

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e Riabilitazione

Neuropsicologica

Il movimento di raggiungimento e prensione in un paziente
cerebellare: uno studio di caso singolo

Reach-to-grasp movement in a cerebellar patient: a single case
study

Relatore: Prof. Sartori Luisa

Correlatrice: Dott.ssa Straulino Elisa

Laureando: Galimberti Alberto

Matricola: 2017863

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

| | |
|---|-------|
| 1) ABSTRACT | p. 5 |
| 2) INTRODUZIONE | p. 7 |
| a) IL MOVIMENTO DI RAGGIUNGIMENTO E PRENSIONE | p. 8 |
| i) Tipi di prensione | p. 8 |
| ii) Componenti del movimento | p. 9 |
| iii) Neurofisiologia del movimento | p. 11 |
| b) CERVELLETTO | p. 13 |
| i) Struttura e connessioni | p. 13 |
| ii) Controllo motorio e <i>Forward Model</i> | p. 14 |
| c) CINEMATICA | p. 16 |
| i) Metodo | p. 16 |
| ii) Profilo cinematico del movimento di raggiungimento e prensione in partecipanti neurologicamente sani | p. 17 |
| iii) Lo studio dei sottomovimenti | p. 19 |
| 3) IPOTESI SPERIMENTALE | p. 21 |
| 4) METODO D'INDAGINE | p. 23 |
| a) PARTECIPANTI | p. 23 |
| b) STIMOLI SPERIMENTALI | p. 23 |
| c) APPARATO SPERIMENTALE | p. 24 |
| d) PROCEDURA DI ACQUISIZIONE | p. 25 |
| 5) ANALISI CINEMATICA | p. 27 |
| 6) RISULTATI | p. 31 |
| 7) DISCUSSIONE | p. 53 |
| 8) CONCLUSIONI | p. 57 |
| 9) BIBLIOGRAFIA | p. 59 |

ABSTRACT

Il corpo costituisce la nostra interfaccia col mondo esterno. Attraverso l'utilizzo delle mani siamo in grado di esplorare ciò che ci circonda, entrare in contatto con gli oggetti e manipolarli. Una funzione fondamentale esercitata dalle mani è quella di afferrare gli oggetti. Si tratta di un movimento apparentemente molto semplice, che compiamo e ripetiamo molte volte al giorno in maniera spesso automatica. In realtà esso nasconde un notevole grado di complessità. Infatti, il movimento può realizzarsi in una moltitudine di modi, a seconda di ciò che richiede la situazione. La concettualizzazione del movimento di prensione ha portato alla definizione di due componenti principali: il raggiungimento (*reaching*) e la prensione (*grasping*). Il raggiungimento consiste nel trasporto della mano verso l'oggetto, mentre la prensione nell'apertura e chiusura della mano sull'oggetto. Le due componenti lavorano in modo sinergico e la loro coordinazione è il risultato di diversi contributi neurobiologici. Studi neurofisiologici hanno infatti identificato due circuiti parieto-frontali come responsabili della pianificazione e del controllo del movimento di prensione: la via dorsolaterale e la via dorsomediale. Inoltre, anche il cervelletto sembra essere coinvolto nel movimento di raggiungimento e prensione. In particolare, nella funzione di controllo motorio. Infatti, pazienti con lesioni cerebellari presentano alterazioni al movimento di raggiungimento e prensione, probabilmente a carattere compensatorio.

Il *reaching and grasping* è un modello ampiamente utilizzato in ricerca e atto allo studio e alla valutazione dei movimenti funzionali in ambito sia sano che patologico. La tecnica di elezione per lo studio del movimento è l'analisi cinematica, la quale consente di studiare i movimenti fini della mano e i sottomovimenti, descritti come fluttuazioni secondarie nel movimento principale di raggiungimento.

Scopo di questo lavoro sperimentale è quello di studiare il movimento di raggiungimento e prensione in un paziente con sindrome atassica da probabile ipoplasia cerebellare.

Un sistema di analisi 3-D dotato di sei videocamere ad infrarossi è stato utilizzato per la registrazione dei profili cinematici del movimento.

Le ipotesi testate sono se esistono delle differenze nei sottomovimenti tra un paziente cerebellare e un soggetto di controllo e inoltre, se esiste una differenziazione tra i tipi di prensione in un paziente cerebellare.

I risultati indicano che la cinematica è sensibile non solo ai movimenti fini della mano ma anche ai sottomovimenti. In particolare, il risultato principale suggerisce una differenza statisticamente significativa nel numero di sottomovimenti nel paziente cerebellare rispetto a quelli nel controllo sano. Inoltre, i due tipi di prensione hanno dimostrato caratteristiche cinematiche differenti nel paziente cerebellare.

Questi risultati hanno importanti implicazioni per lo studio dei movimenti in patologie cerebellari e possono contribuire allo sviluppo di nuove metodiche per la valutazione motoria di pazienti in ambito clinico.

INTRODUZIONE

Il presente lavoro vuole delineare il profilo cinematico del movimento di raggiungimento e prensione di un paziente con sindrome atassica da probabile ipoplasia cerebellare.

Dapprima verrà introdotto il movimento di raggiungimento e prensione, si discuterà della sua concettualizzazione nel modello di *reaching and grasping* e del substrato neurale che lo governa. Quindi si dimostrerà il coinvolgimento del cervelletto nel movimento di raggiungimento e prensione e si descriverà un modello che ne spiega il ruolo nel controllo del movimento volontario: il *Forward Model*. Quindi, verranno illustrate le possibili conseguenze portate da disfunzioni al cervelletto sulla base del modello precedentemente descritto.

Infine, si tratterà il metodo d'indagine privilegiato del movimento fine: la cinematica. E si discuterà la possibilità di utilizzare questo metodo per caratterizzare il movimento di raggiungimento e prensione in condizioni patologiche e per testare il già citato modello funzionale.

IL MOVIMENTO DI RAGGIUNGIMENTO E PRENSIONE

TIPI DI PRENSIONE

Raggiungere ed afferrare una tazzina di caffè per portarla alla bocca potrebbe sembrarci un gesto apparentemente molto semplice, che eseguiamo perlopiù in modo automatico. Eppure, metterlo in pratica richiede un notevole grado di complessità e controllo da parte del nostro sistema motorio volontario.

Si parte sempre da un'intenzione motoria, ossia dal definire l'azione che si intende compiere. Poi viene pianificata la sequenza ben precisa dei passaggi necessari alla sua realizzazione: in questo caso il raggiungimento, l'afferramento e l'avvicinamento della tazzina alla bocca. A questo punto, il piano viene trasformato in azione vera e propria.

La mano si muove in direzione della tazzina e si apre in una configurazione adatta alla sua presa. Il dito indice si estende per afferrare il manico della tazzina, mentre le altre dita si ripiegano sul palmo. I polpastrelli vengono a contatto con la tazzina e si muovono sulla sua superficie per trovare e mantenere una presa stabile.

Come abbiamo visto, in modo estremamente semplificato, il processo si articola in più passaggi, ma non è sempre lineare ed uguale a sé stesso. Diverse sono le componenti in gioco e soltanto grazie ad un lavoro sinergico tra di esse è possibile una corretta realizzazione dell'azione. Oltretutto, il movimento di raggiungimento e prensione si può realizzare in molti modi diversi a seconda della situazione in cui ci troviamo. Ciò rende complesso identificare delle caratteristiche peculiari a tutti i movimenti di prensione.

Nel 1956, Napier descrisse due principali tipi di prensione: prensione di forza (o a tutta mano) e prensione di precisione (Napier, 1956). Nella prensione di forza, la mano forma una sorta di morsa attorno all'oggetto. L'oggetto poggia sul palmo e le dita, parzialmente flesse, lo avvolgono. Invece, nella prensione di precisione, l'oggetto è afferrato tra la punta delle dita (solitamente del dito indice) e il pollice. Come il nome suggerisce, la

prensione di forza è adatta in situazioni in cui si ha la necessità di tenere fermamente un oggetto tra le mani in modo che non cada o non scivoli o per imprimere forza sull'oggetto.

Il secondo tipo di prensione, invece, è adatto per oggetti più piccoli o per la manipolazione fine dell'oggetto.

Si è osservato che questi due tipi di prensione sono utilizzati in modo stereotipato e altamente regolare in relazione a specifici oggetti stazionari. Possiamo affermare, quindi, che la scelta della prensione sia guidata primariamente dal tipo di oggetto da afferrare, ed in particolar modo dalla sua dimensione. Ciononostante, altri fattori, come l'intenzione motoria determinano la scelta della prensione. Questa differenziazione nella tipologia di prensione è stata poi confermata anche dal punto di vista neurofisiologico. Per esempio, si è visto che l'esecuzione di una prensione di precisione richiede l'attivazione di una popolazione neurale più ampia che interessa entrambi gli emisferi rispetto a quella di una prensione di forza (Ehrsson et al., 2000). Il che è facilmente intuibile. Infatti, la prensione di precisione comporta un impegno computazionale maggiore dato l'alto grado di complessità. Anche dal punto di vista cinematico, i due tipi di prensione presentano delle differenze. La velocità e l'accelerazione della mano sono maggiori quando si deve afferrare un oggetto di grandi dimensioni con una prensione di forza, rispetto ad un oggetto più piccolo con una prensione di precisione (Gentilucci et al., 1991).

Questa prima classificazione (prensione di forza e di precisione), però, si basa unicamente sullo stato finale del movimento di prensione. Il movimento di prensione, in realtà, ha inizio molto prima.

COMPONENTI DEL MOVIMENTO

Come detto, il movimento di prensione ha inizio molto prima dell'afferramento in sé. Infatti, Jeannerod propone la suddivisione del movimento in due componenti indipendenti: raggiungimento (o componente prossimale) e prensione (o componente

distale) (Dual-Channel Hypothesis, Jeannerod 1984). Il raggiungimento è contemplato come il movimento di avvicinamento o trasporto della mano verso l'oggetto da afferrare. La prensione invece come la sequenza di movimenti di apertura e chiusura della mano che portano al contatto con l'oggetto.

L'indipendenza delle componenti era basata su una serie di argomenti. Il primo dei quali era che le due componenti fossero supportate da due differenti circuiti neurali, come suggerito da studi sulla scimmia (Brinkman e Kuypers 1973). Il secondo argomento, risultato di studi di cinematica, sosteneva che le due componenti dipendessero da tipi di informazioni differenti riguardanti l'oggetto da afferrare (Jeannerod 1984). Specificatamente, il raggiungimento dalle proprietà estrinseche dell'oggetto (posizione dell'oggetto, posizione della mano, distanza relativa di oggetto e mano), la prensione dalle proprietà intrinseche dell'oggetto (dimensione e forma). Diversi studi successivi hanno poi dimostrato come questi argomenti, portati inizialmente a favore della separazione funzionale delle componenti, non possano più essere ritenuti validi o non spieghino il fenomeno motorio nella sua globalità. Le due componenti sono, non solo funzionalmente interconnesse ma anche temporalmente accoppiate e il loro substrato anatomico si sovrappone parzialmente.

Il modello di raggiungimento e prensione per lo studio del movimento volontario fine è ampiamente utilizzato in ricerca. La vasta letteratura disponibile sull'argomento e lo sviluppo di tecniche d'indagine all'avanguardia hanno contribuito ad una dettagliatissima caratterizzazione del movimento di raggiungimento e prensione. Il modello è stato testato nell'uomo, nei primati, in pazienti e soggetti sani, durante lo sviluppo e in vecchiaia.

Va aggiunto, però, che altri modelli di prensione sono stati concettualizzati. In particolare, un modello considera la prensione essenzialmente come il controllo delle singole dita per la formazione della prensione più adatta e non più in funzione delle sue componenti di raggiungimento e prensione (Smeets & Brenner, 2001).

Nel prossimo paragrafo analizzerò il substrato neurale che sottende il movimento di raggiungimento e prensione.

NEUROFISIOLOGIA DEL MOVIMENTO

Classicamente, il sistema di prensione è stato associato ad una serie di vie cortico-corticali parallele che portano l'informazione dalle aree visive associative (deputate alla rappresentazione delle caratteristiche visive dell'oggetto) alle aree frontali (che avrebbero il ruolo di selezionare il pattern motorio più adatto dal repertorio di movimenti disponibili e fornire il segnale per l'inizio del movimento) (Fagg & Arbib, 1998). In particolare, a due vie neurali, la via dorsolaterale e la via dorsomediale (facenti parte della via dorsale principale) è stata attribuita un ruolo di spicco nella pianificazione, esecuzione e monitoraggio del movimento di raggiungimento e prensione. Tuttavia, due funzioni distinte sono state ipotizzate per le due vie (M Jeannerod et al., 1995). La via dorsolaterale, che connette il solco intraparietale anteriore (AIP) alla corteccia prefrontale ventrale (PMv) o F5, si pensava fosse coinvolta prevalentemente nel processo di trasformazione visuomotorio, ossia la trasformazione delle proprietà visive dell'oggetto in comandi motori per la formazione di una presa ottimale. Tale conclusione era supportata dal fatto che i neuroni mostravano una certa congruenza di scarica tra caratteristiche visive dell'oggetto e tipo di prensione (Murata et al., 1997). La via dorsomediale, che invece connette l'area V6A (area visiva associativa) e l'area intraparietale mediale (MIP) alla corteccia premotoria dorsale (PMd), era stata associata alla componente di raggiungimento ma non a quella di prensione da studi di registrazione dell'attività elettrica dei singoli neuroni (Gentilucci et al., 1988). Questa rigida distinzione tra vie neurali e funzione svolta non è più valida. Infatti, nuove evidenze neurofisiologiche e di neuroimmagine hanno chiaramente dimostrato un'associazione di entrambe le vie ad entrambe le componenti della prensione sia nella scimmia, sia nell'uomo. Inoltre, studi di

lesioni nella scimmia hanno permesso di stabilire dei nessi causali tra comportamento e substrato neurale. Questi hanno constatato come lesioni all'area V6A compromettono sia la componente di raggiungimento sia quella di prensione, ma anche che lesioni alla via dorsolaterale pregiudicano particolarmente la prensione di piccoli oggetti e, in misura minore, il loro raggiungimento (Battaglini et al., 2002; Fogassi et al., 2001).

