



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina (DIMED)

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e tecniche dell'attività
motoria preventiva e adattata**

Tesi di Laurea Magistrale

**Studio di TMS sull'eccitabilità corticospinale durante l'osservazione
di azioni transitive e intransitive**

*TMS study of corticospinal excitability during observation
of transitive and intransitive actions*

Relatore: Prof.ssa Luisa Sartori

Correlatore: Dott.ssa Silvia Guerra

Laureando: Mattia Riello

Matricola: 2018680

Anno Accademico 2022/2023

Abstract	1
Introduzione	3
Capitolo 1: Il sistema motorio corticale e il sistema di osservazione dell'azione (AOS)	6
1.1 Il sistema motorio corticale	6
1.2 Il sistema per l'osservazione dell'azione: Scoperta e introduzione del MNS	9
1.3 Il MNS nelle scimmie	11
1.4 Scoperta del MNS nell'essere umano	16
1.4.1. Descrizione del MNS umano	17
Capitolo 2: Influenza della transitività nel MNS	23
2.1 MNS e fattore transitività	23
2.2 Fattore transitività nel MNS umano	23
Capitolo 3: L'esperimento	30
3.1 Partecipanti	30
3.2 Stimoli sperimentali	30
3.3 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) associata alla registrazione dei potenziali evocati motori (MEPs)	31
3.4 Procedura	33
3.5 Analisi dei dati	34
3.6 Risultati	35
Capitolo 4: Discussione e conclusione	37
Capitolo 5: Applicazioni cliniche: <i>Action Observation Therapy</i> (AOT)	39
Bibliografia	44

ABSTRACT

Il sistema dei neuroni specchio (*mirror neuron system* - MNS) rappresenta una delle più grandi scoperte della fine dell'ultimo secolo (di Pellegrino et al., 1992). Il meccanismo di scarica dei neuroni specchio si attiva sia nell'esecuzione di un atto motorio sia durante l'osservazione della stessa azione compiuta da un altro, perché in entrambi i casi si attiva la stessa rappresentazione corticale motoria. Questa scoperta, fatta originariamente nella scimmia, è stata poi il punto di partenza di ulteriori ricerche nell'uomo, in cui è stato dimostrato che il MNS si attiva anche durante l'osservazione di azioni eseguite da conspecifici. Il presente studio ha l'obiettivo di indagare se e come l'attivazione corticospinale del muscolo dell'osservatore implicato nell'azione osservata venga modulata in base all'osservazione di un qualsiasi movimento (es. rotazione della mano), o se tale modulazione sia associata alla osservazione di un movimento transitivo (es. afferramento di un oggetto con la mano). Abbinando la Stimolazione Magnetica Transcranica a singolo impulso (spTMS) della corteccia motoria primaria alla registrazione dei relativi Potenziali Evocati Motori (MEP) nei muscoli della mano corrispondenti, abbiamo evidenziato una maggiore attivazione corticospinale durante l'osservazione di movimenti intransitivi rispetto ai movimenti transitivi. Il presente studio ha dimostrato che i movimenti inusuali - come una mano che ruota su se stessa - potrebbero richiedere una maggiore attivazione del MNS per riconoscere e apprendere il nuovo pattern motorio. Tali risultati potrebbero rivelarsi utili nell'ambito dell'*Action Observation Therapy* (AOT), una delle migliori terapie neuro riabilitative attualmente in uso per il recupero motorio e funzionale degli arti in pazienti affetti da ictus.

INTRODUZIONE

Sin dai primi anni di vita della nostra specie, l'essere umano ha sentito il bisogno di riunirsi in comunità e vivere assieme ai propri simili sia per meglio sopravvivere ed affrontare le avversità sia per soddisfare i propri bisogni sociali di relazione e interazione. La necessità di condividere la quotidianità con gli altri individui ha esposto da sempre l'essere umano a vedere e comprendere i movimenti altrui al fine di adattare il proprio comportamento e attivare un'adeguata risposta.

Per molto tempo nelle scienze cognitive ha prevalso l'ipotesi che la capacità di osservazione e comprensione si fondasse su strategie cognitive che prevedevano l'applicazione di sofisticati processi logico-deduttivi. Tuttavia, negli anni 90' la scoperta dei neuroni specchio da parte di un gruppo di ricercatori coordinato da Giacomo Rizzolatti e composto da Fadiga, Fogassi, Gallese e Di Pellegrino, ha ridefinito il sistema dimostrando che l'osservazione e la comprensione sono mediati dal sistema dei neuroni specchio (MNS). Un meccanismo neurofisiologico che permette di correlare i movimenti osservati a quelli del proprio repertorio motorio e comprendere le azioni e intenzioni altrui in una forma immediata, preriflessiva (di Pellegrino et al., 1992). I neuroni specchio furono localizzati per la prima volta nell'area F5 della corteccia premotoria ventrale delle scimmie (Di Pellegrino et al., 1992) e solo successivamente, tramite studi di neuro immagine e neuropsicologici, fu trovato un analogo MNS anche nell'essere umano (Buccino et al., 2001). Il MNS si attiva sia durante l'esecuzione di un'azione sia durante l'osservazione della stessa azione eseguita da un altro individuo, mediante l'attivazione di una rappresentazione motoria interna all'osservatore. Tale meccanismo (i.e., *Direct matching*) è di natura automatico ed imitativo e permette all'osservatore di comprendere l'azione osservata (Gallese e Goldman, 1998; Gallese, 2006). Successivamente sono stati condotti numerosi studi sulle funzionalità del sistema e sui fattori che condizionano e modulano l'intensità della risposta. Tra questi, uno dei più studiati è il fattore transitività, ovvero se le azioni sono dirette verso un oggetto presente del contesto (transitive) o se invece non lo sono (intransitive). Le ricerche sull'attivazione del MNS umano in risposta a movimenti transitivi e intransitivi (Balconi et al., 2015; Buccino et al., 2001; Caspers et al., 2010) è fondamentale per comprendere nello specifico il ruolo dei neuroni specchio nella comprensione dell'azione, nell'imitazione e nell'apprendimento motorio.

Lo scopo del presente studio è quello di indagare se e come l'attivazione corticospinale del

muscolo dell'osservatore implicato nell'azione osservata venga modulata in base all'osservazione di comportamenti transitivi e intransitivi o se tale modulazione sia associata all'osservazione di uno specifico oggetto o obiettivo.

Al fine di permettere un'esauriente comprensione dello studio, nel capitolo 1 verrà illustrato: il sistema motorio corticale; il sistema per l'osservazione dell'azione; le caratteristiche e funzionalità del MNS, nei primati e negli esseri umani. Successivamente, nel capitolo 2 sarà effettuata un'analisi approfondita della letteratura riguardante il sistema MNS durante l'osservazione di azioni transitive e intransitive. In seguito, verrà descritto l'esperimento in maniera dettagliata riportando tutte le procedure utilizzate per indagare la presenza o meno di una modulazione dell'eccitabilità corticospinale data dall'influenza della transitività (Capitolo 3). Si passeranno in rassegna: materiali e metodi utilizzati; il campione sperimentale; stimoli e condizioni sperimentali; strumenti; procedura sperimentale; risultati e analisi dei dati.

Infine, l'ultimo capitolo sarà dedicato alla discussione dei risultati ottenuti e alla loro possibile applicazione in ambito medico e riabilitativo. Verrà descritto in maniera approfondita il trattamento *Action Observation Therapy* (AOT) con i relativi studi specifici a supporto (Capitolo 4).

CAPITOLO 1: IL SISTEMA MOTORIO CORTICALE E IL SISTEMA DI OSSERVAZIONE DELL'AZIONE (AOS)

1.1 Il sistema motorio corticale

Il sistema motorio è definito l'esecutore centrale del movimento, in quanto responsabile della programmazione, del controllo e dell'esecuzione di tutti gli atti motori, intenzionali e non. Con atto motorio si intende una serie di movimenti realizzati con lo scopo di raggiungere un obiettivo. Al fine di realizzare un movimento ottimale, il sistema motorio deve correggere continuamente la risposta motoria per poter rispondere in maniera adeguata agli stimoli e informazioni sensoriali che arrivano dalla periferia, relativamente all'ambiente circostante e alla posizione del proprio corpo nello spazio. Il sistema motorio si basa su tre livelli di controllo, gerarchicamente ordinati, che coinvolgono sia strutture centrali che periferiche: il livello spinale, il livello sottocorticale e il livello corticale (Figura 1).

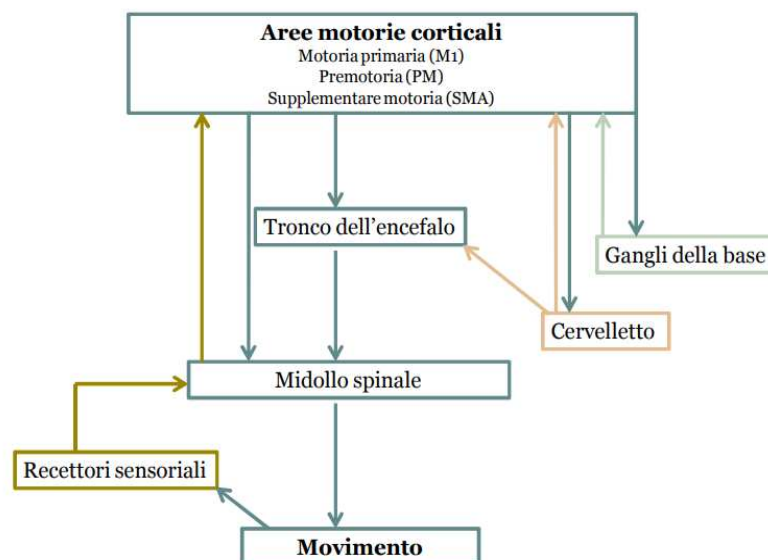


Figura 1. Rappresentazione grafica dei tre livelli di controllo corticali. Il livello corticale è rappresentato dalla corteccia motoria, corrispondente ad un'area cerebrale sita nella parte posteriore del lobo frontale, di fronte al solco centrale, poco prima della scissura di Rolando e della corteccia somatosensoriale.

- I. Livello spinale: esso è costituito dal midollo spinale e rappresenta il livello più basso dell'organizzazione gerarchica. È responsabile di movimenti definiti riflessi, ossia movimenti involontari, stereotipati e automatici che non richiedono il controllo e l'intervento dei sistemi superiori ma sono totalmente dipendenti da uno stimolo esterno. I movimenti riflessi hanno generalmente lo scopo di mantenere l'omeostasi dell'organismo come: movimenti di deambulazione; riflessi di allontanamento da

stimoli di pericolo; riflessi che permettono di mantenere una contrazione muscolare a livello degli arti inferiori per sostenere il peso del corpo contro la gravità; e riflessi che controllano il circolo sanguigno distrettuale, movimenti gastrointestinali e così via.

- II. Livello sottocorticale: esso è composto dal tronco dell'encefalo (ponte, bulbo e mesencefalo), ipotalamo, talamo, cervelletto e nuclei della base. Integra le informazioni provenienti dal basso con quelle provenienti dai livelli superiori, al fine di controllare molte delle attività definite subconscie (come la pressione arteriosa, la respirazione, l'equilibrio, la salivazione, la regolazione del tono muscolare per una corretta postura) necessarie allo sviluppo, organizzazione e regolazione del movimento.
- III. Livello corticale: Rappresenta il più alto livello di controllo gerarchico del movimento volontario e delle funzioni superiori (pensiero, linguaggio). È responsabile della produzione di strategie motorie per giungere allo scopo attraverso il movimento e ha compiti di comando e controllo dei centri inferiori. Esso è rappresentato dall'insieme delle aree motorie corticali ovvero dalla corteccia motoria primaria (M1), premotoria e supplementare motoria (vedi figura 2).

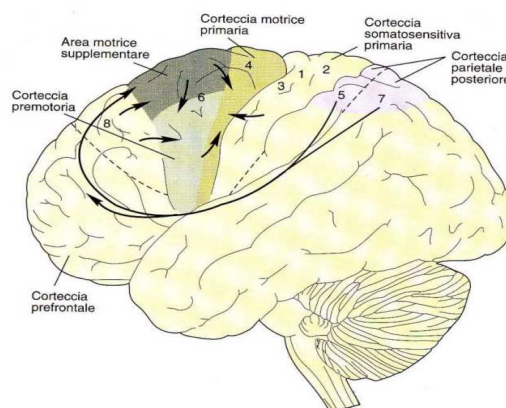


Figura 2. Aree del livello corticale nell'emisfero sinistro. Rappresentazione delle aree che controllano il sistema motorio a livello corticale. Visione laterale dell'emisfero sinistro, con illustrate le aree dalla zona anteriore a quella posteriore del cervello: corteccia premotoria; area motrice supplementare; la M1; la corteccia somatosensitiva primaria; e la corteccia parietale posteriore.

La Corteccia Motoria Primaria (M1) è costituita dalla area 4 di Brodmann (Figura 2). Essa è situata nella parte posteriore del lobo frontale, a ridosso del solco centrale, confina anteriormente con il solco precentrale e si estende lateralmente fino alla scissura di Silvio. Viene definita stazione nodale in quanto riceve e organizza i comandi motori stabiliti dalle aree superiori e li invia ai motoneuroni del tronco dell'encefalo e del midollo per

l'esecuzione dei movimenti volontari. È costituita per lo più da neuroni che si attivano per pattern di movimento specifici, in maniera del tutto indipendentemente dai muscoli utilizzati e da una frazione minore, invece, che si attiva in modo specifico per i muscoli utilizzati. In quest'area è presente l'*Homunculus* motorio, un sito che descrive l'estensione dell'area motoria primaria relativa ad ogni distretto corporeo (Figura 3). Esso è una rappresentazione del corpo somatotopica, in quanto le diverse aree del corpo sono rappresentate in relazione all'estensione dell'area corticale dedicata e non alle reali dimensioni fisiche, dove i gruppi muscolari deputati ai movimenti fini hanno una rappresentazione corticale più ampia in quanto richiedono un controllo motorio maggiore. Ne risulta quindi un corpo umano distorto, con mano e lingua molto grandi, tronco e arti più piccoli.

