



Università di Palermo

**DOTTORATO DI RICERCA IN BIOMEDICINA E NEUROSCIENZE – INDIRIZZO NEUROSCIENZE E  
DISTURBI DEL COMPORTAMENTO**

**BIOMEDICINA SPERIMENTALE E NEUROSCIENZE CLINICHE**

**Settore Scientifico Disciplinare M-PSI/02**

## **MEMORIA MOTORIA**

**Protocollo di riabilitazione cognitiva dei disturbi del movimento, il ruolo della  
corteccia motoria primaria. Utilizzo di metodiche di modulazione cerebrale non  
invasiva: TMS (stimolazione magnetica cerebrale) e Tdcs (stimolazione cerebrale a  
correnti dirette)**

IL DOTTORE

**Daniele Sortino**

IL COORDINATORE

**Chiar.mo Prof. Carla Cannizzaro**

IL TUTOR

**Chiar.mo Prof. Massimiliano Oliveri**

CICLO XXVI

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2017

## INDICE

<b>Introduzione</b>	5
<b>Capitolo 1</b>	5
La memoria	6
<b>Capitolo 2</b>	9
Neuromodulazione cerebrale: TMS e Tdcs	9
Plasticità cerebrale	10
Recupero deficit motorio	11
Ruolo corteccia motoria primaria	12
<b>Capitolo 3</b>	16
Memoria motoria	16
Memoria motoria: TMS e Tdcs	16
Consolidamento della memoria	18
<b>Capitolo 4</b>	
Neuroriabilitazione cognitiva	23
<b>Capitolo 5</b>	28
Protocollo di riabilitazione cognitiva dei disturbi del movimento:studio	
TMS e Tdcs	28

## **Esperimento 1 :**

**Misurazione dei potenziali evocati motori ed osservazione video di movimenti motori: studio TMS**

28

Obiettivo 29

Materiale e metodi 30

Risultati 31

Discussione 33

## **Esperimento 2 :**

**Il ruolo della corteccia motoria primaria in un compito di riconoscimento di sequenze-non sequenze motorie: studio TMS**

34

Obiettivo 34

Materiale e metodi 34

Risultati 41

Discussione 42

## **Esperimento 3:**

**Test di memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti inferiori: studio con iTBS (intermittent theta burst stimulation).**

Obiettivo 44

Materiale e metodi 44

Risultati 45

Discussione 49

## **Esperimento 4:**

**Protocollo sperimentale di riabilitazione neuro cognitiva della memoria motoria in pazienti con lesioni focali cerebrali: studio tDCS**

49

Obiettivo 50

Materiali e metodi 50

Risultati 52

Discussione 54

Conclusioni 55

Bibliografia 56

## INTRODUZIONE

La memoria è una funzione cognitiva fondamentale per lo sviluppo dell'essere umano, come dimostrato da molteplici ricerche in questo campo. Le sue caratteristiche servono a codificare informazioni, recuperarle ed utilizzarle al momento giusto. Possiamo ricordare, infatti, gli eventi che ci riguardano personalmente o eventi e conoscenze sul mondo o ancora, la procedura corretta per compiere un'azione ed apprendere nuove informazioni. La memoria è fondamentale per l'essere umano e senza di essa quest'ultimo non esisterebbe. L'apprendimento può avvenire anche tramite l'osservazione di un gesto compiuto da un'altra persona, come ha dimostrato il Prof. Rizzolatti ed il suo team con la scoperta dei Neuroni Mirrors, gruppo di neuroni di alcune aree del cervello soprattutto quelle frontali mediali, che si attivano durante l'osservazione di un movimento motorio, questo processo potrebbe aprire nuove strade per lo studio di un tipo di memoria detta MOTORIA, in qualità di codifica e riconoscimento del movimento osservato. Per questi motivi ho scelto di trattare questo argomento con particolare riferimento alla memoria motoria, caratterizzata dall'apprendimento di schemi di movimento e verificare se la corteccia motoria primaria M1 sia coinvolta nei processi di codifica e riconoscimento di sequenze motorie e possa essere modulata attraverso tecniche di stimolazione cerebrale, per favorire un eventuale recupero delle funzioni motorie. Diversi studi sotto elencati mirano a verificare l'ipotesi, di cui sopra e ambire a creare un protocollo di riabilitazione cognitiva per pazienti con lesioni cerebrali e deficit motori che possano recuperare, nel minor tempo possibile, tutte le funzioni motorie. Inoltre un particolare interesse è rivolto alle persone che hanno subito una lesione cerebrale con conseguente deficit motorio, spesso quest'ultimi oltre a perdere la funzione motoria, perdono la capacità di ricordare lo schema motorio da mettere in atto per un semplice compito, quale ad esempio la deambulazione. Secondo studi recenti, esiste un tipo di memoria detta "motoria" (Krakauer; 2005) con il quale il soggetto è in grado di compiere azioni motorie attraverso il ricordo e l'esecuzione di sequenze. Lockart e Clark in studi precedenti hanno dimostrato che un'informazione caratterizzata da stimoli più complessi, viene trattenuta e recuperata più facilmente, rispetto ad uno stimolo più semplice. Per questo motivo credo che le persone con deficit motorio possano apprendere "di nuovo" lo schema motorio della deambulazione, per esempio, osservando e memorizzando movimenti motori divisi in sequenza, con l'obiettivo che possa essere utile per l'esecuzione di alcuni movimenti.

## Capitolo 1

### LA MEMORIA

A partire dalla metà del secolo scorso, la letteratura neuropsicologica ha documentato sempre più esplicitamente la multicomponenzialità dei sistemi di memoria. Le funzioni mnesiche derivano da differenti componenti, ciascuna con specificità psicologiche proprie e correlati anatomo-funzionali distinti. Nei primi anni sessanta, furono proposti modelli funzionali bi-componenziali dei processi di memoria (Waugh e Norman, 1965). Il modello di Atkinson e Shiffrin (1971) e quello che, durante quel periodo, ha considerevolmente influenzato gli studi sulla memoria. Una prima distinzione all'interno della memoria è quella tra memoria a breve termine (MBT) e memoria a lungo termine (MLT). Nel primo caso lo stimolo immagazzinato è di carattere temporaneo (MEMORIA DI LAVORO) in grado di manipolarla e gestirla, mentre, nel secondo caso lo stimolo perdura nel tempo ed il ricordo può essere un avvenimento esperito dal soggetto e contestualizzato nel tempo (MEMORIA EPISODICA) o riguardare conoscenze culturali o sociali (MEMORIA SEMANTICA) o possono essere memorie riguardanti il metodo e la procedura per svolgere un compito motorio, come guidare l'auto o aprire un lucchetto (MEMORIA PROCEDURALE).

Il processo di memorizzazione avviene attraverso quattro fasi:

- codifica( encoding ), ricezione e riconoscimento nuove informazioni
- conservazione, mantenimento dell'informazione in un magazzino temporaneo
- consolidamento, l'informazione viene trasferita in un magazzino permanente
- recupero, richiamare alla coscienza informazioni già consolidate

La codifica, il momento dell'acquisizione dell'informazione, è legato ai processi attentivi, la conservazione è legata al lobo temporale in particolare al ruolo dell'ippocampo e il recupero è legato alle strutture frontali. Dal registro sensoriale, attraverso l'attenzione, l'informazione passa alla memoria breve termine e da qui attraverso processi di elaborazione si passa alla memoria a lungo termine. La memoria può essere studiata attraverso dei metodi diretti e indiretti. I metodi diretti consistono nella rievocazione intenzionale di fatti passati. I test che si usano sono prove di rievocazione e possono essere prove libere, seriali o guidate e prove di riconoscimento. Nella rievocazione libera, al soggetto viene chiesto di rievocare il materiale precedentemente presentato

dall'esaminatore senza alcun vincolo nell'ordine di rievocazione. Nelle prove di rievocazione seriale, invece, è il soggetto che deve rispettare l'ordine con cui il materiale è stato precedentemente presentato. Nella rievocazione guidata il soggetto viene aiutato con la presentazione di elementi connessi allo stimolo da ricordare.

