

# **E – NEUROFISIOPATOLOGIA CLINICA**

MARIA GRAZIA MARCIANI

*Università di Roma Tor Vergata – Fondazione Santa Lucia*

**E.1 – IMAGING NEUROELETTRICO COME STRUMENTO PER LO STUDIO  
DI FUNZIONI CEREBRALI NELL’UOMO IN CONDIZIONI FISIOLOGICHE  
E/O DI DISORDINE NEUROLOGICO**

- E.1.1 – Decorso temporale della connettività funzionale tra aree corticali motorie primarie e “ non-primarie ” dell’uomo durante compiti di apprendimento motorio (*Donatella Mattia*)
- E.1.2 – Eccitabilità corticale durante controllo volontario di ritmi sensorimotori (*Donatella Mattia*)
- E.1.3 – Pattern di reattività elettrica corticale cerebrale durante simulazione mentale di compiti complessi (*Donatella Mattia*)
- E.1.4 – Studio morfostrutturale cerebrale in pazienti affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno mediante RM (*Maria Grazia Marciani*)

**E.2 – IMAGING NEUROELETTRICO: TECNICHE E MODELLI DI ANALISI DEL SEGNALE  
EEG DI SCALPO PER LA STIMA DELLE SORGENTI CORTICALI**

- E.2.1 – Analisi topologica delle reti di connettività funzionale stimate a partire dai segnali EEG ad alta risoluzione, durante compiti di interazione strategica (*Donatella Mattia – Fabrizio De Vico Fallani*)
- E.2.2 – Sviluppo di metodi basati sulla teoria dei grafi in grado di estrarre caratteristiche topologiche dalle reti funzionali stimate a partire dai segnali EEG ad alta risoluzione (*Fabrizio De Vico Fallani*)
- E.2.3 – Sviluppo e validazione di metodiche per la stima istantanea della connettività corticale tempo-variante e loro applicazione a dati di EEG ad alta risoluzione (*Laura Astolfi*)

**E.3 – INTERFACCE CERVELLO-COMPUTER (BCI) E AUSILI TECNOLOGICI:  
SVILUPPO E APPLICAZIONI RIABILITATIVE**

- E.3.1 – Implementazione di un prototipo di basato su potenziali evento-correlati per il controllo di Interfacce Cervello-Computer (Brain Computer Interface) (*Fabio Aloise*)
- E.3.2 – Strategie di rinforzo per il controllo volontario di potenziali EEG: effetto di feedback multisensoriale (*Febo Cincotti*)

**E.4 – MALATTIA DI PARKINSON E SINDROMI CORRELATE:  
STRATEGIE TERAPEUTICHE E RIABILITATIVE**

- E.4.1 – Analisi elettromiografica di superficie in pazienti affetti da malattia di Parkinson: valutazione quantitativa del timing di attivazione muscolare (*Antonella Peppe*)
- E.4.2 – Cambio di direzione in pazienti con malattia di Parkinson: analisi qualitativa e quantitativa ed efficacia della riabilitazione motoria (*Antonella Peppe*)
- E.4.3 – Effetti della riabilitazione vestibolare nel disturbo vestibolare dell’equilibrio del paziente con malattia di Parkinson (*Antonella Peppe*)
- E.4.4 – Effetti della Rieducazione Posturale Globale in soggetti con malattia di Parkinson (*Antonella Peppe*)

- E.4.5 – Effetti di un training di quattro settimane con Metodo Feldenkrais in pazienti con malattia di Parkinson (*Antonella Peppe*)
- E.4.6 – Valutazione cinematica dello “starting” della marcia in soggetti affetti da malattia di Parkinson trattati chirurgicamente con DBS in STN e PPN (*Antonella Peppe*)
- E.4.7 – Valutazione dell’attività respiratoria in soggetti affetti da malattia di Parkinson gravi trattati chirurgicamente con DBS in STN (*Antonella Peppe*)

## **E.5 – PLASTICITÀ CEREBRALE**

- E.5.1 – Aree di rappresentazione corticale di muscoli dell’arto superiore e della mano: mappe motorie da TMS per la valutazione dei fenomeni di plasticità cerebrale dopo training di immaginazione motoria in soggetti volontari sani (*Paola Cicinelli*)
- E.5.2 – La tossina botulinica A nel trattamento della spasticità di pazienti con esiti di Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA): valutazione neurofisiologica prima e dopo trattamento (*Paola Cicinelli*)

**E.1 – IMAGING NEUROELETTRICO COME STRUMENTO PER LO STUDIO  
DI FUNZIONI CEREBRALI NELL’UOMO IN CONDIZIONI FISILOGICHE  
E/O DI DISORDINE NEUROLOGICO**

**E.1.1 – Decorso temporale della connettività funzionale tra aree corticali  
motorie primarie e “non-primarie” dell’uomo durante compiti  
di apprendimento motorio (Donatella Mattia)**

**Anno d’inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** hrEEG, connettività funzionale, apprendimento motorio.

**Altri Enti coinvolti:** Dipartimento di Informatica Sistemistica e Telematica dell’Università di Genova.

**Descrizione**

Precedenti esperienze di ricerca in questo laboratorio hanno portato alla definizione di correlati elettrofisiologici basati sulla stima non invasiva della attività corticale, sottesi a compiti di apprendimento motorio nell’uomo. Questi ultimi consistevano nell’interazione con un manipolandum robotico con cui si poteva variare la direzione e la forza applicata (campo di forza) al braccio del soggetto, interferendo con il movimento del braccio stesso diretto verso un target visivo presentato via schermo in 8 differenti direzioni spaziali. La realizzazione di tali studi si è avvalsa della collaborazione con il Dipartimento di Informatica Sistemistica e Telematica dell’università degli Studi di Genova, in cui il manipolandum robotico è stato implementato.

Nell’insieme, si è potuto concludere che variazioni delle frequenze EEG rapide ( $\beta$  e  $\gamma$ ; ritmi sensorimotori) sono sottese alle diverse fasi di apprendimento del compito motorio. Questo risultato è in linea con quanto emerso da studi animali che indicano come le oscillazioni neuronali ad alta frequenza sono quelle a carattere informativo per l’acquisizione di nuove abilità motorie. La caratteristica temporale della reattività di ritmi EEG sensorimotori vede la *fase di preparazione* al movimento piuttosto che *l’esecuzione* dello stesso come cruciale nell’adattamento a condizioni di variabilità ambientale (nel nostro caso la condizione con campo) e quindi nella elaborazione di strategie efficaci per l’adattamento stesso.

Sulla base di quanto emerso, si propone di proseguire lo studio con l’obiettivo di definire il decorso temporale dei cambiamenti in forza e direzione delle connessioni funzionali (connettività funzionale) inter-regionali tra le aree corticali “pre-motorie” e motorie esecutive che sottendono la rappresentazione neurale dei movimenti del braccio quando questa viene sfidata in ambiente con nuove caratteristiche dinamiche.

**Risultati e prodotti conseguiti**

Durante il primo anno di progetto, è stato messo a punto il protocollo sperimentale e sono stati raccolti i dati relativi ad un campione di sette sog-

getti volontari sani. I risultati in dettaglio sono oggetto della relazione di fine anno 2008. In breve, si è dimostrato che durante la condizione Null Field viene generato un pattern di connettività funzionale che vede coinvolte le aree frontali premotorie bilateralmente (cingolo motorio e corteccia frontale premotoria), le aree parietali sinistre correlate al movimento (BA40, BA7) e le aree corticali motorie esecutive (Area sensori motoria primaria di sinistra e Area supplementare motoria propria). Questo risultato sottolinea in termini di relazioni funzionali cortico-corticali la natura del compito sperimentale che richiede un'alta integrazione visuo motoria (posizione del target da raggiungere; raggiungimento del target) per l'esecuzione accurata dello stesso. Il cambiamento delle dinamiche ambientali, presenza del campo viscoso, si accompagna durante la fase precoce di apprendimento motorio a un "allargamento" del network fronto parietale che include le aree premotorie dorsali bilateralmente (BA6). Quest'ultimo risultato potrebbe riflettere un ruolo centrale della corteccia premotoria dorsale che codifica per i processi necessari di monitoring e pianificazione di azioni motorie "goal oriented".