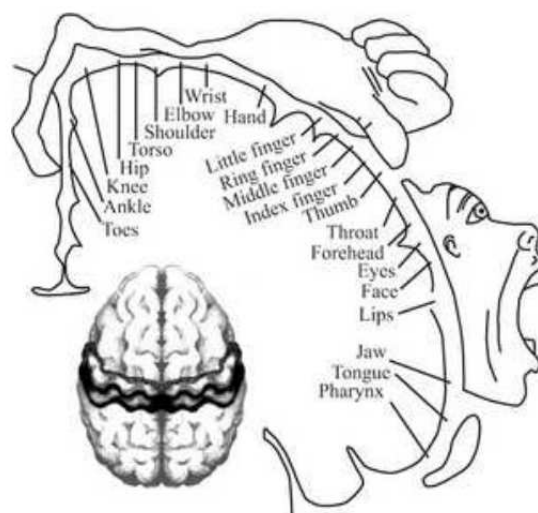


Figura 3. L'Homunculus motorio. Rappresentazione grafica dell'organizzazione somatotopica dell'Homunculus a livello della corteccia motoria primaria. La foto mette in evidenza come diverse aree del corpo sono rappresentate in zone diverse della corteccia. Alcune regioni, come quelle della mano, del piede e della bocca, godono di una rappresentazione corticale maggiore in quanto hanno un controllo motorio più fine.

La corteccia motoria secondaria (M2; Figura 2), divisa a sua volta in: corteccia premotoria e area motoria supplementare. Essa corrisponde all'area 6 di Brodmann ed è situata sulla superficie laterale del lobo frontale, anteriormente all'area M1, vicino alla scissura di Silvio. Agisce sulla M1 o direttamente sugli organi effettori attraverso i motoneuroni. È responsabile dell'organizzazione del movimento dei muscoli prossimali e del tronco e ricopre un ruolo fondamentale nella pianificazione di sequenze motorie complesse. I neuroni localizzati in queste aree, infatti, si attivano prima dell'esecuzione di movimenti complessi ma non prima di movimenti semplici (attivazione solo dell'area 4). La corteccia motoria

secondaria è l'area motoria supplementare (SMA). Essa è localizzata sulla faccia mediale del lobo frontale, nel giro del cingolo. È responsabile della coordinazione dei movimenti complessi e della coordinazione dei movimenti degli arti distali. La corteccia motoria secondaria ha un ruolo importante nell'inizio del movimento; tuttavia, il controllo del movimento volontario non dipende solo da essa ma da quasi tutta la neocorteccia.

Tutto il sistema è collegato, delle afferenze collegano le aree motorie ai nuclei della base e al cervelletto; un circuito di feedback fa passare le informazioni dalla corteccia ai nuclei delle base, poi al talamo, per infine tornare alla corteccia, in particolare nell'area motoria supplementare dell'area 6. Altre afferenze invece collegano i nuclei della base e il cervelletto verso strutture che si trovano più in profondità, tra cui il midollo spinale. Al fine di controllare che i movimenti siano finalizzati, le informazioni sensoriali e non, provenienti dalla periferia, dal cervelletto e dai nuclei della base, vengono inviate alla corteccia passando attraverso il talamo (Figura 4).

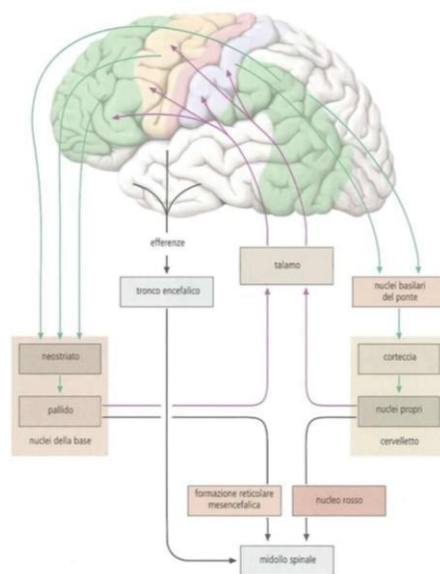


Figura 4. Circuito motorio per la programmazione di movimenti complessi. Illustrazione grafica del sistema che sta alla base della programmazione dei movimenti complessi. Tutto il sistema è collegato e partecipativo. Oltre alla corteccia, il circuito è formato da: il tronco encefalico, il talamo, il cervelletto, i nuclei della base ed il midollo spinale.

1.2 Sistema per l'osservazione dell'azione: Scoperta e introduzione del MNS.

Attorno agli anni 90' un gruppo di ricercatori dell'Università di Parma coordinato da Giacomo Rizzolatti e composto da Fadiga, Fogassi, Gallese e Di Pellegrino stava svolgendo degli studi sulla corteccia premotoria. In un esperimento collocarono degli elettrodi nella

corteccia frontale inferiore di una scimmia per studiare e registrare l'attività dei neuroni specializzati nel controllo dei movimenti della mano durante l'esecuzione di azioni specifiche. L'aneddotica racconta che, casualmente, mentre uno sperimentatore stava prendendo una banana in un cesto di frutta per degli esperimenti, alcuni neuroni dell'area F5 della corteccia premotoria della scimmia che osservava la scena, si attivarono (Figura 5).



Figura 5. Illustrazione delle condizioni sperimentali in cui si attiva il MNS. Attivazione della corteccia cerebrale motoria del macaco sia durante il compimento di un'azione, sia durante l'esecuzione della stessa azione da parte di uno sperimentatore (di Pellegrino et al., 1992).

Tale classe particolare di neuroni prese il nome di neuroni “specchio”, in quanto la loro risposta visiva sembrava rispecchiare o riflettere quella motoria (Gallese et al., 1996; 2002; Rizzolatti et al., 1996a; 2001). I neuroni specchio sono una classe di cellule visuo-motorie che si attivano sia durante l'esecuzione di un atto motorio sia durante l'osservazione della medesima azione eseguita da altri individui (Rizzolatti & Craighero, 2004). Una volta trovati nei primati, si chiesero se potesse esistere un sistema simile anche nell'essere umano. Nel 1995, Fadiga, Fogassi, Pavesi e Rizzolatti, tramite l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS), scoprirono per la prima volta l'esistenza del MNS anche nell'uomo, trovando un'attivazione corticale durante l'osservazione di azioni e movimenti altrui. Più recentemente, altre prove ottenute tramite fMRI, TMS, EEG e test comportamentali hanno confermato che nel cervello umano esiste un sistema *mirror*. La scoperta dei neuroni specchio è stata una delle più importanti delle neuroscienze degli ultimi dieci anni, in particolare per le loro funzioni. Tra le più importanti: l'apprendimento attraverso l'imitazione e la comprensione delle azioni altrui. La capacità di comprendere gli altri risulta essere per l'uomo un'abilità fondamentale per la propria sopravvivenza, in quanto permette di attribuire un significato ai comportamenti osservati, che altrimenti apparirebbero come una sequenza

priva di senso. Nelle sezioni seguenti, fornirò una panoramica dei substrati neurali alla base dell'osservazione dell'azione definiti come *Action Observation System* (AOS) sia nei primati non umani che negli esseri umani e una serie a loro annessi.

1.3 Il MNS nelle scimmie

Il MNS dei primati è costituito da tre aree (Keysers & Perrett, 2004; Rizzolatti & Craighero, 2004) (Figura 6): il solco temporale superiore (STS; Perrett et al., 1989; Jellema et al., 2002), l'area F5 nella corteccia premotoria (Di Pellegrino et al., 1992; Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 1996; Rizzolatti, Fadiga, Fogassi, & Gallese, 1996a; Umiltà, et al., 2001) e l'area PF/PFG nella corteccia parietale inferiore (Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 2002; Fogassi et al., 2005).

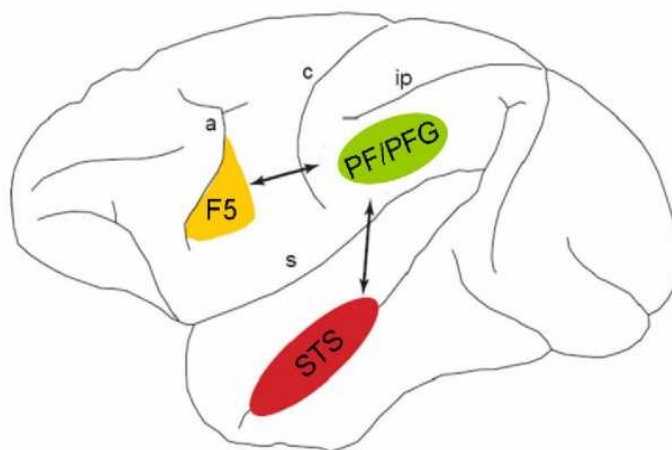


Figura 6. Aree del MNS nella scimmia. Localizzazione anatomica delle aree del MNS all'interno del cervello di un macaco (Keysers & Perrett, 2004).

Le informazioni vengono inizialmente raccolte ed elaborate nelle aree corticali visive primarie, per essere poi trasmesse: prima al solco temporale superiore che le prepara ulteriormente, e successivamente al lobulo parietale inferiore per finire all'area F5. Le informazioni elaborate in queste ultime due aree vengono infine integrate con le conoscenze motorie possedute dall'individuo.

L'area F5 (Matelli, Luppino e Rizzolatti, 1895) è la parte rostrale della corteccia premotoria ventrale della scimmia. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che F5 è coinvolta nel controllo dei movimenti della mano e della bocca (Rizzolatti et al., 1988). L'attivazione di questi neuroni è correlata a specifici atti motori diretti ad un obiettivo eseguiti utilizzando le

mani o la bocca, come afferrare, strappare, trattenere e manipolare. Nell'area F5 sono presenti due classi di neuroni visuo-motori: (i) i neuroni canonici, che rispondono all'osservazione di oggetti afferrabili (Murata et al., 1997; Raos, Umiltà, Murata, Fogassi & Gallese, 2006); (ii) i neuroni "specchio" (di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996a; Umiltà et al., 2001) che scaricano sia quando la scimmia esegue un'azione diretta verso un oggetto, sia durante l'osservazione dello stesso task da parte di un simile o di un altro individuo. L'aspetto più interessante dei neuroni specchio è che si attivano solo quando un effettore biologico (mano o bocca) interagisce con un oggetto. L'osservazione di un attore che mima un'azione o che compie gesti intransitivi, cioè senza oggetto, non è efficace nell'evocare una loro risposta significativa, come anche la semplice visione isolata di un oggetto o di un attore (Umiltà et al., 2001; Rizzolatti & Craighero, 2004; Buccino et al., 2006). Studi successivi hanno portato maggiore chiarezza dimostrando che gran parte di questi neuroni si attiva selettivamente in risposta alla visione di un determinato tipo di atto come, per esempio, collocare un oggetto in un determinato spazio, mentre altri sono meno selettivi, in quanto rispondono alla visione di due o tre atti motori (Di Pellegrino et al., 1992; Rizzolatti et al., 1996a). Inoltre, un terzo di questi mostra una stretta congruenza tra l'atto motorio che codificano e quello visivo che ne elicitano la risposta, mentre i restanti mostrano di possedere una congruenza in senso lato, vale a dire che la risposta visiva e quella motoria del neurone è evocata da atti motori diversi ma che risultano connessi (a diversi gradi di generalità). Nello specifico, l'azione viene codificata in base allo scopo e alla modalità del suo conseguimento, piuttosto che dai singoli movimenti necessari per eseguirla. I ricercatori hanno teorizzato che alla base di una tale risposta risieda l'attivazione di una rappresentazione motoria dell'atto osservato. Sembrerebbe che l'osservazione dell'azione compiuta da altri evochi nel cervello dell'osservatore un atto motorio potenziale analogo a quello attivato durante l'effettiva esecuzione di quell'azione, con la differenza "che in un caso esso resta in uno stadio di atto potenziale (ovvero di una "rappresentazione mentale interna") mentre nell'altro si traduce in movimento vero e proprio" (Rizzolatti & Sinigaglia, 2006). Seguendo questa ipotesi, la scimmia, dunque, sarebbe in grado di riconoscere e comprendere il significato delle azioni altrui, in maniera immediata e implicita basandosi solo sulla conoscenza motoria. Una forte evidenza in favore di questa teoria sono gli studi di Umiltà et al. (2001) e di Kohler et al. (2002). L'esperimento di Umiltà et al. (2001) si fonda sulla seguente ipotesi: se i neuroni specchio sono il substrato neurale responsabile del

riconoscimento motorio delle azioni, essi allora dovrebbero attivarsi anche durante l'osservazione di azioni parzialmente nascoste. Per verificare tale ipotesi, la scimmia veniva sottoposta a 4 condizioni sperimentali differenti: (A) osservazione completa di un'azione transitiva, movimento di presa e afferramento verso un oggetto, (B) visione della stessa azione ma con oscuramento della parte finale in cui è presente l'interazione attore-oggetto, (C) osservazione dello stesso movimento ma mimato (intransitivo, ovvero in assenza dell'oggetto), identico da un punto di vista cinematico alle condizioni A e B, (D) visione dello stesso gesto della condizione C ma con la parte finale oscurata (vedi figura 7). Nella condizione B la scimmia era al corrente del fatto che dietro allo schermo vi era un oggetto. I neuroni sono stati registrati mediante microelettrodi di tungsteno inseriti attraverso la dura madre, che è stata lasciata intatta. L'attività neuronale è stata amplificata e monitorata su un oscilloscopio. I potenziali d'azione individuali sono stati isolati con un doppio discriminatore di tensione e il segnale in uscita da questo è stato inviato ad un computer per l'analisi.