I metodi indiretti non testano esplicitamente la memoria del soggetto, ma si basano sull'esecuzione di compiti che possono essere facilitati dal materiale presentato precedentemente. Il soggetto, in maniera del tutto implicita, apprende degli elementi su cui la sua attenzione non è stata deliberatamente attirata. I metodi indiretti osservano una misurazione appresa in maniera inconsapevole. I due principali magazzini di memoria sono la memoria breve termine (MBT) e la memoria a lungo termine (MLT). La memoria breve termine consente di rievocare, in modo immediato e corretto, informazioni appena presentate. La memoria a lungo termine consente invece il recupero di informazioni immagazzinate da molto tempo. La memoria a breve termine è limitata non soltanto relativamente alla quantità di informazione che può contenere, ma anche alla durata della traccia mnestica. La memoria a lungo termine è in grado di contenere molte informazioni per intervalli di tempo lunghi, a volte anche per sempre. La memoria a lungo termine si distingue in esplicita (o dichiarativa di informazioni verbali, consapevoli) e implicita (apprendimenti accidentali non consapevoli). La memoria dichiarativa, si divide in episodica (relativa ad avvenimenti esperiti direttamente dal soggetto, contestualizzati nello spazio del tempo) e semantica (relativa alle conoscenze sulle cose del mondo). La memoria episodica può essere relativa ad episodi personali della vita del soggetto (memoria autobiografica) che possono anche non riguardare il passato ma ciò che ci siamo proposti di fare nel futuro (memoria prospettica). Inoltre, possiamo immagazzinare delle informazioni sugli aspetti procedurali delle nostre conoscenze e delle nostre azioni ad esempio come si guida la macchina (memoria procedurale implicita). Un'altra dicotomia che si osserva nelle prestazioni della memoria a lungo termine episodica è tra memoria anterograda e memoria retrograda. La prima fa riferimento a quegli eventi che il paziente è in grado di apprendere dopo che si è verificato l'evento scatenante la patologia e nel secondo caso ci si riferisce alle informazioni che il paziente aveva memorizzato prima della malattia. In anni recenti, diversi studi hanno introdotto un altro tipo di memoria la memoria motoria , come la capacità di apprendere sequenze motorie e riprodurle nel tempo , sia con l'ausilio di un oggetto( guidare la bicicletta, aprire un lucchetto) sia senza oggetto, (una coreografia o una deambulazione corretta). Recenti studi hanno dimostrato la presenza di questo tipo di memoria selettiva per stimoli ed abilità motorie,ciò suggerisce anche la possibilità di avere una localizzazione precisa nelle corteccia motoria primaria (M1). Studi PET

(tomografia ad emissione di positroni) hanno dimostrato che la fase di codifica è collegata alle aree frontali del cervello mentre la fase di consolidamento avviene attraverso l'ippocampo, che tramite reti neuronali collegate con le aree frontali, comunicano l'informazione consolidata. Una lesione di quest'area sottocorticale impedisce al cervello di consolidare l'informazione appresa non permettendo di memorizzarla in maniera permanente. Secondo Craik e Lockhart (1972) lo studio della memoria è più proficuo se ci si focalizza sui processi mnestici, cioè sui meccanismi che permettono di ricordare le informazioni, è noto che la memorizzazione di elementi tra loro slegati (es. elenco di numeri) è più difficile della memorizzazione di elementi posti in relazione reciproca tra loro (es. una frase). Gli autori parlano di una codifica, o elaborazione, superficiale delle informazioni (basata sulle caratteristiche fisiche dello stimolo) e di una codifica, o elaborazione, profonda (basata sul significato). Tanto più è profonda la codifica tanto migliore sarà il ricordo. I processi attentivi e percettivi, operanti al momento dell'apprendimento, hanno un ruolo fondamentale nel determinare il tipo di informazione che verrà memorizzata.

Craik e Lockart negli anni 70 svilupparono la teoria della Profondità della codifica. L'aspetto centrale consiste nel ritenere che la durata della traccia presente nella memoria dipenda dalla profondità con cui lo stimolo è stato elaborato in fase di codifica. Gli autori ipotizzarono 3 livelli di elaborazione: strutturale, fonemico e semantico. Focalizzarono la loro attenzione nello studio della codifica dello stimolo, ma non la sua struttura bensì alla sua elaborazione e caratteristiche. Uno stimolo , codificato ed elaborato , con caratteristiche complesse, non comuni, secondo questa teoria viene immagazzinato e recuperato più facilmente di uno stimolo con caratteristiche semplici.

## Capitolo 2

### NEUROMODULAZIONE : TMS E TDCS

Le terapie per il recupero motorio dopo una lesione cerebrale non sono ancora soddisfacenti. Finora l'approccio più utilizzato sembra essere la fisioterapia fisica che ha l'obiettivo di rinforzo muscolare, inoltre vi sono prove scientifiche che la riabilitazione cognitiva possa migliorare il recupero in modo più funzionale e duraturo, ma sembra non ci siano abbastanza dati per poter applicare questo approccio, come integrato alla fisioterapia, ed essere accettato dai professionisti uno di questi è il metodo Perfetti, che mira a riabilitare le funzioni cognitive che governano la possibilità di una corretta esecuzione motoria, come l'attenzione, la percezione, la memoria, sino ad ora poco utilizzata. Con esercizi basati sulla riabilitazione cognitiva del movimento e del singolo distretto muscolare (piede , caviglia, mano, braccio). L'obiettivo della riabilitazione cognitiva è minimizzare la disabilità e ottimizzare il recupero motorio. Pertanto, l'utilizzo di un approccio multidisciplinare può aumentare l'effetto positivo della terapia possono essere utili per migliorare le capacità perdute. La stimolazione magnetica cerebrale(TMS): tecnica non invasiva, viene inviato un impulso elettromagnetico sullo scalpo attraverso una bobina posto sul cranio che viene trasformata in impulso elettrico e modula l'attività cerebrale. Dipendente dalla frequenza, e durata della stimolazione, la forma della bobina e la forza del campo magnetico, TMS può attivare o sopprimere l'attività nelle regioni corticali .è un altro metodo che sembra essere un interessante opzione di intervento in aggiunta al classico metodo fisioterapico in grado di modulare l'attività cerebrale sottostante il sito di stimolazione, aiutando il cervello ad imparare e mantenere nuove informazioni.

Un altro metodo non invasivo ha dimostrato essere promettente per indurre una duraturo cambiamento plastico nel sistema motorio: la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS): un altro metodo di stimolazione non invasiva del cervello è stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) che eroga deboli correnti dirette alla corteccia tramite due elettrodi posti sul cuoio capelluto: un elettrodo attivo viene immerso sul sito sopra il bersaglio corticale, ed un elettrodo di riferimento è solitamente posto sopra l'area controlaterale sopraorbitale o non encefalica regione; tDCS agisce inducendo variazioni del potenziale di membrana delle cellule neurali: tDCS catodica conduce iperpolarizzazione nel cervello (inibizione), tDCS anodica conduce depolarizzazione nel cervello (eccitazione) tDCS e TMS includono meccanismi di azione differenti , la TMS in qualità

di neuro-stimolatore e la tDCS come neuro-modulatore. Inoltre, TMS ha una migliore risoluzione spaziale e temporale, la tDCS può essere più facile da usare in doppio cieco e facile da applicare in concomitanza con compiti comportamentali. In grado di modulare l'attività cerebrale sottostante il sito di stimolazione, aiutando il cervello ad imparare e mantenere nuove informazioni. Queste tecniche rappresentano potenti metodi per la modulazione corticale ed eccitabilità cerebrale durante un compito. Le tecniche di stimolazione cerebrale possono favorire un miglior recupero associato alla fisioterapia, alla riabilitazione cognitiva, per questi motivi un approccio multidisciplinare potrebbe essere più appropriato per una neuro riabilitazione corretta.

### **Plasticità cerebrale**

Dopo il danno cerebrale, non è chiaro dinamicamente come avviene questo processo. L'attività a lungo termine modifica l'efficacia sinaptica ed è associato ad informazioni archiviate in reti neurali. Il recupero motorio può promuovere cambiamenti anche in una fase cronica della malattia. Tuttavia, interventi semplici come il movimento ripetitivo riescono a indurre profondi cambiamenti plastici. Sembra che l'apprendimento di abilità deve essere presente per promuovere plasticità corticale. Infatti, la maggior parte del recupero delle funzioni dopo un danno cerebrale può rappresentare il ri-apprendimento reale delle competenze con il cervello danneggiato. Recupero mediato da processi di compensazione: considerando che il recupero delle funzioni cognitive e motorie, richiede il reclutamento di aree cerebrali adiacenti per generare collegamenti nuovi. Apprendimento motorio porterà, in primo luogo al rafforzamento delle attuali vie neurali ed inoltre a nuovi cambiamenti funzionali o strutturali, espressione di neuroplasticità. Indagini su animali hanno rivelato che l'apprendimento motorio è in grado di promuovere una riorganizzazione plastica nella corteccia motoria primaria M1 con le rappresentazioni di movimenti specifici utilizzati per eseguire il compito motorio a scapito di altri settori non utilizzati.

Risultati simili sono stati ottenuti negli esseri umani.

Per esempio, l'acquisizione di nuovi programmi motori inducono un allargamento della corteccia motoria (Krakauer;2009). Questi risultati indicano che la corteccia ha il potenziale per un rapido cambiamento funzionale. Un aspetto importante è che l'ingrandimento di una data rete neurale avviene al costo della modifica un'altra rete e quindi con il rischio teorico di diminuire le prestazioni in un altro task. Ad oggi, questa teorica preoccupazione non sembra causare alcun dato significativo.

## **Recupero deficit motorio**

Una recente meta-analisi sottolinea inoltre l'impatto positivo della riabilitazione motoria, che dimostra che la pratica dell'emisfero ipsilesionale induce chiaramente un miglioramento funzionale.

