalizzato a un obiettivo. Si attivano, per esempio, se l'atto motorio non è completamente visibile ma è comunque chiara l'intenzionalità del movimento (Umiltà et al. 2001), ma non si attivano se osserviamo un'azione come abbaiare, che non è nel nostro repertorio (Buccino et al. 2004). Sono quindi neuroni bimodali; si attivano sia per processi motori sia per processi percettivi. Ciò suggerisce che lo sviluppo di questo Sistema corre in parallelo con l'esperienza dell'osservazione dell'azione. Ingenti studi e dati elettrofisiologici e di neuroimmagine hanno confermato la presenza di neuroni specchio anche nell'uomo (Fogassi, 2008). Il primo studio sull'uomo fu condotto da Fadiga et al (Fadiga et al, 1995), il quale attraverso la stimolazione magnetica transcranica, aveva somministrato una piccola carica di bassa intensità a soggetti sperimentali mentre osservavano un altro soggetto compiere un compito motorio con la mano. Lo stimolo era somministrato in corrispondenza dell'area di rappresentazione dei movimenti della mano nell'area motoria primaria. Ciò che ci si aspettava era che attraverso l'osservazione dell'azione si attivassero le aree premotorie esattamente come nelle scimmie e che, attraverso connessioni anatomiche si attivasse anche la corteccia primaria, a quel punto lo stimolo elettrico avrebbe portato sopra soglia l'attività di quest'area scatenando dei potenziali evocati motori (PEM). E così accadde. Studi con la RMNf localizzato le aree che si attivano durante l'osservazione dell'azione. Buccino e coll. (Buccino et al, 2001) avevano dimostrato che quando si osservavano atti motori eseguiti con differenti effettori, si aveva un'attivazione di specifiche aree della corteccia premotoria, le stesse che si sarebbero attivate se fosse stato il soggetto stesso a compiere l'azione. Per esempio, durante l'osservazione di atti motori eseguiti con la bocca si attivava, bilateralmente, la corteccia premotoria ventrale (Area 6 di Brodmann)

e le aree 44 e 45 (area di Broca). Durante l'osservazione di atti motori compiuti con la mano, invece, si attivavano l'Area di Broca, e l'area premotoria ventrale ma più dorsalmente rispetto all'attivazione della bocca. Durante l'osservazione del piede, infine, si attivava l'area premotoria dorsale (Area 6 dorsale di Brodmann). Avevano inoltre scoperto che, durante l'osservazione di pantomime in cui si simulava l'azione, ma non c'era l'oggetto, vi era un'attivazione di neuroni specchio nel lobo frontale.

La Motor Imagery è stata definita come “la capacità, per un soggetto, di rappresentarsi una azione senza produrre movimento” o anche come “uno stato dinamico durante il quale un soggetto simula mentalmente una determinata azione. Ciò implica che egli senta sé stesso che esegue una determinata azione” (Decety, 1996). Un individuo immagina se stesso mentre esegue una determinata azione, quasi percependo l'esperienza del movimento. Studi di Imaginig (Gatti et al, 2012) hanno dimostrato l'attivazione di diverse aree tra cui l'area motoria supplementare, superiore ed inferiore del lobo parietale, premotoria dorsale e ventrale, aree prefrontali, giro frontale inferiore, giro temporale superiore, corteccia motoria primaria, corteccia primaria e secondaria sensoriale, corteccia insulare, corteccia cingolata anteriore, giro temporale superiore, gangli della base e cervelletto. La Motor Imagery quindi è associata all'attività di un vasto e diffuso network di aree cerebrali, alcune delle quali sono implicate anche nell'esecuzione dell'azione e nell'osservazione dell'azione. L'evidenza di un miglioramento delle prestazioni motorie dopo un training di Motor Imagery è stata raccolta in diversi studi (Gatti et al, 2013). In uno dei primi studi, ai partecipanti era stato chiesto di imparare un esercizio utilizzando le cinque dita su un pianoforte. Erano stati divisi in due gruppi, uno di essi ha potuto effettivamente svolgere il compito motorio, l'altro ha solo potuto praticarlo mentalmente. Utilizzando la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS), si è potuto notare che la ri-organizzazione motoria era simile in entrambi i gruppi. In soggetti sani l'Action Observation aumenta l'eccitabilità corticale della corteccia motoria primaria, migliorando l'apprendimento motorio. Sono stati condotti studi su pazienti colpiti da ictus, in cui l'osservazione dell'azione è stata utilizzata per facilitare i movimenti dell'arto paretico. Attraverso la Risonanza Magnetica

Funzionale, Nedelko et al (Franceschini et al, 2012) hanno dimostrato che l'attività all'interno del circuito dei Neuroni Specchio non era età-dipendente e che forniva una base neurale per interventi terapeutici e riabilitativi nuovi come la terapia basata sull'osservazione di video di azioni. Small et al (Small et al, 2012) suggeriscono che potrebbe essere presente nell'uomo un circuito di neuroni specchio dedicato alla mano, alla bocca e all'azione del piede e ha dimostrato l'importanza di questi nella comprensione e nell'imitazione sia di movimenti sia di parole. In uno studio pilota (Iacoboni et al, 1999) si è riscontrato che le aree interessate nell'esecuzione effettiva di Semplici movimenti delle dita sono reclutate anche durante l'osservazione di movimenti Identici fatti da un altro individuo. L'attivazione dei Neuroni Specchio, quindi, Genererebbe una rappresentazione motoria interna dell'atto osservato dalla quale Potrebbe dipendere la capacità di comprendere l'azione osservata e la capacità di Apprendere per imitazione. Si è scoperto infatti che questi svolgono un ruolo Fondamentale nell'imitazione, codificando l'azione osservata in termini motori e Rendendo in tal modo possibile una sua replica (Iacoboni et al, 1999). Essi suggeriscono che L'osservazione dell'azione e l'imitazione dell'azione siano una terapia utile per il Recupero di afasia o la paresi dell'arto superiore dopo un ictus (Small et al, 2012).

La motor imagery (MI) e l'action observation (AO) sono state tradizionalmente viste come due tecniche separate, che possono essere entrambe utilizzate insieme alla pratica fisica per migliorare l'apprendimento motorio e la riabilitazione. Il loro uso indipendente, come appena mostrato, si è ampiamente dimostrato efficace e vi sono prove evidenti che I due processi possano attivare attività simili nel sistema motorio (Eaves, D. L. Et al, 2016). La combinazione di AO+MI produce una maggiore attività nelle aree cerebrali motorie rispetto a MI o AO da sole. Ci sono alcune prove che questa attività aumentata durante AO+MI è maggiore di quella che si otterrebbe semplicemente sommando l'attività trovata durante solo la motor imagery o solo l'Action Observation (Eaves, D. L. Et al, 2016).

Utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI), Macuga e Frey (Macuga & Frey, 2012) sono stati tra I primi a dimostrare che le regioni del cervello coinvolte

nell'AO sono in gran parte un sottoinsieme di quelle coinvolte durante la combinazione di action observation e motor imagery, che a loro volta sono un sottoinsieme di quelle coinvolte nell'action observation con esecuzione sincrona. Nel loro paradigma sperimentale vi erano tre condizioni: Osserva, Immagina e Imita (imitazione sincrona), mentre i partecipanti erano posti all'interno dello scanner fMRI. I blocchi di ciascuna condizione duravano 8 secondi ed erano seguiti da 12 secondi di riposo costituito da uno schermo nero. Un cerchio di fissazione centrale era sempre presente sia durante le tre condizioni che sia durante il riposo. In tutte le condizioni, i partecipanti hanno visualizzato lo stesso video preregistrato di un attore che esegue il tocco pollice-mignolo. Nella condizione Osserva, i partecipanti hanno visualizzato passivamente il video. Nella condizione Immagina, i partecipanti hanno visto il video e hanno anche immaginato di muoversi insieme all'attore, ma sono rimasti fisicamente fermi. Nella condizione Imitare, i partecipanti hanno visto il video ed eseguito fisicamente il tocco in sincronia con l'attore. Il tutto poteva essere fatto in prima o terza persona. Queste manipolazioni hanno consentito il confronto diretto delle reti coinvolte nei diversi compiti, mantenendo costante il movimento osservato. In fine, per controllare le possibili variazioni di attenzione tra le condizioni, i partecipanti hanno eseguito un compito secondario che richiedeva il conteggio delle volte in cui il colore del cerchio di fissazione al centro dello schermo cambiava da rosso a blu. Per ogni blocco, ai partecipanti è stato chiesto di tenere traccia di questi cambiamenti e di riportare verbalmente il numero totale di volte in cui il colore è cambiato. I risultati hanno dimostrato che quando gli effetti della stimolazione visiva sono adeguatamente controllati, ciascuna delle tre condizioni ha la propria firma neurale unica. Rispetto all'osservazione o all'immaginazione, l'imitazione sincrona mostra una maggiore attività bilaterale lungo il solco centrale (che si estende nelle circonvoluzioni precentrale e postcentrale), nel cervelletto, nell'area motoria supplementare (SMA), nell'opercolo parietale e in diverse aree sottocorticali correlate al motorio. Nessuna area mostra aumenti maggiori per le immagini rispetto all'imitazione sincrona; Tuttavia, rispetto all'imitazione sincrona, l'osservazione è associata a maggiori aumenti dell'attività SMA caudale. Rispetto all'osservazione, l'immaginazione aumenta l'attivazione nella

pre-SMA e nella corteccia frontale inferiore sinistra, mentre nessuna area mostra l'effetto inverso. L'attività differenziale tra le condizioni, secondo gli autori, suggerisce un modello gerarchico alternativo in cui questi comportamenti si basano tutti su meccanismi parzialmente indipendenti.

Anche Taube et al. (Taube et al, 2015) hanno riferito che l'action observation, la motor imagery e l'action observation unita alla motor imagery, hanno ciascuna una firma neurale unica, che comporta una maggiore attività neurale per AO+MI nell'area motoria supplementare caudale (SMA), nei gangli della base e nel cervelletto rispetto all' action observation; e cervelletto bilaterale e precuneoso rispetto alla motorimagery. L'attività in aree come la SMA e il giro precentrale sinistro è aumentata durante l'IM rispetto all'AO, mentre la combinazione di AO+MI ha ulteriormente aumentato l'attività in quelle regioni al di là dell'MI e dell'AO in modo indipendente. In altri due studi, l'action observation unita alla motor imagery ha aumentato l'attività neurale in parti del cervelletto, giro frontale inferiore, corteccia parietale inferiore, SMA (Nedelko et al., 2012), corteccia premotoria ventrale e insula sinistra (Villiger et al. ., 2013).Pertanto, visti gli studi sopra riportati, sembrerebbe che la combinazione di AO+MI sia un metodo più efficace per l'apprendimento motorio e la riabilitazione.

2.4 Constraint-induced movement therapy

Il fenomeno denominato "learned non-use", descritto da Taub et al. probabilmente corrisponde a ciò che Henry Meige descrisse nel 1904 con l'espressione "amnesia motoria funzionale" osservando pazienti emiplegici (Maige, 1905). Maige Osservò che quando un'emiplegia si verificava in seguito ad un ictus, gli arti colpiti erano incapaci di qualsiasi movimento per diverse ore e spesso diversi giorni; il progresso appariva limitato ed era ragionevole pensare che l'emiplegico non fosse più in grado di fare qualsiasi ulteriore progresso e che la sua debolezza fosse definitiva. I muscoli dopo il danno subito però, a poco a poco, recuperavano parte della loro contrattilità, ma il soggetto non faceva più uso di essi. Numerosi movimenti impossibili nelle fasi iniziali della malattia successivamente diventavano possibili, ma non venivano effettuati. L' emiplegico li aveva dimenticati. Meige affermò (Andrè J., Didier j. & Paysant J, 2004): "*Anche*

con soggetti istruiti che sono ancora relativamente giovani, a volte siamo di fronte a strane incapacità che non sono causa di impotenza, negligenza o mancanza di fiducia nei risultati. [...] Con l'arresto transitorio della motilità tutta la memoria della funzione sembra essere scomparsa." Si tratta di amnesie motorie e queste amnesie motorie sono soprattutto funzionali. Il paziente non sa più come usare l'arto emiplegico allo scopo di un atto funzionale determinato. Essendo stato, per un limitato periodo di tempo, davvero incapace di eseguire un atto familiare, il paziente conclude generalmente che non sarà più in grado di farlo (Andrè J., Didier j. & Paysant J, 2004). Insieme a Brissaud, Meige (Andrè J., Didier j. & Paysant J, 2004) osservò che aumentando notevolmente gli interventi psicomotori e ripetendo questi sufficientemente, era possibile ri-creare le associazioni motorie che costituivano normalmente gli atti quotidiani e di cui gli emiplegici hanno spesso perso solo il ricordo. Nel 1968, Taub et al. dimostrano dapprima nei primati (Taub et al, 1968) e successivamente nell'uomo (Taub et al, 1993), che il fenomeno denominato "learned non use" era implicato nella genesi di alcuni disturbi motori: questo fenomeno impedisce o limita l'espressione del recupero motorio compromettendo le possibilità di recupero stesso. Quando una scimmia ha un arto paretico non ne fa uso; tuttavia, può essere indotta ad utilizzare l'arto in due modi:

1. Immobilizzazione dell'arto non paretico
2. Con condizionamento operante.

Entrambe le tecniche sono utili per il recupero funzionale dell'arto emiplegico. È stato ipotizzato che, nell' uomo, l'uso limitato o il non uso di un arto dopo un ictus potrebbe, in alcuni casi, essere dovuto ad un fenomeno in cui "ci si scorda" dell'arto emiplegico. Subito dopo una deafferentazione somatosensoriale, una scimmia non può utilizzare l'arto a causa della presenza di una condizione di shock che segue solitamente le lesioni neurologiche, sia a livello del midollo spinale, shock spinale, o del cervello, diaschisi. Nelle scimmie, il recupero richiede settimane o mesi. Taub et al. (Taub et,1968) hanno osservato che una scimmia con un arto che ha subito una deafferentazione, subito dopo l'operazione, tenta di utilizzare tale estremità ma non riesce. Nei giorni successivi