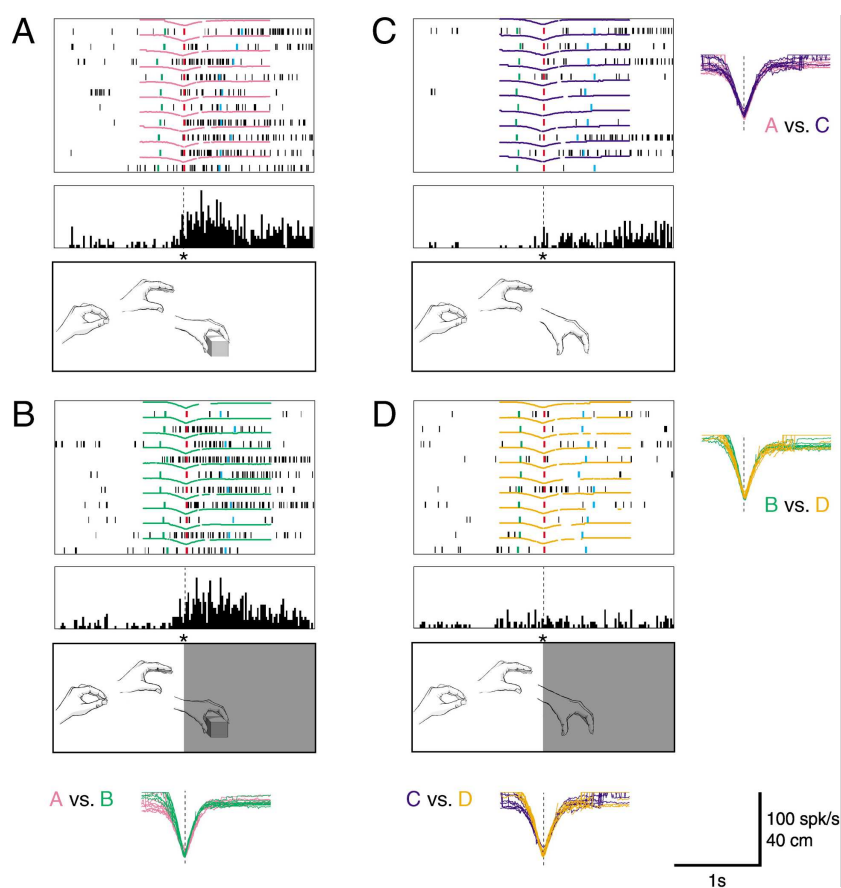


Figura 7. Condizioni sperimentali dell'esperimento di Umiltà et al. (2001). La parte inferiore di ogni pannello illustra schematicamente l'azione dello sperimentatore osservata dal punto di vista della scimmia: azione completa (A); azione con parte finale nascosta (B); azione mimata (C); azione mimata con parte finale nascosta (D). In ogni pannello sono mostrati inoltre i display raster e gli istogrammi di dieci prove consecutive registrate.

Sopra ogni rastergramma, una linea colorata rappresenta la cinematica dei movimenti della mano dello sperimentatore. Le barre colorate nei raster rappresentano i punti di riferimento del movimento della mano dello sperimentatore: l'inizio del movimento della mano (barre verdi), l'attraversamento di un marcatore fermo posto dove la mano iniziava ad essere oscurata dall'occlusore in prove nascoste (barre rosse), il tocco dell'oggetto bersaglio dell'azione o, nelle prove senza oggetti, il tocco della posizione in cui gli oggetti erano posizionati (barre blu pallido). Per illustrare quanto fosse simile la cinematica tra le condizioni, nella linea in basso e nella colonna più a destra, la cinematica della mano mostrata nei raster viene sovrapposta e ingrandita nella dimensione verticale preservando la loro scala temporale e l'allineamento.

I risultati hanno evidenziato un'attivazione del MNS in risposta all'osservazione di azioni transitive, complete e mancanti di parte finale, confermando il ruolo di questi neuroni nella comprensione degli atti motori. Nessuna attivazione è stata, invece, riscontrata nelle condizioni in cui l'azione veniva mimata (C) oppure nella condizione in cui la parte finale dell'azione mimata veniva nascosta (D; figura 7). I risultati hanno quindi dimostrato che l'attivazione dei neuroni specchio è innescata solo da azioni transitive e non da quelle intransitive e che la loro risposta probabilmente è innescata dalla comprensione dell'azione in quanto sono attivati anche durante la visione di un'azione transitiva incompleta.

Successivamente, Kohler e collaboratori (2002) fecero un ulteriore esperimento con l'obiettivo di indagare se i neuroni specchio fossero in grado di riconoscere le azioni non vedendo ma sentendone solo il rumore, supponendo che il rumore potesse evocare una rappresentazione mentale dell'atto. La scimmia è stata esposta in un primo momento ad azioni accompagnate da suoni caratteristici, come lo stropicciare un foglio di carta o rompere il guscio di una nocciolina; in un secondo momento solo alla percezione del rumore. L'attività dei singoli neuroni è stata registrata mediante le stesse procedure adottate nell'esperimento di Umiltà e collaboratori (2001), comprendenti dei micro-elettrodi di tungsteno inseriti nella dura madre e del discriminatore di tensione. I siti di registrazione sono stati attribuiti all'area F5 sulla base delle proprietà topografiche e fisiologiche. I risultati hanno mostrato che molti dei neuroni dell'area F5 avevano scaricato in entrambe le situazioni, attribuendo così ai neuroni anche un ruolo nella comprensione delle azioni. I neuroni specchio sono stati successivamente scoperti in una regione del lobulo parietale inferiore, area PF/PFG (Figura 6). In questa area si trovano tre classi di neuroni: i "somatosensoriali", i "visivi" e i "bimodali" (sia somatosensitivi che visivi). Circa il 40% dei neuroni visivi hanno proprietà mirror (Gallese et al., 2002). Il lobulo parietale inferiore è connesso con le aree premotorie, quindi, ha lo scopo di fare da ponte per l'informazione

visiva, in modo che possa raggiungere le aree premotorie. Fogassi et al. (2005) hanno studiato i neuroni dell'area PF/PFG. Sono stati testati in due condizioni principali (vedi Figura 8): nella prima condizione, l'animale ha eseguito un movimento per raggiungere e afferrare un oggetto di fronte a lui (condizione 1) e lo ha portato verso la sua bocca (condizione 2A). Nella seconda condizione, la scimmia ha preso l'oggetto per metterlo in un contenitore (condizione 2B).

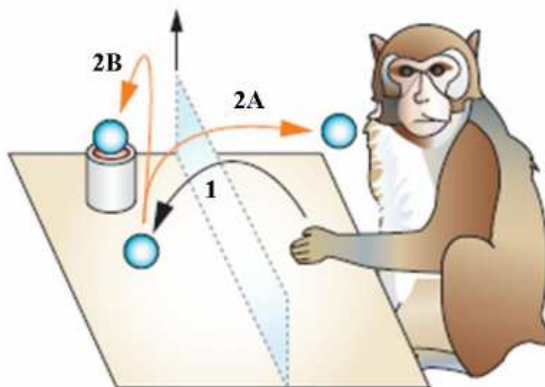


Figura 8. Rappresentazione grafica dell'esperimento di Fogassi et al. (2005). Illustrazione delle condizioni sperimentali: azione di raggiungere e afferrare (1); movimento per portare oggetto verso la propria bocca (2A); azione per mettere l'oggetto in un contenitore (2B).

I risultati hanno mostrato che la maggior parte dei neuroni scaricava durante l'azione di presa iniziale con un'intensità diversa a seconda dell'obiettivo finale dell'azione. Questi neuroni sono detti “vincolati all'azione”. Questa codifica implica che quando la scimmia osserva un'azione di afferramento compiuta da un altro è in grado di comprendere, e forse prevedere, quale sarà il suo prossimo atto motorio dell'individuo sulla base delle informazioni fornite dall'atto motorio stesso e dall'ambiente.

Il solco temporale superiore (STS) integra le informazioni provenienti dalla via ventrale, importante per la comprensione dei significati, e dalla via dorsale, coinvolta nella localizzazione spaziale degli oggetti (Allison et al., 2000). I neuroni di quest'area hanno proprietà di risposta complesse e scaricano in risposta alle informazioni visive relative alla forma e alla postura delle dita, delle mani, delle braccia, delle gambe e del busto. Alcuni di questi, come i neuroni specchio, rispondono anche a diversi tipi di azione della mano diretta a uno scopo, come raggiungere per afferrare, strappare e manipolare oggetti (Perrett et al. 1989, 1990; Jellema et al., 2000).

Il STS, infatti, permette la codifica di gran parte dei movimenti osservati e sembra essere implicato nell'analisi del movimento. Tuttavia, i neuroni in questa area non presentano proprietà motorie e quindi non fanno parte del MNS (Rizzolatti & Craighero, 2004). Recenti studi di neuroimmagine hanno individuato l'attivazione di altre aree oltre alle tre regioni centrali dell'MNS (F5, PF/PFG, STS), che vanno così a formare un sistema più esteso. Nelissen e collaboratori (2005) hanno osservato che anche le aree 45 e 46 sono coinvolte nell'osservazione dell'azione anche le aree 45 e 46; Raos et al., (2004, 2007) e Evangeliou et al., (2009) hanno trovato un'attivazione diffusa all'interno delle regioni premotorie e parietali, con interessamento dei lobuli parietali superiori, inferiori e infraparietali. In conclusione, durante l'osservazione dell'azione viene reclutata una rete diffusa di regioni parietali e frontali, che ulteriori ricerche dovranno spiegare.

1.4 Scoperta del MNS nell'essere umano

La scoperta dei neuroni specchio nell'uomo è stata possibile mediante l'utilizzo di tecniche indirette come la Stimolazione Magnetica Transcranica a singolo impulso (spTMS) con concomitante registrazione dei Potenziali Evocati Motori (MEP), l'utilizzo della Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), l'elettroencefalografia quantificata (qEEG) e la magnetoencefalografia (MEG).

La prima prova dell'esistenza di un MNS nell'uomo è stata fornita da Fadiga, Fogassi, Pavesi e Rizzolatti (1995), tramite l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica a singolo impulso (spTMS). La TMS è una tecnica non invasiva che permette di elicitarne potenziali motori evocati. L'utilizzo della TMS nel campo dell'osservazione dell'azione è basato sul principio che una azione esplicita (overt) è sempre preceduta da uno stadio implicito (covert), mentre lo stadio implicito non è necessariamente seguito da una azione esplicita (Jeannerod, 2006). Questo implica che la semplice volontà di eseguire un movimento può produrre una pre-attivazione sotto-soglia, anche se poi il movimento non viene eseguito. La tecnica TMS permette di elicitarne i potenziali evocati motori (MEPs) nei muscoli controlaterali della corteccia motoria primaria, portando quindi sopra-soglia l'attivazione cerebrale motoria. Più forte è l'attivazione della rappresentazione mentale, più forte sarà l'eccitabilità corticospinale.

Nell'esperimento di Fadiga e collaboratori (1995) in concomitanza con la stimolazione via spTMS della corteccia motoria primaria (M1) sinistra, venivano registrati i MEPs dei

muscoli della mano destra dei soggetti. I partecipanti dovevano osservare dei video con tre differenti condizioni sperimentali: un attore mentre raggiungeva un oggetto (azione transitiva); un attore mentre compiva gesti casuali col braccio (azione intransitiva); e la sola osservazione di un oggetto (condizione di controllo). I risultati hanno mostrato un aumento dell'ampiezza dei MEPs nelle prime due condizioni sperimentali, a indicare che l'osservazione di un'azione eseguita da un altro individuo è in grado di aumentare i MEPs, e quindi la possibile esistenza di un sistema di neuroni specchio. Inoltre, i risultati hanno dimostrato che il MNS si attiva anche durante l'osservazione di azioni intransitive a differenza di quello delle scimmie.

Questi risultati sono stati poi confermati da Gangitano e collaboratori (2001), che hanno svolto uno studio di TMS con concomitante registrazione dei MEPs dei muscoli della mano destra dei soggetti. I ricercatori hanno osservato che durante l'osservazione delle azioni delle mani eseguite da un altro individuo, non solo vi è un aumento dell'ampiezza dei MEP nei muscoli, ma essi sono altresì modulati in modo strettamente simile al corso temporale dell'azione osservata. Tali dati suggeriscono la presenza di un MNS che accoppia l'esecuzione dell'azione e l'osservazione dell'azione sia in termini di muscoli coinvolti che di sequenza temporale dell'azione.

Esiti analoghi sono quelli ottenuti da Cochin et al. (1999) e da Hari et al. (1998) attraverso l'utilizzo di tecniche differenti. Cochin e al. (1999) utilizzando la elettroencefalografia (EEG), hanno riscontrato un'inibizione del ritmo mu (i.e., onda cerebrale che si blocca durante l'esecuzione di un movimento volontario) sia durante l'osservazione che durante l'esecuzione di varie azioni della mano, rispetto alla condizione di riposo. Successivamente, Hari e al. (1998) hanno misurato l'attività cerebrale tramite risonanza magnetica per immagini (MRI) e la MEG mentre i partecipanti manipolavano con la mano un oggetto. I dati hanno evidenziato una soppressione dell'attività di 15-25 Hz, proveniente dalla corteccia motoria precentrale sia durante l'esecuzione dell'azione sia durante l'osservazione della manipolazione dell'oggetto, anche se di entità minore.

Per concludere, tutti questi studi forniscono un'ulteriore prova che l'osservazione e l'esecuzione dell'azione condividono substrati neurali comuni.