Maggiore è l'impegno dell'emisfero leso maggiore è l'aumento della superficie del cervello asservente il movimento del braccio paretico, come dimostrato da tecniche di neuroimaging, e misure fisiologico-funzionali (MEP) nella corteccia sensomotoria dell'emisfero lesionato. Anche se la riabilitazione può portare al neuroadattamento nel giro di pochi minuti, a lungo termine le modifiche possono richiedere giorni o settimane di pratica. Il cambiamento duraturo si riflette in aumentate ramificazioni dendritiche, connessioni sinaptiche. Il tessuto indenne può essere particolarmente ricettivo alla modulazione con vari strumenti esterni tra cui esercizi comportamentali e neuromodulatori come stimolazione cerebrale non invasiva. Dato che entrambe le strategie, di apprendimento motorio e la stimolazione corticale, hanno alcune somiglianze nei loro meccanismi di azione, indurre cambiamenti simili nella eccitabilità locale nella zona lesa e la zona controlesionale corticale associata, la loro combinazione può essere più utile che il loro uso da solo. Infatti, la stimolazione cerebrale può prima fornire eccitabilità corticale per una successiva attività di formazione, ottimizzando i processi di apprendimento motorio coinvolti nelle terapie di riabilitazione standard, portando ad un rapido e permanente recupero funzionale. Una maggiore comprensione dei meccanismi di azione di ciascuna impostazione è necessaria per ottimizzare il loro uso combinato nella riabilitazione e realizzare la promessa di un mezzo più efficace per promuovere il recupero funzionale dopo una lesione cerebrale. Le abilità motorie possono richiedere settimane o mesi per essere acquisite e possono diminuire nel tempo, in assenza di pratica continua. Pertanto, le strategie che migliorano l'acquisizione di competenze o il mantenimento, sono di grande interesse scientifico. L'effetto di una non invasiva stimolazione corticale durante l'apprendimento di un compito motorio. Soggetti hanno fatto pratica per 5 giorni consecutivi durante la ricezione stimolazione magnetica a corrente diretta (tDCS) sulla corteccia motoria primaria (M1), si è valutato l'effetto della tDCS anodica contro tDCS sham(falsa) si è riscontrato un miglioramento dell'apprendimento motorio(Orjon Rroji2015). Questo miglioramento prolungato può essere promettente per la riabilitazione di lesioni cerebrali. Inoltre, questi risultati supportano l'esistenza di un meccanismo di consolidamento, suscettibile alla somministrazione della tDCS anodica, mentre la tDCS catodica diminuisce l'eccitabilità corticale. Una singola

applicazione della tDCS anodica su M1 ha dimostrato di indurre un miglioramento delle prestazioni cognitive temporaneamente. Poiché questi studi sono limitati a valutare gli effetti della tDCS all'interno di una singola sessione, l'impatto relativo di tDCS anodica sugli a lungo termine conservazione non è nota.

### **Ruolo di M1 in apprendimento motorio.**

In accordo con i precedenti risultati suggeriscono che la M1 è una struttura chiave per l'apprendimento delle capacità motorie che possono essere deliberatamente modulate dalla stimolazione cerebrale non invasiva. I nostri risultati sono coerenti con questo risultato: tDCS anodica ha avuto un effetto marcato di consolidamento. Quindi, diminuendo l'attività corticale motoria usando rTMS 1Hz o valorizzandola utilizzando tDCS anodica, possono avere effetti opposti sul consolidamento. È quindi possibile che M1 è coinvolto in un consolidamento precoce delle capacità motorie e che questo consolidamento può essere migliorata o interrotta da non invasiva di stimolazione corticale tramite un effetto diretto sulla M1 o indirettamente tramite effetti su regioni diverse. Quale potrebbe essere il meccanismo della tDCS indotta da consolidamento essere? L'effetto della tDCS anodica sulla eccitabilità corticale è noto a perdurare oltre il periodo di stimolazione. La scoperta che l'effetto di tDCS anodica era specifico per indurre il consolidamento. La persistenza di un effetto benefico della tDCS anodica a 3 mesi dopo la fine della formazione può avere implicazioni promettenti per la progettazione di compiti di memoria su individui sani e in pazienti neurologici sottoposti a neuro riabilitazione. La corteccia motoria primaria (M1) gioca un ruolo cruciale negli primissimi aspetti dell'apprendimento dell'abilità motoria. Data la nozione di competizione inter-emisferica, il disturbo unilaterale della M1 potrebbe aumentare l'eccitabilità della corteccia motoria sana e di conseguenza migliora l'apprendimento motorio con la mano (lato) ipsilaterale. L'apprendimento dell'abilità motoria è un processo dinamico che avviene nel tempo e che implica i cambiamenti plastici in diverse regioni del cervello. La corteccia motoria primaria (M1) gioca un ruolo cruciale nelle prime fasi dell'acquisizione delle varie abilità motorie (Pascal-Leone e altri, 1994; Karni e altri, 1995; Brashers-Krug e altri, 1996; Muellbacher e altri, 2002; Walzer e altri, 2003; Antal e altri, 2004; Baraduc e altri, 2004; Lu & Ashe, 2005). Durante le prime fasi dopo l'esercizio, la memoria della nuova abilità motoria è soggetta a interferenze, per esempio all'esercizio di un'altra abilità motoria (Brashers-Krug e altri, 1996; Walzer e altri, 2003) o al disturbo della M1 per mezzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS; Muellbacher e altri, 2002; Baraduc e altri, 2004). Dall'altra parte, in circostanze sicure, l'apprendimento di compiti motori specifici può essere facilitato dalla modulazione dell'attività della M1. I due emisferi

cerebrali sono accoppiati e bilanciati in modo funzionale (Oliveri e altri, 1999; Hilgetag e altri, 2001). La disfunzione unilaterale disturba questo equilibrio e può causare il rilascio dell'emisfero sano, sfociando in un paradossale miglioramento funzionale (Oliveri e altri, 1999; Hilgetag e altri, 2001; Kobayashi e altri, 2004). La TMS ripetitiva (rTMS) della M1 può indurre ad una temporanea riduzione dell'eccitabilità nella M1 stimolata (sottoposta alla terapia con la TMS) e modificare l'attività corticale volontaria relativa al movimento ben oltre la durata della rTMS (Rossi e altri, 2000). Il disturbo indotto dalla TMS dell'attività della M1 può migliorare la performance motoria con la mano (lato) ipsilaterale, presumibilmente per mezzo della modulazione dell'attività nella M1 sana (Kobayashi e altri, 2004). Tutti i soggetti mostravano un apprendimento nel tempo, i soggetti che avevano ricevuto la stimolazione alla M1 ipsilaterale avevano appreso più velocemente del gruppo di controllo, come indicato dalla rapida riduzione del tempo di esecuzione e la ancora più rapida realizzazione della performance. Al contrario, il gruppo con la rTMS alla M1 contralaterale miglioravano il tempo di esecuzione più lento rispetto ai gruppi di controllo e della TMS ipsilaterale, ma questo effetto non era significativo soppressione dell'attività della M1 con la rTMS a bassa frequenza miglioravano l'apprendimento ipsilaterale di un semplice compito motorio disturbando allo stesso tempo l'apprendimento nella mano (lato) controlaterale. Questi dati si aggiungono ad uno studio precedente di un nostro gruppo dove è stato dimostrato che la rTMS della corteccia motoria migliorava il tempo di esecuzione durante un compito appreso eseguito con la mano (il lato) ipsilaterale (Kobayashi e altri, 2004). E' stato scoperto che la TMS prima o durante l'apprendimento interferiva con il *mantenimento* delle abilità specifiche motorie. La terapia costretta indotta per la riabilitazione post trauma, per esempio l'immobilizzazione del braccio sano, può migliorare il recupero funzionale della mano paralizzata per mezzo dell'apprendimento motorio crescente (Liepert e altri, 2000). Questo beneficio sembra coinvolgere l'attività nella M1 non danneggiata (controlaterale all'immobilizzazione), riducendo l'inibizione interemisferica, e aumentando l'eccitabilità nella M1 danneggiata (ipsilaterale all'immobilizzazione; Liepert e altri, 2000). La soppressione diretta dell'eccitabilità della M1 ipsilaterale per mezzo della rTMS potrebbe così rappresentare "la terapia costretta indotta centrale". Deve essere comunque chiarito che gli effetti della rTMS qui riportati avevano vita breve. Diversamente dagli individui sani, i pazienti con traumi potrebbero non essere capaci di riacquisire le abilità motorie perdute in pochi giorni, e di avere bisogno di parecchie settimane per giungere ad una prestazione motoria migliore. Come tale, la modulazione dell'attività ipsilaterale della M1 nella riabilitazione da trauma potrebbe contribuire al recupero funzionale se fosse accompagnato da una terapia appropriata fisica e professionale costante nel tempo. In questo scenario, la rTMS potrebbe essere usata per "preparare" la M1 e

permetterle una terapia fisica più efficiente. Studi clinici sono stati necessari per stabilire se questa procedura possa produrre un recupero duraturo dai deficit motori.

Un aspetto fondamentale del comportamento motorio umano è la nostra capacità di organizzare le azioni in un ordine specifico spazio-temporale per raggiungere l'obiettivo. La corteccia frontale mediale è implicata in tali sequenze di azioni. Studi recenti hanno sottolineato in particolare il ruolo area supplementare pre- motoria (Pre-SMA), nella regione frontale mediale, in cui il flusso ematico cerebrale regionale e l'ossigenazione del sangue (BOLD) cambiano nel caso di sequenze apprese (Hazeltine et al. 1997; Hikosaka et al. 1996; Jenkins et al. 1994; Sakai et al. 1998, 1999) e di lesioni, o stimolazione magnetica transcranica (TMS). Le cellule pre-SMA modulano la loro attività quando le sequenze sono eseguite, ma in molti studi, tale modulazione è transitoria (Nakamura et al. 1998; Shima e Tanji 2000; Shima et al. 1996). Nakamura et al. (1998) hanno insegnato alle loro scimmie dieci sequenze di movimento. Questi autori hanno trovato ampia l'attività pre-SMA durante l'apprendimento di una sequenza. Tuttavia, una volta che una sequenza era ben appresa, l'attività della pre-SMA si è notevolmente ridotta. Questo suggerisce che i neuroni pre-SMA sono particolarmente interessati ad avviare sequenze o delle parti di sequenze. Shima e Tanji hanno dimostrato un ruolo essenziale della pre-SMA quando una sequenza è recuperata dalla memoria. La pre-SMA, tuttavia, può essere unica nel dare alcuni contributi a sequenze d'azione, che può essere richiesta quando la sequenza viene iniziata, non ma successivamente. La pre-SMA può avere un ruolo generale nell'iniziare di una sequenza se quando questa diventa più automatizzata, con ripetute esecuzioni, la pre-SMA diventa meno attiva (Nakamura et al. 1998; Sakai et al. 1998; Shima et al. 1996).