Il sistema di raggiungimento e prensione, quindi, si rivela altamente integrato e caratterizzato da un certo grado di sovrapposizione delle due vie (Fattori et al., 2010). Tuttavia, la via dorsolaterale, sembra avere un'importanza maggiore nel processo di trasformazione visuomotoria che consente la formazione di una configurazione della mano adatta alla prensione dell'oggetto, soprattutto quando è richiesto un alto grado di controllo del movimento come nella prensione di precisione (Grol et al., 2007; Verhagen et al., 2008).

Un aspetto ancora controverso è come evolve nel tempo l'attività neurale all'interno del circuito precedentemente descritto. Ci sono evidenze secondo cui l'area intraparietale anteriore computa una primissima rappresentazione del piano motorio sulla base delle informazioni visive riguardanti l'oggetto, che viene poi operazionalizzata dalle aree parietofrontali dorsomediali (Verhagen et al., 2013). Ciò suggerisce che esista un lieve sfasamento temporale tra i due circuiti (Begliomini et al., 2014). Un altro studio ha svelato differenti pattern di attivazione a seconda della fase temporale del movimento di raggiungimento e prensione (Glover et al., 2012). In particolare, la fase di pianificazione che precede l'inizio del movimento ha mostrato l'attivazione di un ampio circuito che include: corteccia premotoria, nuclei della base, cingolato anteriore, corteccia parietale mediale posteriore, corteccia occipitale parietale posteriore e solco intraparietale mediale. La fase di controllo online del movimento, invece, l'attivazione di: corteccia sensorimotoria, giro sopramarginale, lobulo parietale posteriore e cervelletto. Ancora, lo studio dei pattern di connettività inter-regionale nelle due fasi del movimento ha

dimostrato un'aumentata connettività tra aree motorie e associate durante la fase di pianificazione, mentre un'aumentata connettività con il cervelletto e i nuclei della base durante la fase di controllo (Yeom et al., 2020).

Ciò dimostra un coinvolgimento del cervelletto nel movimento di raggiungimento e prensione.

CERVELLETTO

STRUTTURA E CONNESSIONI

Il cervelletto è una struttura fondamentale del sistema nervoso centrale. È estremamente denso di cellule nervose, infatti, contiene circa l'80% del totale dei neuroni cerebrali. Come il cervello, anche il cervelletto è costituito da due emisferi (destro e sinistro). Possiede un'organizzazione anatomica caratterizzata da una disposizione delle cellule corticali straordinariamente ordinata e geometrica all'interno di sottili strati di tessuto strettamente ripiegato. Fra le più importanti cellule corticali troviamo le cellule Purkinje e le cellule granulari.

Ugualmente ordinata e geometrica è la sua architettura microcircuitale; per questo, alquanto adatta ad essere studiata. I neuroni cerebellari ricevono il segnale da diverse aree del sistema nervoso centrale e altrettanto diffusamente proiettano i loro assoni. Specificatamente, il peduncolo cerebellare medio contiene fibre afferenti provenienti da aree corticali motorie e associative e nuclei profondi (striato e subtalamico) dirottate dai nuclei pontini nel mesencefalo, mentre il peduncolo cerebellare inferiore contiene informazioni (muscolari, articolatorie, tendinee) provenienti dal midollo spinale. Le fibre in uscita dal cervelletto, invece, sono principalmente trasmesse dai nuclei cerebellari profondi. Da questi, il peduncolo cerebellare superiore invia alla corteccia cerebrale per via talamica e del nucleo rosso del mesencefalo e il peduncolo cerebellare inferiore al

midollo spinale. Dato questo schema di connettività, si pensa che il cervelletto rappresenti un'interfaccia sensorimotoria di primaria importanza, capace di integrare comandi motori e informazioni sensoriali di ritorno (*feedback*).

Dal punto di vista funzionale, il cervelletto è stato tradizionalmente associato al controllo motorio, ma oggi sappiamo che esso è anche implicato in diversi aspetti della cognizione (funzioni esecutive, processi visuospatiali e regolazione degli affetti) (Schmahmann, 2019). Inoltre, esso gioca anche un ruolo importante nell'apprendimento motorio.

CONTROLLO MOTORIO E FORWARD MODEL

Si pensa che il cervelletto faccia parte di un sistema di monitoraggio istante per istante che consente di verificare la buona riuscita di un movimento in corso d'opera. I segnali sensoriali (visivi e tattici) di ritorno sono sicuramente implicati in questa funzione. Tuttavia, essi arrivano al sistema nervoso centrale con un certo ritardo inficiando sulla possibilità di controllo, così altri meccanismi sono stati avanzati per spiegare l'esistenza di movimenti rapidi, stabili e controllati.

Due tipi differenti di modelli funzionali motori sono stati proposti: *Forward Models* e *Inverse Models* (Wolpert et al., 1998). I primi trasformano un insieme di comandi motori in una predizione delle conseguenze sensoriali del movimento, permettendo di rilevare rapidamente eventuali errori e segnalarlo alle aree predisposte per la correzione del movimento. I secondi invertono il flusso di informazioni, cioè dalle conseguenze sensoriali desiderate del movimento derivano il comando motorio appropriato per realizzare il movimento. Entrambi i modelli trovano terreno fertile nell'architettura funzionale del cervelletto; tuttavia, solo il *Forward Model* verrà successivamente specificato perché di maggior interesse per questa trattazione.

Il *Forward Model* si fonda sulla comparazione tra azione desiderata e risultato effettivo dell'azione. Secondo questo modello, una copia del comando motorio che è inviato ai

muscoli, la cosiddetta *effeference copy*, viene generata in preparazione di un movimento volontario e trasmessa a regioni del cervello dette *comparators*, le quali, appunto, si adoperano nella comparazione di questa copia con le informazioni sensoriali di ritorno (Desmurget & Grafton, 2000). In questo modello, il cervelletto rappresenterebbe uno di questi *comparator* e dunque, sarebbe in grado di predire le conseguenze del movimento e rilevare eventuali errori nel movimento in corso d'opera.

Per quanto riguarda il ruolo di predittore, diversi studi hanno registrato attività anticipatoria nel cervelletto in preparazione di un movimento. Uno studio in particolare ha portato evidenze di una componente cinematica del movimento che predice il movimento del *target* e compare in ritardo in pazienti con atassia cerebellare (Tanaka et al., 2020). Gli autori hanno spiegato i risultati affermando che l'assenza di questa componente predittiva del movimento porterebbe i pazienti ad affidarsi puramente ai segnali di *feedback* generando, a livello comportamentale, movimenti scoordinati.

È stato osservato, inoltre, che pazienti cerebellari fanno maggior affidamento ai *feedback* visivi rispetto ai soggetti sani durante i movimenti volontari come se mancassero di un *Forward Model* interno capace di predire il risultato del movimento (Popa & Ebner, 2019). Pertanto, l'*effeference copy* trasmessa al cervelletto sarebbe in grado di garantire un'efficace predizione delle conseguenze sensoriali motorie. Inoltre, la predizione è tanto più accurata quanto maggiore è la pratica e la ripetizione del movimento.

Anche la capacità del cervelletto di rilevare errori nel movimento è stata dimostrata. Infatti, la sua attività aumenta in concomitanza agli errori (Diedrichsen, 2005) ed è modulata dalla manipolazione del *feedback* sensoriale in entrata. Questa manipolazione può avvenire, per esempio, aumentando il ritardo tra risposta motoria del soggetto e conseguenza sensoriale (Nahab et al., 2011). Dunque, la presenza o l'assenza di un segnale previsto in entrata potrebbe rappresentare il segnale d'errore da inviare ai centri per la correzione del movimento (Chabrol et al., 2019).

In conclusione, il *Forward Model* è in grado di spiegare come il cervelletto opera il controllo motorio.

Secondo un recente teoria, lesioni o disfunzioni del *cerebro-cerebellar loop*, che connette cervelletto e cervello, compromettono il *Forward Model* determinando predizioni inaccurate del movimento e tentativi di compensazione fondati sul sistema a *feedback* (Cabaraux et al., 2020; Kakei et al., 2021). A livello comportamentale, questo si manifesterebbe in dismetria e tremore cinetico. La dismetria è definita come incapacità di compiere movimenti volontari accurati e fallimento nel raggiungimento del *target* (ipermetria e ipometria). Il tremore cinetico è descritto da Holmes nel suo “Croonian lectures” del 1922 come l’ondeggiare o il sobbalzare (*jerking*) delle dita che si manifesta durante il movimento della mano.

CINEMATICA

METODO

Per studiare il movimento di raggiungimento e prensione di un oggetto, varie tecniche possono essere messe in campo. Particolarmente utili si sono rilevate le tecniche stereofotogrammetriche, che permettono di rilevare il movimento di segmenti corporei in contesti naturali e di ricostruirlo in uno spazio quadridimensionale (tre dimensioni spaziali e una temporale). Queste tecniche fanno uso di un sistema optoelettronico di videocamere ad infrarossi in grado di stimare, istante per istante, la posizione di speciali *marker* riflettenti posti sulla superficie corporea, solitamente in punti di repere anatomico. L’analisi cinematica permette di quantificare il movimento così ricostruito in termini di cambiamenti di posizione, velocità e accelerazione. Questa è in grado di fornire importanti informazioni, non solo sulla dinamica del movimento di raggiungimento e prensione, ma anche sulla sua organizzazione neurale. Inoltre, questa si è rivelata

estremamente utile nell'identificazione di indici di disfunzione motoria in condizioni patologiche e dunque nel supportare il personale clinico nella diagnosi e nella definizione di specifici programmi riabilitativi. Ancora, comparando i profili cinematici di uno stesso paziente rilevati in tempi diversi, è possibile valutare l'evoluzione della sua performance nel tempo e l'efficacia di una terapia mirata al miglioramento del movimento a seguito di un evento lesivo a carico del sistema motorio.

PROFILO CINEMATICO DEL MOVIMENTO DI RAGGIUNGIMENTO E PRENSIONE IN PARTECIPANTI NEUROLOGICAMENTE SANI

Lo studio del movimento di raggiungimento e prensione attraverso le tecniche stereofotogrammetriche ha permesso di delineare le sue caratteristiche cinematiche in soggetti sani. In seguito, verranno esposti i principali risultati, suddivisi per le due componenti del movimento.

Il raggiungimento dell'oggetto da afferrare rappresenta la prima fase del movimento di prensione. Esso consiste nel trasporto della mano verso l'oggetto. È in questa fase che inizia a formarsi la configurazione della mano per una presa ottimale dell'oggetto. Infatti, Jeannerod ha dimostrato come vi sia una robusta correlazione tra la massima apertura della mano che avviene in questa fase e la grandezza dell'oggetto da afferrare (Jeannerod 1984).

Dal punto di vista cinematico, la componente di raggiungimento è definita dallo spostamento nel tempo di un *marker* posto sul polso. La traccia di velocità risultante assume, in soggetti sani, un profilo a campana leggermente asimmetrico verso sinistra, con una prima breve risalita seguita da una discesa più lunga, per permettere alla mano di adottare la configurazione corretta per una presa ottimale (Nagasaki, 1989). La massima velocità viene raggiunta dalla mano a circa il 40% della durata dell'intero movimento e divide il movimento in una fase di accelerazione ed una di decelerazione. Si ipotizza che

la fase di accelerazione sia pianificata all'inizio del movimento, mentre la fase di decelerazione sia guidata perlopiù da informazioni di ritorno (*feedback*) provenienti dal sistema visivo e propriocettivo (Marteniuk et al., 1990).

Generalmente, più lunga è la distanza dell'oggetto, più tardi arriva il picco di velocità. Inoltre, la velocità varia anche a seconda della dimensione dell'oggetto da afferrare e quindi del tipo di prensione richiesto (di forza o di precisione). Infatti, minori sono le dimensioni dell'oggetto, che richiedono una maggior precisione nella prensione, più si allunga il tempo impiegato ad afferrarlo (soprattutto nella fase di decelerazione) (Castiello, Paulignan, e Jeannerod 1991). Gli stessi due fattori, distanza e grandezza dell'oggetto, influenzano anche la formazione della configurazione della mano, a sostegno dell'interdipendenza che caratterizza le due componenti del movimento (Jakobson & Goodale, 1991).

Con la componente di prensione, invece, Jeannerod si riferisce al processo di premodellamento della configurazione della mano che si conclude con la prensione del *target*. La prensione si sviluppa in due fasi: una progressiva apertura della mano con raddrizzamento delle dita e una successiva chiusura attorno all'oggetto.

Il grado di apertura della mano viene codificato in termini di variazione della distanza pollice-indice (misurato da *marker* sulle rispettive dita della mano). La massima apertura della mano avviene mediamente al 60-70% della durata dell'intero movimento, in fase di raggiungimento e, come detto, correla con la dimensione dell'oggetto da afferrare (M. Jeannerod 1984). Specificatamente, la massima apertura è maggiore per gli oggetti più grandi, minore per quelli più piccoli.

La configurazione della mano si forma gradualmente e alla massima apertura combacia solo parzialmente con la forma dell'oggetto, dunque la massima distanza pollice-indice potrebbe non essere un indicatore significativo della forma e dimensione dell'oggetto.