### **Attività previste**

Durante il secondo anno si prevede una ulteriore analisi volta a confutare i risultati fino ad ora raggiunti. In particolare, verranno applicati nuovi metodi di stima della efficienza globale e locale secondo la teoria dei grafi (modellizzazione matematica del network) del network identificato.

### **E.1.2 – Eccitabilità corticale durante controllo volontario di ritmi sensorimotori** (*Donatella Mattia*)

**Anno d'inizio:** 2007

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** hrEEG, BCI, TMS immaginazione motoria.

### **Descrizione**

Alla luce di precedenti studi condotti da altri gruppi di ricerca e presso questo laboratorio, è ormai acquisito che la modulazione in termini di ampiezza e frequenza di ritmi cerebrali sensorimotori è alla base della operatività di alcuni sistemi di interfacce-cervello computer (BCI). In particolare, il sistema BCI oggetto di implementazione presso questo laboratorio si basa sul segnale EEG registrato non invasivamente dallo scalpo, da cui vengono estratte delle caratteristiche stabili e ripetibili (caratteristiche dei ritmi sensorimotori) indotte dal compito di motor imagery (immaginazione di movimenti semplici, di diversi segmenti muscolari) e riferite alla modulazione (desincronizzazione/sincronizzazione) task-correlata di ritmi cerebrali nel range di frequenze  $\alpha$  e  $\beta$  (8-29 Hz) generati dalle zone sensorimotorie di scalpo (e corticali). Tale variazione/modulazione è alla base del controllo da parte del soggetto, del movimento di un cursore su video (applicazione BCI2000) verso target prestabiliti e in un tempo definito; in tale contesto il

soggetto è continuamente informato delle sue prestazioni (numero di target correttamente colpiti) attraverso un feedback visivo (movimento del cursore sullo schermo).

Il rationale del progetto proposto è proprio quello di far luce sulla definitiva esistenza di pattern EEG “di controllo” intra-individuali (apprendimento) e inter-individuali (strategie di controllo) sviluppati da soggetti addestrati al controllo di un cursore su video per mezzo di variazioni di ritmi sensorimotori. Come già detto, nell’ambito di un sistema BCI di questo tipo il task a cui viene allenato il soggetto è rappresentato dalla immaginazione cinestesica (riprodurre le sensazioni dell’arto in movimento, piuttosto che vedere l’arto muoversi) di movimenti semplici di segmenti corporei (mano, piede), quindi è possibile che pattern “di controllo” diversi siano legati a modalità diverse di immaginazione dell’atto motorio quando questa sia associata (finalizzata) al controllo del cursore piuttosto che fine a se stessa (come avviene nella fase di screening, in cui al soggetto viene chiesto di immaginare dei movimenti senza dover effettuare null’altro).

Il progetto prevede due linee di strumenti per la definizione di pattern di controllo individuali e di gruppo: *a*) una valutazione comportamentale basata sulla applicazione di test per la quantificazione delle abilità immaginative del soggetto (immaginazione visiva e cinestesica); *b*) una valutazione neurofisiologica basata su tecnica di Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) dell’area motoria primaria, sfruttando il fenomeno di “facilitazione” sulle risposte motorie evocate dalla stessa TMS indotto dal compito immaginativo motorio.

### **Risultati e prodotti conseguiti**

Durante il primo anno di progetto si è proceduto alla definizione delle tipologie di pattern EEG correlati alle prestazioni ottenute dai soggetti durante il protocollo di apprendimento del controllo di un cursore su monitor del computer (protocollo standard BCI basato sulla immaginazione motoria). I risultati descritti in dettaglio nella relazione di fine primo anno (2007) possono essere riassunti come segue: diversi pattern di reattività corticale sottesi al controllo del cursore [Bufalari et al. (2007) *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 1: 3736-3739*] sono stati classificati in 3 gruppi: *a*) desincronizzazione bilaterale in corrispondenza delle aree sensorimotorie unita ad una sincronizzazione mesiale con contenuto frequenziale in banda  $\alpha$  o  $\beta$ , *b*) desincronizzazione bilaterale in corrispondenza delle aree sensorimotorie con contenuto frequenziale in banda  $\alpha$  o  $\beta$ , *c*) desincronizzazione mesiale con contenuto frequenziale in banda  $\beta$ . Alla fine del training tutti i soggetti sani hanno ottenuto performance stabili che variavano dal 70% al 98%, in media, a seconda del soggetto.

Durante il secondo anno di progetto si è implementato il set-up per la simultanea registrazione TMS e sessione BCI.

### **Attività previste**

Nell’ultimo anno del progetto, si prevede: l’utilizzo della TMS durante due sessioni di training BCI (valutazione della correlazione tra controllo del cur-

sore, immaginazione motoria e mappa di eccitabilità dell'area motoria primaria), prima (basale), nella fase iniziale e finale del training BCI (evoluzione della curva di apprendimento del task). Da ultimo, verranno definite le correlazioni possibili tra i dati comportamentali (score ai test di abilità immaginativa motoria), i pattern EEG di controllo del sistema BCI, (topografia e livello di performance nel controllo dell'interfaccia stessa) e le variazioni di eccitabilità corticale motoria (espresse come modificazioni delle mappe TMS).

### **E.1.3 – Pattern di reattività elettrica corticale cerebrale durante simulazione mentale di compiti complessi** (*Donatella Mattia*)

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** hrEEG, BCI2000, Matlab.

**Altri Enti coinvolti:** Laboratorio di Neuroimaging del MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge (UK).

#### **Descrizione**

Recentemente si è dimostrato come in alcune condizioni cliniche definite come stati di “vegetativi” e/o di “minima coscienza” sia possibile sfruttare l'alta definizione spaziale di tecniche di neuroimaging come la RM funzionale (fMRI), per rivelare come in queste condizioni non solo sia possibile comprendere stimoli complessi (compiti) esterni, ma anche elaborare delle risposte cognitivamente simili a quanto avviene in condizioni fisiologiche [Owen et al. 2007]. In altre parole, è possibile “misurare” il livello di coscienza in condizioni di grave disordine del livello di coscienza stesso. Per Interfacce Cerebro-Computer (Brain Computer Interface, BCI) si intende un sistema di comunicazione uomo-ambiente basato esclusivamente su segnali cerebrali rilevati non invasivamente tramite elettroencefalogramma [Wolpaw et al. 2002]. Ad oggi, sono universalmente riconosciute le potenzialità del BCI come canale “nuovo” alternativo a quelli fisiologici per la comunicazione in persone che abbiano perso la capacità di controllare i propri nervi e muscoli ma che siano cognitivamente integre.

L'evidenza sopradescritta di poter “tracciare” la presenza di coscienza in disordini del sistema nervoso centrale che presuppongono un assente o ridotto livello di coscienza, pone le basi per chiedersi se sia possibile “estrarre” quelle risposte evidenziabili in fMRI e quindi utilizzarle a scopo comunicativo. È concepibile pensare che sistemi di BCI basati su segnali EEG possano rappresentare un mezzo per “estrarre” quelle risposte. Tale sfida ambiziosa e a lungo termine, presuppone primo che si dimostri se quei compiti cognitivi che si sono rivelati così discriminativi in fMRI abbiano un correlato EEG sufficientemente selettivo, e secondo, che tali correlati EEG abbiano delle caratteristiche estraibili così da poter essere utilizzati come segnali di controllo in un sistema BCI. L'obiettivo primario del progetto è quello di esplorare sistematicamente i correlati EEGrafici che sottendono i compiti

cognitivi utilizzati in fMRI e quindi valutarne le potenzialità come segnali di controllo BCI.