La pre-SMA non ha un ruolo generale nella selezione o l'esecuzione di tutti i movimenti, piuttosto sembra essere interessata all'organizzazione o la selezione di gruppi di movimenti. TMS sulla pre-SMA interrompe movimenti brevi, e quelli che vengono interrotti non sono necessariamente quelli con più RT. Se è necessario aggiornare la sequenza durante le prestazioni e avviare una nuova sequenza, quindi ancora una volta la pre-SMA è importante. Tale funzione potrebbe essere parte di un ruolo più generale per l'area in aggiornamento di programmi motori (Matsuzaka e Tanji 1996; Rushworth et al. 2002; Shima et al. 1996). La pre-SMA ha un ruolo nel cambiamento tra sequenze e può aumentare il segnale BOLD con sequenze sempre più complesse (Boecker et al. 1998) o quando i soggetti in modo imprevisto modificano la sequenza (Jancke et al. 2000).

## **Capitolo 3**

### **MEMORIA MOTORIA**

#### **Corteccia motoria primaria**

La corteccia motoria primaria (M1) gioca un ruolo cruciale nei primissimi aspetti dell'apprendimento dell'abilità motoria. Recenti studi hanno dimostrato la presenza di questo tipo di memoria selettiva per stimoli ed abilità motorie, ciò suggerisce anche la possibilità di avere una localizzazione precisa nella corteccia motoria primaria (M1). L'apprendimento dell'abilità motoria è un processo dinamico che avviene nel tempo e che implica i cambiamenti plastici in diverse regioni del cervello. La corteccia motoria primaria (M1) gioca un ruolo cruciale nelle prime fasi dell'acquisizione delle varie abilità motorie (Pascal-Leone e altri, 1994). Durante le prime fasi dopo l'esercizio, la memoria della nuova abilità motoria è soggetta ad interferenze, per esempio, all'esercizio di un'altra abilità motoria (Brashers-Krug e altri, 1996; Walzer e altri, 2003) o modulando la M1 per mezzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS; Muellbacher e altri, 2002; Baraduc e altri, 2004). Dall'altra parte, in circostanze sicure, l'apprendimento di compiti motori specifici può essere facilitato dalla modulazione dell'attività della M1 (Bury & Jones, 2002; Antal e altri, 2004). I due emisferi cerebrali sono accoppiati e bilanciati in modo funzionale (Oliveri e altri, 1999; Hilgetag e altri, 2001).

#### **Memoria motoria e stimolazione cerebrale non invasiva**

Imparare a controllare i nostri movimenti accompagna la neuroplasticità delle aree motorie del cervello. Stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) altera le reti neurali e correlati comportamentali dell'apprendimento motorio. In questa sede, riassumo gli effetti della tDCS sull'attività neurale e suggerisco alcuni principi fondamentali:

- 1) attività cerebrale la modulazione , con lo stimolo anodico e si riduce con lo stimolo catodico
- 2) lo stimolo anodico rafforza le associazioni di nuova formazioni di connessioni neuronali
- 3) modula i circuiti neuronali predisposti al funzionamento delle funzioni cognitive

Con questi principi in mente, passiamo in rassegna gli effetti della tDCS sul controllo motorio, apprendimento motorio e applicazioni cliniche. Favorire nuove associazioni può spiegare l'effetto della tDCS sull'apprendimento in compiti di sequenza, mentre la capacità di tDCS di rafforzare i ricordi può essere alla base dell'effetto della tDCS sul consolidamento delle competenze. I meccanismi di neuroplasticità delle aree motorie corticali potrebbero essere influenzati da tDCS. Posizionato sulla corteccia motoria, tDCS può rafforzare la memoria motoria, formata, durante l'apprendimento di sequenze (Hunter et al., 2009) e alterare i modelli dell'apprendimento (Orban de Xivry et al., 2011b). Lo stesso metodo di stimolazione può facilitare l'adattamento motorio se l'anodo è posto sul cervelletto (Galea et al, 2011;. Herzfeld et al 2014) e possono inibire la velocità motoria se il catodo viene posizionato sul cervelletto (Herzfeld et al. 2014). Con la ripetizione di un comportamento appreso (Huang et al., 2011), la variabilità dei movimenti diminuisce e la velocità di esecuzione aumenta (Shmuelof et al., 2012). Con la ripetizione dei comandi motori, i neuroni nella corteccia motoria subiscono la plasticità, la formazione di nuove sinapsi e spine dendritiche (Xu et al, 2009; Yang et al, 2009). Questa riorganizzazione della corteccia motoria è parte del substrato neurale della memoria motoria. È interessante notare che, tDCS della corteccia motoria facilita la capacità di memorizzare sequenze motorie (es Reis et al., 2009). Studi (A. Pascual-Leone et.al 2010 ) precedenti hanno dimostrato che la soppressione dell'attività della M1 con la rTMS a bassa frequenza migliorava l'apprendimento di un semplice compito motorio. Questi dati si aggiungono ad uno studio precedente degli stessi autori, dove è stato dimostrato che la rTMS della corteccia motoria migliorava il tempo di esecuzione durante un compito appreso eseguito con la mano ipsilaterale (Kobayashi e altri, 2004). Per la prima volta, gli scienziati della *University of Southern California* (USC) hanno scoperto il meccanismo della memoria motoria breve e quella a lungo termine che lavorano insieme e gareggiano l'una contro l'altra. La ricerca di un team guidato da Nicolas Schweighofer della Divisione di Biochinesiologia e Terapia Fisica della USC potrebbe aprire la strada alla riabilitazione più efficace per i pazienti colpiti da ictus cerebrale. Il fenomeno della memoria motoria è in realtà il prodotto di due processi: la memoria a breve termine e quella a lungo termine. Se ci si concentra sull'apprendimento delle capacità motorie in sequenza (per esempio due lanci di sfere), ognuna è acquisita abbastanza rapidamente, ma si è più propensi a dimenticarle in un secondo momento. Tuttavia, se si divide il tempo fra l'apprendimento di molteplici capacità motorie (esempio, imparare due tiri diversi) si potrebbero imparare più lentamente, ma è più probabile che si ricorderebbero entrambi più a lungo.

Questo fenomeno, chiamato "**effetto di interferenza contestuale**", è il risultato, secondo Schweighofer, di uno scontro tra la memoria motoria a breve termine e quella a lungo termine. Anche se gli scienziati sono da tempo consapevoli dell'esistenza dell'effetto, la ricerca di Schweighofer è la prima a spiegare il meccanismo alla sua base: "**Cancelare continuamente la memoria motoria a breve termine aiuta ad aggiornare la memoria a lungo termine**". In breve, se il cervello può fare affidamento sulla memoria motoria a breve termine per gestire la memorizzazione di una singola attività motoria, allora lo farà, non riuscendo a coinvolgere la memoria a lungo termine nel processo. Se si nega al cervello quella opzione, continuando a passare dall'apprendere un compito ad un altro, entrerà in gioco invece la memoria a lungo termine. Ci vorrà più tempo per impararli entrambi, ma non si dimenticheranno in seguito. "**E' molto più difficile per le persone imparare due attività**", sosteneva, "**ma nell'apprendimento casuale non c'era una dimenticanza significativa**". Schweighofer ha scoperto il meccanismo, mentre esplorava i risultati sconcertanti di test di memoria di lavoro spaziale in soggetti che avevano subito un ictus cerebrale. Quegli individui, la cui memoria a breve termine è danneggiata dall'ictus, mostrano una migliore conservazione a lungo termine, perché sono costretti a fare affidamento su tale tipo di memoria. Lo studio di Schweighofer appare nel numero di Agosto di *Journal of Neurophysiology*. In futuro, ha detto che spera che questa ricerca possa contribuire a realizzare dei software che ottimizzino la riabilitazione per pazienti colpiti da ictus, determinando quale metodo di allenamento funzioni meglio per ogni individuo.