Abbiamo visto come il movimento di prensione dipenda in primo luogo dalle dimensioni dell'oggetto da afferrare, ma sono stati individuati anche fattori non esterni che guidano l'azione di prensione. Uno di questi è l'intenzione di utilizzo dell'oggetto. Infatti, ci sono evidenze secondo cui movimenti di prensione con simili requisiti bio-meccanici ma differenti intenzioni motorie hanno differenti caratteristiche cinematiche (Flindall & Gonzalez, 2019).

Numerosi altri fattori legati alle proprietà visive dell'oggetto da afferrare determinano la morfologia del movimento di prensione, tra i quali la fragilità, la consistenza, il peso dell'oggetto, la dimensione e la natura della superficie di contatto ecc. (Castiello, 2005).

Infine, la cinematica ha fornito anche prove robuste della complessa relazione temporale esistente tra le due componenti di raggiungimento e prensione. Infatti, l'inizio del movimento di apertura della mano correla in modo stabile con l'inizio del movimento di trasporto e l'istante di massima apertura della mano con quello di massima decelerazione del polso (Gentilucci et al., 1991). E studi di perturbazione, in cui il naturale svolgimento del movimento veniva disturbato, hanno confermato ulteriormente questi risultati.

LO STUDIO DEI SOTTOMOVIMENTI

La cinematica ha reso possibile il rilevamento dei sottomovimenti. I sottomovimenti sono descritti come quelle fluttuazioni secondarie che si verificano nel movimento principale di raggiungimento. Esistono tre tipi di sottomovimenti (Meyer et al., 1988). I sottomovimenti di primo tipo rappresentano cambiamenti grossolani rispettivamente nel profilo di velocità della posizione del polso. I sottomovimenti di secondo e terzo tipo rappresentano invece cambiamenti fini nei profili di accelerazione e jerk (derivata dell'accelerazione) della posizione del polso.

Dai primi studi di Woodworth (1899), si è osservato che il movimento di raggiungimento si può suddividere in una prima fase, rapida e stereotipata, programmata probabilmente a

livello centrale ed una seconda fase, più lenta e variabile, basata sulle informazioni sensoriali di ritorno (soprattutto visive). Queste ultime sono utilizzate per produrre eventuali aggiustamenti della traiettoria necessari al mantenimento dell'arto lungo la direzione corretta per la prensione dell'oggetto.

L'interpretazione tradizionale attribuisce l'origine dei sottomovimenti a questi aggiustamenti (Meyer et al., 1988). Tuttavia, i sottomovimenti, sono stati anche associati, oltre a questi aggiustamenti, anche ad azioni in cui è necessario concludere il movimento in corrispondenza di un oggetto o a movimenti lenti caratterizzati da fluttuazioni della velocità (Fradet et al., 2008).

I sottomovimenti, specialmente quelli di terzo tipo, si presentano in relazione ad oggetti di piccole dimensioni, per cui una maggior accuratezza è richiesta. Inoltre, si manifestano maggiormente quando il movimento è lento.

Uno studio ha trovato una significativa correlazione tra il numero di sottomovimenti e il segnale BOLD in corrispondenza del cervelletto e dei nuclei della base, fornendo ai sottomovimenti un substrato neurale (Tunik et al., 2009).

Il numero di sottomovimenti è spesso considerato un indice di accuratezza del movimento e si è rivelato utile nel discriminare modelli patologici e sani (Dounskaia et al., 2009).

IPOSTESI SPERIMENTALE

La principale ipotesi sperimentale testata in questo studio è se esistono differenze significative nel numero di sottomovimenti compiuti dal partecipante e dal controllo. Si vuole dimostrare che il numero di sottomovimenti è significativamente maggiore nel paziente cerebellare rispetto al controllo e rappresenta quindi un indice sensibile di disfunzione motoria associata al cervelletto. In questo caso, il *Forward Model* deputerrebbe l'origine dei sottomovimenti ad un processo correttivo derivato da segnali a *feedback*.

Verranno anche valutate eventuali differenze cinematiche, in particolare nel numero di sottomovimenti, tra i tipi di prensione (a tutta mano e di precisione) nel paziente cerebellare e nel partecipante di controllo. Si ipotizza che i sottomovimenti si verifichino in frequenza maggiore quando l'oggetto da afferrare richiede una maggior coordinazione delle dita (prensione di precisione) in entrambi i partecipanti.

METODO D'INDAGINE

PARTECIPANTI

Un partecipante maschio adulto di 41 anni è stato reclutato dal Laboratorio di Neuroscienze del Movimento (NEMO) afferente al Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università di Padova nel 2021

Ricoverato nel 2010, a causa di sintomatologia caratterizzata da cefalea, disturbi dell'andatura e difficoltà visive, la risonanza magnetica ha mostrato una lesione espansiva a sviluppo endo e sovra-sellare causata da adenoma ipofisiario e marcata atrofia cerebellare. A seguito della rimozione dell'adenoma, la visita neurologica ha identificato un quadro di sindrome atassica probabilmente secondaria a ipoplasia cerebellare. L'ipoplasia cerebellare è un'anomalia strutturale del cervelletto caratterizzata da uno sviluppo ridotto di quest'ultimo riconducibile a cause metaboliche o genetiche. Questa condizione è associata, tra l'altro, ad atassia e disturbi della coordinazione (Wassmer et al., 2003).

Il partecipante di controllo è un maschio adulto della stessa età.

Entrambi i partecipanti hanno dimostrato una preferenza manuale destra al Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971).

Lo studio è stato approvato dalla Commissione Etica dell'Università di Padova (No 2687), in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (Sesta revisione, 2008).

La partecipazione allo studio è avvenuta previa completa comunicazione degli scopi e dei metodi della ricerca e firma del consenso informato da parte dei partecipanti.

STIMOLI SPERIMENTALI

Gli stimoli utilizzati erano un cilindro piccolo di altezza 14 cm e diametro 1,5 cm e un cilindro grande di altezza 11 cm e diametro 7,5 cm. Colore e peso erano gli stessi. Inoltre,

gli stimoli erano stati concepiti in modo che il tipo di prensione più congeniale per il cilindro piccolo consistesse in una prensione di precisione mentre per quello grande in una prensione a tutta mano.

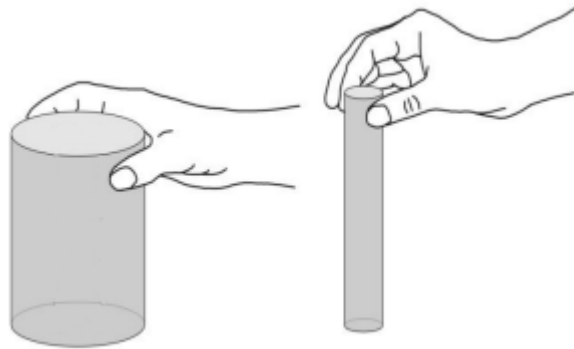


Figura 1: Stimoli sperimentali: cilindro grande (e prensione a tutta mano) e cilindro piccolo (e prensione di precisione)

APPARATO SPERIMENTALE

I movimenti di raggiungimento e prensione sono stati registrati tramite un sistema optoelettronico di analisi tridimensionale del movimento (SMART-D; Bioengineering Technology & Systems, BTS) equipaggiato con sei telecamere ad infrarossi (frequenza di campionamento: 140 Hz), che ha consentito di stimare con notevole precisione, in ogni istante, le coordinate tridimensionali di speciali marker riflettenti a forma emisferica (BTS). I marker sono stati fissati ai polsi in zona radiale, sulla punta di ciascun dito di entrambe le mani del partecipante (fig.2) e sugli stimoli utilizzando del nastro biadesivo. Il marker sul polso è stato utilizzato per misurare la componente di raggiungimento del movimento mentre quelli sulle dita per misurare la componente di prensione.

Le telecamere sono state disposte a semicerchio attorno al partecipante (vedi fig.3).

Prima della raccolta dati, l'immagine acquisita da ciascuna telecamera è stata ottimizzata regolandone lo zoom, la messa a fuoco, la soglia e la luminosità. Il sistema è stato poi calibrato al fine di definire un sistema di riferimento spaziale assoluto. Specificatamente, due procedure sono state eseguite: la calibrazione statica e la calibrazione dinamica. La

prima consiste nella registrazione della posizione statica di cinque marker disposti a distanze relative note su di una struttura rappresentante i tre assi cartesiani. La seconda, invece nella registrazione del movimento rotatorio di una bacchetta con tre marker.



Figura 2: posizione dei *marker* sulla mano



Figura 3: *setting* sperimentale

PROCEDURA DI ACQUISIZIONE

Paziente e controllo sperimentale sono stati testati in tarda mattinata in giornate diverse. La stessa procedura è stata utilizzata per entrambi. Dopo aver firmato il consenso informato, il partecipante è stato fatto sedere ad un tavolo con la sua mano, alternativamente destra o sinistra, posizionata sopra il tavolo in una posizione predefinita (configurazione della mano a pinza, vedi fig.4) in modo da garantire una posizione

iniziale univoca per tutte le prove. L'oggetto è stato allineato alla linea mediana del corpo del partecipante e disposto ad una distanza di 35 cm dalla posizione iniziale della sua mano. Il partecipante, infine, è stato debitamente istruito a compiere le azioni di raggiungimento, afferramento e sollevamento dell'oggetto nel modo più accurato possibile e senza limiti di tempo. Egli doveva utilizzare necessariamente una prensione di precisione per l'oggetto piccolo ed una prensione a tutta mano per l'oggetto grande. I tipi di prensione stabiliti coincidono però con i tipi di prensione cui i partecipanti sono naturalmente portati a compiere con i rispettivi oggetti. La presenza dei marker o il fatto di ripetere più volte uno stesso movimento potrebbero portare il partecipante ad utilizzare delle prese anomale. In questo caso, si è cercato di indirizzare senza forzare il movimento. Si è scelto di utilizzare un disegno fattoriale 2x2, dove i due fattori, mano da utilizzare e tipo di prensione, incrociati tra loro, davano origine a quattro combinazioni:

1. Mano destra e prensione di precisione (DX PG)
2. Mano destra e prensione a tutta mano (DX WHG)
3. Mano sinistra e prensione di precisione (SX PG)
4. Mano sinistra e prensione a tutta mano (SX WHG)

Ciascuna condizione sperimentale è stata ripetuta per 15 volte per un totale di 60 prove.



Figura 4: configurazione della mano e disposizione degli elettrodi

ANALISI CINEMATICA

Preliminarmente, un modello della mano come da figura è stato creato. Ciò ha permesso di delineare il profilo della mano a partire dalla nuvola di punti corrispondenti ai punti di repere anatomico.

Dopo l'acquisizione dei dati, le coordinate 3-D dei *marker* sono state preprocessate tramite l'utilizzo del software SMART-D Tracker (BTS). L'operazione consiste nell'assegnazione del nome corrispondente a ciascun *marker* lungo tutta la durata del movimento e sulla base del modello della mano costruito in precedenza. In questo modo è stato possibile ricostruire le traiettorie percorse dalle due mani.

Successivamente, il software SMART-D Analyzer (BTS) è stato utilizzato per filtrare e analizzare i dati ottenuti in precedenza. Il protocollo d'analisi, cioè lo schema computazionale che viene applicato all'insieme dei dati da analizzare, è stato appositamente pensato per rilevare variabili dipendenti di spazio, tempo e velocità. In aggiunta, il protocollo includeva l'osservazione dei sottomovimenti, componenti particolarmente sensibili a condizioni patologiche del controllo motorio.

Innanzitutto, il protocollo prevedeva l'eliminazione delle frequenze di segnale al di sopra dei 10 Hz tramite l'utilizzo di un filtro passa-basso. Quindi veniva richiesta l'identificazione di un certo numero di eventi o istanti temporali sulle tracce temporali di distanza, velocità (calcolata come derivata della distanza), accelerazione (derivata della velocità) e *jerk* (derivata dell'accelerazione).

Gli eventi di inizio e fine della componente di raggiungimento sono stati identificati sulla traccia di velocità generata dal movimento del *marker* sul polso. In particolare, l'inizio è stato individuato come l'istante in cui la velocità superava la soglia assegnata di 5 mm/s e rimaneva sopra la soglia per almeno 500 ms. La fine, invece, come il punto di

attraversamento della stessa soglia o come il punto di minimo locale che faceva seguito ad una rapida discesa della curva.

Gli eventi di inizio e fine della componente di prensione sono stati identificati sulla traccia di velocità generata dal cambiamento nel tempo della distanza pollice-indice. L'inizio è stato identificato allo stesso modo di quello per la componente di raggiungimento. La fine è stata fatta coincidere con il punto di attraversamento della soglia a seguito del quale la velocità rimaneva sopra-soglia per almeno 500 ms.

L'evento che definisce l'inizio del movimento dell'oggetto è stato identificato sulla traccia di velocità dell'oggetto come punto di attraversamento della soglia assegnata di 1 mm/sec.

I seguenti parametri sono stati calcolati:

1. Massima velocità del polso (valore massimo della velocità delle coordinate 3-D del polso lungo la durata del raggiungimento)
2. Massima apertura della mano (valore massimo della distanza delle coordinate 3-D di pollice e indice lungo la durata del movimento)
3. Tempo di massima apertura della mano (istante in cui la distanza tra le coordinate 3-D di pollice e indice era massima dall'inizio del movimento)
4. Massima velocità d'apertura della mano (valore massimo della velocità di allontanamento delle coordinate 3-D di pollice e indice lungo la durata della prensione)
5. Ritardo della prensione (intervallo di tempo tra l'inizio del movimento del polso e l'inizio dell'apertura della mano)

Inoltre, i sottomovimenti di tipo 1, 2 e 3 sono stati individuati rispettivamente sulle tracce di velocità, accelerazione e *jerk* della componente di raggiungimento (Meyer et al., 1988). Specificatamente, il sottomovimento del primo tipo, definito inversione di traiettoria, coincide con il punto di attraversamento della soglia di velocità da valori positivi a valori

negativi. Il sottomovimento del secondo tipo, definito riaccelerazione verso l'oggetto, coincide con il punto di attraversamento della soglia di accelerazione da valori negativi a valori positivi. Infine, il sottomovimento del terzo tipo, o diminuzione del grado di decelerazione, corrisponde al punto di attraversamento della soglia dei *jerk* da valori positivi a negativi.