Nell'affrontare tale obiettivo ci si avvale della collaborazione del laboratorio di Neuroimaging dell' "MRC Cognition and Brain Sciences Unit", Cambridge (UK) e della precedente esperienza maturata in questo laboratorio riguardo alle interfacce cervello-computer (BCI) basate su segnale raccolto in maniera non invasiva (dallo scalpo) tramite EEG.

– Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD (2006) *Science* 313(5792): 1402.

– Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM (2002) *Clinical Neurophysiology* 113: 767-791.

### **Risultati e prodotti conseguiti**

Durante il primo anno di progetto si è proceduto alla elaborazione del protocollo di somministrazione dei compiti cognitivi (immaginativi motori e di navigazione spaziale) durante le acquisizioni del segnale EEG su un campione di soggetti volontari (sani), di cui verranno presentati i risultati nel corso del secondo anno.

### **Attività previste**

Il proseguimento del progetto prevede:

- la elaborazione delle caratteristiche topografiche e di frequenza del segnale EEG-task correlato;
- la validazione off-line delle caratteristiche del segnale EEG come segnale di controllo (classificazione del segnale);
- la validazione in tempo reale delle caratteristiche del segnale EEG come segnale di controllo.

### **E.1.4 – Studio morfostrutturale cerebrale in pazienti affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno mediante RM** (Maria Grazia Marciani)

**Anno d'inizio:** 2007

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Disturbi del sonno, Apnee Ostruttive.

**Altri Enti coinvolti:** Harvard Medical School, Policlinico Tor Vergata.

### **Descrizione**

La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS) è caratterizzata da ripetitivi episodi di cessazione del flusso oro-nasale (> 10 secondi) determinati da un'ostruzione funzionale delle vie aeree superiori che tendono a collabire soprattutto quando si dorme in posizione supina. Si associa a russamento che ne rappresenta lo stadio preclinico. Le cause possono essere diverse: obesità,

malformazioni cranio-facciali (micro-retrognatia, ipoplasia del mascellare), ipetrofia adeno-tonsillare (nei bambini). Presenta una prevalenza pari a circa il 4% della popolazione generale ed incrementa con l'avanzare dell'età. I continui episodi di apnea ed ipopnea che si verificano durante la notte sono responsabili di una frammentazione del sonno che risulta molto disturbato da continui risvegli e/o microrisvegli, di una scarsa ossigenazione del sangue e di importanti ripercussioni sull'apparato cardio-vascolare con un'alterazione dei sistemi di controllo della pressione arteriosa, del baroriflesso arterioso, della frequenza cardiaca e della bilancia simpato-vagale [Peter et al. 1995; Narkiewicz e Somers 2003].

Tale patologia rappresenta inoltre un fattore di rischio indipendente per patologie cardio e cerebrovascolari [Partinen e Guilleminault 1990]. In particolare, numerosi meccanismi possono essere responsabili della patogenesi della patologia cerebrovascolare nell'OSAS: ipossia, modificazioni della emodinamica cerebrale con perdita dell'autoregolazione cerebrale, modificazioni emoreologiche con incremento della viscosità ematica e trombofilia, promozione dei processi aterogenetici, cardioembolia paradossa [Placidi et al. 1998; Nobili et al. 2000; Silvestrini et al. 2002]. Le forme severe di OSAS determinano inoltre sintomi e segni diurni caratterizzati da disturbi cognitivi (memoria, concentrazione) ed ipersonnolenza diurna ingravescente con aumentato rischio di incidenti alla guida di autoveicoli e sul lavoro.

L'obiettivo principale di questo progetto è determinare l'associazione tra anomalie della sostanza bianca (ipersignale T2) e la presenza di OSAS. Un obiettivo secondario di questa ricerca consisterà nel determinare la distribuzione anatomica delle anomalie del segnale nella sostanza bianca ("white matter signal abnormalities" WMSA) nelle OSAS utilizzando metodi di voxel-based morphometry e statistical mapping [Benson et al. 2002]. Infine saranno effettuate delle correlazioni tra dati neuroradiologici e cognitivi.

- Benson RR, Guttmann CR, Wei X, Warfield SK, Hall C, Schmidt JA, Kikinis R, Wolfson LI (2002) *Neurology* 58(1): 48-55.
- Narkiewicz K, Somers VK (2003) *Acta Physiol Scand* 177(3): 385-390.
- Nobili L, Schiavi G, Bozano E, De Carli F, Ferrillo F, Nobili F (2000) *Clin Hemorheol Microcirc* 22(1): 21-27.
- Partinen M, Guilleminault C (1990) *Chest* 97(1): 27-32.
- Peter JH, Grote L, Fus E, Ploch T, Stammnitz A (1995) *Eur J Med Res* 1(3): 132-136.
- Placidi F, Diomedì M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M (1998) *J Sleep Res* 7(4): 288-292.
- Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedì M (2002) *Stroke* 33(7): 1782-1785.

## Risultati e prodotti conseguiti

Nel corso del primo anno di progetto, è stato approntato il set-up delle macchine e del software di acquisizione mediante esami RMN effettuati inizialmente su fantoccio e successivamente su 7 volontari sani. I risultati

descritti in dettaglio nella relazione di fine *primo anno* possono essere riassunti come segue: sono stati reclutati 12 pazienti affetti da OSAS di grado severo, diagnosticati mediante polisonnografia dinamica ambulatoriale e 2 soggetti di controllo sovrapponibili per età e fattori di rischio vascolare. Di questi, 5 pazienti sono stati finora sottoposti ad esame RMN cerebrale (età media 54,4 aa). In particolare, dopo l'esecuzione di test neurocognitivi (Mini Mental State Examination, Test delle parole di Rey, Test di memoria visiva immediata, Rievocazione della figura complessa di Rey-Osterrieth, Stroop test ridotto, Copia di disegni a mano libera e copia con elementi di programmazione, Copia della figura complessa di Rey-Osterrieth, Fluidità verbale fonologica e semantica, Matrici colorate progressive di Raven 47), tali pazienti sono stati sottoposti ad una sessione RMN.

Nel corso del *secondo anno*, ai soggetti per i quali, su base clinico-anamnestica, appariva probabile una diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive morfeiche (OSAS) è stata somministrata una scala di valutazione della sonnolenza diurna (Epworth Sleepiness Scale, ESS) e sono stati rilevati parametri quali peso e altezza, con calcolo dell'Indice di Massa Corporea (BMI). Tali soggetti sono stati quindi sottoposti a monitoraggio cardio-respiratorio completo ambulatoriale mediante sistema portatile Embletta. Sono stati reclutati 20 pazienti affetti da OSAS di grado severo e 10 soggetti di controllo. Di questi, 7 pazienti e 3 soggetti di controllo non sono riusciti ad eseguire la Risonanza Magnetica per claustrofobia. Tutti i partecipanti, prima dell'esecuzione dell'esame radiologico, sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica volta ad evidenziare la presenza di disturbi cognitivi.

### **Attività previste**

Nell'ultimo anno del progetto verranno elaborati dati neuroradiologici, neuropsicologici al fine di evidenziare differenze morfostrutturali macro- e micro-scopiche significative tra pazienti e controlli.

## **E.2 – IMAGING NEUROELETTRICO: TECNICHE E MODELLI DI ANALISI DEL SEGNALE EEG DI SCALPO PER LA STIMA DELLE SORGENTI CORTICALI**

### **E.2.1 – Analisi topologica delle reti di connettività funzionale stimate a partire dai segnali EEG ad alta risoluzione, durante compiti di interazione strategica (Donatella Mattia – Fabrizio De Vico Fallani)**

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** hrEEG, reti di connettività funzionale, teoria dei grafi, decision-making.