### **Consolidamento della memoria motoria**

Una questione di grande interesse recente è se la memoria motoria si accoppi in maniera analoga alla memoria esplicita – cioè, con la formazione di una memoria che progredisce nel tempo da uno stato fragile, la quale è suscettibile all'interferenza di una lesione o di un esercizio motorio opposto, verso uno stato stabile, cioè che è resistente alla suddetta interferenza esaminando le basi anatomiche per il consolidamento motorio. L'evidenza coinvolge i circuiti cerebrali in due tipi di apprendimento motorio associativo. È chiaro dall'esperienza che il sistema nervoso può formare memorie motorie multiple a lungo termine (>24 h); per esempio, apparentemente noi non dimentichiamo mai come si nuota, come si va in bicicletta o come si guida una macchina. Tuttavia, nonostante l'ubiquità della memoria motoria a lungo termine nella vita di tutti i giorni, è stato studiato come le suddette memorie vengano formate e mantenute. Questa analisi si focalizzerà sullo specifico problema del consolidamento della memoria motoria, con un consolidamento definito come un insieme di processi per mezzo dei quali una memoria a lungo termine diventi più stabile

col passare del tempo. Questa definizione implica che il consolidamento è provato se la memoria è suscettibile alla rottura per mezzo di una memoria competitiva o di una lesione focale durante un lasso di tempo limitato. La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva ad 1 Hz (rTMS) è stata usata per ricercare il ruolo della corteccia motoria primaria (M1) nella conservazione in memoria di sequenze di movimento delle dita . Inoltre, la prova di un consolidamento per l'apprendimento dell'abilità era stata ottenuta da uno studio in quale i soggetti eseguivano un compito di colpetti con le dita in una sequenza di quattro cifre. L'esecuzione era misurata in due modi: velocità (numero di sequenze complete ottenute) e correttezza (numero di errori compiuti paragonati al numero di sequenze corrette). I soggetti imparavano una seconda sequenza subito dopo la prima, non si ricordavano bene la prima sequenza . Invece, i soggetti mostravano ricordarsi entrambe le sequenze se la seconda sequenza veniva appresa 6 h dopo la prima. Questi studi indicano che la conservazione di alcune forme di abilità negli umani potrebbero essere inizialmente suscettibili all'interruzione, ma questa suscettibilità potrebbe essere ridotta col tempo. Anche se tutti questi studi usavano un compito per le dita, c'è una distinzione importante che va fatta tra gli studi che enfatizzano il semplice colpetto con le dita o le capacità di pizzicare, ottenute dalla misurazione dell'accelerazione e della forza, da quegli studi che dimostrano un aumento nella correttezza e nel tempo di reazione come un'intera sequenza appresa. È possibile o probabile che il consolidamento di questi due aspetti dell'apprendimento motorio abbiano differenti sostrati anatomici.

C'è la prova per il consolidamento motorio in parecchi sistemi sperimentali – cioè, le correlazioni del comportamento della memoria suggerisce che sotto alcune condizioni il sostrato neurale diventa resistente alla rottura entro ore o giorni. In compiti precisi, la corteccia cerebellare sembra essere cruciale nell'immagazzinamento iniziale della memoria ma, col tempo, la memoria può essere rappresentata altrove. Visto che l'apprendimento motorio consiste in parecchi processi distinti (pianificazione di sequenze di azione, adattamento di modelli interni eccetera), le memorie motorie si consoliderebbero su differenti periodi di tempo e in luoghi anatomici diversi. C'è un precedente per questo con la memoria dichiarativa: le memorie semantiche diventano indipendenti dall'ippocampo, mentre le memorie episodiche non hanno il medesimo effetto. Le sfide importanti restano. Primo, i modelli di calcolo del controllo motorio sono focalizzati principalmente sull'adattamento, con un tentativo piccolo o nessun tentativo per considerare i processi di memoria dipendenti dal tempo. Modifiche delle interazioni nelle reti motore quando un movimento diventa automatico Una caratteristica fondamentale del sistema motorio è la capacità di controllare alcuni movimenti automaticamente. Abbiamo precedentemente dimostrato che tutte le parti delle reti motorie riducono la loro attività con l'automaticità, e mentre questo cambiamento potrebbe indicare

una maggiore efficienza in termini di lavorazione neuronale, non è chiaro come l'apprendimento motorio può essere mantenuto dopo una riduzione dell'attività neurale. In un studio, hanno utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per studiare le influenze sulla connettività effettiva delle reti motorie del cervello quando i movimenti diventano automatici. I soggetti hanno praticato un movimento sequenziale fino a che non diventava automatico, con la fMRI cerebrale è stata misurata prima e dopo avere ottenuto l'automaticità. Questi risultati dimostrano che l'importanza delle reti di attenzione diminuisce quando i movimenti diventano automatici. Una caratteristica generale del sistema motorio è che le persone sono in grado di eseguire alcuni movimenti appresi automaticamente. Movimenti automatici vengono eseguiti senza l'attenzione, particolarmente per movimenti che richiedono poca precisione o che vengono comunemente eseguiti (Bernstein, 1967). Numerosi studi di neuroimaging funzionale hanno rivelato attività cerebrale correlate al processo di automaticità dei movimenti. Questi studi hanno riscontrato che il pattern di attivazione neurale sono simili nuovi o automatici sequenze, ma con una riduzione in diverse regioni cerebrali, come il cervelletto, l'area premotoria (PMA) e la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) (Frith et al. 1991; Jueptner et al. 1997; Jansma et al. 2001; Wuet al. 2004; Lehericy et al. 2005; Poldrack et al. 2005). Studi hanno anche trovato attivazione neuronale in regioni specifiche, come i gangli della base, durante l'esecuzione automatica di compiti rispetto alla fase di apprendimento precoce (Jueptner et al. 1997; Hikosaka et al. 1999; Poldrack et al. 2005). Tutti gli studi di neuroimaging finora si sono concentrati sulla grandezza dell'attività cerebrale, tuttavia, le indagini sull'interazione tra le regioni del cervello umano può svolgere un ruolo più importante nella comprensione legata al movimento automatico ed i cambiamenti funzionali del cervello. Negli ultimi anni, un grande sforzo è stato fatto per esplorare la connettività interregionale in un determinato compito poichè si pensa che più aree siano utilizzate per svolgere un compito (Friston, 1995; Buchel & Friston, 1997; Buchel et al. 1999; Liu et al. 1999; Friston e Buchel, 2000; Buchel, 2004). Questo metodo è stato ampiamente utilizzato in studi neuroscientifici, ed è comunemente accettato come potente strumento per caratterizzare le interazioni neurali tra regioni del cervello durante compiti particolari. Alcuni studi hanno studiato i cambiamenti di reti neurali del cervello durante il processo di apprendimento. Per esempio, Toni et al. (2002) trovarono che la connettività effettiva è stato migliorata in aree cortico striatali, ma è diminuito tra le porzioni della corteccia frontale durante l'apprendimento visuo-motorio.

Un altro studio su apprendimento motorio di sequenza osservate dimostra che l'area senso motoria e supplementare hanno una maggior intra-relazione durante la condizione iniziale di apprendimento

rispetto al mantenimento dell'informazione. Inoltre, non vi era una maggiore connettività tra le regioni frontali e corticali motorie rispetto all'inizio fase avanzata di apprendimento (Sun et al. 2007). L'automaticità è legata alla connettività effettiva delle reti del cervello ma non è mai stato indagato e dimostrato.

È stato suggerito che, nonostante regioni cerebrali simili sono coinvolti sia nelle prestazioni nuove che automatiche, le funzioni associate con le regioni all'interno reti durante il processo di realizzazione di questi possono differire (Little et al. 2004). Abbiamo ipotizzato che la acquisizione di automaticità non è connessa solo al variazioni della grandezza di attività neurale, ma anche a modificazioni associate alla connettività effettiva delle reti del cervello. Per studiare questo abbiamo usato la Risonanza magnetica (fMRI) e il metodo di psicofisiologica interazione (PPI) per analizzare i cambiamenti di un'efficace connettività delle reti neurali motorie quando i movimenti diventano automatici. Il modello di attività cerebrale che si presenta durante l'esecuzione di movimenti sequenziali era simile alla fase di nuovo apprendimento alla fase automatica, ed è stato associato con attivazioni a sinistra corteccia senso motoria primaria PMA, corteccia parietale bilaterale, giro frontale inferiore bilaterale, DLPFC, pre-SMA, gangli della base, corteccia insulare e bilaterale cervelletto .

Il cervelletto bilaterale, PMA bilaterali, corteccia parietale bilaterale, a sinistra DLPFC, pre-SMA sono stati meno attivi quando il movimento sequenziale è diventato automatico . Nessuna attivazione aggiuntiva era stata osservata in fase automatica.

L'analisi ha mostrato che la combinazione cervelletto bilateralmente, pre-SMA e putamen di sinistra hanno tutti un influenza significativamente più forte sulla corteccia cerebellare bilateralmente, la dorsale PMA bilateralmente, anteriore sinistra corteccia cingolata e la corteccia parietale sinistra nella fase automatica rispetto alla condizione nuova. In uno studio (Wu et al. 2004), abbiamo trovato che si riduce ampiamente l'attività cerebrale quando i movimenti diventano automatici. Studi precedenti hanno dimostrato una ridotta attivazione della corteccia aree motorie con ripetuti compiti motori semplici (Ramsey et al. 1996), si suppone che questi cambiamenti cerebrali di attivazione osservati in questi studi sono dovuti principalmente all'automaticità. La scoperta di questi studi è che lo sviluppo dell' automaticità è accompagnata da una modifica della connettività effettiva del cervello. La pre-SMA, putamen ed il cervelletto hanno rafforzato l'interazione psicofisiologica in numerose aree cerebrali nella fase automatica e queste regioni hanno tutti più

forte automaticità processo-dipendenti influenze sulla corteccia cingolata, cervelletto bilaterale, PMA e la corteccia parietale.