I sottomovimenti sono stati calcolati anche per la componente di prensione.

Infine, i dati sono stati esportati in un foglio di lavoro Excel 2020.

In questa fase, quattro prove del partecipante di controllo (una per condizione sperimentale) sono state scartate.

Ogni parametro è stato analizzato separatamente in R (RStudio Team 2022).

Un modello di regressione lineare è stato utilizzato per testare se i fattori **prensione**, **mano** e la loro interazione **prensione x mano** sono in grado di predire ciascun parametro cinematico. *T-test paired-sample* sono stati utilizzati per valutare eventuali differenze tra le condizioni nei due soggetti. Invece *t-test* sono stati utilizzati per confrontare le medie dei parametri dei due partecipanti nelle diverse condizioni.

Sono stati riportati i risultati per i seguenti parametri:

1. Massima velocità del polso
2. Massima apertura della mano
3. Tempo di massima apertura della mano
4. Massima velocità di apertura della mano
5. Ritardo della prensione
6. Sottomovimenti di tipo 3 della componente di raggiungimento
7. Sottomovimenti di tipo 3 della componente di prensione.

RISULTATI

MASSIMA VELOCITÀ DEL POLSO

Paziente

Il modello di regressione lineare sulla massima velocità del polso si è rivelato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.17$, $F_{(3,56)} = 5.02$, $p\text{-value} < 0.01$). Solo l'interazione tra i fattori **pressione x mano** ($\beta = -0.09$, $p\text{-value} < 0.01$) è risultata significativa.

I *t-test paired-sample* hanno evidenziato differenze significative solo nell'esecuzione del movimento con la mano sinistra ($t_{(14)} = 3.99$, $p\text{-value} < 0.01$). In particolare, si osservava una massima velocità del polso maggiore quando l'oggetto *target* era piccolo rispetto a quando era grande (valori medi: PG = 0.47 m/s vs. WHG = 0.41 m/s).

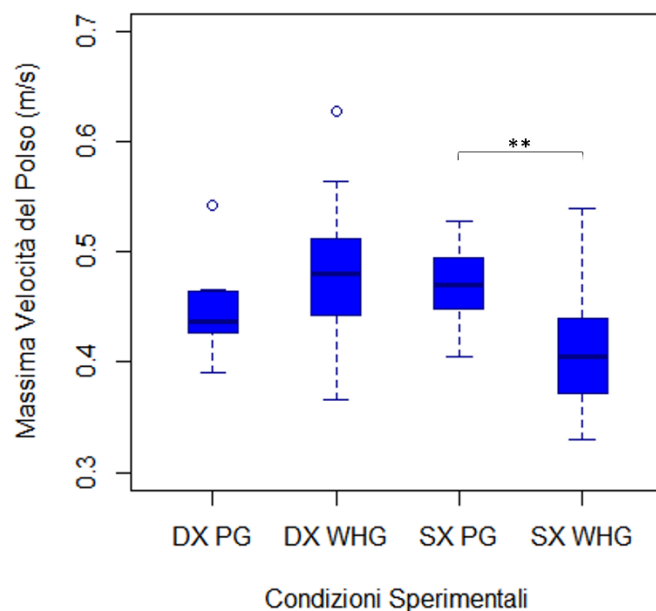


Figura 1.1: Rappresentazione grafica dei valori di massima velocità del polso raggiunti in media dal paziente nelle quattro condizioni sperimentali.

** $p\text{-value} < 0.01$

Controllo

Il modello di regressione lineare sulla massima velocità del polso si è rivelato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.37$, $F_{(3,52)} = 11.77$, $p\text{-value} < 0.001$).

Sia il fattore **pressione** ($\beta = -0.09$, $p\text{-value} < 0.01$), sia il fattore **mano** ($\beta = 0.07$, $p\text{-value} < 0.05$), sia la loro interazione **pressione x mano** ($\beta = 0.11$, $p\text{-value} < 0.05$) sono risultati significativi.

I *t-test paired-sample* hanno evidenziato una differenza significativa solamente tra i tipi di pressione eseguiti con la mano destra ($t_{(13)} = 3.26$, $p\text{-value} < 0.01$). Nello specifico, la massima velocità del polso maggiore è risultata maggiore per raggiungere ed afferrare l'oggetto grande rispetto a quella dell'oggetto piccolo (valori medi: PG = 0.75 m/s vs. WHG = 0.66 m/s).

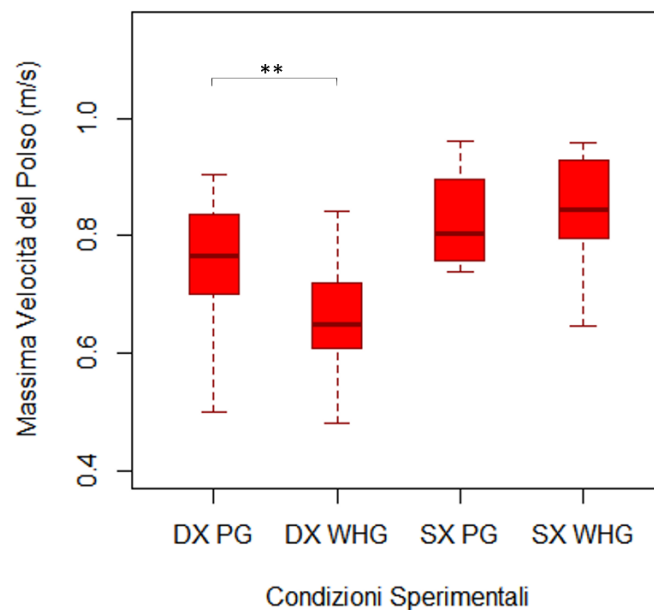


Figura 1.2: Rappresentazione grafica dei valori di massima velocità del polso raggiunti in media dal controllo nelle quattro condizioni sperimentali.

** $p\text{-value} < 0.01$

Confronto tra paziente e controllo

I *t-test* tra i partecipanti hanno messo in luce che, in tutte le condizioni sperimentali, la massima velocità del polso si dimostra significativamente minore nel paziente rispetto al controllo. Nello specifico:

- DX PG: 0.44 m/s (paziente) vs. 0.75 m/s (controllo) ($t_{(16)} = 10.36, p\text{-value} < 0.001$)
- DX WHG: 0.48 m/s (paziente) vs. 0.66 m/s (controllo) ($t_{(24)} = 5.76, p\text{-value} < 0.001$)
- SX PG: 0.47 m/s (paziente) vs. 0.83 m/s (controllo) ($t_{(19)} = 16.33, p\text{-value} < 0.001$)
- SX - WHG: 0.41 m/s (paziente) vs. 0.85 m/s (controllo) ($t_{(21)} = 16.2, p\text{-value} < 0.001$)

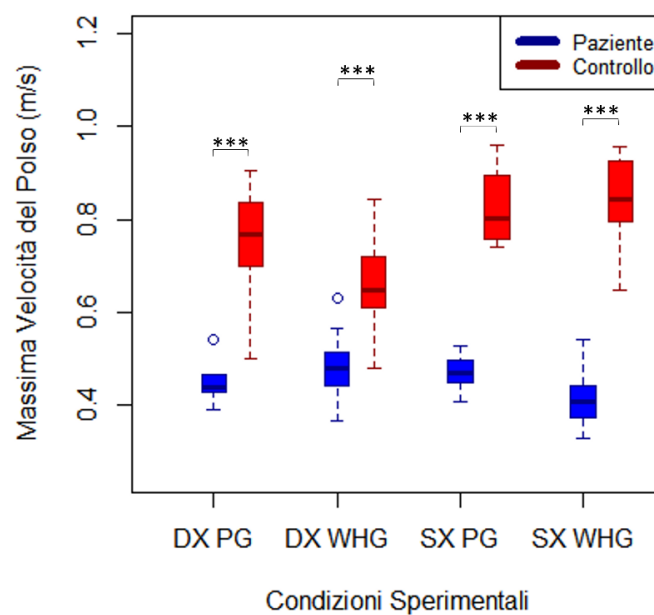


Figura 1.3: Rappresentazione grafica della comparazione tra i valori di massima velocità del polso raggiunti in media dal paziente (in blu) e quelli raggiunti in media dal controllo (in rosso) nella corrispondente condizione sperimentale.

*** $p\text{-value} < 0.001$

MASSIMA APERTURA DELLA MANO

Paziente

Il modello di regressione lineare sulla massima apertura della mano è risultato significativo ($Adjusted R^2 = 0.98$, $F_{(3,56)} = 1270$, $p-value < 0.001$). Solamente il fattore **pressione** ($\beta = 74.91$, $p-value < 0.001$) e l'interazione tra i fattori **pressione x mano** ($\beta = 14.45$, $p-value < 0.001$) sono risultati significativi.

I *t-test paired-sample* hanno evidenziato differenze significative tra i tipi di pressione eseguiti con la mano destra ($t_{(14)} = -30.44$, $p-value < 0.001$) e tra quelli eseguiti con la sinistra ($t_{(14)} = -46.57$, $p-value < 0.001$). In particolare, la massima apertura della mano è risultata significativamente maggiore nel raggiungere e afferrare l'oggetto grande rispetto a quello piccolo, indifferentemente dalla mano utilizzata (valori medi con la mano destra: WHG = 137.56 mm vs. PG = 62.65 mm; valori medi con la mano sinistra: WHG = 151.46 mm vs. PG = 62.10 mm).

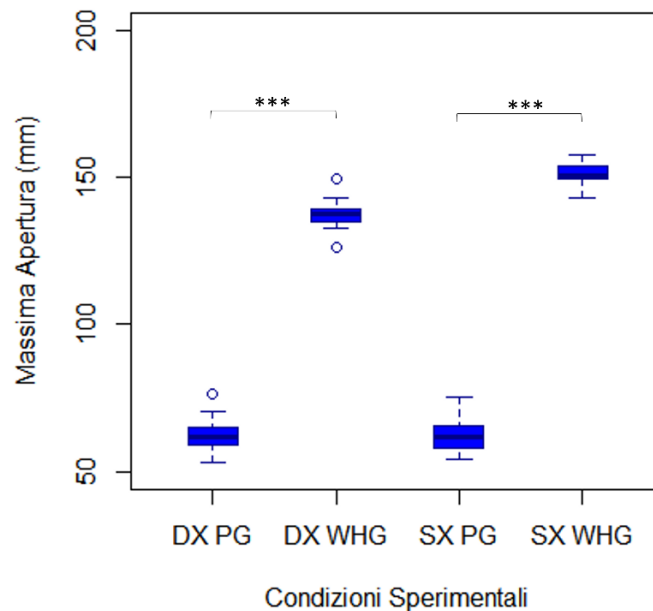


Figura 2.1: Rappresentazione grafica dei valori di massima apertura della mano raggiunti in media dal paziente nelle quattro condizioni sperimentali.

*** $p-value < 0.001$

Controllo

Il modello di regressione lineare è risultato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.93$, $F_{(3,52)} = 247.1$, $p\text{-value} < 0.001$). Sia il fattore **pressione** ($\beta = 40.64$, $p\text{-value} < 0.001$), sia il fattore **mano** ($\beta = -8.88$, $p\text{-value} < 0.001$), sia la loro interazione **pressione x mano** ($\beta = 11.91$, $p\text{-value} < 0.01$) sono risultati significativi.

I *t-test paired-sample* hanno evidenziato differenze significative tra i tipi di pressione eseguiti con la mano destra ($t_{(13)} = -17.02$, $p\text{-value} < 0.001$) e quelli eseguiti con la sinistra ($t_{(13)} = -27.41$, $p\text{-value} < 0.001$). In particolare, la massima apertura della mano è risultata significativamente maggiore nel raggiungere e afferrare l'oggetto grande rispetto a quello piccolo, indifferentemente dalla mano utilizzata (valori medi con la mano destra: WHG = 140.80 mm vs. PG = 100.16 mm; valori medi con la mano sinistra: WHG = 143.84 mm vs. PG = 91.29 mm).

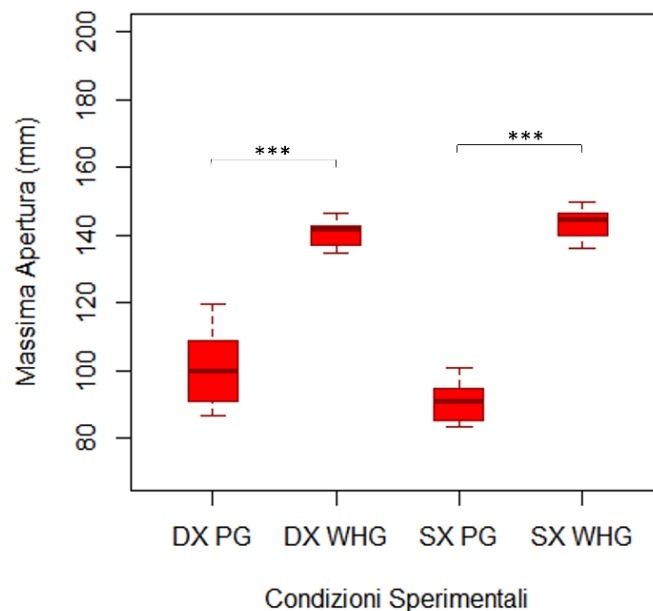


Figura 2.2: Rappresentazione grafica dei valori di massima apertura della mano raggiunti in media dal controllo nelle quattro condizioni sperimentali.