#### **Descrizione**

Il progetto prevede l'applicazione e la creazione di nuovi strumenti matematici capaci di estrarre informazioni numeriche relative alla struttura e all'organizzazione delle reti funzionali cerebrali. In particolare, saranno analizzate le risposte cerebrali in un gruppo di soggetti impegnato in un gioco a carattere strategico-decisionale, nel quale ogni singolo soggetto di una coppia era posto di fronte alla possibilità di poter "cooperare" o "non cooperare" con il rispettivo compagno. Un tipico esempio di tale situazione sperimentale è rappresentato dalla "corsa del coniglio", la cui esemplificazione classica è basata sulla sfida del film "Gioventù Bruciata" in cui due ragazzi fanno una corsa automobilistica lanciandosi simultaneamente verso un dirupo, se entrambi i soggetti sterzano prima di arrivarvi (cooperazione), faranno una magra figura con i pari; se uno sterza e l'altro continua per un tratto di strada maggiore (pan-per-focaccia), il primo farà la figura del coniglio, mentre il secondo guadagnerà il rispetto dei pari. Se invece entrambi continuano sulla strada (non cooperazione) moriranno.

#### **Risultati e prodotti conseguiti**

Nel corso del primo anno sono state effettuate le registrazioni EEG in 20 coppie di soggetti impegnate in un compito cognitivo di tipo strategico (Corsa del Coniglio). Una volta acquisiti, i dati EEG sono stati pre-elaborati in ambiente Matlab mediante opportuni filtraggi e rimozione degli artefatti e sono state effettuate la stima di attività corticale in ogni singolo soggetto per determinate regioni di interesse mediante l'impiego delle tecniche di EEG ad alta risoluzione. Successivamente, sono stati impiegati i modelli multivariati autoregressivi (PDC) per la stima della connettività funzionale all'interno del singolo soggetto e tra i soggetti appartenenti a ciascuna coppia.

I risultati ottenuti sono dei pattern di iper-connettività funzionale tra le aree cerebrali appartenenti a soggetti diversi coinvolti nello svolgimento di un compito basato sull'interazione strategica. Per ciascuna coppia sono stati ottenuti una serie di pattern di connettività funzionale in corrispondenza di ciascuna condizione di cooperazione (COP), non-cooperazione (DFT) e "pan-per-focaccia" (TFT) e per ciascuna banda di frequenza Theta (3-6 Hz), Alpha (7-12 Hz), Beta (13-29 Hz) e Gamma (30-40 Hz).

### **Attività previste**

L'attività prevista nel secondo e ultimo anno, prevede la caratterizzazione dei pattern di connettività funzionale mediante i modelli basati sulla teoria dei grafi. Mediante la teoria dei grafi i pattern di connettività funzionale possono essere concettualizzati come vere e proprie reti cerebrali, la cui topologia intesa come disposizione delle connessioni funzionali, può determinare la diversa organizzazione strutturale.

Uno degli obiettivi attesi è la comprensione di come le aree cerebrali appartenenti ai soggetti nella coppia possano interagire fra loro in maniera efficiente a seconda della situazione strategica.

#### **E.2.2 – Sviluppo di metodi basati sulla teoria dei grafi in grado di estrarre caratteristiche topologiche dalle reti funzionali stimate a partire dai segnali EEG ad alta risoluzione** (Fabrizio De Vico Fallani)

**Anno d'inizio:** 2007

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** hrEEG, Teoria dei Grafi, network corticali motori.

#### **Descrizione**

Il progetto prevede la definizione e la creazione di strumenti matematici capaci di estrarre informazioni numeriche relative alla struttura e all'organizzazione delle reti funzionali cerebrali. I pattern di connettività, ottenuti applicando modelli multivariati autoregressivi ai set di dati EEG ad alta risoluzione, rappresentano degli oggetti piuttosto complicati da interpretare. In particolare, l'utilizzo di misure basate su questi modelli, come la Directed Transfer Function o la Partial Directed Coherence, restituisce un modello di comunicazione funzionale tra le diverse regioni cerebrali che riflette, a tutti gli effetti, il principio di causalità di Granger. In questo modo ogni comunicazione esistente tra due regioni di interesse è da intendersi come una relazione causale. Tuttavia, il grande numero di elementi, costituenti le aree corticali di interesse, e i flussi di informazione presenti tra esse, rendono ardua la classificazione dei network funzionali e l'individuazione di features topologiche. Questo fatto è particolarmente rilevante, quando si vogliono effettuare confronti tra diversi gruppi di soggetti e/o diversi task sperimentali. Grazie a strumenti derivati dalla teoria dei grafi è possibile ottenere degli indici specifici relativi alla topologia delle reti funzionali corticali (per dettaglio si veda la descrizione del progetto presentato nel 2007).

#### **Risultati e prodotti conseguiti**

Nel *secondo anno* di progetto sono stati applicati una serie di indici basati sulla teoria dei grafi in grado di rilevare le caratteristiche salienti dai pattern di connettività funzionale stimati a partire da segnali EEG ad alta-risoluzione.

Tra questi, il grado (degree) dei nodi rappresentanti le aree corticali, la distribuzione del grado (degree-distribution) e l'indice di efficienza della rete cerebrale, consentono di estrarre le proprietà strutturali del pattern di connettività che si vuole studiare. Tali indici sono stati applicati ad un set di dati ottenuti effettuando registrazioni elettroencefalografiche, durante compiti riguardanti fenomeni di apprendimento motorio.

I risultati descritti in dettaglio nella relazione di fine secondo anno (2008) possono essere riassunti come segue: l'analisi delle reti funzionali tra determinate aree corticali, stimate con modelli multivariati autoregressivi (MVAR), ha permesso di definire le dinamiche cerebrali durante i fenomeni di apprendimento motorio, come l'esecuzione di un movimento preciso in presenza di forze esterne atte a disturbare il movimento stesso. In particolare, l'analisi del grado (degree) ha evidenziato il ruolo preponderante dell'area pre-motoria di Brodmann 6 di sinistra, la quale risulta avere un ruolo discriminante all'interno della rete di connettività dal punto di vista della variazione significativa del numero delle connessioni che si diffondono da essa durante la fase d'apprendimento motorio.

### **Attività previste**

Sulla base di quanto osservato nel primo anno e nel secondo anno di progetto su un set di dati inerenti a movimenti semplici eseguiti in condizioni fisiologiche e in condizioni di apprendimento di movimenti complessi, si prevede di validare l'approccio basato sulla teoria dei grafi in condizioni di disordini del movimento dovuti a lesioni cerebellari monoemisferiche.

### **E.2.3 – Sviluppo e validazione di metodiche per la stima istantanea della connettività corticale tempo-variante e loro applicazione a dati di EEG ad alta risoluzione (Laura Astolfi)**

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** hrEEG, connettività funzionale, compiti cognitivi.

### **Descrizione**

La ricerca che si intende intraprendere ha come scopo lo sviluppo di una metodica per la stima della connettività funzionale tempo-variante tra diverse aree della corteccia cerebrale umana durante l'esecuzione di diversi compiti sperimentali.

L'obiettivo che si vuole raggiungere è la realizzazione di un nuovo approccio metodologico che permetta di superare l'ipotesi di stazionarietà richiesta dai metodi convenzionali, rendendo possibile stimare la connettività anche nelle fasi del compito sperimentale per loro natura non stazionarie, e consentendo di seguire le rapide variazioni di connettività, finora non rilevabili con i metodi attualmente a disposizione. Il risultato sarà una descrizione dettagliata, sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza, dei pattern di

connettività funzionale che si instaurano durante lo svolgimento di un determinato compito sperimentale.