Questi risultati suggeriscono che il processo di automaticità è accompagnata da una interazione rafforzata all'interno delle reti motorie, anche se l'entità dell'attivazione viene diminuita. Le strutture frontali mesiali hanno forti connessioni anatomiche, è stato riscontrato una modifica dell'attività cerebrale durante la fase di apprendimento (Jueptner et al.1997; Debaere et al. 2004; Poldrack et al. 2005). La SMA ha un ruolo nella memorizzazione di sequenze motorie apprese in scimmie così come in soggetti umani (Grafton et al.1994; Jenkins et al 1994;. Tanji e Shima, 1994; van Mier et al. 1998). Essa può essere coinvolta nella preparazione e l'esecuzione. Il ruolo del CMA (l'area cingolata motoria) non è completamente definito, ma può includere sia funzioni motorie e cognitive (Picard & Strick, 2001). Studi hanno dimostrato che nella scimmia la CMA è coinvolta più di ogni altra zona mediale nella predisposizione ed esecuzione di sequenze motorie. Regioni cerebrali attive durante la Risonanza magnetica (fMRI) hanno mostrato che ricevono un influenza dalla CMA nella fase automatica del movimento rispetto alla fase iniziale di apprendimento, in realtà potrebbe implicare la CMA solo o in combinazione con la SMA (Picard & Strick, 1997). L'apprendimento motorio è associato con un aumento effettivo della connettività dei circuiti cortico-striatali (Toni et al. 2002). I gangli della base sono coinvolti nella programmazione dei movimenti ed esecuzione degli stessi (Alexander & Crutcher, 1990). Essi proiettano nelle aree motorie corticali, corteccia motoria primaria M1, area motoria supplementare SMA. Queste connessioni sono pensate per essere coinvolti nell'acquisizione di sequenze motorie e di coordinamento dei movimenti (Nakano, 2000). Nelle scimmie, è stato dimostrato che nel nucleo caudato i neuroni sono preferenzialmente attivati per apprendere una nuova sequenza motoria (Hikosaka et al 1999. Inase et al 2001;. Miyachi et al 2002.). Il ruolo dei gangli della base in un cambiamento delle prestazioni apprese nella fase automatica del movimento è supportata da osservazioni in pazienti con malattia di Parkinson (Wu E Hallett, 2005). Il cervelletto è un altro settore che si sviluppa durante l'esecuzione di movimenti automatici. Il cervelletto è importante anche per l'apprendimento dei movimenti qualificati (Jenkins et al 1994;. Doyon et al. 1998; Thach, 1998; Lang & Bastian, 2002).

Diversi studi sugli esseri umani e scimmie hanno mostrato cambiamenti di attivazione in M1 durante la pratica (Pascual-Leone et al. 1994; Karni et al. 1995; Nudo et al. 1996; Muellbacher et al. 2002). Le nostre osservazioni indicano che mentre la corteccia motoria primaria può contribuire all'apprendimento motorio precoce ed al consolidamento e viene successivamente coinvolta principalmente in compiti di esecuzione e non in automaticità.

Con l'automaticità, le regioni del cervello diventano meno attive, ma alcuni di esse aumentano la loro connettività effettiva . La connettività effettiva può indicare una maggiore efficacia delle connessioni, che permette presumibilmente al cervello di funzionare con più efficienza in un determinato compito, anche con un ridotto livello di attivazione.

## Capitolo 4

### La neuroriabilitazione cognitiva

L'ictus colpisce in Italia circa 200.000 soggetti ogni anno e di questi 80% sono primi episodi ed il 20% recidive. Nei paesi occidentali rappresenta la prima causa di invalidità nella popolazione adulta e la seconda per problemi cognitivi. Dei pazienti che sopravvivono, circa il 70% non è più in grado di condurre una vita completamente indipendente ed il 30% necessita di una assistenza continua. L'ictus può causare deficit motori, sensitivi e cognitivi di varia gravità. I deficit di movimento sono ben conosciuti, diverso è il grado di conoscenza dei deficit cognitivi. Tali deficit infatti, anche in assenza di disturbi del movimento, possono impedire una vita autonoma sia per quanto riguarda le più semplici attività della vita quotidiana sia per le più complesse attività sociali e di relazione. In questa guida intendiamo fornire alcune semplici informazioni essenziali sull'ictus cerebrale, sulle sue conseguenze sulle funzioni corticali "superiori" quali il linguaggio, la memoria, l'attenzione e così via, e su come tali conseguenze possano essere adeguatamente affrontate per consentire una ripresa quanto più autonoma possibile delle proprie attività dopo la malattia. Il cervello controlla tutte le funzioni del nostro organismo: i movimenti e le azioni volontarie come camminare, pensare e parlare, le funzioni involontarie, quali la respirazione e la deglutizione, inoltre è alla base delle funzioni sensoriali come pure delle emozioni, dei ricordi e di tutte le attività superiori quali la memoria, l'apprendimento, l'attenzione.

SEI IN GRADO DI MUOVERTI È PERCHÈ:

- PERCEPISCI IL TUO CORPO
- PREVEDI LE CONSEGUENZE DEL MOVIMENTO
- DIRIGI L'ATTENZIONE ALLE VARIE FASI DEL MOVIMENTO E DEL CORPO
- PIANIFICHI IL MOVIMENTO IN BASE ALLE TUE ESIGENZE
- RISOLVI I PROBLEMI IN MODO RAPIDO ED EFFICACE
- TRASFORMI LO SPAZIO CHE TI CIRCONDA IN MOVIMENTI DA EFFETTUARE

I disturbi della memoria possono manifestarsi come incapacità di apprendere nuove informazioni o di ricordare eventi passati o di ricordarsi appuntamenti futuri, o nel ricordare come si esegue un certo compito (ad esempio, la persona ha difficoltà a ricordarsi come si guida la macchina) o nel mantenere presenti e attive in memoria una serie di informazioni che permettono di risolvere un calcolo o di organizzare un'attività complessa. Si può avere difficoltà a concentrarsi non riuscendo a seguire il filo di un discorso o un film alla televisione, o ci si distrae facilmente, o ancora non si riesce a prestare attenzione a due attività contemporanee, come guidare la macchina e conversare con chi ci siede accanto. Abbastanza frequentemente un ictus che colpisce il lobo parietale destro causa una difficoltà di attenzione spaziale chiamata neglect. Questo disturbo è altamente invalidante in quanto la persona che ne è affetta non riesce a prestare attenzione a tutto ciò che si trova nella metà sinistra dello spazio, e molto spesso alla sua stessa metà sinistra del corpo. Nei casi più gravi la persona non è neppure più consapevole dell'esistenza dello spazio di sinistra. Ciò significa che andrà a sbattere sugli ostacoli posti alla sua sinistra durante il cammino, non mangerà i cibi posti sulla sinistra del piatto, non riuscirà più a leggere un giornale perché ne ignorerà una parte, avrà difficoltà a vestirsi, a radersi, ad infilarsi gli occhiali, ad orientarsi negli ambienti o a trovare gli oggetti in casa perché tutto ciò che sta di volta in volta alla sua sinistra verrà ignorato. I disturbi

della percezione o del riconoscimento possono essere a carico della modalità visiva, uditiva o tattile. Nella modalità visiva si possono manifestare nell'incapacità di vedere metà degli oggetti (emianopsia), di percepire il loro movimento, la distanza a cui si trovano, di distinguerne il colore (acromatopsia), oppure nell'incapacità di riconoscere gli oggetti o le persone pur vedendoli (agnosia). In questo secondo caso, la persona può, per esempio, scambiare un cucchiaio per una forchetta o una lampadina con una pera, oppure non essere più in grado di riconoscere il coniuge quando lo vede ma solo quando quest'ultimo parla.

### **Cosa può migliorare?**

La Medicina Riabilitativa ha previsto una serie di fasi per aiutare la persona colpita da ictus ad affrontare gli eventuali deficit cognitivi che essa potrebbe avere. Durante la fase acuta, quando la persona è ancora ricoverata nel Reparto per acuti, un neuropsicologo della Struttura su segnalazione del fisiatra effettuerà una valutazione neuropsicologia preliminare volta ad individuare se la persona presenti disturbi cognitivi. A tale ha messo a punto uno strumento di indagine neuropsicologica che esamina le funzioni cognitive più rilevanti (linguaggio, memoria e apprendimento, attenzione, capacità visuo-percettive, funzioni prassiche, funzioni esecutive), con prove semplici e veloci che possono essere somministrate anche al letto del malato. Qualora le prestazioni non rientrassero nella norma si consiglierà una valutazione neuropsicologica di approfondimento che ha lo scopo di indagare in maggior dettaglio la o le funzioni risultate alterate. Il panorama riabilitativo, di chi ha subito una lesione cerebrale, nello specifico ictus, è molto vasto e spesso confuso, nel momento in cui si decide l'approccio più consono da utilizzare, bisogna pensare che l'ictus ha danneggiato il cervello non i muscoli, quindi è il cervello, in primis, il destinatario della riabilitazione, non i muscoli. La riabilitazione neuro cognitiva, Metodo Perfetti, è l'unico metodo che considera il

recupero delle funzioni cognitive fondamentali per il recupero delle attività quotidiane, si basa su di un metodo scientifico e programma l'intervento predisposto alle risorse ed esigenze del paziente