1.4.1 Descrizione del MNS umano

L'uso di tecniche di neuroimmagine come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la

tomografia ad emissione di positroni (PET) ha fornito la possibilità di mappare le aree corticali coinvolte nell'osservazione dell'azione nell'uomo. I primi due studi che hanno indagato le aree coinvolte nell'osservazione della presa della mano sono stati condotti dai gruppi di Rizzolatti e Grafton (Rizzolatti et al., 1996b; Grafton, Arbib, Fadiga, & Rizzolatti, 1996). Rizzolatti et al. (1996b) hanno utilizzato la Tomografia ad emissione di positroni (PET) per localizzare le regioni cerebrali attive durante l'osservazione e l'esecuzione dei movimenti di presa. I soggetti sono stati testati in tre condizioni: nella prima hanno osservato movimenti di presa di oggetti eseguiti dallo sperimentatore, nella seconda, hanno raggiunto e afferrato gli stessi oggetti e nella terza sono stati testati nell'osservazione del solo oggetto. I risultati hanno evidenziato un'attivazione del solco temporale superiore (STS) sinistro, la pars opercularis del giro frontale inferiore (IFG) sinistro e dell'area di Broca durante l'osservazione dell'azione. L'area di Broca, corrispondente all'area F5 delle scimmie, è classicamente considerata un'area dedicata al linguaggio. Tuttavia è stato dimostrato che presenta anche una rappresentazione motoria delle azioni della mano. Nello studio PET di Grafton et al. (1996) sono state studiate le aree coinvolte nell'osservazione e nell'immaginazione dei movimenti di presa. I soggetti sono stati sottoposti a tre condizioni sperimentali: (i) i partecipanti osservavano lo sperimentatore compiere una presa di precisione su degli oggetti; (ii) i partecipanti immaginavano l'azione osservata in precedenza; (iii) i partecipanti osservavano l'oggetto. I risultati diedero conferma a quanto trovato precedentemente da Rizzolatti et al. (1996b): nelle prime due condizioni è stata riscontrata attivazione all'interno del IFG sinistro e del STS, ma anche all'interno delle aree parietali inferiori posteriori e della corteccia premotoria destra.

Per riassumere, questi studi hanno evidenziato nell'uomo l'attivazione di aree che hanno una distribuzione analoga e proprietà simili a quelle descritte nelle scimmie.

Il MNS umano è quindi una rete molto più complessa che coinvolge le aree occipitali, temporali, aree visive parietali e regioni corticali con funzioni prevalentemente motorie.

Il nucleo di questo sistema è la parte rostrale del lobulo parietale inferiore (IPL), l'adiacente giro frontale inferiore (IFG) e la corteccia premotoria ventrale (PMC). Il solco temporale superiore (STS) rappresenta l'area principale dalla quale l'informazione visiva è trasmessa al sistema dei neuroni specchio (vedi figura 9).

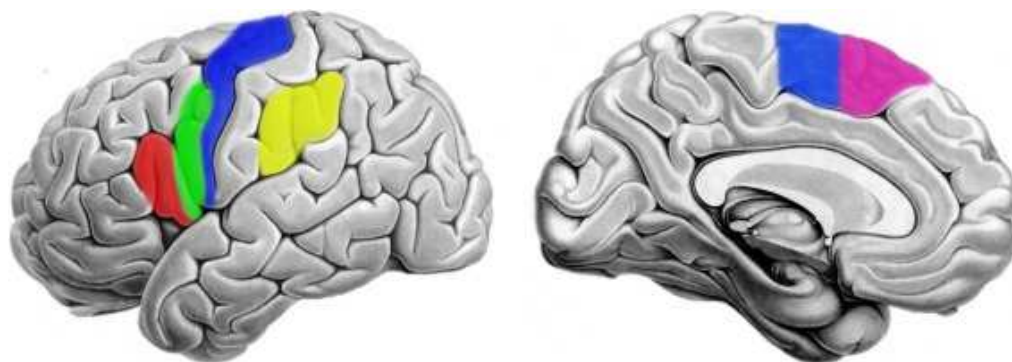


Figura 9. Componenti parietali e frontali del sistema dei neuroni specchio umani (MNS). Il lobulo parietale inferiore, in particolare il giro sopramarginale e il solco intraparietale adiacente (giallo); la corteccia premotoria ventrale (verde); e il giro frontale inferiore posteriore (rosso). Il MNS esteso contiene regioni aggiuntive, tra cui la corteccia motoria primaria (blu) e l'area motoria supplementare (magenta).

L'informazione visiva, infatti, viene trasmessa al sistema dei neuroni a specchio dal STS. Gli stimoli visivi vengono inviati da STS al IPL, per poi passare alla PMC. In maniera contemporanea, dalle aree frontali vengono inviate delle informazioni fino a STS, in modo da permettere l'accoppiamento (match) tra il comando motorio imitativo e la descrizione visiva dell'azione osservate (Iacoboni & Dapretto, 2006; vedi fig. 10).

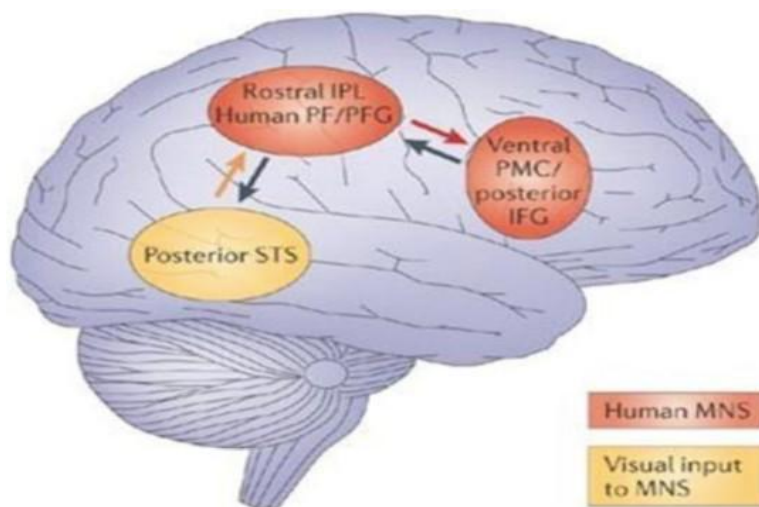


Figura 10. Rappresentazione del Sistema dei Neuroni a Specchio nell'uomo e del suo input visivo.

Un risultato derivante da recenti studi di neuroimmagine fMRI (Brass & Heyes, 2005) è il coinvolgimento di aree durante l'osservazione dell'azione che supera le suddette regioni "core". Questi dati suggeriscono la presenza di un AOS più esteso, simile a quello scoperto nelle scimmie, comprendente delle seguenti regioni: giro frontale inferiore, corteccia

premotoria ventrale e dorsale, corteccia parietale posteriore (corteccia superiore, inferiore e intraparietale) e il solco temporale superiore (vedi Figura 11). Inoltre, recenti registrazioni a singola unità (singolo neurone) in pazienti neurochirurgici rivelano, per la prima volta, l'esistenza di cellule specchio anche nell'ippocampo e nell'area motoria supplementare (SMA; Mukamel et al., 2010).

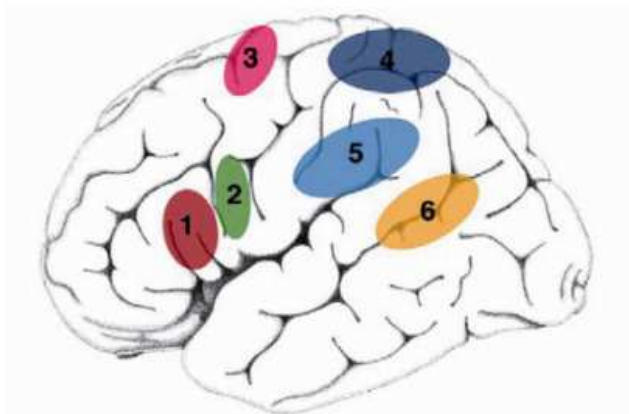


Figura 11. MNS umano “esteso”. (1) la pars triangularis e la pars opercularis del giro frontale inferiore, (2) la corteccia premotoria ventrale, (3) la corteccia premotoria dorsale, (4) il lobulo parietale superiore e la corteccia intraparietale (5) la corteccia parietale inferiore e (6) il STS posteriore. (Brass & Heyes 2005).

Il MNS umano, essendo più complesso ed evoluto nella sua organizzazione rispetto a quello delle scimmie, possiede delle proprietà aggiuntive. Infatti, il MNS negli esseri umani codifica anche i singoli movimenti che formano un'azione (atti motori) fino a che il movimento osservato e la facilitazione corticospinale sono temporalmente correlate. A supportare quanto descritto vi sono anche i dati ottenuti dallo studio di fMRI di Buccino et al. (2001). L'esperimento consisteva nell'osservazione di video-sequenze con differenti azioni eseguite con differenti effettori (la bocca, la mano e il piede), transitive (con interazione tra effettore e oggetto) e intransitive (in assenza dell'oggetto). Sono state presentate le seguenti azioni: mordere una mela, afferrare una tazza, prendere una palla, calciare una palla e spingere un freno, oltre alle condizioni di controllo che prevedevano l'osservazione di un'immagine statica di ciascuna azione. I risultati ottenuti hanno mostrato un'attivazione delle diverse regioni del MNS umano sia durante l'osservazione di azioni intransitive sia di quelle transitive. Le attivazioni erano poi modulate a seconda dell'effettore coinvolto nell'azione osservata. Infatti, sono stati reclutati circuiti fronto-parietali diversi somatotopicamente organizzati, con localizzazione dipendente dall'effettore coinvolto

nell'azione osservata.

Il MNS non solo permette il riconoscimento e la comprensione di un'azione osservata, ma induce l'attivazione di una risposta di tipo imitativo, facilitata dall'osservazione di un'azione analoga. In uno studio fMRI, Iacoboni et al. (1999) hanno proposto due condizioni sperimentali: in una i partecipanti dovevano semplicemente osservare un'azione (un movimento del dito indice), nell'altra dovevano osservarla ed eseguirla. I risultati hanno mostrato una maggiore attivazione cerebrale durante l'imitazione del gesto osservato. La funzione del MNS in tal caso sembrerebbe quella di riconoscere le azioni osservate e di segmentarle in atti motori già presenti nel repertorio motorio dell'osservatore. Questi atti motori vengono poi riassemblati per creare una nuova rappresentazione motoria di una azione il più possibile simile a quella osservata, per cui possiede una sorta di capacità di apprendimento motorio mediato dall'imitazione.

CAPITOLO 2: INFLUENZA DELLA TRANSITIVITA' NEL MNS

2.1 MNS e fattore transitività

Il sistema MNS, come ampiamente descritto, si attiva sia durante l'esecuzione di un'azione sia durante l'osservazione del medesimo atto motorio realizzato da un altro individuo. L'intensità della risposta dei neuroni specchio, tuttavia, è spesso variabile e sembrerebbe essere modulata da molteplici fattori: dall'azione, dall'attore, dall'osservatore, dal rapporto tra attore ed osservatore e dal contesto (David Kemmerer et al., 2021). Tra i fattori relativi alle caratteristiche dell'azione, uno dei più studiati e più importanti è la transitività del movimento. I movimenti transitivi sono azioni dirette verso un oggetto presente nel contesto (come afferrare una tazzina). Quelli intransitivi, invece, sono caratterizzati dall'assenza di un oggetto nel contesto o, se presente, dalla mancata interazione tra questo e l'effettore. Risultano quindi essere azioni mimate o movimenti del tutto casuali.

I primi studi sull'influenza della transitività nel MNS sono stati eseguiti nel mondo dei primati. Da questi si evince che il sistema MNS si attiva e aumenta la propria attività corticale solo in risposta all'osservazione di azioni transitive della mano, e non alla visione di movimenti intransitivi (di Pellegrino et al. 1992; Gallese et al. 1996; Rizzolatti et al. 1996, 2001, 2014; Rizzolatti e Craighero 2004; Rizzolatti e Sinigaglia 2010). Nonostante siano molte le ricerche che confermano questa affermazione, è da segnalare che esperimenti più recenti, Kraskov et al. (2009) e Papadourakis e Raos (2017), hanno ottenuto risultati differenti, in cui l'attivazione del MNS era innescata anche da azioni intransitive, sebbene in forma debole. Quindi, quel che è evidente e certo è che la transitività modula sempre la risposta del MNS. Un'evidenza che è stata riscontrata anche in tutti gli studi sugli esseri umani. Il MNS umano, infatti, è innescato dall'osservazione di movimenti transitivi, ma non solo: la maggior parte delle ricerche mostrano un'attivazione del sistema anche durante l'osservazione di azioni intransitive.

Nella prossima sezione andrò ad esaminare nel dettaglio gli studi e i risultati.

2.2 Fattore transitività nel MNS umano

Il MNS delle scimmie e quello degli esseri umani condividono molte somiglianze funzionali e anatomiche, tra cui la risposta all'osservazione di azioni transitive, ovvero azioni dirette ad oggetti (e.g., afferrare una tazza). Tuttavia, presentano una differenza importante, ovvero il MNS umano si attiva anche durante la visione di azioni intransitive (e.g., muovere un dito

indice su e giù).

Numerosi studi hanno dimostrato come la transitività dell'azione innesca una risposta di intensità maggiore e leggermente diversa rispetto ai movimenti non diretti all'oggetto (Caspers et al., 2010; Enticott et al., 2010; Kemmerer, 2021).