*** $p\text{-value} < 0.001$

Confronto tra paziente e controllo

I *t-test* tra i partecipanti hanno mostrato una differenza significativa nella massima apertura della mano tra paziente e controllo nelle condizioni:

- DX PG: 62.65 mm (paziente) vs. 100.17 mm (controllo) ($t_{(20)} = 11.84$, $p\text{-value} < 0.001$)
- SX PG: 62.10 mm (paziente) vs. 91.28 mm (controllo) ($t_{(27)} = 13.85$, $p\text{-value} < 0.001$)
- SX WHG: 151.46 mm (paziente) vs. 143.84 mm (controllo) ($t_{(26)} = -5.37$, $p\text{-value} < 0.001$)

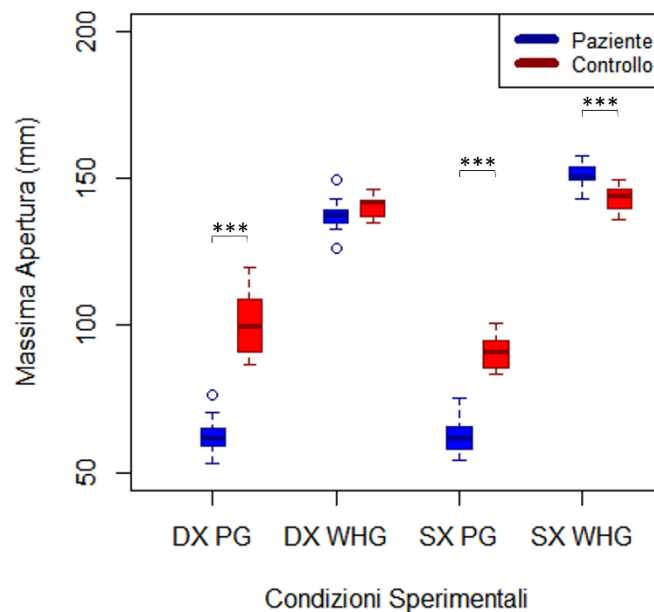


Figura 2.3: Rappresentazione grafica della comparazione tra i valori di massima apertura della mano raggiunti in media dal paziente (in blu) e quelli raggiunti in media dal controllo (in rosso) nella corrispondente condizione sperimentale.

*** $p\text{-value} < 0.001$

TEMPO DI MASSIMA APERTURA DELLA MANO

Paziente

Il modello di regressione lineare sul tempo di massima apertura della mano non è risultato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = -0.04$, $F_{(3,56)} = 0.33$, $p\text{-value} = 0.81$).

Nessun predittore del modello è risultato significativo ($p > 0.05$).

Inoltre, dai *t-test paired sample* non è emersa alcuna differenza significativa tra le condizioni ($p > 0.05$). In tutte le condizioni la massima apertura si è verificata intorno al ~70% del tempo di prensione ($p\text{-value} < 0.001$).

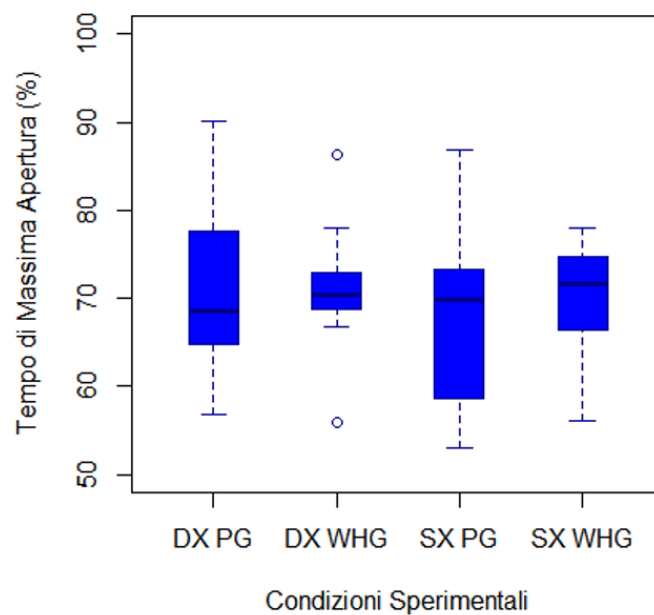


Figura 3.1: Rappresentazione grafica delle percentuali del tempo di prensione in cui si verifica l'evento di massima apertura della mano nelle quattro condizioni sperimentali del paziente.

Controllo

Il modello di regressione lineare è risultato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.24$, $F_{(3,52)} = 6.79$, $p\text{-value} < 0.001$), ma tra i predittori, solo il fattore **pressione** è risultato significativo ($\beta = 6.53$, $p < 0.001$).

I *T-test paired-sample* hanno rivelato che, solamente con la mano destra, l'evento di massima apertura della mano si verifica significativamente più tardi nel tempo di prensione quando l'oggetto *target* è grande rispetto a quando è piccolo (valori medi: WHG = 67.81% vs. PG = 61.28%; $t_{(13)} = -7.80$, $p\text{-value} < 0.001$).

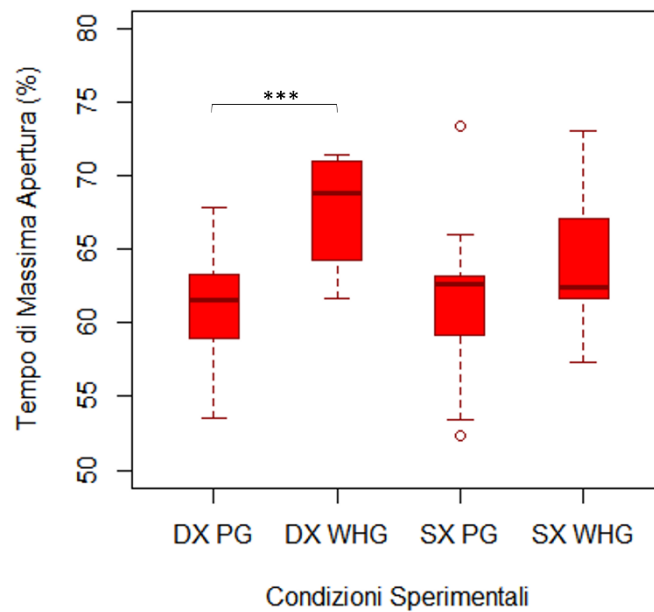


Figura 3.2: Rappresentazione grafica delle percentuali del tempo di prensione in cui si verifica l'evento di massima apertura della mano nelle quattro condizioni sperimentali del controllo.

*** $p\text{-value} < 0.001$

Confronto tra paziente e controllo

I *t-test* tra i partecipanti hanno evidenziato un ritardo significativo dell'evento di massima apertura nel tempo di prensione, nel paziente rispetto al controllo, nelle condizioni:

- DX PG: 70.84% (paziente) vs 61.28% (controllo) ($t_{(20)} = -3.45, p\text{-value} < 0.01$)
- SX PG: 68.25% (paziente) vs 61.53% (controllo) ($t_{(21)} = -2.21, p\text{-value} < 0.05$)
- SX WHG: 69.83% (paziente) vs 64.17% (controllo) ($t_{(25)} = -2.80, p\text{-value} < 0.01$)

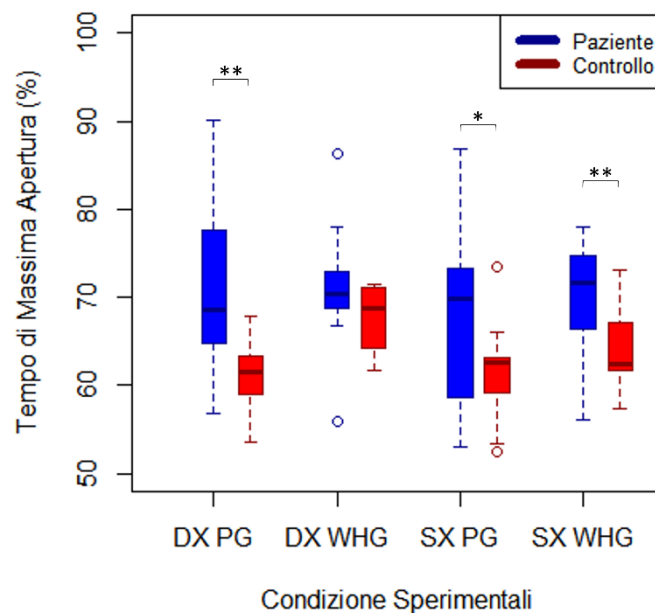


Figura 3.3: Rappresentazione grafica della comparazione tra i tempi medi di massima apertura della mano del paziente (in blu) e quelli del controllo (in rosso) nella corrispondente condizione sperimentale.

* $p\text{-value} < 0.05$
** $p\text{-value} < 0.01$

MASSIMA VELOCITÀ DI APERTURA

Paziente

Il modello di regressione lineare sulla massima velocità di apertura si è rivelato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.39$, $F_{(3,56)} = 13.72$, $p-value < 0.001$).

Solo il fattore **pressione** ($\beta = 0.12$, $p-value < 0.001$) è risultato significativo.

I *t-test paired-sample* hanno evidenziato differenze significative sia tra i tipi di pressione eseguiti con la mano destra ($t_{(14)} = -7.19$, $p-value < 0.001$), sia tra quelli eseguiti con la mano sinistra ($t_{(14)} = -3.92$, $p-value < 0.01$). Similarmente nelle due mani, la massima velocità del polso è risultata maggiore nell'afferrare l'oggetto grande rispetto a quello piccolo (valori medi con la mano destra: WHG = 0.29 m/s vs. PG = 0.17 m/s; valori medi con la mano sinistra: WHG = 0.24 m/s vs. PG = 0.14 m/s).

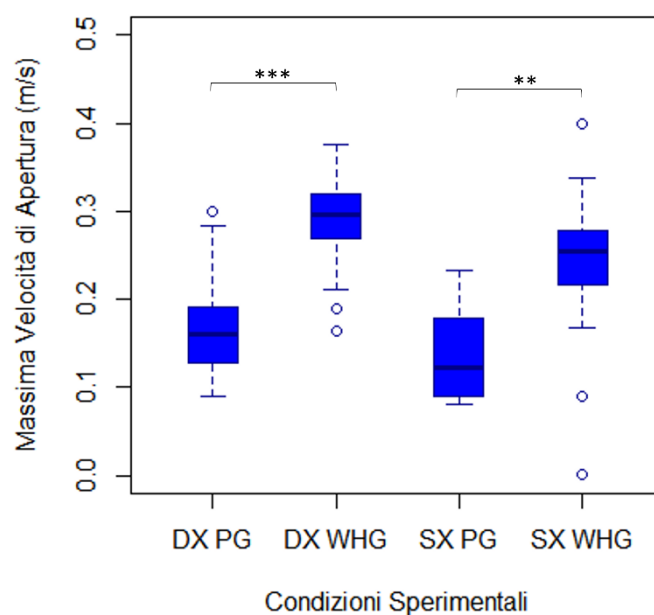


Figura 4.1: Rappresentazione grafica dei valori di massima velocità di apertura della mano del paziente nelle quattro condizioni sperimentali.

** $p-value < 0.01$

*** $p-value < 0.001$

Controllo

Il modello di regressione lineare sulla massima velocità di apertura della mano si è rivelato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.413$, $F_{(3,52)} = 13.99$, $p\text{-value} < 0.001$). Solamente il fattore **pressione** ($\beta = 0.19$, $p\text{-value} < 0.001$) è risultato significativo. Invece, i *t-test paired-sample* hanno evidenziato una differenza significativa sia tra i tipi di pressione eseguiti con la mano destra ($t_{(13)} = -4.53$, $p\text{-value} < 0.001$) sia tra quelli eseguiti con la mano sinistra ($t_{(13)} = -4.79$, $p\text{-value} < 0.001$). Nello specifico, la massima velocità di apertura è risultata maggiore nell'afferrare l'oggetto grande rispetto a quello piccolo, indipendentemente dalla mano utilizzata (valori medi con la mano destra: WHG = 0.53 m/s vs. PG = 0.35 m/s; valori medi con la mano sinistra: WHG = 0.47 m/s vs. PG = 0.30 m/s).

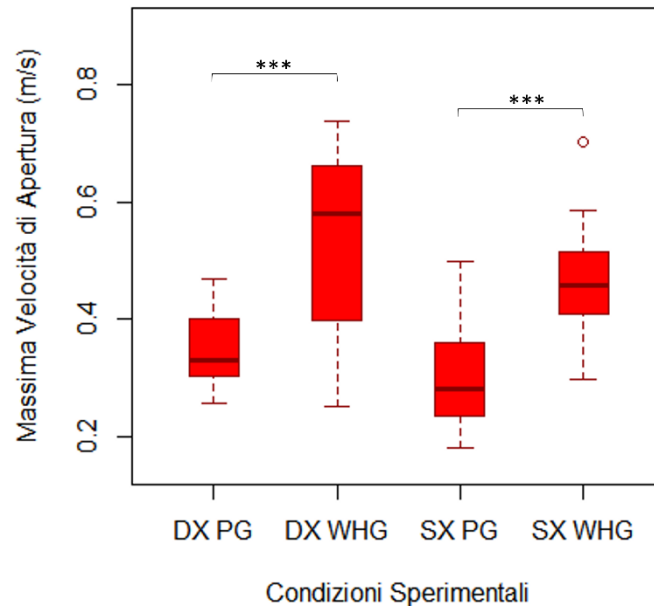


Figura 5.2: Rappresentazione grafica dei valori di massima velocità di apertura della mano del controllo nelle quattro condizioni sperimentali.