Lo studio sulle funzioni cognitive in persone neurologicamente indenni e persone con una lesione cerebrale, hanno dimostrato il ruolo fondamentale di queste nel recupero delle principali attività quotidiane, come orientarsi e percepire il proprio corpo nello spazio, o ricordarsi la strada di casa o di spegnere il gas. La riabilitazione e/o abilitazione di nuove strategie per aumentare la funzione cognitiva necessaria portano ad un miglioramento non solo alla funzione stessa ma soprattutto utilizzabile a scopo funzionale per altri compiti che coinvolgono ulteriori meccanismi cognitivi, utili per migliorare la qualità di vita, soprattutto in pazienti che hanno subito una lesione cerebrale. Negli ultimi dieci anni, studiosi di tutto il mondo, hanno investito le proprie risorse nello studio della memoria, nello specifico la memoria motoria, una tipologia che include la capacità di svolgere compiti motori, la sequenza di un brano suonato al pianoforte, guidare un'automobile o saper deambulare correttamente. Le prime due, hanno come supporto l'utilizzo di un oggetto, la terza è coinvolto interamente il proprio corpo. In pazienti con lesioni cerebrali frontali, spesso si riscontrano deficit nel riconoscere una corretta procedura motoria per lo svolgimento di un compito (memoria procedurale) o deficit motorio che consegue nel fatto di una scorretta deambulazione, dovuta alla lesione focale della corteccia motoria, si pensa possa essere coinvolta anche la memoria motoria, in quanto la persona non deambula correttamente a causa della lesione e non ricorda la sequenza corretta necessaria per una corretta deambulazione. Come dimostrato in precedenza, alcune aree del cervello sono coinvolte maggiormente nel ricordo di stimoli specifici come volti, palazzi (corteccia frontale dorso laterale) probabilmente, la sequenza motoria coinvolge la corteccia motoria primaria nel ricordo di una specifica azione motoria come camminare. La neuroriabilitazione è lo studio delle possibilità organizzative del cervello in caso di lesione, valutando la neuroplasticità cerebrale e post lesionale. Un principio fondamentale è la possibilità di

modulare il cambiamento dovuto alla lesione, valutando le risorse cognitive risparmiate dalla lesione cerebrale, valutare le funzioni neuropsicologiche compromesse ed integre al fine di programmare un intervento mirato che ha come obiettivo quello di restituire alla persona la capacità di percepire e muoversi nell'ambiente nel miglior modo possibile, utilizzando metodi riabilitativi delle risorse restanti ed abilitativi, insegnando alla persone nuove strategie per migliorare le funzioni cognitive perdute. La riabilitazione che negli ultimi anni si è rivelata più promettente alla cura dell'ictus cerebrale, è la fisioterapia integrata con il metodo ideato dal Prof. Carlo Perfetti, nel corso degli anni è stata chiamata in diversi modi, da Metodo Perfetti ad Esercizio Terapeutico Conoscitivo, ultimamente questo modo di fare riabilitazione che ha rivoluzionato il mondo del recupero da ictus cerebrale, viene definito Riabilitazione Neurocognitiva. La Riabilitazione Neurocognitiva è il risultato dei progressi scientifici ottenuti negli ultimi anni nel campo delle neuroscienze. È riconosciuta come il modo più adatto per la riabilitazione dell'ictus cerebrale. La neuroriabilitazione cognitiva, nello specifico procedura utilizzata soprattutto nel metodo Perfetti, consiste nel stimolare le funzioni cognitive che coinvolgono il corpo, come la percezione delle varie parti, arti inferiori e superiori nello spazio, con la quale in circa vent'anni di ricerche ha dimostrato un recupero maggiore e duraturo in pazienti con deficit motorio, associato alla fisioterapia tradizionale. Probabilmente la memorizzazione di sequenza motorie, riguardanti la deambulazione, in associazione alla fisioterapia tradizionale che permette di attuarle con l'aiuto del professionista, potrebbe portare la persone a ricordare la sequenza motoria perduta a causa della lesione ed attuarla più facilmente. Con l'età e la malattia, le difficoltà di memorizzazione aumentano. Uno stimolo viene memorizzato più facilmente quando è strutturato in maniera più complessa, poiché l'impegno cognitivo maggiore necessario per ricordarlo, porta ad una codifica ed un mantenimento prolungato rispetto alla memorizzazione di uno stimolo meno complesso, per questo motivo si pensa che la memorizzazione di movimenti del corpo, come la deambulazione, venga scomposto in sequenze e memorizzate come tali, possano essere codificate e recuperate più facilmente nel momento in cui

saranno utili per lo svolgimento dell'azione motoria. Inoltre lo stimolo percepito attraverso l'osservazione può aiutare anch'esso ad una migliore memorizzazione rispetto ad un'indicazione proposta verbalmente, anche grazie all'attivazione di neuroni motori, chiamati neuroni specchio. Le persone hanno difficoltà a ripetere regolarmente in casa propria gli esercizi appresi in modo corretto. Senza riabilitazione il malato ha più probabilità di soffrire di depressione, per questo motivo in riabilitazione è necessario inserire un percorso psicologico che favorisca il benessere psicofisico della persona per migliorare il recupero qualitativo dei deficit cognitivi, psicologici e motori.

## Capitolo 5

### **Protocollo di riabilitazione cognitiva dei disturbi del movimento, il ruolo della corteccia motoria primaria. Utilizzo di metodiche di modulazione cerebrale non invasiva: TMS (stimolazione magnetica cerebrale) e tDCS(stimolazione cerebrale a correnti dirette)**

#### **Studio sulla memoria motoria**

La memoria motoria è una abilità cognitiva necessaria per lo svolgimento delle attività quotidiane, caratterizzata dalla capacità di svolgere compiti appresi o apprendere nuovi schemi motori. La corteccia motoria primaria è coinvolta in questo processo? Persone che hanno subito una lesione cerebrale della corteccia motoria primaria, con conseguente deficit motorio, riescono a recuperare le funzioni motorie e cognitive dopo un training riabilitativo? La riabilitazione fisioterapica e/o la riabilitazione cognitiva della memoria motoria influenza questo processo anche implicitamente? La memorizzazione di stimoli motori può migliorare il percorso riabilitativo? L'apprendimento di sequenze motorie può favorire il recupero delle funzioni motorie? Sulla base degli assunti teorici esposti, obiettivo di questa ricerca è dimostrare il ruolo della corteccia motoria primaria nella memorizzazione di stimoli visivi motori e la costruzione un test di memoria di riconoscimento di sequenze motorie che consenta la valutazione della memoria di sequenze di movimento. Per dimostrare questa teoria lo studio prevede 4 esperimenti:

- 1. Misurazione dei potenziali evocati motori ed osservazione video di movimenti motori: studio TMS**
- 2. Il ruolo della corteccia motoria primaria in un compito di riconoscimento di sequenze-non sequenze motorie : studio TMS**
- 3. Test memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti inferiori: studio con TBS (theta burst stimulation).**
- 4. Protocollo sperimentale di riabilitazione neurocognitiva della memoria motoria in pazienti con lesioni focali delle cortecce motorie: studio tDCS**

## **Esperimento 1**

### **Misurazione dei potenziali evocati motori ed osservazione video di movimenti motori: studio TMS**

#### **Obiettivo**

I neuroni mirror sono una classe di neuroni che si attivano in maniera selettiva sia quando si compie un'azione (con la mano o con la bocca) sia quando la si osserva mentre è compiuta da altri, la presenza di questa tipologia di neuroni sembra essere concentrata maggiormente nell'area premotoria ventrale. I neuroni dell'osservatore "rispecchiano" ciò che avviene nella mente del soggetto osservato, come se fosse l'osservatore stesso a compiere l'azione. Alcuni scienziati considerano la scoperta dei neuroni specchio una delle più importanti delle neuroscienze degli ultimi anni dovuta al merito di un gruppo di ricercatori dell'Università di Parma coordinato dal Prof. Giacomo Rizzolatti negli anni '80 e '90. I neuroni mirror si attivano quando si osserva un movimento eseguito da un'altra persona, e sono predisposti nell'imitazione di azioni osservate, probabilmente si pensa possano essere coinvolti anche durante l'osservazione di video di movimenti modulandone l'eccitabilità corticale (Rizzolatti, Fogassi 2014). Questo esperimento si proponeva di investigare la presenza di modificazioni di eccitabilità della corteccia motoria primaria (M1) a seguito dell'osservazione di video di sequenze di movimenti motori in gruppi di soggetti sani. Le modificazioni di eccitabilità sono state indagate attraverso la misurazione di parametri quali la soglia di eccitabilità motoria e l'ampiezza dei potenziali motori (PEM) evocati da TMS a singolo impulso di M1 controlaterale a un muscolo target della mano.

## **Materiali e metodi**

### **Soggetti**

L'esperimento è stato condotto su un campione di 20 soggetti sani, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 20 e i 26 anni (età media: 23.6; scolarità media 16.4 anni) destrimani. Nessun soggetto presentava anamnesi positive per malattie neurologiche o psichiatriche.

### **Compito**

I soggetti erano invitati a sedersi davanti un monitor ed istruiti a mantenere la massima concentrazione sul video osservato. I video sono stati registrati su sequenze motorie degli arti superiori ed inferiori eseguite da soggetti volontari. Le sequenze video sono state elaborate con il programma AVS video editor e presentate con sagome nere in movimento su sfondo bianco. Il video si divide in due parti, ciascuno della durata di 2 minuti: 5 movimenti degli arti inferiori (schema di un passo) della durata di 2 minuti; 5 movimenti degli arti superiori (opposizione del pollice con le altre dita).