Buccino e collaboratori (2001) mediante uno studio di fMRI hanno analizzato la risposta del MNS durante la visione di azioni transitive e intransitive eseguite con differenti effettori (bocca, mano e piede; figura 13). Gli atti osservati erano i seguenti: mordere una mela e masticare; raggiungere e afferrare una tazza con la mano; calciare una palla con il piede; foto statiche della mano, del piede e della bocca che rappresentavano le condizioni di controllo. Le azioni venivano presentate in due forme differenti: una forma transitiva con presenza dell'oggetto (mela, tazza e palla), e intransitiva in assenza dello stesso (azioni mimate).

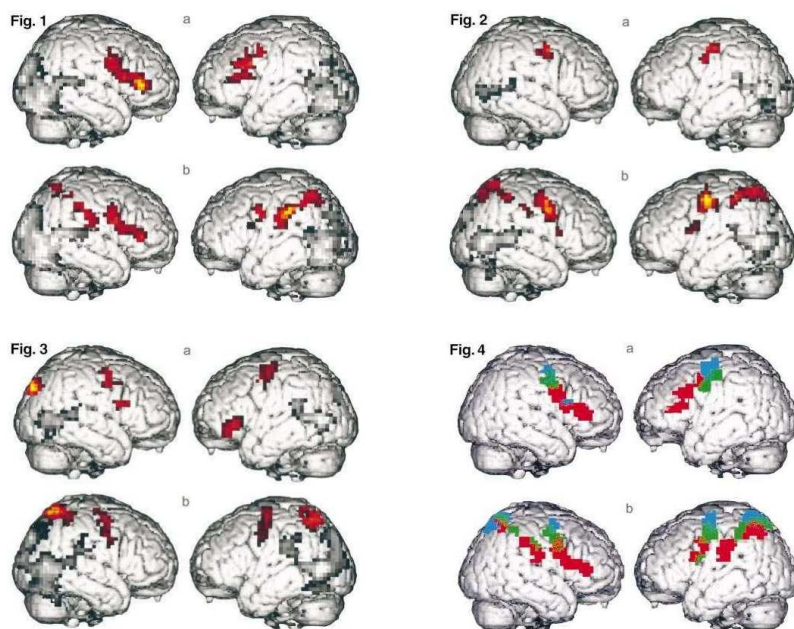


Figura 14: attivazioni corticali nelle diverse condizioni sperimentali. In fig. 1, osservazione delle azioni della bocca; fig. 2 movimenti della mano; fig. 3 atti motori del piede; fig. 3 attivazioni delle aree della corteccia premotoria e parietale durante l'osservazione di azioni. Nelle condizioni (a) sono rappresentate le aree attive durante la visione di azioni transitive; nelle condizioni (b) durante la visione di azioni intransitive.

Coma la figura 14 suggerisce, durante la visione di azioni transitive è stata rilevata un'attivazione del lobo parietale posteriore che non risulta esserci durante le azioni intransitive. Si nota, inoltre, che l'osservazione di azioni eseguite con diversi effettori elicitava risposte diverse in differenti parti della corteccia motoria. Successivamente, Caspers e

collaboratori (2010) hanno esaminato 139 esperimenti con lo scopo di identificare le aree corticali che si attivano in risposta all'osservazione e all'imitazione combinando le meta-analisi con mappe citoarchitettoniche probabilistiche. In merito al fattore transitività, hanno trovato una risposta di intensità maggiore nelle regioni frontali e parietali durante l'osservazione di azioni transitive (vedi figura 13).

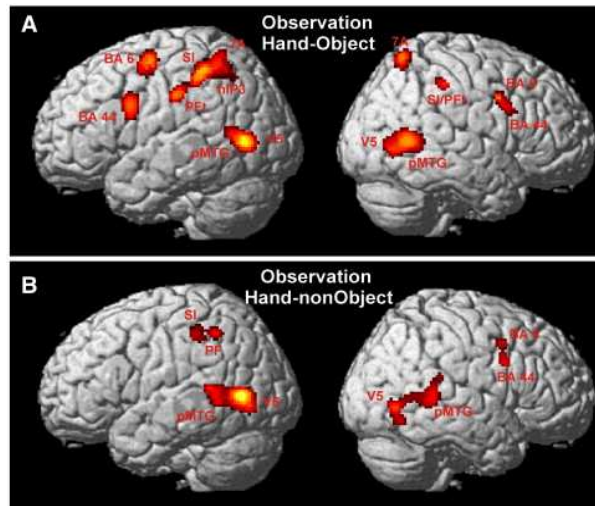


Figura 13. Risultati della meta-analisi per (A) osservazione di azioni transitive e (B) intransitive, entrambe eseguite con le mani. Nel particolare in (A) si nota attivazione delle seguenti aree: BA 44, PMC laterale (BA 6), area IPL PFT, area SPL 7A, pMTG, V5, SI e IPS anteriore (area hIP3); in B attivazioni per lo più delle aree temporo-occipitali.

Un'ulteriore prova deriva dallo studio di Enticott et al. (2010), i cui risultati non mostrano alcuna attivazione del MNS all'osservazione di azioni intransitive. L'esperimento di Enticott et al., (2010) consiste nell'osservazione di azioni transitive e intransitive delle mani rispetto alla presentazione di una mano statica e una mano statica con una tazza (vedi figura 15).

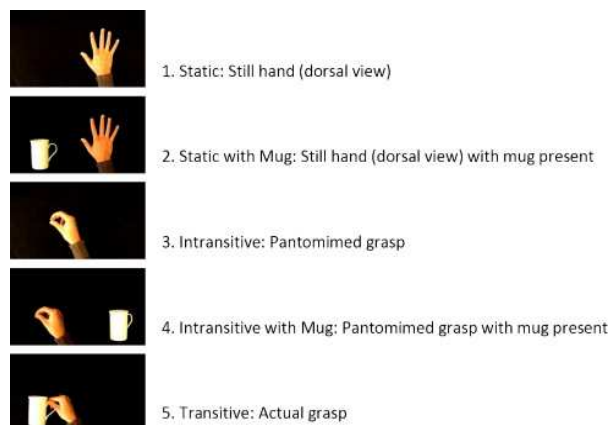


Figura 15: condizioni sperimentali dell'esperimento di Enticott et al. (2010). L'esperimento prevedeva

l'osservazione dei seguenti task: (1) foto di una mano statica; (2) foto di una mano statica con una tazza vicino; (3) movimento intransitivo che mima un gesto di afferramento; (4) movimento intransitivo identico a quello della condizione 3, con presenza di una tazza nell'ambiente ma non collegata al gesto; (5) azione transitiva di afferramento della tazza.

I risultati hanno mostrato un aumento significativo dell'eccitabilità corticospinale MNS solo durante l'osservazione del comportamento transitivo. Questi risultati sono coerenti con l'idea che i neuroni specchio legati alla mano umana siano sensibili al comportamento diretto all'oggetto e all'obiettivo, piuttosto che al movimento biologico di per sé. Successivamente, Balconi e collaboratori (2015) hanno esaminato la risposta dei substrati corticali in risposta all'osservazione ed esecuzione di movimenti transitivi e intransitivi mediante l'utilizzo della spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS). Questa tecnica si basa sulla misurazione dell'attività emodinamica, ovvero della concentrazione ossigenata di emoglobina, la quale aumenta con l'aumento dell'attività cerebrale. Pertanto un incremento dell'attività emodinamica corrisponde ad un aumento dell'attivazione delle aree cerebrali. Nell'esperimento, veniva richiesto ai soggetti di osservare videoclip di gesti transitivi e intransitivi e in un secondo momento di eseguire il gesto precedentemente osservato (vedi figura 12).

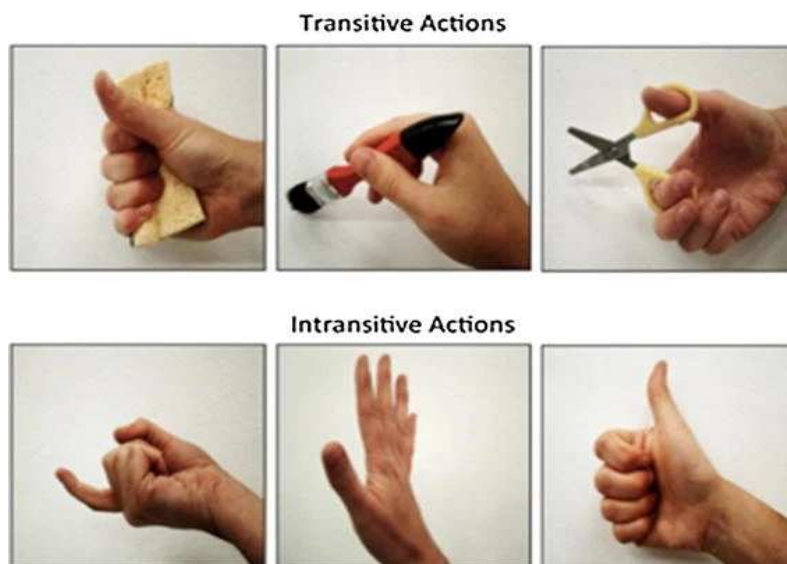


Figura 12. Video osservati nell'esperimento di Balconi et al. (2015). Rappresentazione grafica dei gesti transitivi e intransitivi. Le azioni sono state selezionate secondo criteri riguardanti la familiarità, la frequenza, la complessità e, per i gesti transitivi, la presenza dell'oggetto, delle funzioni e della praticità dell'oggetto coinvolto.

I risultati hanno mostrato che l'esecuzione dei gesti è correlata a una maggiore attività cerebrale rispetto all'osservazione e che l'osservazione di atti transitivi ha attivato una regione extra, le aree posteriori parietali, probabilmente dovuta alla presenza specifica di un oggetto.

Allo stesso tempo, numerosi studi hanno dimostrato che l'osservazione di azioni intransitive evoca risposte MNS in regioni parietali e frontali che si sovrappongono in parte a quelle che rispondono alle azioni transitive (Iacoboni et al., 1999; Plata Bello et al., 2013; Sakreida et al., 2005; Calvo-Merino et al., 2005). Un risultato sorprendente è quello trovato da Hetu e collaboratori (2011). Lo scopo dell'esperimento era quello di indagare come i fattori transitività e significatività dei movimenti osservati possano modulare l'attività cerebrale durante l'osservazione dell'azione. I partecipanti dovevano guardare un videoclip e successivamente imitare quanto visto o immaginarlo in base alla richiesta dello sperimentatore. Nei video sono stati descritti tre tipi di movimenti: (i) movimenti quotidiani eseguiti con un oggetto (ad esempio, premere un pulsante su una calcolatrice tascabile con l'indice, afferrare una tazza per il manico); (ii) azioni mimate degli stessi movimenti (movimento intransitivo, senza l'oggetto); (iii) movimenti intransitivi senza senso (vedi figura 16).

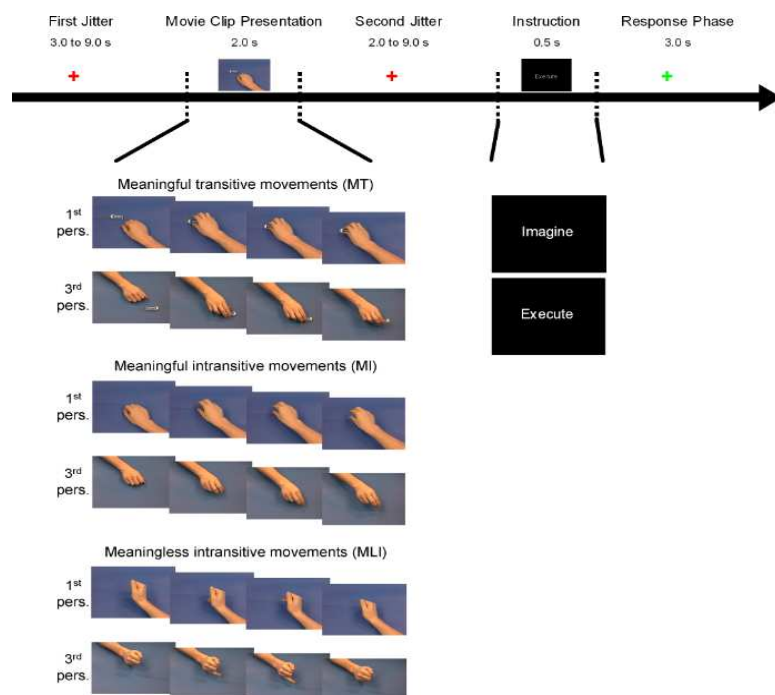


Figura 16. Procedura dell'esperimento di Hetu et al. (2011). Condizioni sperimentali: (1) movimenti

quotidiani eseguiti con un oggetto; (2) azioni mimate degli stessi movimenti; (3) movimenti intransitivi senza senso.

I risultati hanno mostrato un'attivazione corticale maggiore in azioni intransitive e prive di significato. Il fattore significatività sembra essere preponderante rispetto al fattore transitività, in quanto le differenze di eccitabilità corticospinale tra la condizione (i) e la (ii) sono minime a favore delle azioni intransitive ma non significative a livello statistico. Una possibile spiegazione di tali risultati è legata alla richiesta successiva di imitazione o immaginazione dell'azione osservata. L'osservazione sembrerebbe aver richiesto una maggiore attenzione verso i video per poi poterli replicare, innescando una maggiore attività del MNS. Questa interpretazione potrebbe spiegare anche l'influenza della significatività: i movimenti senza senso non appartenendo al repertorio motorio apparirebbero come una novità richiedendo, così, un'attenzione ancor maggiore da parte dell'osservatore che poi deve replicarli o immaginarli. Successivamente, Plata Bello e collaboratori (2013) hanno testato mediante fMRI l'attività cerebrale durante l'osservazione di movimenti semplici e intransitivi delle dita con diversi gradi di familiarità. L'esperimento consisteva nell'osservazione di quattro video differenti in cui la presa veniva eseguita con il pollice e, ad una ad una, le altre dita (indice, medio, anulare e mignolo). È emerso un aumento dell'attività nel lobulo parietale inferiore e nelle aree premotorie in tutti i movimenti intransitivi presentati, a sostegno della risposta del MNS a tali item. Inoltre, si è visto che l'intensità tende a diminuire a mano a mano che il dito effettore si allontana dal pollice a testimoniare l'influenza della familiarità del gesto nella risposta del MNS. Per concludere, la maggior parte degli studi afferma che il MNS umano, a differenza di quello delle scimmie, si attiva durante l'osservazione di azioni transitive e intransitive. Alcune ricerche recenti hanno ottenuto risultati contrastanti e hanno cominciato a togliere qualche certezza riguardo le funzionalità del sistema. Sono, per cui, necessarie ulteriori ricerche per fornire alla letteratura maggiore chiarezza riguardo il sistema dei neuroni specchio.