*** $p\text{-value} < 0.001$

Confronto tra paziente e controllo

I *t-test* hanno rivelato differenze significative tra i partecipanti nei valori di massima velocità di apertura della mano in tutte le condizioni sperimentali. Specificatamente:

- DX PG: 0.17 m/s (paziente) vs. 0.35 m/s (controllo) ($t_{(27)} = 7.48$, $p\text{-value} < 0.001$)
- DX WHG: 0.29 m/s (paziente) vs. 0.53 m/s (controllo) ($t_{(17)} = 5.69$, $p\text{-value} < 0.001$)
- SX PG: 0.14 m/s (paziente) vs. 0.30 m/s (controllo) ($t_{(20)} = 6.13$, $p\text{-value} < 0.001$)
- SX WHG: 0.24 m/s (paziente) vs. 0.47 m/s (controllo) ($t_{(27)} = 6.13$, $p\text{-value} < 0.001$)

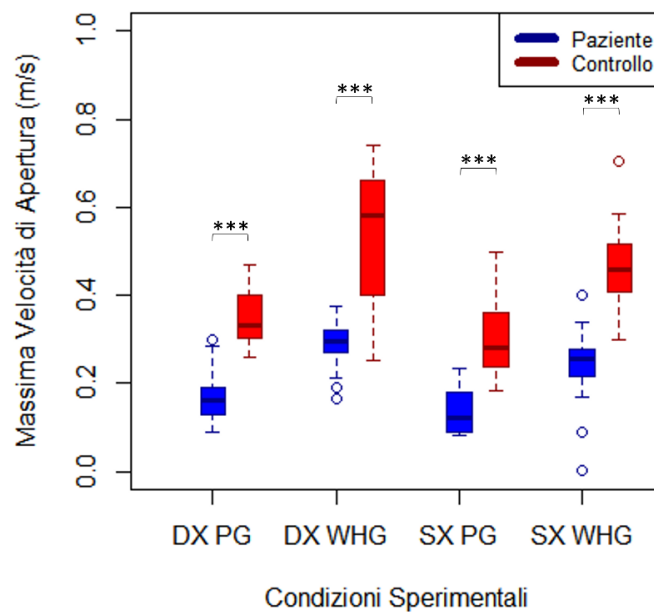


Figura 4.3: Rappresentazione grafica della comparazione tra i valori medi di massima velocità di apertura della mano del paziente (in blu) e quelli del controllo (in rosso) nella corrispondente condizione sperimentale.

*** $p\text{-value} < 0.001$

RITARDO DELLA PRENSIONE

Paziente

Il modello di regressione lineare sul ritardo della prensione non si è rivelato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.02$, $F_{(3,56)} = 1.32$, $p\text{-value} = 0.28$).

Nessun predittore del modello è risultato significativo ($p > 0.05$).

Inoltre, dai *t-test paired sample* non è emersa alcuna differenza significativa tra le condizioni ($p > 0.05$). In tutte le condizioni, il ritardo è stato stimato intorno ai ~91 ms ($p\text{-value} < 0.001$). Dal grafico, inoltre, si osserva una maggior variabilità nella mano sinistra.

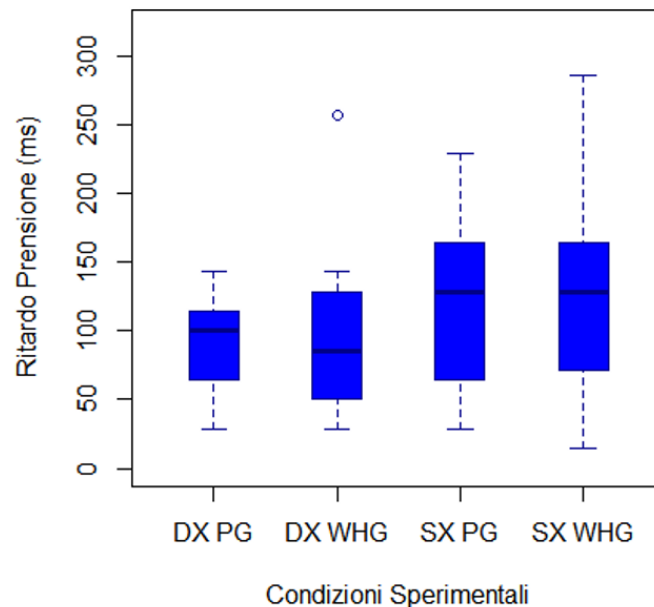


Figura 5.1: Rappresentazione grafica dei valori medi del ritardo della prensione nelle quattro condizioni sperimentali del paziente.

Controllo

Il modello di regressione lineare non è risultato complessivamente significativo (*Adjusted* $R^2 = \sim 0$, $F_{(3,52)} = 0.93$, $p\text{-value} = 0.43$) e nessun predittore del modello ha raggiunto la significatività ($p > 0.05$).

Inoltre, dai *t-test paired sample* non è emersa alcuna differenza significativa tra le condizioni ($p > 0.05$). In tutte le condizioni, il ritardo è stato stimato intorno ai ~ 87 ms ($p\text{-value} < 0.001$). Dal grafico, inoltre, si osserva una maggior variabilità nella mano sinistra.

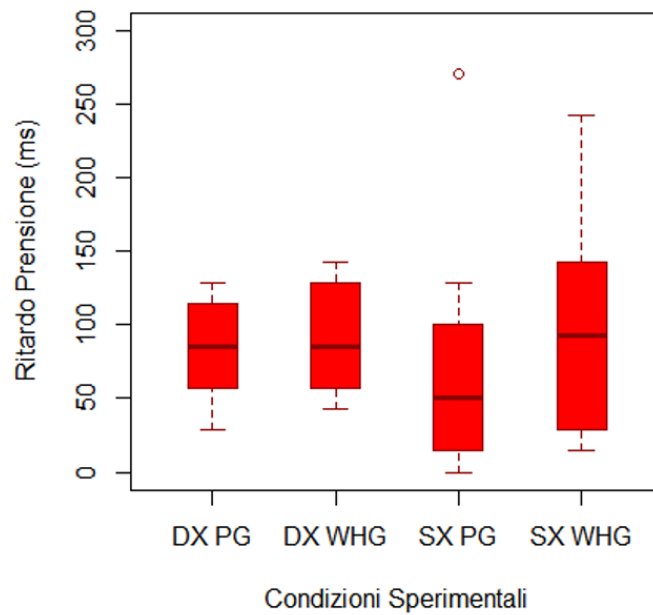


Figura 5.2: Rappresentazione grafica dei valori medi del ritardo della prensione nelle quattro condizioni sperimentali del controllo.

Confronto tra paziente e controllo

I t-test tra i partecipanti non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i valori medi del ritardo della prensione del paziente e quelli del controllo. Nel grafico, da notare solamente una maggiore variabilità nei movimenti eseguiti con la mano sinistra.

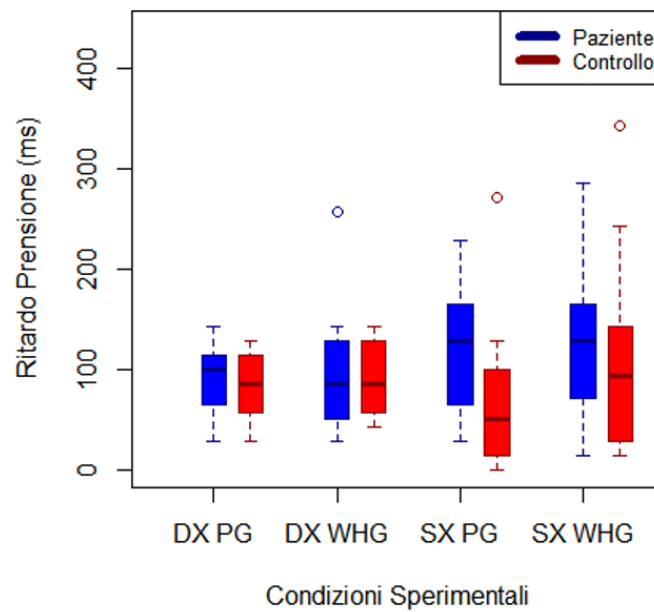


Figura 5.3: Rappresentazione grafica della comparazione dei valori medi del ritardo della prensione tra paziente (in blu) e controllo (in rosso) nelle diverse condizioni sperimentali.

SOTTOMOVIMENTI DI TIPO 3: COMPONENTE DI RAGGIUNGIMENTO

Paziente

Il modello di regressione lineare sul numero di sottomovimenti di tipo 3 si è rivelato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.33$, $F_{(3,56)} = 10.65$, $p\text{-value} < 0.001$). Sia il fattore **pressione** ($\beta = 1.40$, $p\text{-value} < 0.01$), sia il fattore **mano** ($\beta = 2.07$, $p\text{-value} < 0.001$), sia la loro interazione **pressione x mano** ($\beta = -3.13$, $p\text{-value} < 0.001$) sono risultati significativi.

I *t-test paired-sample* hanno evidenziato differenze significative sia tra il tipo di pressione eseguito con la mano destra ($t(14) = -3.22$, $p\text{-value} < 0.01$), sia tra quello eseguito con la mano sinistra ($t(14) = 3.45$, $p\text{-value} < 0.01$). Nello specifico si è osservato che quando il paziente raggiunge e afferra l'oggetto *target* utilizzando la mano dominante (destra) il numero di sottomovimenti è maggiore quando l'oggetto è grande rispetto a quando è piccolo (frequenze medie: WHG = 3.40 vs. PG = 2.00). Quando invece utilizza la mano sinistra, il numero di sottomovimenti nel raggiungere e afferrare l'oggetto grande è minore rispetto a quello osservato con l'oggetto piccolo (frequenze medie: WHG = 2.33 vs. PG = 4.07).

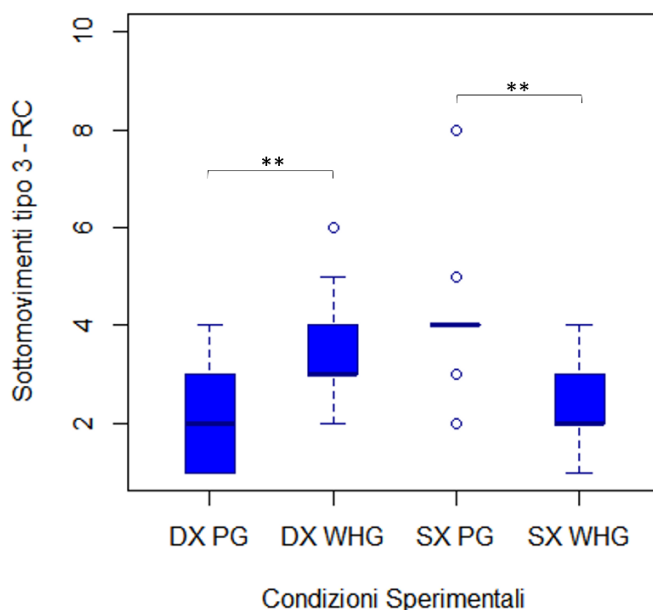


Figura 6.1: Rappresentazione grafica del numero medio di sottomovimenti di tipo 3 eseguiti dal paziente nelle quattro condizioni sperimentali.

^a RC = *reaching*

** $p\text{-value} < 0.01$

Controllo

Il modello di regressione lineare sul numero di sottomovimenti di tipo 3 si è rivelato complessivamente significativo ($Adjusted R^2 = 0.13$, $F_{(3,52)} = 3.73$, $p\text{-value} < 0.05$). In questo caso, solamente il fattore **pressione** ($\beta = 0.79$, $p\text{-value} < 0.01$) e l'interazione tra i fattori **pressione x mano** ($\beta = -0.79$, $p\text{-value} < 0.01$) sono risultati significativi.

Invece, i *t-test paired-sample* hanno evidenziato una differenza significativa solamente tra i tipi di pressione eseguiti con la mano destra ($t_{(13)} = -3.02$, $p\text{-value} < 0.01$). Nello specifico, un numero maggiore di sottomovimenti è emerso nella WHG rispetto alla PG (frequenze medie: WHG = 1.64 vs. PG = 0.87).

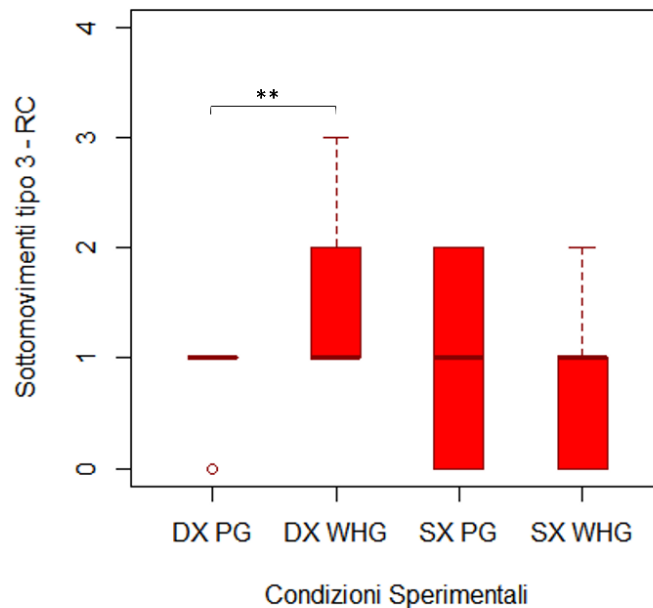


Figura 6.2: Rappresentazione grafica del numero medio di sottomovimenti di tipo 3 eseguiti dal controllo nelle quattro condizioni sperimentali.