continua I tentativi di utilizzare l'arto che, però, lo portano a conseguenze spiacevoli, quali: la perdita di equilibrio, la caduta durante la deambulazione o l'arrampicata, la perdita di cibo e, in generale, il fallimento di quasi ogni tentativo di usare l'arto. Questo ha l'effetto di sopprimere tutti I tentativi e i comportamenti che prima erano sostenuti utilizzando quell'arto; la scimmia impara quindi a non cercare di utilizzarlo. Nel contesto sperimentale nota che riesce nelle attività quotidiane utilizzando solo I tre arti rimanenti. La tendenza a non utilizzare l'arto deafferenteziato persiste, diventando più forte con il tempo e, di conseguenza, la scimmia non apprende che alcuni mesi dopo la chirurgia, lo shock spinale è passato e l'arto è diventato potenzialmente utile. Queste osservazioni hanno portato allo svolgimento di ricerche anche con pazienti colpiti da ictus, che in base a questa ipotesi quindi, dopo uno shock del sistema nervoso centrale non sono più in grado di utilizzare l'arto. Se vi è quindi un recupero dallo stato di shock del SNC ed un substrato neurale sufficientemente intatto, allora le tecniche utilizzate per il recupero della deambulazione nel "learned non-use" causato dalla deafferentazione somatosensoriale nelle scimmie, dovrebbero essere ugualmente applicabile ad altri tipi di lesioni neurologiche, compreso l'ictus nell'uomo. Wolf et al. (Wolf et al, 1989) furono I primi a verificare quest'ipotesi. Sottoposero un uomo che aveva sofferto di emiplegia per diversi anni, all'utilizzo forzato del braccio emiplegico con esercitazioni svolte diverse ore al giorno per 2 settimane. Lo scopo era migliorare la forza, la velocità e la funzionalità degli arti superiori. Essi hanno dimostrato che almeno una parte del deficit motorio non era legato alla paralisi ma al "learned non-use", reversibile attraverso l'utilizzo forzato del braccio emiplegico. Numerosi lavori hanno confermato questo concetto e hanno fornito la base per la "Constraint-induced Movement therapy" o "terapia CI" (Taub et al, 2003).

La Constraint-induced movement Therapy è abbastanza intensiva: 60 ore, 6 ore/giorno, nel corso di un periodo di 10 Giorni (Gatti, 2012). Gli esercizi vengono scomposti in compiti più semplici eseguiti separatamente e ripetuti più volte. Una volta che la prestazione migliora e la performance raggiunge buoni livelli, la complessità e la difficoltà dei compiti aumenta così che I pazienti siano sfidati a migliorarsi costantemente. I soggetti indossano un dispositivo sul loro

arto sano durante il giorno, in modo tale da costringerli a utilizzare l'arto paretico durante le attività quotidiane.

Il protocollo originale contiene tre pacchetti riabilitativi:

1. pratica intensiva e graduata dell'arto superiore paretico atta a migliorare l'uso dell'arto interessato in un compito specifico fino a 6 h al giorno per 2 settimane (ossia, shaping per cui i pazienti sono
2. constraint o forced use therapy con arto superiore non paretico contenuto in un guanto per promuovere l'uso dell'arto paretico durante il 90% delle ore totali di veglia
3. metodi comportamentali progettati per trasferire i miglioramenti ottenuti in ambito clinico o in laboratorio al mondo reale.

Vi è anche una variante della constraint induced movement therapy ovvero la modified constraint induced movement therapy (mCIMT). Questa terapia non include i tre componenti della CIMT originale, ma è limitata all'allenamento ripetitivo e specifico del braccio paretico, combinato con il vincolo della mano non paretica immobilizzata da un guanto imbottito o da una stecca.

Il fenomeno del "learned non use" e le sue conseguenze terapeutiche non sono limitate all'emiplegia ma riguardano tutte le malattie che portano al non utilizzo dell'apparato locomotore. Il miglioramento della funzione neurologica è stato l'obiettivo principale della recente ricerca sulla CIMT nel migliorare la funzione post-ictale. Hu et al hanno scoperto che CIMT può promuovere il recupero della funzione motoria nell'arto superiore emiplegico dopo l'ictus migliorando la trasmissione sinaptica mediata dai recettori AMPA nell'emisfero ischemico (Hu et al, 2021). Lo stesso gruppo di ricerca ha anche scoperto che CIMT può migliorare la plasticità dei dendriti e delle spine dendritiche nella corteccia sensomotoria ipsilaterale e controlaterale e aumentare l'espressione dei recettori glutammatergici nelle sinapsi della corteccia sensomotoria ipsilaterale (Hu et al., 2021). Per verificare queste ipotesi, hanno confrontato l'espressione

dei recettori AMPA² dei ratti a cui era stata somministrata la CIMT versus ratti a cui non era stata somministrata. Venivano dunque documentata l'espressione dei recettori AMPA sulla superficie della membrana postsinaptica in un modello di ratto a cui era stato indotto un ictus ischemico causato dall'occlusione chirurgica dell'arteria cerebrale media. L'allenamento quotidiano consisteva nella ruota da corsa per 2 settimane a partire dal giorno 7 dopo l'occlusione dell'arteria. I risultati hanno mostrato che la CIMT ha aumentato il numero di sinapsi funzionali contenenti il recettore del glutammato (GluR) nella corteccia sensorimotoria ipsilaterale e ha ridotto i recettori AMPA non Glutammatergici nella corteccia sensorimotoria ipsilaterale e nella regione CA3 dell'ippocampo. Inoltre, CIMT ha potenziato l'espressione dei recettori AMPA sulla superficie della membrana post-sinaptica nella corteccia sensorimotoria ipsilaterale e nell'ippocampo. Pertanto, CIMT promuove il recupero della funzione motoria degli arti superiori feriti dopo l'ictus migliorando la trasmissione sinaptica mediata dai recettori AMPA nell'emisfero ischemico. Questi risultati forniscono prove a sostegno del valore clinico della CIMT per il ripristino del movimento degli arti nei pazienti con ictus. Livingston-Thomas et al. (Livingston-Thomas et al. 2014) hanno scoperto che la proporzione di cellule che esprimono BDNF nell'area perinfartuale cambia dopo la somministrazione di CIMT ma che la fonte di cellule che esprimono BDNF è cambiata. Nello specifico Ratti maschi adulti sono stati sottoposti a ictus focale unilaterale mediante iniezioni intracerebrali di endotelina-1 o chirurgia fittizia. Tre giorni dopo, gli animali colpiti da ictus sono stati assegnati

² I **recettore AMPA** è un recettore post-sinaptico non-NMDA ionotropico per il glutammato (e altri composti, tra cui l'AMPA), importante per la trasmissione sinaptica eccitatoria rapida del SNC; localizzato al centro della membrana post-sinaptica, genera un EPSP (Potenziale Post Sinaptico Eccitatorio) che è molto rapido ma debole. È coinvolto per informazioni non destinate ad essere ricordate a lungo. Il recettore AMPA è ionotropico, cioè il legame con i suoi agonisti ne provoca una modifica della forma facendolo diventare un canale aperto per il transito di specifici ioni (sodio, potassio e in alcuni casi il calcio). Il glutammato (o acido L-glutammico) è uno dei neurotrasmettitori eccitatori più rappresentato nel sistema nervoso centrale. Esso si lega con due tipologie di recettori: *ionotropico* (in cui il legame recettore-neurotrasmettitore modifica direttamente la permeabilità di membrana mediante modifiche conformazionali) e *metabotropico* (in cui il legame recettore-neurotrasmettitore regola indirettamente l'accesso al canale, attivando una cascata di eventi con meccanismo di secondo messaggero) (da Wikipedia).