L'obiettivo del presente studio è quello di indagare se e come l'attivazione corticospinale del muscolo dell'osservatore implicato nell'azione osservata venga modulata in base all'osservazione di un comportamento transitivo e intransitivo.

CAPITOLO 3: L'ESPERIMENTO

La letteratura esaminata nelle sezioni precedenti fornisce le basi teoriche per lo sviluppo dello studio. In essa, sono emerse, infatti, numerose prove di attivazione del MNS sia per movimenti transitivi sia per quelli intransitivi, ma alcuni studi più recenti hanno trovato esiti contrastanti. L'esperimento si è proposto, così, di indagare, tramite l'utilizzo della tecnica di Stimolazione Magnetica Transcranica a singolo impulso (spTMS) associata alla registrazione dei potenziali evocati motori (MEP), la risposta del MNS e la sua modulazione durante l'osservazione di movimenti transitivi (un'azione di presa per afferrare), di movimenti intransitivi (un mano che ruota intorno al suo asse) e la foto statica di una mano (condizione di controllo suggerita dallo studio di Enticott et al., 2010).

3.1 Partecipanti

Il campione sperimentale era composto da 32 adulti sani (M:16; F:16) di età compresa fra i 19 e i 29 anni (età media: 24.37 ± 2.78 anni). I partecipanti erano tutti destrimani, secondo la valutazione effettuata tramite i criteri del Edinburgh Handedness Inventory (EHI; Oldfield, 1971), e con acuità visiva normale o corretta al normale. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Padova e realizzato in conformità con la Dichiarazione di Helsinki (numero di protocollo: 4733). Ai partecipanti era stato chiesto di compilare un questionario di idoneità alla TMS (TMS; Wassermann, 1998; Rossi et al., 2009) al fine di poter escludere eventuali soggetti che potessero presentare caratteristiche non compatibili con la stimolazione. È stato poi fatto firmare il consenso informato prima della sessione sperimentale. In nessun caso, durante l'esperimento, sono stati segnalati problemi o altri effetti avversi.

3.2 Stimoli sperimentali

Gli stimoli sperimentali erano sette videoclip in scala di grigi in cui venivano eseguiti tre diversi gesti: gesto statico (S): un'immagine statica di una mano (Fig. 1A), gesto intransitivo (I): una mano che ruota attorno al suo asse centrale (Fig. 1B), gesto transitivo (T): un movimento di presa per afferrare eseguito verso un palo rosso (Fig. 1C) (vedi figura 16).

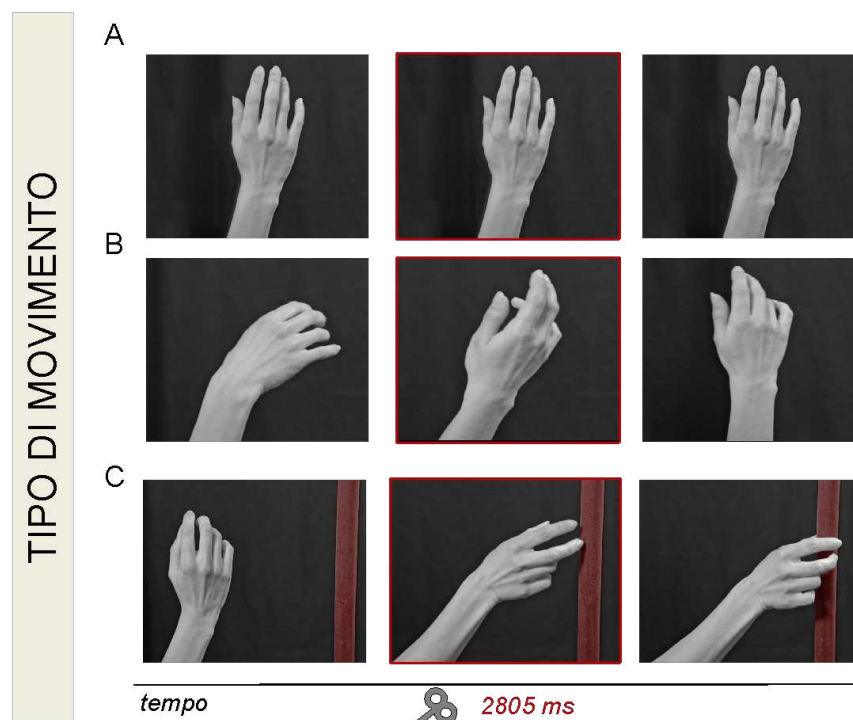


Figure 16. Illustrazione grafica dei videoclip utilizzati nel presente studio. (A) un'immagine statica di una mano; (B) una mano che ruota sul proprio asse; (C) un movimento di presa per afferrare un palo di legno.

L'ordine in cui sono stati presentati i video è stato randomizzato per ciascun partecipante. Ogni video durava 4.5 secondi e consisteva in 33 fotogrammi al secondo. L'intervallo di riposo tra i video era di 10 secondi. I primi 8 secondi della pausa erano caratterizzati da un messaggio che esortava i partecipanti a tenere le mani il più ferme e rilassate possibile. Negli ultimi 2 secondi, invece, al centro dello schermo del computer compariva una croce di fissazione bianca su sfondo nero.

3.3 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) associata alla registrazione dei potenziali evocati motori (MEPs)

La TMS a singolo impulso è stata utilizzata per stimolare la regione della mano della corteccia motoria primaria sinistra (M1), attraverso un coil a forma di otto da 70 mm collegata a uno stimolatore Magstim Bistim2 (Magstim Co., Whitland, UK) (vedi figura 17).



Figura 17. L'immagine a sinistra rappresenta il coil 'a otto' utilizzato per la TMS; l'immagine di destra mostra il generatore Magstim BiStim che genera l'impulso a cui è collegata la bobina (La Società Magstim, UK).

Il coil è stato tenuto tangenzialmente sul cranio con un angolo di circa 45° rispetto alla linea mediana (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992) per indurre una corrente postero-anteriore (PA) attraverso il solco centrale. Prima di procedere alla stimolazione dell'area cerebrale era stata individuata la posizione ottimale di stimolazione del cranio (OSP-optimal scalp position), ovvero la posizione in cui vengono registrati i MEPs con ampiezza massima per mezzo di stimolazioni con intensità minima. Anzitutto, è stato individuato il centro del cranio (Vertex) incrociando il punto mediano tra il nasion (il punto craniometrico mediano situato nella depressione tra fronte e naso) e l'inion (la sommità della protuberanza occipitale esterna dell'osso occipitale) e il punto mediano tra le due fossette preauricolari (depressioni ossee immediatamente davanti al trago). L'OSP è stata identificata tramite erogazione a singoli impulsi di TMS a intensità fissa mentre si spostava il coil di 0,5 cm attorno all'area target. L'area target dell'OSP, corrispondente alla corteccia motoria primaria M1, era collocata a circa 3 cm a sinistra e 1 cm in avanti rispetto al Vertex. L'OSP veniva segnato su una cuffia stretta indossata dal partecipante. I MEPs del primo muscolo interosseo dorsale (FDI, First Dorsal Interosseous) della mano destra sono stati acquisiti durante l'osservazione di una croce di fissazione bianca su sfondo nero presentata al centro di un monitor frontale. La soglia motoria a riposo (rMT) è stata determinata applicando dieci impulsi consecutivi alla minima intensità di stimolazione richiesta per produrre, nel muscolo FDI controlaterale rilassato, MEPs superiori a $50 \mu\text{V}$ nel 50% delle prove (Rossini et al. 1994). Il range di rMT variava dal 28 al 62% (media 42%; SD= 5.96) del massimo output dello stimolatore. L'intensità di stimolazione è stata, quindi, fissata al 120% dell'rMT per registrare un segnale MEP chiaro e stabile durante l'esperimento (con un range dal 34 al 74%; media 51%; SD = 7,11). Durante le sessioni sperimentali la posizione del coil è stata fissata per mezzo di un treppiede ed è stata continuamente controllata dagli sperimentatori. I MEPs del FDI della

mano destra del partecipante sono stati registrati simultaneamente da due paia di elettrodi Ag/AgCl (1 cm di diametro) posizionati in un montaggio ventre-tendine. Prima di applicare gli elettrodi è stata pulita la pelle tramite un'azione di sfregamento con un gel dermoabrasivo in modo tale da ridurre al minimo la naturale tendenza isolante della pelle e per garantire una migliore aderenza dell'elettrodo. Gli elettrodi sono stati così posizionati e fissati con dello scotch medico sulle posizioni target, con una piccola quantità di pasta elettroconduttrice solubile in acqua. L'elettrodo attivo è stato posizionato sopra il ventre del muscolo, la cui posizione è stata determinata dalla palpazione durante la massima contrazione volontaria, e l'elettrodo di riferimento sopra la giuntura interfalangea prossimale. L'elettrodo di terra è stato, invece, posizionato sul polso destro del partecipante. Il tutto, elettrodi e fili, non risultavano essere di intralcio o di limitazione per i movimenti del partecipante. L'impedenza cutanea, valutata a riposo prima dell'inizio della sessione sperimentale, è stata considerata di buona qualità quando inferiore al livello di soglia (5 kOhm). Gli elettrodi sono stati collegati ad una scatola isolata di ingresso ExG portatile collegata ad un amplificatore EMG tramite un cavo in doppia fibra ottica, per la trasmissione del segnale (Professional BrainAmp ExG MR, Monaco, Germania). Il segnale miografico grezzo è stato filtrato con un filtro passa-alto di 30Hz e uno passa-basso di 1000 Hz, è stato amplificato prima di essere digitalizzato (frequenza di campionamento di 5 kHz) sono stati amplificati prima di essere digitalizzati (5 KHz Frequenza di campionamento) e infine memorizzato su un computer per l'analisi off-line. I segnali EMG sono stati registrati con il software Brain Vision Recorder (Brain Products GmbH, Monaco, Germania).

3.4 Procedura

I partecipanti sono stati testati individualmente in un'unica sessione sperimentale della durata di 1h e 30 minuti. I partecipanti sono stati fatti sedere su una comoda poltrona davanti a uno schermo di computer da 19" (risoluzione di 1920 x 1080 pixels, frequenza di aggiornamento di 60 Hz, luminosità di sfondo di 0.5 cd / m²) a una distanza di 80 cm, con il braccio destro appoggiato su un cuscino e la testa su un poggiatesta fisso. Prima di iniziare l'esperimento, i partecipanti sono stati invitati a rimanere fermi e calmi per l'intera sessione sperimentale. I potenziali evocati motori (MEPs) indotti da TMS sono stati acquisiti dal primo interosseo dorsale destro (FDI) della mano destra dei partecipanti. Il singolo impulso TMS veniva rilasciato a 2805 ms (T1) dalla presentazione di ogni video. T1 corrisponde al momento di

erogazione dell'impulso elettromagnetico, nello specifico quando l'attore del video raggiunge la massima apertura della presa della mano prima di entrare a contatto con il palo rosso (Fig. 1C). Per ciascun partecipante sono stati registrati un totale di 45 MEPs (ovvero, 1 muscolo \times 3 condizioni \times 15 ripetizioni). Per ogni partecipante era prevista una stimolazione in assenza di video prima e dopo di questi ultimi (periodi baseline), caratterizzata da un'osservazione passiva di una croce di fissazione bianca su sfondo nero presentata sullo schermo del computer. Venivano acquisiti 15 MEPs per ogni periodo baseline, prima e dopo l'esperimento, e 15 MEPs durante l'osservazione dei video. Le ampiezze medie dei MEPs registrati durante i due periodi baseline (ovvero 30 MEPs in totale) sono state utilizzate per impostare la linea base individuale di ciascun partecipante per le procedure di normalizzazione dei dati. Tra le prove è stato adottato un intervallo inter-impulso della durata di 5,25 s. Durante questo intervallo ai partecipanti è stato ricordato di rimanere completamente rilassati per 5 secondi ed è stata presentata una croce di fissazione per i restanti 0,25 secondi. La presentazione di una croce di fissazione prima di ogni prova ha assicurato che i partecipanti iniziassero sempre la prova osservando i video da una posizione neutra. L'ordine dei videoclip è stato randomizzato tra i partecipanti. Al termine della fase sperimentale è seguita una breve intervista a risposta aperta per indagare le percezioni dei partecipanti riguardo ai video osservati.