La nuova metodica, chiamata PDC tempo-variante, si baserà sull'estensione dell'algoritmo di Partial Directed Coherence (PDC) al dominio tempo-frequenza, mediante la stima adattativa di modelli autoregressivi con coefficienti variabili nel tempo (AMVAR) effettuata per mezzo di un algoritmo di stima ricorsiva ai minimi quadrati (Recursive Least Square, RLS) generalizzata per consentire la stima di un unico modello su dati registrati in trial multipli. Tale metodologia verrà sottoposta a uno studio di simulazione al fine di valutarne le prestazioni nelle diverse condizioni operative. Tale metodica verrà sviluppata e validata in modo specifico per la sua applicazione a dati ottenuti da registrazioni EEG ad alta risoluzione spaziale, che si avvalgono dell'impiego di un alto numero di elettrodi rispetto alla elettroencefalografia convenzionale e di modelli realistici delle strutture conduttrici della testa del singolo soggetto sperimentale in esame.

Una volta sviluppata, la metodica verrà applicata a dati ottenuti su soggetti sani durante compiti cognitivi di interazione sociale.

### **Risultati e prodotti conseguiti**

Lo studio di simulazione effettuato ha permesso di stabilire che la metodica proposta (PDC tempo-variante) è efficace ed affidabile nello stimare rapidi cambiamenti nel tempo dei pattern di connettività corticale. Se le condizioni operative sono predisposte in modo appropriato, i pattern possono essere ricostruiti con sufficiente accuratezza (errore inferiore al 3%). Sia il fattore SNR che il numero di trial EEG a disposizione hanno un effetto statisticamente significativo sulle prestazioni, sia dal punto di vista della velocità di adattamento che da quello dell'accuratezza dei valori di connettività stimati.

Un SNR pari almeno a 5 è sufficiente ad ottenere una buona accuratezza, mentre valori superiori non mostrano un incremento significativo delle performance. Un numero di trial pari almeno a 20 è risultato essere necessario a garantire sia una sufficiente accuratezza della stima che una adeguata velocità di adattamento. Inoltre si è dimostrato che esiste un valore ottimo per la costante di adattamento propria del metodo proposto, il quale varia in funzione del numero di trial a disposizione, e si è generata una tabella di valori utile ad effettuare la scelta migliore nelle diverse condizioni operative.

Si noti infine che le condizioni operative risultanti dallo studio di simulazione (SNR pari almeno a 5 e numero di trials pari almeno a 20) sono comunemente incontrate nelle registrazioni EEG ad alta risoluzione spaziale. Questo risultato incoraggia quindi l'applicazione della metodica proposta a dati reali.

### **Attività previste**

Sulla base di quanto osservato nel primo anno di progetto, la nuova metodica sviluppata si è dimostrata adatta ad essere applicata a registrazioni EEG ad alta risoluzione spaziale. Si prevede quindi di applicare la metodica a dati registrati su soggetti sani durante compiti cognitivi di interazione sociale in "gruppo".

### **E.3 – INTERFACCE CERVELLO-COMPUTER (BCI) E AUSILI TECNOLOGICI: SVILUPPO E APPLICAZIONI RIABILITATIVE**

#### **E.3.1 – Implementazione di un prototipo di basato su potenziali evento-correlati per il controllo di Interfacce Cervello-Computer (Brain Computer Interface) (Fabio Aloise)**

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** EEG, P300, BCI.

**Altri Enti coinvolti:** Università di Roma Tor Vergata (Dipartimento di Ingegneria Elettronica).

#### **Descrizione**

Le interfacce cervello-computer (Brain Computer Interface, BCI) sono sistemi di comunicazione non basati sui consueti canali di uscita del cervello rappresentati dai nervi periferici e dai muscoli ma utilizzano il segnale proveniente dall'attività cerebrale [Wolpaw et al. 2002]. Il potenziale P300 è un potenziale stabile e riproducibile e per questo può essere utilizzato come caratteristica di controllo in una Interfaccia Cervello-Computer. I potenziali P300 sono dipendenti dal contenuto informativo dello stimolo, compaiono solo quando il soggetto presta attenzione allo stimolo e quando lo stimolo risulta significativo per esso [Farwell and Donchin 1988]. Questo permette al soggetto di effettuare una scelta tra diverse possibili opzioni. Attualmente i sistemi BCI basati sui potenziali P300 vengono usati per dare ai soggetti la possibilità di scrivere tramite una tastiera virtuale o in generale di interagire con il calcolatore [Sellers et al. 2006]. Il presente progetto si pone l'obiettivo di realizzare un prototipo di sistema BCI integrato basato su segnali P300 che permetta l'interazione con l'ambiente circostante. L'obiettivo è quello quindi di trasformare un sistema BCI in qualcosa di molto simile ad un generico dispositivo per l'interazione uomo macchina, come potrebbe essere un mouse o una tastiera.

- Farwell LA, Donchin E (1988) *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70(6): 510-523.
- Sellers EW, Kübler A, Donchin E (2006) *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 14(2): 221-224.
- Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM (2002) *Clin Neurophysiol* 113(6): 767-791. Review.

#### **Risultati e prodotti conseguiti**

Nel corso del *primo anno* è stato realizzato e validato un sistema che utilizzasse un'interfaccia cervello-computer basata su dei segnali P300 per il controllo ambientale. L'implementazione in questa prima fase è stata realizzata su dei calcolatori su cui venivano eseguiti il software BCI2000 e il software per l'interfacciamento con i dispositivi domotici presenti nell'am-

biente. È stata sviluppata un'interfaccia multi menù a icone per permettere la navigazione virtuale all'interno dell'ambiente e la relativa attuazione dei comandi.

La sperimentazione, ha visto la partecipazione di 11 soggetti volontari. Si è evidenziato come 8 degli undici soggetti siano riusciti ad eseguire il compito senza problemi in entrambe le registrazioni. Il numero medio di selezioni è di circa 15, considerando che una selezione errata comportava almeno un'altra selezione per ripristinare lo stato precedente si può estrapolare che la percentuale media di controllo da parte dei soggetti si assesti attorno al 75%.

### **Attività previste**

L'attività prevista nel secondo ed ultimo anno consiste nell'identificazione dell'opportuna piattaforma hardware su cui sviluppare il sistema. Una volta identificata la piattaforma più idonea sarà effettuato lo sviluppo su detta piattaforma dei moduli che compongono il sistema realizzato.

### **E.3.2 – Strategie di rinforzo per il controllo volontario di potenziali EEG: effetto di feedback multisensoriale (Febo Cincotti)**

**Anno d'inizio:** 2007

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** hrEEG, BCI2000, Matlab.

### **Descrizione**

Il razionale di questo progetto nasce dalla precedente esperienza maturata in questo laboratorio riguardo alle interfacce cervello-computer (BCI) basate su segnale raccolto in maniera non invasiva (dallo scalpo) tramite EEG. In particolare, rimane elemento imprescindibile per l'apprendimento del soggetto al controllo di una applicazione del BCI (cioè il movimento di un cursore su video), la presenza di un feedback continuo che informi il soggetto stesso sulle sue prestazioni. È ormai accettato dalla comunità scientifica, che il canale visivo rappresenta la modalità di feedback che permette il raggiungimento di prestazioni nel controllo dell'applicazione BCI dell'80-90% (in media).

Il nostro cervello si basa su informazioni (stimoli, input) che riceve dai nostri sensi per elaborare la percezione di oggetti ed eventi che sono parte della vita quotidiana. L'integrazione di queste informazioni provenienti da diverse modalità di senso, permette di potenziare enormemente la affidabilità della elaborazione percettiva. A questo riguardo, gli stimoli (informazioni) somatosensoriali sono una componente cruciale nella programmazione e nel comando (esecuzione) dell'atto motorio da parte del cervello al distretto periferico (nervi e muscoli), e per questo ad oggi si è creato un notevole interesse per la inclusione di questo tipo di feedback (stimolo) nella implementazione di sistemi neuro-protetici (es. mano robotica).