alla riabilitazione quotidiana con palline di plastica per animali domestici o alla terapia di controllo. La riabilitazione consisteva in 30 minuti di sessioni di movimento generalizzato con le palline, seguite da 30 minuti di movimento volontario specifico per attività utilizzando le scatole di raggiungimento. I ratti sono stati testati settimanalmente per misurare il deficit e il recupero degli arti anteriori. Dopo 30 giorni, gli animali sono stati soppressi ed è stato esaminato il volume del tessuto colpito da ictus, l'espressione del fattore neurotrofico derivato dal cervello e la presenza di nuovi neuroni DCX (DOUBLECORTINA)³ utilizzando l'immunoistochimica. La riabilitazione ha comportato una significativa accelerazione del recupero degli arti anteriori in diversi test e un aumento significativo del numero di cellule che esprimono DCX. Inoltre, mentre la proporzione di cellule che esprimono BDNF nella regione peri-infartuale non è cambiata, si è verificato uno spostamento nell'origine cellulare del BDNF espresso, con conseguente aumento significativo del BDNF non neuronale e non astrocitico, presumibilmente di origine microgliale. Pertanto, i meccanismi noti nella ricostruzione post-ictale della funzione neurologica includono principalmente un aumento del numero di sinapsi, un aumento dell'arborizzazione dendritica nella corteccia motoria e cambiamenti nei fattori neurotrofici. Nella pratica clinica, la Constraint-induced movement therapy viene utilizzata principalmente per migliorare la disfunzione dell'arto superiore post-ictale promuovendone l'uso. Alcuni studiosi hanno confrontato l'efficacia della CIMT a bassa intensità con la riabilitazione convenzionale nel trattamento della paresi nei pazienti con ictus. I risultati hanno mostrato che i miglioramenti complessivi nella capacità funzionale e nella qualità del movimento erano più alti nel gruppo CIMT rispetto al gruppo di controllo. La differenza tra i due gruppi è risultata significativa dopo il trattamento e al follow-up a 3 mesi (Smania et al., 2012). Nell'osservazione a lungo termine del ruolo della CIMT, Wolf et al. hanno rilevato che dopo 2 anni vi era un sostanziale miglioramento della capacità funzionale degli arti superiori e della qualità della vita dei pazienti con paresi (Wolf

³ La **doublecortina** (DCX) è una proteina associata ai microtubuli che viene espressa da cellule precursori neuronali e da neuroni immaturi in strutture corticali dell'embrione e dell'adulto. questa proteina è stata usata, e la si usa sempre di più come un marker per la neurogenesi. (Da Wikipedia)

et al., 2008). In termini di frequenza e tempo di allenamento, CIMT può migliorare la funzione motoria, la quantità di utilizzo del braccio e l'autoefficacia dell'arto superiore dopo un ictus. Pertanto, sembra essere un efficace metodo di allenamento riabilitativo.

2.5 Task-specific training

“Task specific training” è un termine che si è evoluto dalla letteratura sulla scienza del movimento e sull'apprendimento delle abilità motorie, ed è definito come un training o una terapia in cui i pazienti *"praticano compiti motori specifici del contesto e ricevono una qualche forma di feedback"* (Teasell et al., 2008, pagina 576). Il task specific training in riabilitazione, si concentra sul miglioramento delle prestazioni in compiti funzionali attraverso la pratica e la ripetizione. L'attenzione è concentrata su compiti specifici piuttosto che sulla compromissione, come con il rafforzamento muscolare. Altri termini utilizzati sono: “repetitive functional task practice”, ‘repetitive task practice’, ‘task-related training’ e ‘task-orientated therapy’ (Hubbard et al, 2009). Un punto di forza del task specific training risiede nel fatto che ha delle solide basi scientifiche. Vi sono infatti, evidenze scientifiche su:

- animali: in cui si annoverano gli studi di Nudo et al. (Nudo et al.,1996) il quale partendo dall'osservazione che, a seguito di una lesione subtotale confinata a una piccola porzione della rappresentazione della mano, vi era un'ulteriore perdita del territorio della mano nella corteccia adiacente e intatta delle scimmie scoiattolo adulte ed ha così dimostrato che il training alla mano paretica portava alla prevenzione di questa perdita ulteriore. In alcuni casi, le rappresentazioni della mano si espandevano in regioni precedentemente occupate da rappresentazioni del gomito e della spalla. La riorganizzazione funzionale nella corteccia motoria non danneggiata è stata accompagnata dal recupero comportamentale della funzione

della mano. Questi risultati hanno suggerito, dopo un danno locale alla corteccia motoria, l'allenamento riabilitativo può modellare la successiva riorganizzazione nella corteccia motoria adiacente intatta e che la corteccia motoria non danneggiata può svolgere un ruolo importante nel recupero motorio.

- pazienti sani in cui si possono trovare osservazioni, per esempio, sui taxisti di Londra, sulle rappresentazioni delle dita di un pianista o dei piedi nelle ballerine di danza classica.
- pazienti in cui è sopraggiunto un ictus come vedremo in seguito

Vi sono numerose prove a favore di un cambiamento sulla plasticità cerebrale associato a training specifici. È importante però sottolineare che l'uso ripetitivo da solo potrebbe non essere sufficiente per effettuare cambiamenti nella rappresentazione corticale. Piuttosto, i cambiamenti sono associati all'apprendimento di abilità specifiche, coerenti con un modello di plasticità neurale dipendente dall'apprendimento (Hubbard et al, 2009). L'evidenza neurofisiologica supporta anche il valore dell'oggetto utilizzato o del compito svolto nell'organizzazione del movimento (Hubbard et al, 2009). L'evidenza indica che i pool di neuroni cortico-motori sono organizzati in relazione a compiti specifici piuttosto che a muscoli specifici. È importante sottolineare che le prove suggeriscono che la capacità di apprendimento delle abilità motorie può essere mantenuta nei sopravvissuti all'ictus in condizioni simili a quelle dei volontari sani (Hubbard et al, 2009).

Un importante contributo al quadro teorico sulla riabilitazione neuromotoria è l'evidenza relativa alla plasticità cerebrale. La neuroplasticità si riferisce alla capacità del cervello di riorganizzarsi in risposta ai cambiamenti delle richieste ambientali (Hubbard et al, 2009). È importante ricordare che questa è una capacità sia del cervello sano che di quello ferito, ed è quindi sempre attiva. La tecnologia non invasiva, come la risonanza magnetica funzionale, offre l'opportunità di comprendere meglio come i circuiti del cervello interagiscano tra loro e permette di esplorare la riorganizzazione che si verifica quando una o più aree del cervello sono parzialmente o completamente

compromesse a seguito di un ictus (Hubbard et al, 2009). Studi sugli animali, come visto pocanzi, hanno dimostrato che il task specific training (ad es. compito di reaching) può ripristinare la funzione utilizzando parti del cervello risparmiate che sono generalmente adiacenti alla lesione (Nudo et al., 1996) e/o reclutando parti del cervello supplementari (Nudo et al., 2000). Molti autori, tra cui Rossi et al. (2007), hanno dettagliato i cambiamenti neurobiologici alla base della riorganizzazione cerebrale in risposta al task specific training, concludendo:

“Indipendentemente dagli interventi concomitanti, l'entità del miglioramento funzionale dipende fortemente dalla specifica stimolazione esterna subita dai circuiti di ricablaggio. La riorganizzazione corticale adattiva sia nel sistema nervoso centrale intatto che danneggiato, non è indotta dall'uso o dall'attivazione generici, ma richiede l'applicazione di protocolli di allenamento specifici per attività. (Rossi et al., 2007, p. 19)

Cambiamenti plastici neurali sono stati dimostrati anche nel cervello umano a seguito di un ictus ischemico e di interventi neuromotori. Ad esempio, l'effetto dell'allenamento delle dita sulla funzione motoria e sulla riorganizzazione cerebrale è stato dimostrato in studi controllati randomizzati con un piccolo numero di pazienti (Carey et al., 2002). In questo studio sono stati presi due gruppi, un gruppo di anziani, per lo più femmine, e un gruppo di soggetti a cui era sopraggiunto un ictus. I soggetti sani sono stati scelti tra gli anziani poiché è risaputo che hanno difficoltà nel muovere le dita; dunque, con questo gruppo si poteva osservare un miglioramento. Per i soggetti con ictus, il pre-test e il post-test consistevano in:

1. test Box and Block per quantificare le prestazioni della funzione di presa e rilascio delle dita in cui il soggetto doveva prendere un oggetto da una scatola con una presa di precisione e rilasciarlo in una scatola adiacente;
2. il test di tracciamento del movimento del dito per quantificare il controllo dei movimenti di precisione del dito indice in cui veniva

flesso il dito indice della mano destra per i pazienti sani e della mano paretica per i soggetti colpiti da ictus;

3. fMRI durante il test di tracciamento per quantificare l'attivazione corticale.

Gli anziani sani hanno eseguito le stesse misure pre-test e post-test ad eccezione del Box and Block test. Questo test è stato omesso per il gruppo di anziani sani perché, senza alcuna compromissione delle dita, in primo luogo, come determinato durante lo screening iniziale per l'artrite, la sindrome del tunnel carpale o altre condizioni mediche, non credevano che questo test sarebbe stato un valido indicatore di un miglioramento nella funzione delle dita dopo l'allenamento di tracciamento. Ora esiste un numero crescente di tali studi che misurano i cambiamenti nei modelli di attivazione cerebrale in seguito al task specific training che, sebbene ancora relativamente piccoli nel numero di partecipanti, hanno fornito dati sufficienti per la metanalisi di Richards et al. (Richards et al., 2008). I risultati di questa metanalisi suggeriscono che il task specific ha effetto sulla plasticità neurale della corteccia motoria dell'emisfero lesionato. L'aumento dell'impegno dell'emisfero lesionato è stato evidenziato sia dall'aumento del volume dell'area del cervello al servizio del movimento del braccio paretico, sia dalla maggiore intensità del segnale delle misure fisiologiche. Tuttavia, non tutti gli studi sulla plasticità neurale a seguito di un task specific training, che hanno riscontrato recupero motorio, hanno riportato anche un maggiore impiego dell'emisfero lesionato. Alcuni studi infatti, hanno riscontrato diminuzioni generali dell'attivazione nel sistema motorio (Ward, Brown, Thompson e Frackowiak, 2003) mentre altri hanno riscontrato un aumento dell'attivazione nell'emisfero contro lesionale piuttosto che nell'emisfero lesionato (Koski et al., 2004). Non sono chiare le ragioni per cui alcuni individui impegnano più l'emisfero intatto per controllare l'estremità paretica superiore mentre si verifica il recupero, mentre per altri un maggiore recupero è associato a una maggiore attivazione dell'emisfero lesionato. La localizzazione e la dimensione della lesione possono essere uno degli elementi critici. Fujii e Nakada hanno dimostrato che gli individui le cui lesioni hanno danneggiato la maggior parte del sensomotorio e del suo tratto corticospinale hanno

sperimentato un aumento dell'impiego dell'emisfero controlesionale durante il recupero motorio (Fujii & Nakada, 2003). Come riassunto da Bayona et al. (2005):

La terapia orientata al compito è importante. Ha senso intuitivo che il modo migliore per riapprendere un determinato compito sia allenarsi specificamente per quel compito. Negli animali, la riorganizzazione funzionale è maggiore per compiti significativi per l'animale. La ripetizione da sola, priva di utilità o significato in termini di funzione, non è sufficiente a produrre un aumento delle rappresentazioni corticali motorie. Negli esseri umani, regimi di allenamento meno intensi ma specifici per l'attività con l'arto più colpito possono produrre una riorganizzazione corticale e miglioramenti funzionali associati e significativi. (pag. 58)

Prendendo in considerazione i limiti e i punti di forza delle prove disponibili, gli autori ((Hubbard et al, 2009) raccomandano che la formazione specifica per attività sia applicata di routine dai terapisti occupazionali come componente dei loro interventi neuromotori, in particolare nella gestione dell'arto superiore post-ictus. A seguito di una revisione delle prove specifiche per compito, è possibile raccomandare cinque strategie per guidare l'applicazione della formazione specifica per compito nella pratica clinica. Per facilitarne il richiamo, sono state formulate come le cinque "R":

1. Strategia 1: la formazione specifica per il compito dovrebbe essere **Rilevante** per il paziente e per il contesto.

In primo luogo, dovrebbe comportare attività intrinsecamente e/o estrinsecamente significative per il paziente (Byl et al., 2003; Bayona et al., 2005; Davis, 2006). Un indice generato dal paziente come il Canadian Occupational Performance Measure (Law et al., 2005) può essere utilizzato per identificare formalmente questi compiti e questo, a sua volta, può servire come misura dei risultati per una successiva rivalutazione. L'evidenza ne deduce che dedicare grandi quantità di tempo e fatica a compiti e attività che, sebbene appaiano

importanti per il terapeuta e/o l'istituzione, non hanno tale valore per il paziente, potrebbe essere controproducente. In secondo luogo, le prove indicano che, ove possibile, il compito addestrato dovrebbe essere "mondo reale" o specifico del contesto (Shumway-Cook e Woollacott, 1995). Ad esempio, se un paziente/cliente sta imparando di nuovo a usare coltello e forchetta, allora dovrebbe farlo da seduto e, se possibile, con cibo "vero" e usando normali posate e stoviglie.

2. Strategia 2: le sequenze pratiche di addestramento specifiche per attività dovrebbero essere ordinate in modo **Random**.

La variabilità dei compiti è stata identificata come importante per aumentare la "generalizzazione di quanto appreso a nuovi compiti" (Krakauer, 2006, p. 85). Il task specific training dovrebbe essere casuale nella sua applicazione utilizzando contesti e impostazioni differenti, e diverse richieste e sequenze occupazionali (Bayona et al., 2005; Dobkin e Carmichael, 2005; Teasell et al., 2005; Davis, 2006). Se l'allenamento specifico per compito è troppo specifico per compito o movimento e applicato in un solo contesto o sequenza, allora potenzialmente le abilità riapprese o apprese non sono così prontamente applicate in compiti simili e contesti alternativi. Chiaramente, ci sono momenti in cui questo non è né pratico né fattibile (ad esempio fare la doccia), ma per la maggior parte, ove possibile, i terapeuti dovrebbero programmare in modo casuale le routine terapeutiche e la selezione dei compiti.