3.5 Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati offline utilizzando il software Brain Vision Analyzer (Brain Products GmbH, Monaco, Germania) per i dati EMG e il pacchetto software R (pacchetto R versione 4.2.2; R Core Team, 2013) per l'analisi statistica. L'ampiezza picco-picco (mV) di ogni MEP per il muscolo FDI è stata usata come misura dell'eccitabilità corticospinale dei partecipanti. L'ampiezza del MEP che deviava più di tre deviazioni standard (SD) dalla media per ogni condizione sperimentale, e le prove in cui è stata registrata preattivazione muscolare, sono state escluse dall'analisi dei dati e considerati *outliers* (<5%). È stato utilizzato un *t*-test per campioni accoppiati (a due code) per confrontare l'ampiezza dei MEPs registrati durante i due periodi baseline, effettuati all'inizio e alla fine della sessione sperimentale. Questo confronto è utile per accertare che le modulazioni nelle ampiezze dei MEPs sono dovute alla manipolazione sperimentale e non ad altre influenze. I rapporti sono stati calcolati utilizzando la media dell'ampiezza MEP individuale del partecipante registrata

durante i due periodi baseline (rapporto MEP = MEP acquisito/MEP baseline). Per ciascun partecipante e per ciascuna delle sette condizioni sperimentali, l'ampiezza media assoluta del MEP è stata sottoposta a un processo di normalizzazione correlando i valori del MEP alla corrispondente baseline fisiologica, separatamente per ciascun muscolo. Le ampiezze dei MEP sono state analizzate mediante il software R (versione 2022.07.2). È stata condotta un'analisi della varianza a misure ripetute (rmANOVA) sulle ampiezze dei MEPs del muscolo FDI con il tipo di movimento eseguito (gesto statico, intransitivo o transitivo) come fattori entro i soggetti. Il valore eta al quadrato (η^2) è stato calcolato come stima della dimensione dell'effetto. In presenza di significative interazioni è stata adottata la formula per confronti multipli di Bonferroni. La soglia di significatività è stata fissata a $p < .05$ per tutte le analisi statistiche.

3.6 Risultati

Le ampiezze medie dei MEP grezzi registrate all'inizio e alla fine della sessione sperimentale non differivano significativamente per il muscolo FDI (856.60 vs 697.65 μV ; $t_{62} = .920$, $p = .360$). Pertanto, si può affermare che la TMS di per sé non ha indotto alcun cambiamento non specifico nella CE, cosa che avrebbe potuto influenzare i risultati. È stata confrontata l'ampiezza MEP del muscolo FDI del partecipante durante l'osservazione di diversi tipi di gesti eseguiti da un modello umano (Fig. 1A, B, C). I risultati hanno mostrato un effetto statisticamente significativo in base al tipo di azione (gesto statico, intransitivo o transitivo; $F_{2,62} = 5.958$; $p = .004$; $\eta^2 = .06$; Fig. 18). Tramite confronti post-hoc è emerso che l'ampiezza MEP del muscolo FDI era più alta quando i partecipanti osservavano un movimento intransitivo ($p = .002$) piuttosto che un gesto transitivo ($p = .747$) o una mano ferma ($p = .133$).

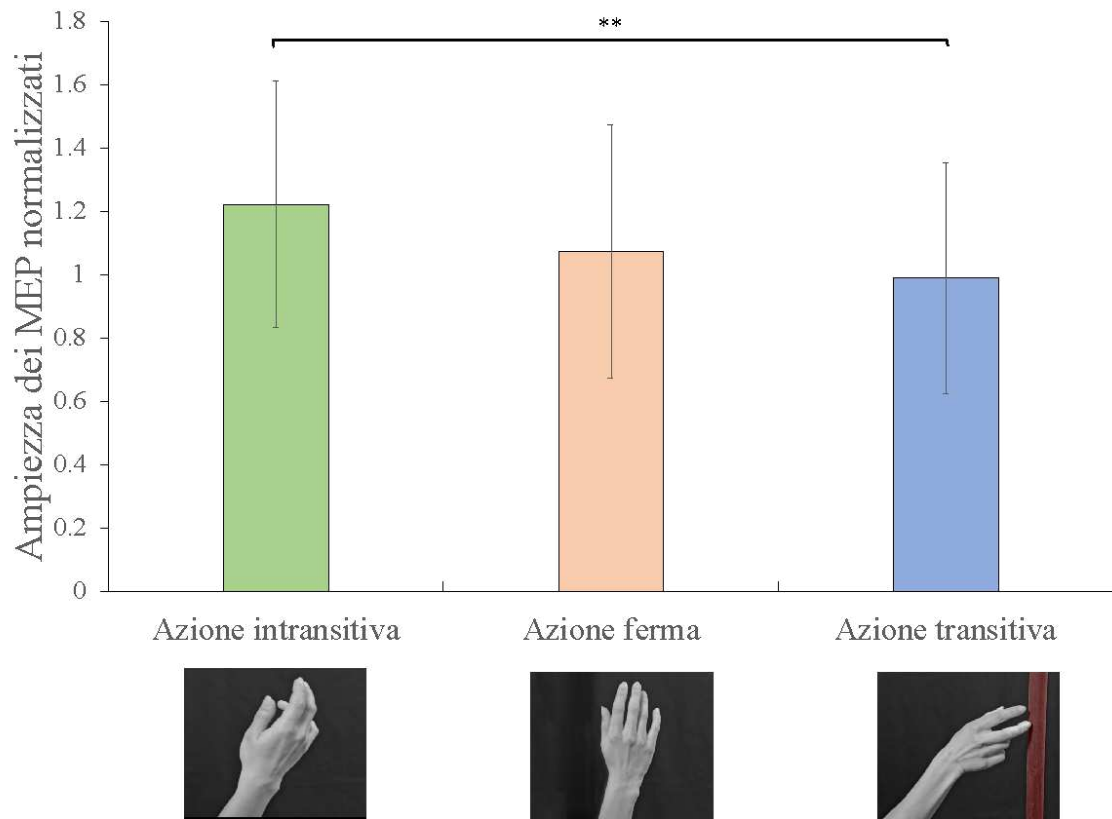


Figura 18. Rappresentazione grafica delle medie di ampiezza dei MEP elicitati per ogni condizione per il muscolo FDI. Il grafico mostra come i MEP di FDI della condizione intransitiva siano statisticamente maggiori di quelli delle altre condizioni

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Per gli esseri umani, comprendere il significato delle azioni degli altri è un'abilità fondamentale per vivere in società. Le ricerche scientifiche hanno dimostrato che alla base di questo meccanismo, il sistema dei neuroni specchio ricopre un ruolo rilevante.

Lo scopo dello studio era quello di esaminare la risposta del MNS e la sua modulazione durante l'osservazione di movimenti transitivi e intransitivi con il fine di fornire alla letteratura un'ulteriore testimonianza della loro attivazione. I risultati ottenuti hanno confermato che l'osservazione delle azioni altrui innesca il MNS in quanto è stata registrata un'attivazione dei substrati neurali in tutte e tre le condizioni.

Inoltre, sono emersi risultati interessanti all'interno del dibattito scientifico sull'influenza del fattore transitività (Buccino et al., 2001; Balconi et al., 2015; Borroni e Baldissera, 2008; Caspers et al., 2010; Hetu et al., 2011). In particolare, alcune ricerche (Buccino et al., 2001; Balconi et al., 2015; Caspers et al., 2010) avevano dimostrato che l'osservazione di azioni transitive elicita una risposta maggiore dei neuroni specchio rispetto ad azioni intransitive, suggerendo che la capacità di comprensione sia basata sull'obiettivo delle azioni piuttosto che sulle caratteristiche fisiche percepite. Il presente studio, invece, ha registrato MEPs con ampiezze maggiori durante l'osservazione del movimento rotatorio intransitivo della mano. Risultati simili sono stati ottenuti anche dallo studio di Hetu e collaboratori (Hetu et al., 2011) in cui azioni intransitive e senza significato elicitarono una risposta corticale maggiore rispetto a quelle transitive. Gli autori avevano attribuito quanto emerso alla struttura dell'esperimento: i movimenti intransitivi probabilmente richiedevano un'attenzione maggiore rispetto ai transitivi in quanto non erano familiari all'osservatore.

Un ulteriore sostegno viene dallo studio di Borroni e Baldissera (2008). Essi hanno trovato una risposta del MNS analoga durante l'osservazione di task transitivi e intransitivi (i.e., un semplice movimento di flessione-estensione del polso). Questi dati sembrano suggerire che i neuroni specchio codificano sia l'intenzione delle azioni che il movimento da un punto di vista fisico.

Lo studio sembra, quindi, suggerire che il MNS si attiva durante l'osservazione di azioni sia transitive sia intransitive, e in misura significativamente superiore durante quelle intransitive. Si auspica che studi futuri indaghino più approfonditamente il ruolo della familiarità delle azioni osservate nell'attivazione del MNS. I movimenti inusuali, infatti,

potrebbero richiedere una maggiore attivazione di tale sistema per riconoscere e apprendere il nuovo pattern motorio.

CAPITOLO 5: APPLICAZIONI CLINICHE: ACTION OBSERVATION THERAPY (AOT)

Una volta studiato e analizzato il ruolo del MNS, i successivi studi hanno indagato in merito allo sviluppo di nuovi approcci in ambito neuroriabilitativo per sfruttare l'attivazione dei neuroni specchio anche in assenza di movimento.

Uno di questi è la *Action Observation Therapy*, una terapia neuroriabilitativa, della durata minima di quattro settimane, basata sulla funzionalità del MNS che facilita il recupero motorio e funzionale. Il trattamento consiste in due fasi: la fase di osservazione dell'AOT è caratterizzata dall'osservazione di azioni di vita quotidiana, ovvero azioni familiari e appartenenti al bagaglio motorio di qualsiasi essere umano (e.g., bere il caffè, leggere il giornale, pulire la tavola), presentata attraverso un videoclip sullo schermo di un computer e la fase di esecuzione dell'AOT prevede la realizzazione dell'atto motorio osservato per imitazione in quanto essa innesca una risposta maggiore dei neuroni specchio (Iacoboni et al., 1999).

Durante la fase di osservazione, l'azione presentata viene divisa in tre o quattro atti motori. Ad esempio, l'azione di bere un caffè può essere scomposta nei seguenti atti motori: versare il caffè nella tazza; aggiungere lo zucchero; girare il cucchiaino e infine portare la tazzina alla bocca. Ogni atto motorio è in genere visto per tre minuti cosicché l'intera durata del videoclip sia di dodici minuti. Nel video, ogni atto motorio è eseguito sia da un attore che da un'attrice ed è visto da diverse prospettive (vista frontale o laterale, in primo piano e sullo sfondo). Gli oggetti visti nel videoclip sono identici a quelli utilizzati nella pratica per rendere l'esecuzione il più vicino possibile alle situazioni della vita quotidiana. Successivamente, nella fase di esecuzione, ai pazienti viene chiesto di imitare ciò che hanno osservato per due minuti al meglio delle loro possibilità. Diversi studi, in seguito esaminati nel dettaglio, hanno confermato che questo procedimento aumenta in maniera importante l'eccitabilità corticale delle regioni appartenenti al MNS, favorendo il processo riabilitativo da un punto di vista motorio e funzionale. Infatti, l'AOT può essere facilmente adattata alle esigenze specifiche dei pazienti, tanto da poter essere personalizzabile per le azioni le cui prestazioni sono maggiormente compromesse. Inoltre, l'AOT possiede la potenzialità di allenare azioni relative a tutti gli effettori biologici (bocca, arti superiori, arti inferiori e tronco). Infine, essendo semplice da attuare e realizzare, l'intera procedura potrebbe essere eseguita a casa del paziente e ripetuta nel tempo anche in forma semi autonoma. Ad oggi, questo approccio

è stato applicato con successo nella riabilitazione di pazienti con ictus cronico, con la malattia di Parkinson, in bambini con paralisi cerebrale e in pazienti ortopedici post-operazione chirurgica.

AOT in pazienti post ictus

L'ictus ischemico cerebrale, noto anche come infarto cerebrale, rappresenta circa il 60-80% dell'ictus ed è un'importante causa di emiplegia degli arti superiori. Esso provoca, infatti, una grave disabilità nelle funzioni della mano, in particolare la perdita di presa, dovuta alle complesse modalità di discinesia degli arti superiori.

Il recupero motorio solitamente è per lo più insufficiente o mediocre, tanto che solo il 5-20% dei pazienti che presentano un disfunzionamento degli arti superiori all'esordio riescono ad avere un miglioramento della condizione. Il problema non risiede solamente nella disfunzione stessa, ma altri fattori come il dolore nel movimento, la rigidità articolare e la sensazione di disagio contribuiscono a ostacolare il recupero funzionale riducendo ulteriormente l'utilizzo degli arti. Numerosi sono gli studi che hanno indagato l'efficacia dell'AOT in questi pazienti (Ertelt et al., 2007; Franceschini et al., 2010; Sale et al., 2014). Jianming Fu e collaboratori (2017) hanno condotto uno studio di TMS in pazienti che hanno avuto un infarto cerebrale. La registrazione dei MEPs indotta dalla TMS rappresenta un metodo per valutare il cambiamento della plasticità del sistema nervoso centrale. Un MEP anormale dipende principalmente dalla funzione di conduzione del tratto corticospinale. Riguardo ai MEP solitamente si prendono in esame: la latenza MEP che riflette la trasmissione dalla corteccia al muscolo e l'integrità della via conduttiva; e il CMCT (il tempo di conduzione del motore centrale) che rispecchia il tempo impiegato dagli impulsi neurali per viaggiare dal sistema nervoso centrale verso i muscoli bersaglio. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: quello sperimentale a cui è stato applicato il trattamento AOT di 8 settimane; quello di controllo invece è stato sottoposto a video di modelli geometrici e simboli numerici in aggiunta alla terapia convenzionale. I risultati hanno mostrato un miglioramento della latenza MEP e una riduzione significativa del CMCT. Per cui l'AOT sembra migliorare l'eccitabilità del nervo motorio e quindi facilitare il recupero motorio degli arti superiori.