Come accennato precedentemente i sistemi BCI ad oggi disponibili, operano principalmente utilizzando il canale visivo come modalità di feedback. La possibilità di potenziare l'efficienza del BCI come strumento di comunicazione e controllo può risiedere nel considerare modalità di feedback extravisive per l'addestramento alla modulazione dell'attività elettrica cerebrale, in particolare la modalità somatosensoriale (tattile).

L'obiettivo primario del progetto è quello di esplorare l'efficacia di un feedback somatosensoriale nell'addestramento e nella accuratezza del controllo di una applicazione BCI. Nell'affrontare tale obiettivo si deve primariamente specificare un protocollo per la somministrazione del feedback tattile.

### **Risultati e prodotti conseguiti**

I risultati di fine *primo anno* (2007) possono essere riassunti come segue: tutti i soggetti sono stati in grado di controllare lo spostamento del cursore monodimensionale con percentuali di successo (accuratezza) dell'81.1% con la modalità di feedback visivo e del 73.5% con la modalità tattile. Simili percentuali di accuratezza nel controllo sono state ottenute nella condizione di controllo bidimensionale (media del 60%, 4 target). Questi risultati indicano che la modalità di feedback tattile può essere affidabile nell'apprendimento del controllo di sistemi BCI.

Nel *secondo anno* di progetto si è valutata l'efficacia della modalità tattile di feedback basandosi su un set di esperimenti di addestramento con modalità tattile di feedback confrontata con quella visiva e uditiva. I risultati (n=8 soggetti volontari) della classificazione online indicano che il più alto livello (Media del 93%) veniva raggiunto in tutti i soggetti nella modalità visiva rispetto a quella uditiva (Media del 70%) e tattile (Media del 68%). In maniera simile i valori di  $R^2$  corrispondenti ai diversi tipi di modalità indicano che la modalità visiva presenta valori più alti rispetto a quella uditiva e tattile. L'analisi delle caratteristiche del potenziale P300 elicitato nelle tre diverse modalità di stimolo rivela che la latenza della componente principale P300 è aumentata (picco dopo lo stimolo a 600ms) con la modalità uditiva e tattile rispetto a quella visiva (picco dopo lo stimolo a 400ms come nella condizione di controllo Oddball). Non sono stati evidenziati significativi cambiamenti nella topografia del potenziale P300 (componente principale) elicitato con le differenti modalità di stimolo. Questi risultati suggeriscono che la stimolazione multimodale può essere efficace nelle applicazioni BCI operate attraverso P300. L'incremento nella latenza della P300 osservato nelle modalità uditiva e tattile può essere ascritto ad un livello attentivo più elevato nell'esecuzione del task (riconoscimento del target) rispetto a quanto accade nella modalità di presentazione visiva dei target.

### **Attività previste**

Nel *terzo anno* di progetto si valuterà come la nuova modalità di feedback si integra in un contesto di possibile alterazione delle sensibilità in condizione di patologia (e.g. lesioni del midollo spinale con conseguente deficit motorio e sensitivo di distretti del corpo non sempre sovrapponibili).

## **E.4 – MALATTIA DI PARKINSON E SINDROMI CORRELATE: STRATEGIE TERAPEUTICHE E RIABILITATIVE**

### **E.4.1 – Analisi elettromiografica di superficie in pazienti affetti da malattia di Parkinson: valutazione quantitativa del timing di attivazione muscolare** *(Antonella Peppe)*

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, EMG surface, UPDRS, Gait Analysis.

#### **Descrizione**

I quattro sintomi principali della malattia di Parkinson sono la rigidità, il tremore, la bradicinesia e i riflessi posturali alterati. La rigidità in particolare si manifesta con un aumento dello stato di co-contrazione dei gruppi muscolari antagonisti.

Con questo studio cercheremo di quantificare in maniera oggettiva le alterazioni nell'attivazione muscolare di soggetti affetti da malattia di Parkinson rispetto a valori fisiologici e normativi grazie all'utilizzo dell'analisi elettromiografica di superficie. Quest'ultima, essendo uno strumento non invasivo, risulta essere un importante strumento di analisi che permette la rilevazione dinamica della contrazione muscolare durante la deambulazione.

#### **Attività previste**

La nostra analisi prenderà in considerazione i muscoli della loggia anteriore e posteriore della gamba e i risultati verranno abbinati alla relativa analisi del cammino per valutare come e quanto le variazioni della contrazione muscolare influenzino la deambulazione. Lo studio sarà effettuato su un campione di almeno 10 pazienti parkinsoniani ospedalizzati e 10 soggetti di controllo.

Lo studio verrà eseguito durante il ciclo di ospedalizzazione in questa struttura ed inizierà solo dopo la stabilizzazione della sintomatologia extrapiramidale con adeguato aggiustamento terapeutico con costanti valori dell'UPDRS prima e dopo il ciclo riabilitativo.

### **E.4.2 – Cambio di direzione in pazienti con malattia di Parkinson: analisi qualitativa e quantitativa ed efficacia della riabilitazione motoria** *(Antonella Peppe)*

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, UPDRS, Gait Analysis, A/B.

#### **Descrizione**

In pazienti con malattia di Parkinson l'inabilità di eseguire adeguate atti-

vità motorie è riportabile ad una ridotta azione della dopamina e ad una modificata attività dei gangli della base.

Scopo di questo studio è quello di valutare attraverso l'analisi del cammino la modalità con cui il pazienti PD esegue il cambio di direzione del senso di marcia (Ahead/Back) e studiare l'effetto della riabilitazione stessa.

*Soggetti e Metodi:* Saranno studiati 20 soggetti con malattia di Parkinson e 13 soggetti di controllo. Lo studio verrà eseguito durante il ciclo di ospedalizzazione in questa struttura ed inizierà solo dopo la stabilizzazione della sintomatologia extrapiramidale con adeguato aggiustamento terapeutico con costanti valori dell'UPDRS prima e dopo il ciclo riabilitativo. Verrà inoltre somministrata una scala di valutazione funzionale prima e dopo la valutazione: Global Mobility Task (GMT). La seduta terapeutica e tutte le valutazioni verranno eseguite la mattina dopo la somministrazione della prima dose di terapia giornaliera. Nella registrazione verranno considerati tutti i parametri ma soprattutto si considererà la modalità con cui il paziente eseguirà il cambio di direzione (A/B). Si considererà il passo di ingresso, l'intermedio, ed il passo di uscita (quando la rotazione è eseguita di 180°).

### **Risultati e prodotti conseguiti**

I risultati preliminari di questo studio in un gruppo di 7 pazienti con malattia di Parkinson e 10 soggetti sani della stessa età del paziente (65.5 SD 13.9 anni) indicano che, dopo trattamento, nei pazienti è presente una riduzione del numero dei passi e del tempo impiegato ad invertire la marcia; inoltre è possibile notare come il paziente parkinsoniano nella maggior parte dei casi decida di affrontare l'inversione del senso di marcia portando all'interno l'arto meno colpito. Anche i parametri cinematici e percentuali della fase del passo mostrano positive modificazioni.

### **Attività previste**

In questo anno occorrerà incrementare la casistica per confermare anche da un punto di vista statistico i dati ottenuti.

### **E.4.3 – Effetti della riabilitazione vestibolare nel disturbo vestibolare dell'equilibrio del paziente con malattia di Parkinson**

*(Antonella Peppe)*

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, Riabilitazione Vestibolare, UPDRS.

### **Descrizione**

Nella malattia di Parkinson le alterazioni della postura, del cammino e dell'equilibrio sono patognomoniche. La manifestazione di tali disturbi è eterogenea e la gravità è correlata al grado di severità della malattia. È noto come nella

malattia di Parkinson sia evidente un rallentamento motorio, una difficoltà nell'iniziare il cammino, che poi avviene a piccoli passi con aumento della percentuale di appoggio (stance) della fase del cammino rispetto a quella di oscillazione (swing). Per la rigidità muscolare e la bradicinesia assiale, il paziente presenta un atteggiamento camptocormico con riduzione o assenza dei movimenti sincinetici degli arti superiori. Il disturbo dell'equilibrio, è un sintomo complesso legato al corretto funzionamento di vari sistemi ed in particolare a quello vestibolare. Il sistema vestibolare troncale attraverso il talamo è in rapporto con i circuiti dei Gangli della Base, alterati nella malattia di Parkinson.