3. Strategia 3: la formazione specifica per compito dovrebbe essere **Ripetitiva**

Il task specific training dovrebbe essere ripetitivo e prevedere una pratica massiccia (Schmidt e Lee, 2005; Winstein et al., 2006). Il vecchio detto "la pratica rende perfetti" si applica in questo contesto, poiché è la pratica che aiuta il cervello sia sano che ferito a padroneggiare le abilità e a riorganizzarsi per accogliere il nuovo apprendimento. La maggior parte dei ricercatori (Blennerhassett e Dite, 2004; Mathiowetz, 2004; Bayona et al., 2005)

raccomandano che più un compito viene praticato, migliori sono le prestazioni complessive. Tuttavia, Page (2003) ha suggerito che la specificità del compito è clinicamente più significativa dell'intensità e raccomanda che vale ancora la pena considerare il task specific training anche se i pazienti non sono in grado di gestire regimi di trattamento ad alta intensità. Tenendo presente che per gran parte della giornata i pazienti in ospedale fanno spesso molto poco (Bernhardt et al., 2007; Hubbard e Parsons, 2007), i terapeuti dovrebbero presumere che di più è meglio, e che la maggior parte dei pazienti non si esercita abbastanza. Si raccomanda quindi di prescrivere la quantità massima di ripetizioni possibile e che l'ambiente specifico per il compito sia il più impegnativo possibile dal punto di vista occupazionale (Johansson, 2005), con ogni opportunità offerta ai pazienti di esercitarsi in compiti estendibili al mondo reale (Teasell et al., 2005).

4. Strategia 4: la formazione specifica per compito dovrebbe mirare alla **Ricostruzione** dell'intero compito

Quando formula un piano di trattamento, un terapeuta deve:

- decostruire un compito nelle sue parti componenti
- valutare le prestazioni del paziente dell'intero compito e delle sue parti
- identificare quali competenze e/o parti componenti sono influenzate negativamente e Perché.
- formulare un piano di trattamento mirato alla discrepanza tra "si può fare" e "bisogno/voglia di fare".

Il task specific training dovrebbe iniziare con l'acquisizione di abilità e la pratica massiccia delle singole parti componenti (shaping) (Page et al., 2005). Tuttavia, l'obiettivo principale dovrebbe essere la ricostruzione dell'intero compito per mantenere concentrazione e motivazione. L'evidenza suggerisce che non è saggio prescrivere semplicemente una serie di esercizi autogestiti per gli arti superiori, con una dose crescente di pratica che, sebbene apparentemente vantaggioso, non ha alcuna relazione con la padronanza di un compito

importante per il paziente. Se l'interesse e la motivazione del paziente dovessero essere mantenuti, gli interventi specifici del compito dovrebbero essere nel contesto dell'eventuale padronanza di un intero compito che è stato identificato come rilevante. Inoltre, gli interventi dovrebbero includere compiti complessi come mezzo per coinvolgere più regioni del cervello nella risposta di riorganizzazione (Mathiowetz, 2004; Davis, 2006; Kelly et al., 2006; Krakauer, 2006).

5. Strategia 5: la formazione specifica per compiti dovrebbe essere positivamente **Rafforzata**

L'evidenza indica che il task specific training dovrebbe includere un feedback tempestivo e positivo, ma che tutte le ricompense dovrebbero svanire nel tempo per prevenire una dipendenza non necessaria (Mathiowetz, 2004; Dobkin e Carmichael, 2005; Seitz, 2005; Davis, 2006). I terapeuti possono migliorare l'ambiente utilizzando commenti e incoraggiamento positivi; tuttavia, questo rinforzo o feedback artificiale dovrebbe "svanire" nel corso della durata di un compito, sessione e ricovero poiché è potenzialmente disadattivo. Dobkin e Carmichael (2005).

Le basi teoriche ed empiriche del task specific training, derivate dalla ricerca sulla plasticità cerebrale e l'apprendimento motorio, forniscono una solida base per i terapeuti, per selezionare con sicurezza gli interventi neuromotori che coinvolgono il task specific training le attività e le attività quotidiane.

Conclusioni

“Quattro anni fa ho ricevuto un colpo. Mario, mio figlio appena nato, aveva subito un ictus. Mentre era in grembo? Durante il parto? Non lo so ancora: accade a due o tre bambini su mille, e tutti riportano danni al cervello. Nel suo caso, il quaranta per cento dell'emisfero destro era “bruciato”, probabilmente il lato sinistro del suo corpo sarebbe rimasto paralizzato. Le statistiche, ormai l'ho capito, sono così: ti dicono solo quello che non puoi fare. Quello che si può fare l'abbiamo scoperto un po' per volta: tanta fisioterapia, a casa e in ospedale, e un programma sperimentale per l'attivazione dei neuroni specchio. Ma non bastava. Perché Mario non guardava gli esercizi, guardava noi genitori, così concentrati a insegnargli l'autonomia che ci eravamo dimenticati di trasmettergli la gioia di vivere. Allora abbiamo cambiato prospettiva: se volevamo il meglio da nostro figlio, dovevamo dare il meglio di noi. Abbiamo ripreso a fare con lui le cose belle che ci piacevano prima: viaggiare, ascoltare musica, leggere, frequentare gli amici. E lui, passo a passo, letteralmente, si è messo in piedi ed è diventato il bambino sorridente che è oggi.” (Da Lotta e Sorridi di Francesca Fedeli).

L'ictus è un evento che colpisce senza preavviso e, purtroppo, anche se raro, non esclude bambini e ragazzi. È un evento che ha ripercussioni non solo nelle persone colpite ma anche sulla famiglia stessa, che da un giorno all'altro si ritrova disorientata e persa. Ci sono innumerevoli tecniche riabilitative; non esiste una tecnica migliore dell'altra, esistono tecniche più adatte o meno adatte ad un caso. È comunque importante e fondamentale continuare a sperimentare e a condurre studi per tutte quelle persone che da un giorno all'altro si ritrovano a dover vivere una vita con limitazioni e per tutte quelle che il giorno prima erano autonome e indipendenti, e il giorno dopo si ritrovano a dover dipendere in tutto e per tutto da terzi. Non importa se familiari o no. Occorrerà tempo e tanta pazienza ma coi dati a nostra disposizione ciò che oggi possiamo fare è affidarci agli studi sperimentali in grado di sfruttare la plasticità cerebrale e affiancarli ad una pratica costante. Pratica costante che deve sì, coinvolgere figure professionali come noi ma anche la famiglia stessa, in modo tale che la

riabilitazione possa essere fatta anche a casa, con l'aiuto e il sostegno dei propri cari.

Ringraziamenti

Un ringraziamento va a tutti quei professori conosciuti durante questi anni accademici che mi hanno dato qualcosa, mi hanno insegnato e fornito le migliori conoscenze che potessi mai ricevere.

Un ringraziamento va al mio relatore Prof. Carlo Trompetto ed al mio correlatore Prof. Luca Puce per il loro aiuto e sostegno nello svolgere questa tesi.

Un ringraziamento va ad Angelica che è stata fondamentale nel mio percorso.

Un ringraziamento va anche alla mia famiglia, per avermi sempre sostenuta nelle mie scelte e per avermi sempre appoggiata e incoraggiata, anche in questo percorso.