Lo studio di Park e collaboratori (2017) valuta invece l'effetto dell'AOT sul miglioramento della deambulazione in pazienti colpiti da ictus. I soggetti del gruppo sperimentale hanno

guardato videoclip che mostravano attori durante la fase di camminata in un contesto ambientale sempre più complesso; mentre i soggetti del gruppo di controllo hanno guardato videoclip con immagini di paesaggi. La funzione di deambulazione è stata valutata prima e dopo l'intervento di quattro settimane utilizzando un test di camminata di 10 metri, una scala di fiducia dell'equilibrio specifica per le attività e misure spazio-temporali dell'andatura. I risultati hanno mostrato miglioramenti significativi nel gruppo sperimentale sia nei valori del test del cammino, sia nell'equilibrio sia nei parametri spazio-temporali come la lunghezza del passo e la velocità di camminata. Per concludere, gli studi hanno constatato che l'AOT è una delle migliori terapie neuroriabilitative per il recupero motorio e funzionale degli arti superiori, e non solo, in pazienti con ictus.

AOT in pazienti con morbo di Parkinson e ortopedici

Una volta dimostrato l'effetto positivo dell'AOT in pazienti colpiti da ictus, sono state svolte numerose ricerche sulla possibile efficacia del trattamento in pazienti con disfunzioni motorie in altre patologie. Il morbo di parkinson è una malattia neurodegenerativa che provoca la morte progressiva dei neuroni deputati alla produzione della dopamina nel cervello, la cui carenza causa vari disturbi della motricità. I tre elementi caratteristici sono: la bradicinesia, ovvero un rallentamento nei movimenti; la rigidità muscolare e il tremore a riposo. Il trattamento AOT è stato studiato come integrazione alla parte farmacologica della patologia. Buccino e collaboratori (2011) hanno indagato in merito all'efficacia dell'AOT in pazienti con Parkinson. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: il gruppo sperimentale ha osservato video raffiguranti azioni della vita quotidiana, comprese azioni posturali e movimenti come la deambulazione; il gruppo di controllo ha osservato videoclip prive di compiti motori specifici. I risultati hanno mostrato che il gruppo sperimentale è migliorato significativamente rispetto al secondo gruppo su due scale funzionali, la scala unificata di valutazione della malattia di Parkinson e la misura di indipendenza funzionale (FIM). Sembra così che la scelta di questa terapia abbia effetti positivi anche in questa popolazione. Successivamente l'AOT è stato testato anche in bambini con paralisi cerebrale (Buccino et al.,2012). Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni sono stati divisi in due gruppi: uno di questi ha osservato azioni di vita quotidiana adeguate alla loro età; mentre un altro ha osservato dei film documentari privi di contenuti motori specifici. I risultati, analizzati tramite la scala di valutazione delle funzioni motorie degli arti superiori Melbourne, hanno

mostrato un miglioramento significativo delle funzioni motorie nel gruppo sperimentale rispetto ai controlli, testimoniando così l'efficacia dell'AOT anche in questa patologia. Infine, uno studio di Bellelli et al. (2010) ha dimostrato come l'AOT possa essere applicato con effetti positivi anche in pazienti ortopedici, dopo un intervento chirurgico per frattura di anca o di ginocchio. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: il gruppo sperimentale ha osservato videoclip che mostravano azioni di vita quotidiana relative ad arti inferiori; il gruppo di controllo ha osservato invece video senza contenuto motorio. I partecipanti sono stati valutati su scale funzionali (scala FIM e Tinetti) pre e post trattamento da parte di un medico. Al basale, i gruppi non presentavano differenze sulle misure cliniche o funzionali. Dopo il trattamento, invece, i pazienti del gruppo sperimentale hanno ottenuto punteggi migliori rispetto ai controlli. I risultati sembrano suggerire che l'AOT è efficace anche nella riabilitazione dei pazienti ortopedici post-chirurgici.

BIBLIOGRAFIA

- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends in cognitive sciences*, 4(7), 267-278.
- Balconi, M., Grippa, E., & Vanutelli, M.E. (2015). What hemodynamic (fNIRS), electrophysiological (EEG) and autonomic integrated measures can tell us about emotional processing. *Brain and Cognition*, 95.
- Bellelli, G., Buccino, G., Bernardini, B., Padovani, A., & Trabucchi, M. (2010). Action observation treatment improves recovery of postsurgical orthopedic patients: evidence for a top-down effect? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 91, 1489–1494.
- Brass, M., & Heyes, C. (2005). Imitation: Is cognitive neuroscience solving the correspondence problem? *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 489-495.
- Brasil-Neto, JP., Cohen, LG., Panizza, M., Nilsson, J., Roth BJ., & Hallett, M. (1992). Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 9(1), 132-136.
- Borroni, P., & Baldissera, F. (2008). Activation of motor pathways during observation and execution of hand movements. *Social Neuroscience*, pages 276-288.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G.R., Fadiga, L., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *European journal of neuroscience*, 13(2), 400-404.
- Buccino, G., Lui, F., Canessa, N., Patteri, I., Lagravinese, G., & Benuzzi, F., (2004). Neural circuits involved in the recognition of actions performed by nonconspecifics: An fMRI study. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(1), 114-126.
- Buccino, G., Kaplan, J.T., & Iacoboni, M. (2006). Getting a grip on other minds: Mirror neurons, intention understanding, and cognitive empathy. *Social Neuroscience*, pages 175-183.
- Buccino, G., Gatti, R., Giusti, MC., Negrotti, A., Rossi, A., Calzetti, S., & Cappa, SF. (2011). Action observation treatment improves autonomy in daily activities

- in Parkinson's disease patients: results from a pilot study. *Movement Disorders Journal*, 26, 1963–1964.
- Buccino, G., Arisi, D., Gough, P., Aprile, D., Ferri, C., Serotti, L., Tiberi, A., & Fazzi, E. (2012). Improving upper limb motor functions through action observation treatment: a pilot study in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 54, Issue 9 p. 822-828.
- Buccino, G. (2014). *Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation*. vol. 369, Issue 1644.
- Calvo-Merino, B., Glaser, DE., Grezes, J., Passingham, RE., & Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: an fMRI study with expert dancers. *Cerebral Cortex* 15, 1243–1249.
- Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S., & Martineau, J. (1999). Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *European journal of neuroscience*, 11, 1839–1842.
- Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: A neurophysiological study. *Experimental Brain Research*, 91(1), 176-180.
- Enticott, P.G., Kennedy, H.A., Bradshaw, J.L., Rinehart, N.J., & Fitzgerald, P.B. (2010). Understanding mirror neurons: evidence for enhanced corticospinal excitability during the observation of transitive but not intransitive hand gestures. *Neuropsychologia*, 48, pp. 2675-2680.
- Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., McNamara, A., Binkofski, F., & Buccino, G. (2007). Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 36((Suppl. 2)), T164–T17.
- Evangelidou, M.N., Raos, V., Galletti, C., & Savaki, H.E. (2009). Functional Imaging of the Parietal Cortex during Action Execution and Observation. *Cerebral Cortex*, vol. 19, issue 3, pag. 624–639.
- Fadig, L., Fogassi L., Pavesi, G., & Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. *Journal of Neurophysiology*, 73(6), 2608- 2611.
- Fogassi, L., Ferrari, P.F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., & Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: From action organization to intention understanding. *Science*, 302,

662-667.

- Franceschini, M., Agosti, M., Cantagallo, A., Sale, P., Mancuso, M., & Buccino G. (2010). Mirror neurons: action observation treatment as a tool in stroke rehabilitation. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 46, 517-23.
- Fu, J., Zeng, M., Shen, F., Cui, Y., Zhu, M., Gu, X., & Sun, Y. (2017). Effects of action observation therapy on upper extremity function, daily activities and motion evoked potential in cerebral infarction patients. *Medicine (Baltimore)*, 96, p. e808.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119, 593-609.
- Gallese, V., & Goldman, A. (1998). Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 493-501.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (2002). Action representation and the inferior parietal lobule. In Prinz, W., and Hommel, B. (Eds.) *Common Mechanisms in Perception and Action: Attention and Performance, Vol. XIX*. Oxford: Oxford University Press, 247-266.
- Gallese, V. (2006). Intentional attunement: A neurophysiological perspective on social cognition. *Brain Research*, 1079(1), 15-24.
- Gangitano, M., Mottaghy, F. M., & Pascual-Leone, A. (2001). Phase-specific modulation of cortical motor output during movement observation. *Neuroreport*, 12(7), pp. 1489-1492.
- Grafton, S.T., Fadiga, L., Arbib, M.A., & Rizzolatti, G. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography: 2. Observation compared with imagination. *Experimental Brain Research*, 112, 103-111.
- Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, E., Salenius, S., & Rizzolatti, G. (1998). Activation of human primary motor cortex during action observation: A neuromagnetic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(25), 15061-15065.
- Hétu, S., Mercier, C., Eugène, F., Michon, P.E., & Jackson, P.L. (2011). Modulation of Brain Activity during Action Observation: Influence of Perspective, Transitivity and Meaningfulness. *Journal PloS ONE*, 6, p. e24728.

- 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), 2526-8.
- Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12), 942- 951.
- Jeannerod, M., (2006). *Book of Jeannerod: motor cognition: what actions tell the self*.
- Jellema, T., Baker, C. I., Wicker, B., & Perrett, D.I. (2000). Neural representation for the perception of the intentionality of actions. *Brain and cognition*, 44(2), 280-302.
- Jellema, T., Baker, C. I., Oram, M.W., & Perrett, D.I. (2002). Cell populations in the banks of the superior temporal sulcus of the macaque monkey and imitation. In *The imitative mind: Development, evolution and brain bases*, (ed., A. Meltzoff, & W. Prinz), 67-290. Cambridge University Press.
- Kemmerer, D. (2021). What modulates the mirror neuron system during action observation? Multiple factors involving the action, the actor, the observer, the relationship between actor and observer, and the context. *Prog. Neurobiol.*, 205, Article 102128.
- Keysers, C., & Perrett, D.I. (2004). Demystifying social cognition: A Hebbian perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(11), 501–507.
- Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. *Science*, 297(5582), 846-848.
- Kraskov, A, Dancause, N., Quallo, M.M., Shepherd, S., & Lemon, R.N. (2009). Corticospinal neurons in macaque ventral premotor cortex with mirror properties: a potential mechanism for action suppression? *Neuron*, 64, pp. 922-930.
- Lepage JF., & Theoret H. (2006). EEG evidence for the presence of an action observation–execution matching system in children. *European Journal of Neuroscience*, vol. 23, Issue 9 p. 2505-2510.
- Matelli, M., Luppino, G., & Rizzolati, G. (1985). Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behavioural*

- Brain Research*, vol. 18, Issue 2, pages 125-136.
- Mills, K.R., Boniface, S.J., & Schubert M. (1992). Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, vol. 85, Issue 1, pages 17-21.
- Mukamel, R., Ekstrom, A. D., Kaplan, J., Iacoboni, M., & Fried, I. (2010). Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Current biology*, 20(8), 750-756.
- Murata, A., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Raos, V., & Rizzolatti, G. (1997). Object Representation in the Ventral Premotor Cortex (Area F5) of the Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 78: 2226–2230.
- Nelissen, K., Luppino, G., Vanduffel, W., Rizzolatti, G., & Orban, G. A. (2005). Observing others: multiple action representation in the frontal lobe. *Science* 310, 332–336.
- Papadourakis, V., & Raos, V. (2017). Evidence for the representation of movement kinematics in the discharge of F5 mirror neurons during the observation of transitive and intransitive actions. *Journal of Neurophysiology*, 118, pp. 3215-3229.
- Park, H.J., Oh, D.W., Choi, J.D., Kim, J.M., Kim, S.Y., Cha, Y.J., & Jeon, S.J. (2017). Action observation training of community ambulation for improving walking ability of patients with post-stroke hemiparesis: a randomized controlled pilot trial. *Sage Journals*, vol.31, issue 8.
- Perrett, D.I., Harries, M.H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P.J., Mistlin, A.J., Chitty, A.K., Hietanen, J.K., & Ortega, J.E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *Journal of Experimental Biology* 146:87–113.
- Plata Bello, J., Modroño, C., Marcano, F., & González-Mora, J.L. (2013). Observation of simple intransitive actions: the effect of familiarity. *PLoS One*, p. e 74485.
- Ramachandran, V. S. (2009). The neurons that shaped civilization.
- Raos, V., Evangelidou, M.N., & Savaki, H.E. (2004). Observation of action: grasping with the mind's hand. *Neuroimage*, 23, 193-201.

- Raos, V., Umiltà, M.A., Murata, A., Fogassi, L., & Gallese, V. (2006): Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor area F5 of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, *95*, 709-29.
- Raos, V., Evangelidou, M.N., & Savaki, H.E. (2007). Mental simulation of action in the service of action perception. *The Journal of Neuroscience*, *27*, 12675-12683.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996a). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive brain research*, *3*(2), 131-141.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., & Perani, D. (1996b). Localization of grasp representation in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Experimental Brain Research*, *111*, 246–52.
- Rizzolatti, G., & Arbib, M.A. (1998). Language within our grasp. *Trends in Neurosciences*, *21*(5), 188–94.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews. Neuroscience*, *2*, 661–670.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 169-192.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2006). *So quel che fai. Milano: Raffaello Cortina Editore.*
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiol*, *120*, pp. 2008-2039,
- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijević, M.R, Hallett, M., Katayama, Y., Lüking, C.H., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C.D., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., Swash, M., & Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, *91*, pp. 79-92.
- Sakreida, K., Schubotz, R.I., Wolfensteller, U., & von Cramon, D.Y. (2005). Motion class dependency in observers' motor areas revealed by functional magnetic

- resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 25, 1335–1342, 2005.
- Sale, P., Franceschini, M., Mazzoleni, S., Palma, E., Agosti, M., & Posteraro, F. (2014). Effects of upper limb robot-assisted therapy on motor recovery in subacute stroke patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 11:104.
- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., & Keysers, C. (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron* 31(1), 155-165.
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(1), 1-16.