Questo studio ha lo scopo di oggettivare l'efficacia di un ciclo di riabilitazione vestibolare sulle alterazioni della deambulazione e dell'equilibrio, in soggetti affetti da malattia di Parkinson. Il protocollo di studio prevede di valutare l'efficacia della riabilitazione attraverso Scale di valutazioni cliniche come la UPDRS Parte III, e riabilitative quali la Berg's scale e Tinetti's scale. Verrà eseguita una valutazione cinematica della deambulazione e somministrazione delle scale valutative (UPDRS III, GMT, TINETTI, BERG BALANCE SCALE) prima e dopo l'habituation training. L'habituation training consisterà nella marcia sul posto con "boite" dinamica (marcia sul posto su superficie morbida ad occhi chiusi) per 7gg e deambulazione libera sul tapis roulant ad occhi chiusi a velocità crescente compresa tra 1km/h e 4Km/h per 7gg.

### **Risultati e prodotti conseguiti**

Risultati del *primo anno* in un gruppo di 10 pazienti con malattia di Parkinson e 10 soggetti sani della stessa età del paziente mettono in evidenza come a seguito della specifica attività riabilitativa vestibolare sia evidente una riduzione della velocità della marcia, della sua lunghezza, una riduzione della componente % del doppio appoggio della marcia. I nostri dati ci confermano come un approccio riabilitativo vestibolare possa influire positivamente sui pazienti affetti da malattia di Parkinson.

### **Attività previste**

In questo *ultimo anno* occorrerà incrementare la casistica per validare statisticamente i dati ottenuti.

### **E.4.4 – Effetti della Rieducazione Posturale Globale in Soggetti con malattia di Parkinson (Antonella Peppe)**

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, Rieducazione Posturale Globale, Gait Analysis.

### **Descrizione**

I quattro sintomi principali della malattia di Parkinson sono la rigidità, il tremore, la bradicinesia e alterazione dei riflessi posturali. È stata amplia-

mente dimostrata l'efficacia della fisioterapia nel fornire strategie e automatismi che permettano il miglioramento della qualità di vita in questi pazienti. Negli ultimi anni la rieducazione posturale sta raccogliendo sempre più consensi e viene indicata come tecnica fisioterapica atta a ridurre le modificazioni funzionali indotte dalle alterazioni posturali. Non vi sono attualmente studi standardizzati e obiettivi che convalidino il metodo, esistono però studi che rafforzano tale metodica tramite test e questionari svolti a seguito delle sedute di Rieducazione Posturale Globale.

Scopo della nostra ricerca è verificare l'efficacia di questa metodica e quantificarne gli effetti sulla marcia grazie all'utilizzo della Gait Analysis. Il nostro studio sarà svolto su almeno 12 soggetti affetti da malattia idiopatica di Parkinson e confrontati con 11 soggetti di controllo.

### *Metodi*

Una fisioterapista in possesso di diploma in Rieducazione Posturale Globale (RPG) svolgerà cinque sedute con questa metodica. L'analisi del cammino verrà svolta immediatamente prima e subito dopo la seduta di RPG. Si considereranno per l'analisi statistica i parametri medi del passo e le componenti percentuali del passo stesso. Focalizzeremo, inoltre, la nostra attenzione sulle modificazioni degli angoli del tronco, in particolare dell'angolo tra pelvi, tratto cervico dorsale (vertebre T12 e C7) e sulle variazioni del range articolare degli arti inferiori e superiori durante la marcia.

### **Risultati e prodotti conseguiti**

I risultati del *primo anno* in un gruppo di 6 pazienti con malattia di Parkinson e 11 soggetti sani della stessa età del paziente (63.2 SD 11.2 anni) mettono in evidenza come a seguito della specifica Rieducazione Posturale Globale sia evidente una significativa variazione delle variabili cinematiche e delle variabili di stance, swing e dblstance. Anche i punti di riferimento angolari da noi considerati si modificano positivamente; in particolare risultano significativi i miglioramenti nell'oscillazione di spalla e anca e nel grado di inclinazione rispetto a t12.

I nostri dati, sebbene preliminari, indicano come un trattamento di Rieducazione Posturale Globale possa influire positivamente sull'atteggiamento camptocormico e sulla deambulazione in generale in pazienti affetti da malattia di Parkinson.

### **Attività previste**

In questo anno occorrerà incrementare il numero di soggetti per confermare anche da un punto di vista statistico i dati ottenuti.

### **E.4.5 – Effetti di un training di quattro settimane con Metodo Feldenkrais in pazienti con malattia di Parkinson (Antonella Peppe)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, Feldenkrais, UPDRS, GMT.

## Descrizione

La Medicina Fisica e Riabilitativa sempre più spesso inizia ad occuparsi dei problemi motori dei pazienti con malattia di Parkinson. Un declino motorio e l'alterazione alla risposta alla terapia dopaminergica hanno indotto a studiare nuove strategie che permettano il miglioramento della qualità di vita di questi pazienti.

Negli ultimi anni le Body Awareness Therapies (BAT) stanno affiancando le terapie tradizionali nel trattamento di diversi disordini motori. Esse possono essere definite come un approccio fisioterapico olistico, diretto alla consapevolezza del corpo, in termini di funzionamento, comportamento ed interazione tra il Sé e gli altri. Comprendono Basic BAT, Mensendieck e Metodo Feldenkrais. Mirano alla normalizzazione della postura, dell'equilibrio, alla riduzione delle tensioni muscolari e della rigidità visibili nei pattern motori. L'esiguo numero di studi che ne dimostrino gli effetti e la difficoltà di reperire scale di valutazione adatte ne rendono l'efficacia non riconosciuta in maniera unanime.

## Attività previste

Scopo del nostro studio è di valutare gli effetti di un trattamento di 12 sedute con Metodo Feldenkrais. In particolare verranno ricercati dei cambiamenti nella funzione del cammino, nei passaggi posturali, nell'equilibrio e nella riduzione dello stato di ansia che accompagna questi pazienti.

### **E.4.6 – Valutazione cinematica dello “starting” della marcia in soggetti affetti da malattia di Parkinson trattati chirurgicamente con DBS in STN e PPN (Antonella Peppe)**

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, DBS, STN, PPN, Gait Analysis, Start.

**Altri Enti coinvolti:** CTO di Roma (Neurochirurgia).

## Descrizione

È ormai noto che la stimolazione del nucleo subtalamico (DBS-STN) è efficace nel ridurre drasticamente la sintomatologia extrapiramidale ed il dosaggio di terapia giornaliera antiparkinsoniana e quindi la presenza di movimenti involontari legati alla somministrazione fasica della terapia per os. Dei sintomi extrapiramidali quello che sembra meno risentire della DBS sembra essere il cammino. Soprattutto in pazienti che presentano difficoltà nell'iniziare la deambulazione.

Studi su animali e primati hanno messo in evidenza un ruolo importante del Nucleo Peduncolo Pontino (PPN), nucleo del tronco encefalico effettore finale del Loop cortico-sottocorticale Motorio. Nuovo target nella terapia chirurgica del Parkinson potrebbe essere quindi il PPN associato naturalmente alla stimolazione del STN.

## **Risultati e prodotti conseguiti**

Abbiamo studiato 4 pazienti e con i nostri protocolli di valutazione non sembrano esserci differenze peculiari tra la accensione del PPN e quella del STN, anzi sembra che il STN sia certamente più efficace nel migliorare i parametri sia cinematici che cinetici del passo, in particolare lo starting del passo non sembra essere influenzato.