Per ultima, ma non per meno importanza alla mia Mamma che è stata sempre un esempio di coraggio, di determinazione e dei valori trasmessi, per avermi insegnato l'importanza dell'istruzione per l'indipendenza e l'emancipazione della donna. Proveniamo da un paese in cui una volta le donne erano considerate inferiori agli uomini e l'istruzione era l'unico modo per essere libere. Questa laurea sarà la mia "collana d'oro" come la chiamava lei, che mai perderà valore nei tempi ad a venire. Grazie

Bibliografia

- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke?. *The Lancet Neurology*, 5(8), 708-712. (Hummel et al,2006)
- Kesikburun, S. (2022). Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 68(1), 1.(Kesikburun S, 2022)
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical Stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005; 128 (pt 3): 490–99.(Hummel et al, 2005)(Fregni et al,2005)
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al. Transcranial direct current Stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005; 16: 1551–55.(Fregni et al,2005)
- Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of Repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic (Khedr et al,2005)
- Stroke. *Neurology* 2005; 65: 466
- Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with Noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19: 14–19.(Hummel, Cohen et al, 2005)
- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive Transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor Cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; (Takeuchi et al, 2005)
- Yao L, Zhao H, Shen C, Liu F, Qiu L, Fu L. Low-frequency Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients With poststroke aphasia: Systematic review and metaanalysis of its effect upon communication. *J Speech Lang Hear Res* 2020;63:3801-15. (Yao L Et al, 2020)
- Fan J, Li Y, Yang Y, Qu Y, Li S. Efficacy of noninvasive Brain stimulation on unilateral neglect after stroke: A Systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2018;97:261-9. (Fan J et al, 2018)

- Salazar APS, Vaz PG, Marchese RR, Stein C, Pinto C, Pagnussat AS. Noninvasive brain stimulation improves
- Hemispatial neglect after stroke: A systematic review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99:355-66.e1. (Salar et al, 2018)
- Chiang CF, Lin MT, Hsiao MY, Yeh YC, Liang YC, Wang TG. Comparative efficacy of noninvasive neurostimulation Therapies for acute and subacute poststroke dysphagia: A Systematic review and network meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:739-50.e4. (Chiang CF et al, 2019)
- Lowell SY, Reynolds RC, Chen G, Horwitz B, Ludlow CL. Functional connectivity and laterality of the motor and sensory components in the volitional swallowing network. *Exp Brain Res.* (2012) 219:85–96. Doi: 10.1007/s00221-012-3069-9. (Lowell SY et al, 2012)
- Liao, X., Xing, G., Guo, Z., Jin, Y., Tang, Q., He, B., ... & Mu, Q. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 31(3), 289-298.
- Chen, Y. W., Chang, K. H., Chen, H. C., Liang, W. M., Wang, Y. H., & Lin, Y. N. (2016). The effects of surface neuromuscular electrical stimulation on post-stroke dysphagia: a systemic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 30(1), 24-35. (Chen Y et al, 2016)
- Scutt, P., Lee, H. S., Hamdy, S., & Bath, P. M. (2015). Pharyngeal electrical stimulation for treatment of poststroke dysphagia: individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Stroke research and treatment*, 2015. (Scutt P et al, 2015).
- Driver, J., Mattingley, J.B., 1998. Parietal neglect and visual awareness. *Nat. Neurosci.* 1, 17–22. (Driver & mattingley, 1998)
- Tippett, D. C., Niparko, J. K., & Hillis, A. E. (2014). Aphasia: Current concepts in theory and practice. *Journal of Neurology & Translational Neuroscience*, 2(1), 1042
- Musser, B., Wilkinson, J., Gilbert, T., & Bokhour, B. G. (2015). Changes in identity after aphasic stroke: Implications for primaryCare. *International Journal of Family Medicine*, 2015, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/970345>

- Abo, M., Kakuda, W., Watanabe, M., Morooka, A., Kawakami, K., & Senoo, A. (2012). Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in poststroke patients with aphasia: A pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of Aphasia. *European Neurology*, 68(4), 199–208. <https://doi.org/10.1159/000338773>
- Dammekens, E., Vanneste, S., Ost, J., & De Ridder, D. (2014). Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: A case study. *Neurocase*, 20(1), 19. <https://doi.org/10.1080/13554794.2012.713493>
- Naeser MA, P. M.-L. (2012). Transcranial Magnetic Stimulation and Aphasia Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 26,34. (Naeser MA et al., 2012)
- J.P. Szaflarski, J. V. (2011). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical Science Monitor*, 132-139.
- Harden, R. N., McCabe, C. S., Goebel, A., Massey, M., Suvar, T., Grieve, S., & Bruehl, S. (2022). Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition. *Pain medicine* (Malden, Mass.), 23(Suppl 1), S1–S53. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac046> (Harden et al, 2022)
- Yavuzer G., Selles R., Sezer N., Sütbeyaz S., Bussmann JB., Köseog˘lu F., Atay MB., Stam HJ. (2008) Mirror therapy improves hand function in Subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 89:393-8.
- Moscato Andrea T., (2011). Mirror box therapy. Milano: INAIL, Gennaio 2011. Pp. 4-6.
- Altschuler E L., Wisdom S B., Stone L., Foster C., Galasko D., Llewellyn D M., Ramachandran V S., (1999). Rehabilitation of Hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2035-6.
- Ramachandran VS, Altschuler EL, Stone L, Al-Aboudi M, Schwartz E, Siva N. Can mirrors alleviate visual Hemineglect?. *Medical Hypotheses* 1999;52(4):303–5

- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of Disease. *New England Journal of Medicine* 2013;369(5):448–57.1997
- Barker WH, Mullooly JP. Stroke in a defined elderlyPopulation, 1967-1985. A less lethal and disabling bu No less common disease. *Stroke* 1997;28(2):284–90.[PUBMED: 9040676]
- Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS.Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1994;75(4):394–8. [PUBMED: 8172497]
- Kwakkel G, Kollen BJ, Van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: Impact of severity of paresis and time since onset in acute Stroke. *Stroke* 2003;34(9):2181–6. [PUBMED: 12907818]
- Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS.Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995;76(1):27–32. [PUBMED: 7811170]
- Hendricks HT, Van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ. Motor recovery after stroke: a systematic review of the Literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2002;83(11):1629–37. [PUBMED: 12422337]
- Lundström E, Smits A, Terént A, Borg J. Risk factors for Stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *European Journal of Neurology* 2009;16(2):188–93. [PUBMED: 19138338]
- Nojima, I., Mima, T., Koganemaru, S., Thabit, M. N., Fukuyama, H., & Kawamata, T. (2012). Human motor plasticity induced by mirror visual feedback. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(4), 1293–1300. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5364-11.2012>
- Matthys K, Smits M, Van der Geest JN, et al. Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90:675-681.