^a RC = *reaching*

** $p\text{-value} < 0.01$

Confronto tra paziente e controllo

I *t-test* tra i partecipanti hanno evidenziato che il paziente, rispetto al controllo, quando raggiunge l'oggetto *target*, compie un numero significativamente maggiore di sottomovimenti di tipo 3, in tutte le condizioni sperimentali. Nello specifico:

- DX PG: 2.00 (paziente) vs. 0.87 (controllo) ($t_{(17)} = -3.71$, $p\text{-value} < 0.01$)
- DX WHG: 3.40 (paziente) vs. 1.64 (controllo) ($t_{(26)} = -4.79$, $p\text{-value} < 0.001$)
- SX PG: 4.07 (paziente) vs. 0.93 (controllo) ($t_{(24)} = -7.89$, $p\text{-value} < 0.001$)
- SX WHG: 2.33 (paziente) vs. 0.93 (controllo) ($t_{(26)} = -4.41$, $p\text{-value} < 0.001$)

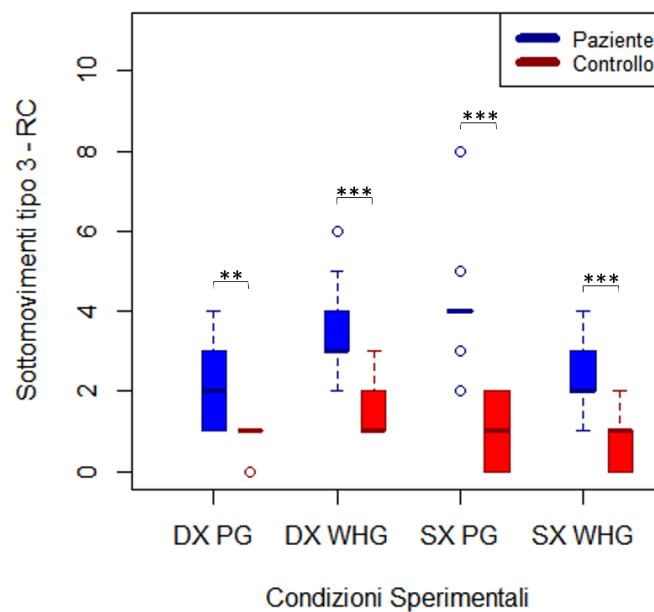


Figura 6.3: Rappresentazione grafica della comparazione tra numero medio di sottomovimenti di tipo 3 eseguiti dal paziente (in blu) e dal controllo (in rosso) nelle quattro condizioni sperimentali.

^a RC = *reaching*

** $p\text{-value} < 0.01$

*** $p\text{-value} < 0.001$

SOTTOMOVIMENTI DI TIPO 3: COMPONENTE DI PRESSIONE

Paziente

Il modello di regressione lineare sul numero di sottomovimenti di tipo 3 non ha mostrato complessivamente significatività ($Adjusted R^2 = 0.07$, $F_{(3,56)} = 2.49$, $p-value = 0.07$).

Solamente il fattore **pressione** ($\beta = 1.33$, $p-value < 0.05$) e l'interazione tra i fattori **pressione x mano** ($\beta = -2.20$, $p-value < 0.05$) sono risultati significativi.

I *T-test paired-sample* hanno rivelato solo una differenza significativa tra i tipi di pressione eseguiti con la mano sinistra ($t_{(14)} = 2.48$, $p-value < 0.05$). Specificatamente, un numero maggiore di sottomovimenti è emerso nell'afferrare l'oggetto piccolo rispetto a quello grande (frequenze medie: PG = 6.40 vs. WHG = 5.53).

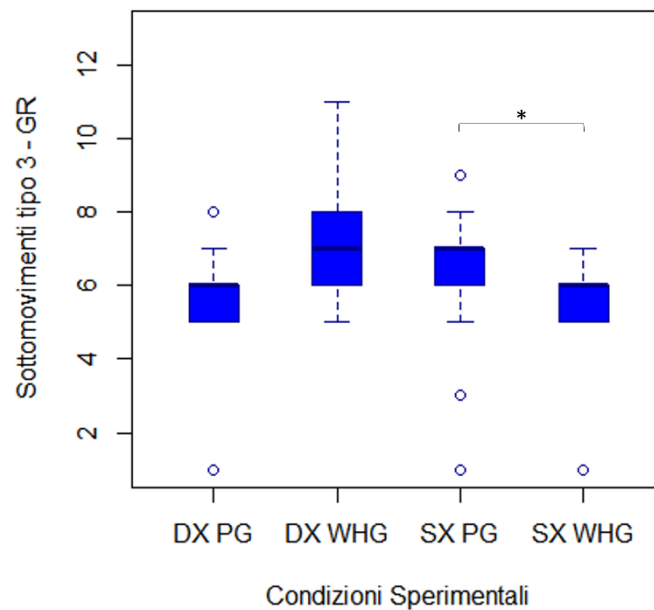


Figura 7.1: Rappresentazione grafica del numero medio di sottomovimenti di tipo 3 eseguiti dal paziente nelle quattro condizioni sperimentali.

^a GR = *grasping*

* $p-value < 0.05$

Controllo

Il modello complessivo non ha mostrato significatività ($Adjusted R^2 = 0.06$, $F_{(3,52)} = 2.17$, $p\text{-value} = 0.10$). Solamente il fattore **pressione** ($\beta = 1.07$, $p\text{-value} < 0.05$) e l'interazione tra i fattori **pressione x mano** ($\beta = -1.29$, $p\text{-value} < 0.05$) sono risultati significativi.

I *t-test paired sample* hanno evidenziato solamente una differenza significativa tra i tipi di pressione eseguiti con la mano destra ($t_{(14)} = -3.16$, $p\text{-value} < 0.01$). In particolare, si è osservato un numero maggiore di sottomovimenti quando l'oggetto da afferrare era quello grande rispetto a quello piccolo (frequenze medie: WHG = 4.43 vs. PG = 3.36).

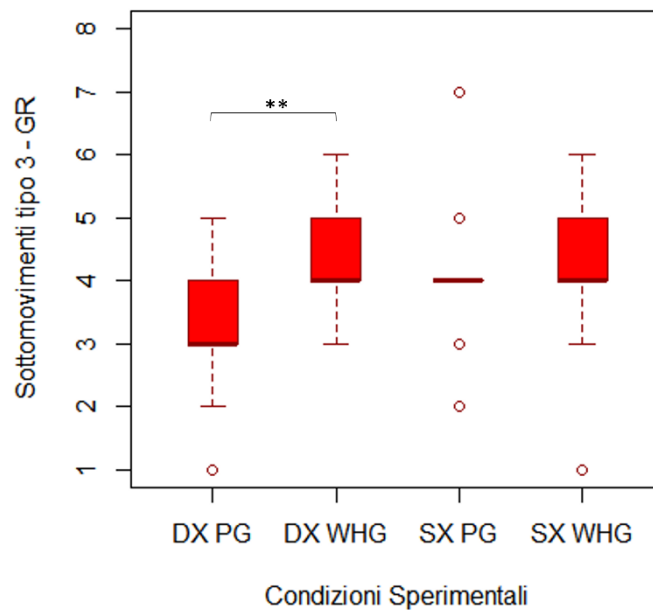


Figura 7.2: Rappresentazione grafica del numero medio di sottomovimenti di tipo 3 eseguiti dal controllo nelle quattro condizioni sperimentali.

^a GR = *grasping*

** $p\text{-value} < 0.01$

Confronto tra paziente e controllo

I *t-test* tra i partecipanti hanno evidenziato un numero significativamente maggiore di sottomovimenti di tipo 3 nel paziente rispetto al controllo, in tutte le condizioni. In particolare:

- DX PG: 5.73 (paziente) vs. 3.36 (controllo) ($t_{(25)} = -4.66$, $p\text{-value} < 0.001$)
- DX WHG: 7.07 (paziente) vs. 4.43 (controllo) ($t_{(21)} = -5.53$, $p\text{-value} < 0.001$)
- SX PG: 6.40 (paziente) vs. 4.07 (controllo) ($t_{(22)} = -3.75$, $p\text{-value} < 0.01$)
- SX WHG: 5.53 (paziente) vs. 3.86 (controllo) ($t_{(27)} = -3.21$, $p\text{-value} < 0.01$)

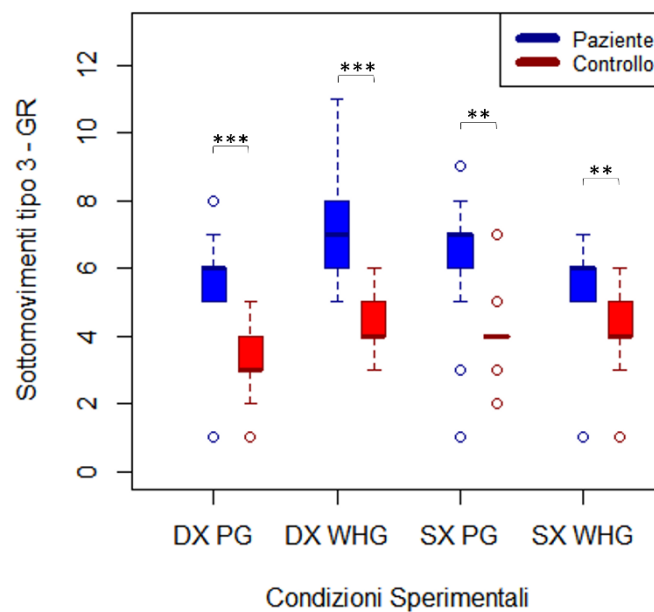


Figura 7.3: Rappresentazione grafica della comparazione tra numero medio di sottomovimenti di tipo 3 eseguiti dal paziente (in blu) e dal controllo (in rosso) nelle quattro condizioni sperimentali.

^a GR = *grasping*

** $p\text{-value} < 0.01$

*** $p\text{-value} < 0.001$

DISCUSSIONE

Scopo di questo lavoro sperimentale era quello di studiare il movimento di raggiungimento e prensione in un paziente con sindrome atassica da probabile ipoplasia cerebellare attraverso l'analisi cinematica.

La principale caratteristica clinica associata alla sindrome atassica è una significativa difficoltà nella coordinazione dei movimenti fini.

Il modello adottato per questo studio è quello del *reaching and grasping*, un modello ampiamente utilizzato in ricerca per la valutazione dei movimenti fini.

L'analisi cinematica ha permesso di estrarre parametri cinematici corrispondenti ad entrambe le componenti del movimento.

Per la **componente di raggiungimento** è stato individuato un parametro di velocità, ovvero la massima velocità del polso. Sappiamo che la massima velocità del polso varia in modo direttamente proporzionale alle dimensioni dell'oggetto da raggiungere (Castiello et al., 1991). In accordo con la letteratura, nel partecipante neurologicamente sano, la massima velocità del polso destro è risultata mediamente maggiore quando l'oggetto *target* era quello grande rispetto a quello piccolo. Infatti, il raggiungere ed afferrare un oggetto grande (associato a WHG) non richiede lo stesso livello di precisione e controllo della PG e ciò si traduce in una maggior velocità del polso. Il paziente, invece, utilizzando la mano dominante non discrimina tra oggetto grande e oggetto piccolo in termini di massima velocità del polso. Complessivamente, il paziente ha prodotto dei picchi di velocità del polso significativamente inferiori rispetto al controllo. Ciò concorda con il concetto di rallentamento motorio osservato solitamente in modelli motori patologici (Castiello & Bennett, 1994).

Per quanto riguarda la **componente di prensione**, indicizzata tramite la massima apertura della mano, il partecipante di controllo rispecchia i risultati classici in letteratura. Infatti,

la prensione di un oggetto grande richiede una massima apertura maggiore rispetto ad un oggetto piccolo. Già nel 1984, Jeannerod aveva dimostrato una robusta correlazione tra la massima apertura della mano e la grandezza dell'oggetto da afferrare (Jeannerod 1984). Nel paziente, similmente, la massima apertura della mano è risultata maggiore nella condizione WHG rispetto alla condizione PG, indipendentemente dalla mano utilizzata nel movimento. Tuttavia, la comparazione tra i partecipanti ha evidenziato un divario tra WHG e PG più pronunciato nel paziente rispetto al controllo. In particolare, la massima apertura nella PG è risultata significativamente minore nel paziente rispetto al partecipante di controllo. Risultati simili si sono osservati in studi su pazienti Parkinson (Castiello et al., 1999; Castiello & Bennett, 1994). Complessivamente, sembra che il paziente sia incapace di stabilire l'adeguato grado di apertura della mano in funzione delle dimensioni dell'oggetto da afferrare. Questo potrebbe essere causato da una inefficienza del *Forward Model* nella previsione del movimento.

Per quanto riguarda il tempo di massima apertura della mano, il partecipante di controllo ha mostrato valori minori nella PG rispetto alla WHG nella mano dominante. Anche questo risultato trova conferma in letteratura (Gentilucci et al., 1991). Infatti, il tempo di massima apertura si verifica generalmente prima nell'afferrare oggetti di piccole dimensioni rispetto ad oggetti di grandi dimensioni, perché la prensione di oggetti piccoli richiede una maggior calibrazione del movimento. In termini tecnici, la maggior complessità del gesto richiede una maggior precisione nel posizionamento delle dita sull'oggetto e questo si traduce in un allungamento della fase di chiusura della mano e, di conseguenza, un anticipo del tempo di massima apertura.

Nei movimenti eseguiti con la mano sinistra, però, la differenza tra i due tipi di prensione non ha raggiunto la significatività.

Il paziente, a differenza del partecipante di controllo, non ha mostrato differenze significative tra le condizioni. Inoltre, la comparazione con il controllo ha messo in luce

un sostanziale ritardo della massima apertura della mano con conseguente abbreviazione del tempo di chiusura. La minor capacità di coordinare le dita in una presa ottimale, specialmente quando è richiesta una maggior accuratezza, potrebbe ancora una volta essere causata da un generale rallentamento motorio iniziale che determina a cascata il successivo accorciamento del tempo di chiusura.

Il parametro di massima velocità di apertura della mano si è correttamente modulato in funzione della dimensione dell'oggetto, sia nel paziente che nel partecipante di controllo. In particolare, il picco di velocità di apertura è risultato maggiore nella condizione di prensione dell'oggetto grande rispetto alla condizione di prensione dell'oggetto piccolo. In letteratura si sono osservati risultati simili, spiegati, ancora una volta, dal fatto che la PG richiede un tempo maggiore per la coordinazione delle dita determinando così una minor velocità di apertura della mano rispetto alla WHG.