## **Attività previste**

Si cercherà di incrementare il campione studiato, ma per questo ci sono alcune difficoltà, uno dovuto al target: è infatti verosimile che il target utilizzato in questi pazienti sia l'area Peduncolopontina e non il nucleo PPN e questo quindi va valutato con accuratezza; l'altro alla tipologia del paziente inviato all'impianto che dovrebbe essere più mirato verso una forma acinetica piuttosto che rigida.

### **E.4.7 – Valutazione dell'attività respiratoria in soggetti affetti da malattia di Parkinson gravi, trattati chirurgicamente con DBS in STN (Antonella Peppe)**

**Anno d'inizio:** 2006

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, DBS, STN, respirazione.

## **Descrizione**

La malattia di Parkinson coinvolge i muscoli respiratori, il diaframma e muscoli accessori che, attraverso la loro attività, consentono la ventilazione polmonare. Essi subiscono, come tutto l'apparato muscolare, gli effetti della progressione della malattia e della alterata risposta alla terapia antiparkinsoniana per os. È ormai nota l'importanza della terapia chirurgica della malattia di Parkinson. Per tale ragione numerosi sono i pazienti a cui sono stati posti elettrodi intracerebrali nel sottotalamo (DBS STN). Con questo studio si è voluto valutare se la DBS possa essere utile nel migliorare anche una subclinica alterazione delle funzioni respiratorie in pazienti on PD avanzato.

## **Risultati e prodotti conseguiti**

Abbiamo studiato 19 pazienti completi impiantati con STN. La complessità del protocollo prevede delle valutazioni che alcuni pazienti non sono riusciti ad eseguire (OFF terapia, OFF stimolo status). I dati emersi, sembrano confermare l'effetto della Stimolazione Cerebrale Profonda del nucleo Sottotalamico, nel produrre delle modificazioni dei parametri respiratori come la MEP e MIP (Maximal Expiratory Pressure e Maximal Inspiratory Pressure), indici di forza di contrazione muscolare.

## **Attività previste**

Nel prossimo anno, quello conclusivo, occorrerà continuare ad incrementare il numero della casistica cercando di far completare a tutti i pazienti le quattro fasi del protocollo.

## **E.5 – PLASTICITÀ CEREBRALE**

### **E.5.1 – Aree di rappresentazione corticale di muscoli dell'arto superiore e della mano: mappe motorie da TMS per la valutazione dei fenomeni di plasticità cerebrale dopo training di immaginazione motoria in soggetti volontari sani** (Paola Cicinelli)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 12

**Parole chiave:** Mappe motorie da TMS, motor imagery, plasticità cerebrale.

#### **Descrizione**

Precedenti studi, condotti da altri gruppi di ricerca e presso questo laboratorio, hanno dimostrato che la *motor imagery* è un compito “cognitivo” capace di attivare quelle aree motorie cerebrali che normalmente sono attive durante l'esecuzione del movimento reale.

Studi di TMS hanno dimostrato che l'area di rappresentazione corticale del muscolo coinvolto nel compito di *motor imagery* modifica la sua ampiezza durante l'immaginazione di movimento rispetto alla condizione di riposo. Questa modulazione dell'eccitabilità corticale motoria durante *motor imagery* è stata osservata sia nei soggetti sani che in pazienti con esiti di ictus cerebrale.

Partendo da questi risultati, il passo successivo è utilizzare la *motor imagery* nell'ambito di un “training” allo scopo di favorire fenomeni di plasticità cerebrale delle aree motorie. Per tale fine verranno reclutati nello studio una popolazione di soggetti volontari sani che effettueranno un “training” di *motor imagery* secondo un protocollo standard BCI basato sulla immaginazione motoria.

#### **Attività previste**

Mappe motorie da TMS saranno registrate dal muscolo opponente del pollice e dal muscolo estensore comune delle dita sia a riposo (“rest”) che durante pensiero di movimento del pollice verso il mignolo (“imagery”). Le aree di rappresentazione corticale di questi due muscoli verranno analizzate sia prima (pre-training) che dopo (post-training) il protocollo standard BCI. In particolare si valuteranno i seguenti parametri delle mappe motorie da TMS: soglia di eccitabilità; ampiezza del MEP dall'hot spot; volume ed area della mappa.

Individuare una modifica delle mappe motorie da TMS dopo un training BCI in soggetti volontari sani è di grande interesse per studi futuri in pazienti con lesioni del SNC.

**E.5.2 – La tossina botulinica A nel trattamento della spasticità di pazienti con esiti di Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA): valutazione neurofisiologica prima e dopo trattamento**  
(Paola Cicinelli)

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Tossina botulinica A, spasticità, TMS, scale cliniche.

**Descrizione**

La Tossina Botulinica A (BT-A) è stata utilizzata nel trattamento della spasticità di pazienti con grave cerebrolesione acquisita. L'azione della BT-A è più complessa di quanto comunemente ritenuto ed, accanto ai noti effetti inibitori sulla placca neuromuscolare, è stato recentemente ipotizzato che la BT-A abbia anche effetti a livello del sistema nervoso centrale. In particolare, inibendo le afferenze  $\gamma$  dai fusi neuromuscolari potrebbe indirettamente modulare l'eccitabilità corticale motoria.

Partendo da tale presupposto, abbiamo effettuato una valutazione neurofisiologica mediante Potenziali Evocati Motori (MEPs) e riflesso H in una popolazione di pazienti con spasticità dell'arto superiore e/o inferiore: 4 pazienti con esiti di stroke e 6 pazienti con esiti di trauma cranico e coma. Accanto alle valutazioni neurofisiologiche, abbiamo utilizzato delle scale cliniche di misura della spasticità (scala di Ashworth) e di valutazione funzionale (Barthel Index). Le valutazioni clinica e neurofisiologica sono state effettuate prima (T0) e dopo 3 settimane (T1) dall'iniezione di BT-A. La dose media di Tossina Botulinica A (Botox®-Allergan) iniettata in almeno 3 muscoli dell'arto superiore era di 200U (range 85-400U); all'arto inferiore la dose Botox era di 150-400U.

**Risultati e prodotti conseguiti**

Il punteggio medio della scala di Ashworth diminuiva dopo tre settimane dal trattamento con BT-A. I MEPs da stimolazione magnetica transcranica registrati dal muscolo opponente del pollice e dal muscolo flessore breve dell'alluce presentavano un incremento dell'ampiezza ed una diminuzione della latenza dopo BT-A. Il riflesso H dal muscolo FCR e dal muscolo soleo mostrava una riduzione del rapporto Hmax/Mmax dopo BT-A. La scala clinica di valutazione funzionale (Barthel Index) non mostrava variazioni a tre settimane dal trattamento con BT-A.

**Attività previste**

Nel 2009 abbiamo in previsione di ampliare la popolazione di pazienti con grave cerebrolesione acquisita e spasticità. In particolare tutti i pazienti saranno trattati con tossina botulinica A (BT-A) nei distretti muscolari clinicamente affetti da spasticità ed in tutti i pazienti saranno effettuate le scale di valutazione clinica (Ashworth e Barthel Index) prima e dopo tre settimane da

BT-A. In alcuni pazienti sarà inoltre effettuato un follow-up clinico di un anno per valutare gli eventuali miglioramenti ottenuti dopo ripetuti trattamenti con BT-A. In tali pazienti si valuterà inoltre l'eventuale correlazione tra scale cliniche VS dose di BT-A e scale cliniche VS numero di trattamenti di BT-A. In alcuni pazienti, compatibilmente con le controindicazioni alla TMS (es. valvole di derivazione ventricolo-peritoneale per idrocefalo post-traumatico) e con il loro quadro neuropsicologico (scarsa collaboratività ed agitazione psico-motoria) verranno effettuate le valutazioni neurofisiologiche sopra menzionate (MEPs e riflesso H).