- Avanzino, L., Raffo, A., Pelosin, E., Ogliaastro, C., Marchese, R., Ruggeri, P., & Abbruzzese, G. (2014). Training based on mirror visual feedback influences transcallosal communication. *The European journal of neuroscience*, 40(3), 2581–2588. <https://doi.org/10.1111/ejn.12615>
- Arya K. N. (2016). Underlying neural mechanisms of mirror therapy: Implications for motor rehabilitation in stroke. *Neurology India*, 64(1), 38–44. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.173622>
- Gatti, R., Tettamanti, A., Gough, P. M., Riboldi, E., Marinoni, L., & Buccino, G. (2013). Action observation versus motor imagery in learning a complex motor task: a short review of literature and a kinematics study. *Neuroscience letters*, 540, 37-42.
- Eaves, D. L., Riach, M., Holmes, P. S., & Wright, D. J. (2016). Motor imagery during action observation: a brief review of evidence, theory and future research opportunities. *Frontiers in neuroscience*, 10, 514.
- Franceschini M., Ceravolo Maria G., Agosti M., Cavallini P., Bonassi S., Dall'Armi V., Massucci M., Schifini F., Sale P., (2012). Clinical Relevance of Action Observation in Upper-Limb Stroke Rehabilitation
- Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G. Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 1995; 73:2608-2611.
- Decety J. Do imagined and executed actions share the same neuralSubstrate? *Brain Res Cogn Brain Res* 1996: 3(2): 87-93.
- Decety J. The neurophysiological basis of motor imagery. *Behav Brain Res* 1996: 77(1-2): 45-52
- Cattaneo L., Rizzolatti G. (2009).The mirror neuron system. *Arch Neurol* 66 (5), 557-560
- Buccino G., Vogt S., Ritzl A., Fink GR., Zilles K., Freund HJ., Rizzolatti G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: An event-related fMRI study. *Neuron*. Apr 22;42(2):323-34
- Fogassi L. (2008) Neuroni specchio e funzioni cognitivo-motorie. *Gior. Neuropsich Età Evol* 28:329-350.

- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5449), 2526–2528. <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2526>
- Small, S. L., Buccino, G., & Solodkin, A. (2012). The mirror neuron system and treatment of stroke. *Developmental psychobiology*, 54(3), 293–310. <https://doi.org/10.1002/dev.20504>
- Macuga, K. L., and Frey, S. H. (2012). Neural representations involved in observed, imagined, and imitated actions are dissociable and hierarchically organized. *Neuroimage* 59, 2798–2807. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.083
- Taube, W., Mouthon, M., Leukel, C., Hoogewood, HM Annoni, JM, e Keller, M. (2015). Attività cerebrale durante l'osservazione e immaginazione motoria di diversi compiti di equilibrio: uno studio fMRI. *Corteccia* 64, 102-114. Doi: 10.1016/j.cortex.2014.09.022
- André´ Jean-M., Didier Jean-P., Paysant J. (2004). “Functional motor amnesia” in stroke (1994) and “Learned non-use phenomenon” (1966). *J Rehabil Med*; 36: 138–140. (André J., Didier j. & Paysant J, 2004)
- Taub E, Berman A. Movement and learning in the absence of sensory feedback. In: Freedman S, ed. *The neuropsychology of spatially oriented behavior*. Homewood: Dorsey Press; 1968, p. 173– 192. 2.
- Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 347–354.
- Taub E, Uswatte G, Morris DM. Improved motor recovery after stroke and massive cortical reorganization following constraint-induced movement therapy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: S77–91, ix
- Meige H. Les amné´sies motrices fonctionnelles et le traitement des hé´miple´giques. *Rev Neurol (Paris)* 1905; 13: 183–184.
- Wolf SL, Lecraw DE, Barton LA, Jann BB. Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol* 1989; 104: 125–132

- Oujamaa L., Relave I., Froger J., Mottet D., Pelissier J.-Y. (2009). Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 52 (2009), 269-293.
- 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. (Kwakkel et al,2015)
- Morris D, Taub E, Mark V. Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Eura Medicophys* 2006; 42: 257–68.
- Hu, J., Liu, P. L., Hua, Y., Gao, B. Y., Wang, Y. Y., Bai, Y. L., & Chen, C. (2021). Constraint-induced movement therapy enhances AMPA receptor-dependent synaptic plasticity in the ipsilateral hemisphere following ischemic stroke. *Neural Regeneration Research*, 16(2), 319.
- Livingston-Thomas, J. M., McGuire, E. P., Doucette, T. A., & Tasker, R. A. (2014). Voluntary forced use of the impaired limb following stroke facilitates functional recovery in the rat. *Behavioural brain research*, 261, 210-219..
- Smania, N., Gandolfi, M., Paolucci, S., Iosa, M., Ianes, P., Recchia, S., ... & Farina, S. (2012). Reduced-intensity modified constraint-induced movement therapy versus conventional therapy for upper extremity rehabilitation after stroke: a multicenter trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(9), 1035-1045.
- Wolf, S. L., Winstein, C. J., Miller, J. P., Thompson, P. A., Taub, E., Uswatte, G., ... & Clark, P. C. (2008). Retention of upper limb function in stroke survivors who have received constraint-induced movement therapy: the EXCITE randomised trial. *The Lancet Neurology*, 7(1), 33-40.
- Hubbard, I. J., Parsons, M. W., Neilson, C., & Carey, L. M. (2009). Task-specific training: evidence for and translation to clinical practice. *Occupational therapy international*, 16(3-4), 175-189. (Hubbard et al, 2009)
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European journal of paediatric neurology*, 21(1), 23-48.

- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). Stereoscopic vision in macaque monkey: cells sensitive to binocular depth in area 18 of the macaque monkey cortex. *Nature*, 225, 41-42.
- Mecacci, L. (Ed.). (2001). *Manuale di psicologia generale*. Giunti Editore.
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*. 1991 Jun 28;252(5014):1857-60. doi: 10.1126/science.1843843. PMID: 1843843.
- Zeiler SR, Krakauer JW. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol*. 2013 Dec;26(6):609-16. doi: 10.1097/WCO.0000000000000025. PMID: 24136129; PMCID: PMC4012223.
- Ward, N. S. (2004). Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Current opinion in neurology*, 17(6), 725-730.
- Krakauer, J. W., Carmichael, S. T., Corbett, D., & Wittenberg, G. F. (2012). Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models?. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(8), 923-931.
- Li, S., Overman, J. J., Katsman, D., Kozlov, S. V., Donnelly, C. J., Twiss, J. L., ... & Carmichael, S. T. (2010). An age-related sprouting transcriptome provides molecular control of axonal sprouting after stroke. *Nature neuroscience*, 13(12), 1496-1504.
- Clarkson, A. N., Huang, B. S., MacIsaac, S. E., Mody, I., & Carmichael, S. T. (2010). Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature*, 468(7321), 305-309.
- Carmichael, S. T., & Chesselet, M. F. (2002). Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *Journal of Neuroscience*, 22(14), 6062-6070.
- Brown, C. E., Li, P., Boyd, J. D., Delaney, K. R., & Murphy, T. H. (2007). Extensive turnover of dendritic spines and vascular remodeling in cortical tissues recovering from stroke. *Journal of Neuroscience*, 27(15), 4101-4109.

- Frost SB, Barbay S, Friel KM, Plautz EJ, Nudo RJ. Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery. *J Neurophysiol.* 2003 Jun;89(6):3205-14. doi: 10.1152/jn.01143.2002. PMID: 12783955.
- Denes, G., & Pizzamiglio, L. (Eds.). (1990). *Manuale di neuropsicologia: normalità e patologia dei processi cognitivi*. Zanichelli.

Sitografia

- <https://www.visualcapitalist.com/median-age-changes-since-1950/>
- <https://www.salute.gov.it/portale/alleanzaCardioCerebrovascolari/dettaglioSchedeAlleanzaCardioCerebrovascolari.jsp?lingua=italiano&id=28&area=Alleanza%20italiana%20per%20le%20malattie%20cardio-cerebrovascolari&menu=malattie>