Il confronto col partecipante di controllo ha evidenziato una riduzione significativa nella velocità di apertura del paziente, a ulteriore conferma dell'ipotesi di rallentamento motorio generalizzato.

Il parametro di ritardo della prensione non ha fornito informazioni utili alla discriminazione tra paziente e controllo.

Infine, è stata analizzata la frequenza dei sottomovimenti (i.e., fluttuazioni secondarie nel movimento principale) di tipo 1, 2 e 3.

Per la **componente di raggiungimento**, i tre tipi di sottomovimenti sono stati identificati rispettivamente nei profili di velocità, accelerazione e *jerk* derivati dal movimento delle coordinate 3-D del polso (Meyer et al., 1988).

Si ipotizzava che il numero di sottomovimenti fosse significativamente maggiore nel paziente cerebellare rispetto al controllo. Questo parametro potrebbe infatti costituire un utile indice fisiologico (i.e., *biomarker*) di disfunzione motoria associata al cervelletto.

Il numero di sottomovimenti 1 e 2 è risultato piuttosto scarso in entrambi i partecipanti e non ha portato a risultati statisticamente significativi. L'analisi dei sottomovimenti di tipo 3 ha evidenziato invece un numero significativamente maggiore di sottomovimenti nel paziente rispetto al partecipante di controllo. A conferma di questo dato, un maggior numero di sottomovimenti di tipo 3 si è osservato nella condizione patologica rispetto a quella normale anche considerando il profilo dei *jerks* derivato dal movimento di apertura e chiusura tra pollice e indice (**componente di prensione**).

Complessivamente, i risultati dell'analisi dei sottomovimenti suggeriscono l'esistenza di una marcata asimmetria tra paziente e partecipante di controllo. Tale asimmetria potrebbe essere causata da una disfunzione del *Forward Model*. Infatti, l'incapacità di predire le conseguenze del movimento costringerebbe il sistema sensori-motorio a fare maggior affidamento nei segnali a *feedback*, producendo un maggior numero di deviazioni dal movimento principale di raggiungimento e da quello di prensione.

Per concludere, la cinematica ha permesso lo studio funzionale quantitativo del movimento di raggiungimento e prensione in un paziente cerebellare, rilevandone un generale rallentamento motorio. Ha inoltre fornito evidenza del *Forward Model* come probabile meccanismo di controllo motorio operato dal cervelletto.

CONCLUSIONI

Questi risultati hanno importanti implicazioni per lo studio dei movimenti in patologie cerebellari e sostengono l'analisi dei sottomovimenti come metodo per la valutazione motoria fine di pazienti in ambito clinico. L'individuazione di parametri che possano fungere da *biomarkers* della disfunzione motoria fine potrebbe supportare il personale clinico nella diagnosi precoce e quindi nella definizione di programmi specifici per la riabilitazione dell'arto superiore.

Studi futuri potrebbero analizzare il ruolo della vista nel controllo del movimento attraverso lo studio dei sottomovimenti, per verificare se i sottomovimenti hanno origine da *feedback* visivi oppure hanno altra origine. Inoltre, le differenze cinematiche esistenti tra mano destra e sinistra vanno ulteriormente esaminate.

BIBLIOGRAFIA

- Battaglini, P. P., Muzur, A., Galletti, C., Skrap, M., Brovelli, A., & Fattori, P. (2002). Effects of lesions to area V6A in monkeys. *Experimental Brain Research*, *144*(3), 419–422. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1099-4>
- Begliomini, C., De Sanctis, T., Marangon, M., Tarantino, V., Sartori, L., Miotto, D., Motta, R., Stramare, R., & Castiello, U. (2014). An investigation of the neural circuits underlying reaching and reach-to-grasp movements: From planning to execution. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 676. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00676>
- Brinkman, J., & Kuypers, H. G. J. M. (1973). Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain*, *96*(4), 653–674. <https://doi.org/10.1093/brain/96.4.653>
- Cabaraux, P., Gandini, J., Kakei, S., Manto, M., Mitoma, H., & Tanaka, H. (2020). Dysmetria and Errors in Predictions: The Role of Internal Forward Model. *International journal of molecular sciences*, *21*. <https://doi.org/10.3390/ijms21186900>
- Castiello, U. (2005). The neuroscience of grasping. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(9), 726–736. <https://doi.org/10.1038/nrn1744>
- Castiello, U., Bennett, K., Bonfiglioli, C., Lim, S., & Peppard, R. F. (1999). The reach-to-grasp movement in Parkinson's disease: Response to a simultaneous perturbation of object position and object size. *Experimental Brain Research*, *125*(4), 453–462. <https://doi.org/10.1007/s002210050703>
- Castiello, U., & Bennett, K. M. B. (1994). Parkinson's disease: Reorganization of the reach to grasp movement in response to perturbation of the distal motor

- patterning. *Neuropsychologia*, 32(11), 1367–1382. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)00069-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)00069-7)
- Castiello, U., Paulignan, Y., & Jeannerod, M. (1991). Temporal dissociation of motor responses and subjective awareness: a study in normal subjects. *Brain*, 114(6), 2639–2655. <https://doi.org/10.1093/brain/114.6.2639>
- Ceccarini, F., & Castiello, U. (2018). The grasping side of post-error slowing. *Cognition*, 179, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2018.05.026>
- Chabrol, F. P., Blot, A., & Mrcic-Flogel, T. D. (2019). Cerebellar Contribution to Preparatory Activity in Motor Neocortex. *Neuron*, 103(3), 506-519.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.022>
- Desmurget, M., & Grafton, S. (2000). Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 423–431. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01537-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01537-0)
- Diedrichsen, J. (2005). Neural Correlates of Reach Errors. *Journal of Neuroscience*, 25(43), 9919–9931. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1874-05.2005>
- Dounskaia, N., Fradet, L., Lee, G., Leis, B. C., & Adler, C. H. (2009). Submovements during pointing movements in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 193(4), 529–544. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1656-6>
- Ehrsson, H. H., Fagergren, A., Jonsson, T., Westling, G., Johansson, R. S., & Forssberg, H. (2000). Cortical Activity in Precision- Versus Power-Grip Tasks: An fMRI Study. *Journal of Neurophysiology*, 83(1), 528–536. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.1.528>
- Elliott, D., Helsen, W. F., & Chua, R. (2001). A century later: Woodworth's (1899) two-component model of goal-directed aiming. *Psychological Bulletin*, 127(3), 342–357. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.3.342>

- Fagg, A. H., & Arbib, M. A. (1998). Modeling parietal–premotor interactions in primate control of grasping. *Neural Networks*, *11*(7), 1277–1303.
[https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(98\)00047-1](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(98)00047-1)
- Fattori, P., Raos, V., Breveglieri, R., Bosco, A., Marzocchi, N., & Galletti, C. (2010). The dorsomedial pathway is not just for reaching: Grasping neurons in the medial parieto-occipital cortex of the macaque monkey. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(1), 342–349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3800-09.2010>
- Flindall, J., & Gonzalez, C. L. R. (2019). On the Neurocircuitry of Grasping: The influence of action intent on kinematic asymmetries in reach-to-grasp actions. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *81*(7), 2217–2236.
<https://doi.org/10.3758/s13414-019-01805-5>
- Fogassi, L., Gallese, V., Buccino, G., Craighero, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2001). Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey: A reversible inactivation study. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 3), 571–586. <https://doi.org/10.1093/brain/124.3.571>
- Fradet, L., Lee, G., & Dounskaia, N. (2008). Origins of Submovements during Pointing Movements. *Acta Psychologica*, *129*, 91–100.
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2008.04.009>
- Gentilucci, M., Castiello, U., Corradini, M. L., Scarpa, M., Umiltà, C., & Rizzolatti, G. (1991). Influence of different types of grasping on the transport component of prehension movements. *Neuropsychologia*, *29*(5), 361–378.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90025-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90025-4)
- Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey.

Experimental Brain Research, 71(3), 475–490.

<https://doi.org/10.1007/BF00248741>

Glover, S., Wall, M. B., & Smith, A. T. (2012). Distinct cortical networks support the planning and online control of reaching-to-grasp in humans. *European Journal of Neuroscience*, 35(6), 909–915. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08018.x>

Grol, M. J., Majdandžić, J., Stephan, K. E., Verhagen, L., Dijkerman, H. C., Bekkering, H., Verstraten, F. A. J., & Toni, I. (2007). Parieto-Frontal Connectivity during Visually Guided Grasping. *The Journal of Neuroscience*, 27(44), 11877–11887. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3923-07.2007>

Haggard, P., Jenner, J., & Wing, A. (1994). Coordination of aimed movements in a case of unilateral cerebellar damage. *Neuropsychologia*, 32(7), 827–846. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90021-3)

Jakobson, L. S., & Goodale, M. A. (1991). Factors affecting higher-order movement planning: A kinematic analysis of human prehension. *Experimental Brain Research*, 86(1), 199–208. <https://doi.org/10.1007/BF00231054>

Jeannerod, M. (1984b). The Timing of Natural Prehension Movements. *Journal of Motor Behavior*, 16(3), 235–254. <https://doi.org/10.1080/00222895.1984.10735319>

Jeannerod, M. (2009). The study of hand movements during grasping. A historical perspective. In D. A. Nowak & J. Hermsdörfer (A c. Di), *Sensorimotor Control of Grasping: Physiology and Pathophysiology* (pagg. 127–140). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511581267.011>

Jeannerod, M., Arbib, M. A., Rizzolatti, G., & Sakata, H. (1995). *Grasping objects: The cortical of visuomotor transformation*. 7.

- Takei, S., Manto, M., Tanaka, H., & Mitoma, H. (2021). Pathophysiology of Cerebellar Tremor: The Forward Model-Related Tremor and the Inferior Olive Oscillation-Related Tremor. *Frontiers in Neurology, 12*, 694653.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.694653>
- Marteniuk, R. G., Leavitt, J. L., MacKenzie, C. L., & Athenes, S. (1990). Functional relationships between grasp and transport components in a prehension task. *Human Movement Science, 9*(2), 149.
- Meyer, D. E., Abrams, R. A., Kornblum, S., Wright, C. E., & Keith Smith, J. E. (1988). Optimality in human motor performance: Ideal control of rapid aimed movements. *Psychological Review, 95*(3), 340–370.
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.95.3.340>
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1998). The cerebellum: An overview. *Trends in Neurosciences, 21*(9), 367–369. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01330-7)
- 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*(4), 2226–2230.
<https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.4.2226>
- Nagasaki, H. (1989). Asymmetric velocity and acceleration profiles of human arm movements. *Experimental Brain Research, 74*(2).
<https://doi.org/10.1007/BF00248865>
- Nahab, F. B., Kundu, P., Gallea, C., Kakareka, J., Pursley, R., Pohida, T., Miletta, N., Friedman, J., & Hallett, M. (2011). The Neural Processes Underlying Self-Agency. *Cerebral Cortex (New York, NY), 21*(1), 48–55.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq059>

- Napier, J. R. (1956). The prehensile movements of the human hand. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 38-B(4), 902–913.
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.38B4.902>
- Nowak, D. A., & Hermsdörfer, J. (2009). *Sensorimotor Control of Grasping: Physiology and Pathophysiology*. Cambridge University Press.
<https://books.google.it/books?id=IXBM0P4ctvIC>
- Popa, L. S., & Ebner, T. J. (2019). Cerebellum, Predictions and Errors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 524. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00524>
- Rizzolatti, G., Luppino, G., & Matelli, M. (1998). The organization of the cortical motor system: New concepts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(4), 283–296. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(98\)00022-4](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(98)00022-4)
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*, 688, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- Smeets, J., & Brenner, E. (2001). Independent movements of the digits in grasping. *Experimental Brain Research*, 139, 92–100.
<https://doi.org/10.1007/s002210100748>
- Supuk, T., Bajd, T., & Kurillo, G. (2011). Assessment of reach-to-grasp trajectories toward stationary objects. *Clinical Biomechanics*, 26(8), 811–818.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2011.04.007>
- Tanaka, H., Ishikawa, T., Lee, J., & Kakei, S. (2020). The Cerebro-Cerebellum as a Locus of Forward Model: A Review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2020.00019>
- Tunik, E., Houk, J. C., & Grafton, S. T. (2009). Basal ganglia contribution to the initiation of corrective submovements. *NeuroImage*, 47(4), 1757–1766.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.077>

- Turella, L., & Lingnau, A. (2014). Neural correlates of grasping. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00686>
- Verhagen, L., Dijkerman, H. C., Grol, M. J., & Toni, I. (2008). Perceptuo-Motor Interactions during Prehension Movements. *The Journal of Neuroscience*, 28(18), 4726–4735. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0057-08.2008>
- Verhagen, L., Dijkerman, H. C., Medendorp, W. P., & Toni, I. (2013). Hierarchical Organization of Parietofrontal Circuits during Goal-Directed Action. *Journal of Neuroscience*, 33(15), 6492–6503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3928-12.2013>
- Wassmer, E., Davies, P., Whitehouse, W. P., & Green, S. H. (2003). Clinical spectrum associated with cerebellar hypoplasia. *Pediatric Neurology*, 28(5), 347–351.
[https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(03\)00016-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(03)00016-x)
- Welniarz, Q., Worbe, Y., & Gallea, C. (2021). The Forward Model: A Unifying Theory for the Role of the Cerebellum in Motor Control and Sense of Agency. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2021.644059>
- Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 338–347. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01221-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01221-2)
- Yeom, H. G., Kim, J. S., & Chung, C. K. (2020). Brain mechanisms in motor control during reaching movements: Transition of functional connectivity according to movement states. *Scientific Reports*, 10(1), 567. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57489-7>