### **Procedura**

A tutti i partecipanti è stata applicata la TMS a singolo impulso a livello della zona dello scalpo corrispondente alla corteccia motoria primaria, utilizzando uno stimolatore ripetitivo MagStim SuperRapid, collegato ad un coil a forma di otto del diametro di 70 mm. La soglia di eccitabilità motoria, secondo i criteri standard descritti in letteratura, è stata considerata come l'intensità più lieve di stimolazione in grado di evocare una contrazione del muscolo della mano controlaterale almeno 5 volte su 10 trial consecutivi. I potenziali evocati motori (PEM) sono stati registrati mediante elettrodi di superficie di AgCl, posizionati a livello del muscolo tibiale anteriore dx o del muscolo abduktore breve del pollice dx.

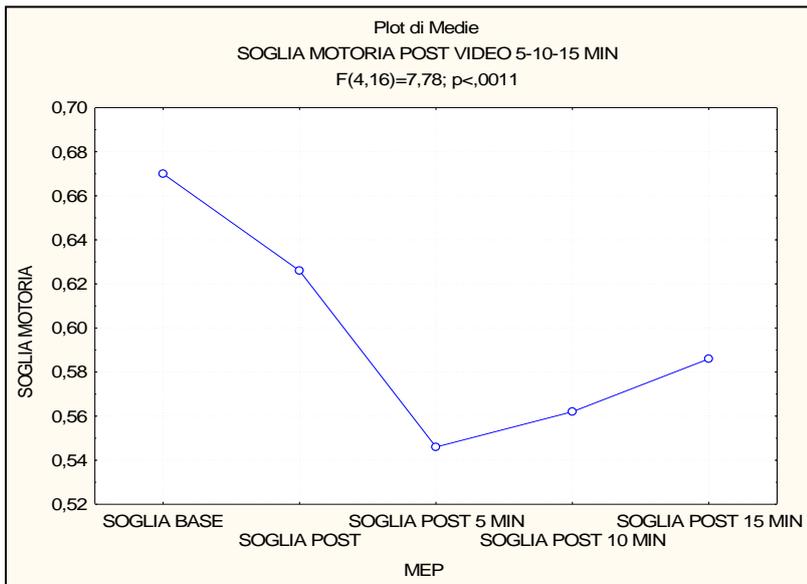
Lo studio prevedeva diverse fasi:

- 1) 10 PEM baseline
- 2) 10 PEM immediatamente dopo il termine della fase di osservazione
- 3) 10 PEM dopo 5 minuti dall'osservazione
- 4) 10 PEM dopo 10 minuti dall'osservazione
- 5) 10 PEM dopo 15 minuti dall'osservazione

## Risultati

### *Soglia di eccitabilità motoria*

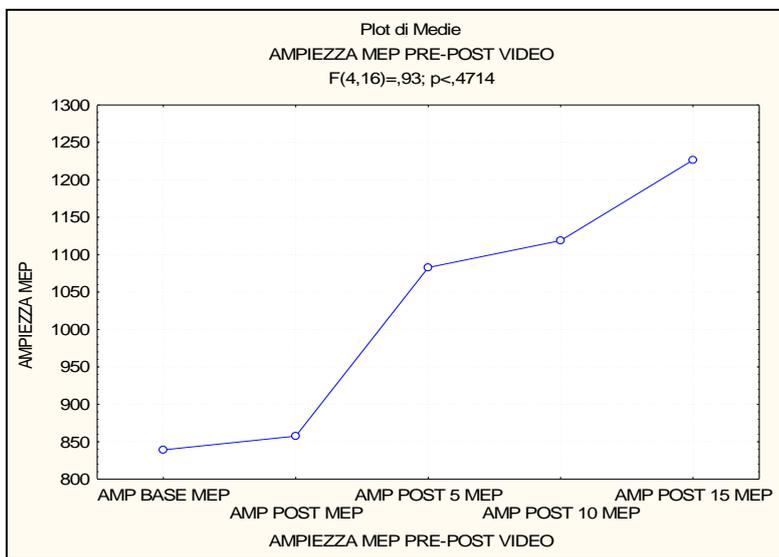
Un'ANOVA sui valori di soglia di eccitabilità motoria nelle cinque condizioni sperimentali ha mostrato una significativa riduzione della soglia dopo osservazione rispetto alla fase baseline. E' emersa inoltre una differenza significativa fra i valori soglia registrati dopo conclusione del video e quelli registrati nei periodi di follow-up ( $p < 0.05$  per tutti i confronti; [  $F(4,16)=7,78; p<,0011$  ] Fig. 1).



**Fig. 1: modificazione dei valori soglia di eccitabilità motoria dopo osservazione dei video di sequenze motorie. Vedi testo per dettagli**

### *Ampiezza dei PEM*

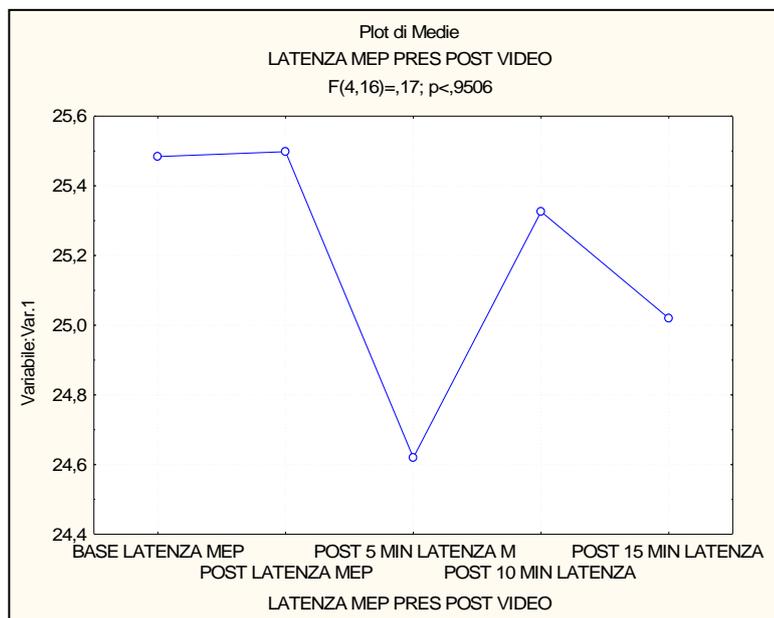
Un'ANOVA sui valori di ampiezza nelle cinque condizioni sperimentali non ha mostrato differenze significative, nonostante un lieve trend di aumento di ampiezza dopo osservazione del video di sequenze motorie [  $F(4,16)=,93; p<,4714$  ](Fig. 2).



**Fig. 2. modificazione dei valori di ampiezza dei PEM dopo osservazione dei video di sequenze motorie. Vedi testo per dettagli**

### Latenza dei PEM

Un'ANOVA sui valori di latenza nelle cinque condizioni sperimentali non ha mostrato differenze significative, nonostante un lieve trend di riduzione di latenza dopo osservazione del video di sequenze motorie [F(4,16)=,17 p<,9506] (Fig. 2).



**Figura 3. modificazione dei valori di latenza dei PEM dopo osservazione dei video di sequenze motorie. Vedi testo per dettagli**

## **Discussione**

L'obiettivo di questo studio era indagare se l'attività della corteccia motoria primaria poteva essere modulata dalla sola osservazione di un video di sequenze motorie e la durata nel tempo della eventuale modulazione. I risultati dimostrano un cambiamento dell'attività cerebrale a livello di M1, valutata con i PEM, con una riduzione della soglia motoria che si mantiene tale sino a 15 minuti dopo l'osservazione del video. I valori di ampiezza e latenza dei PEM non risultano invece significativamente modulati dall'osservazione delle sequenze. Questi risultati suggeriscono un coinvolgimento della corteccia motoria durante l'osservazione di video motori, con un aumento di eccitabilità corticale probabilmente utile per il mantenimento in memoria dei movimenti osservati. Potrebbe esistere così una connessione neurale tra l'area premotoria ventrale, sede dei neuroni mirror, con la corteccia motoria primaria tale da modulare in maniera significativa l'eccitabilità corticale della stessa.

## **Esperimento 2**

### **Il ruolo della corteccia motoria primaria in un compito di riconoscimento di sequenze-non sequenze motorie: studio TMS**

#### **Obiettivo**

La corteccia motoria primaria svolge un ruolo fondamentale in diversi aspetti dell'apprendimento di abilità motorie. L'obiettivo di questo studio era di dimostrare l'eventuale ruolo di M1 nella memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti superiori ed inferiori. A tale scopo è stata utilizzata una TMS ripetitiva, con treni con dimostrata azione inibitoria sulla corteccia motoria primaria di destra e di sinistra. Verificare la predominanza emisferica della memorizzazione di stimoli visivi motori, verificare il ruolo delle rTMS nella capacità di modulare la memoria motoria, verificare se la M1 gioca un ruolo importante nella memorizzazione di stimoli visivi motori.

## **Materiali e metodi**

L'esperimento è stato condotto su un campione di 36 soggetti sani, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 20 e i 26 anni (età media: 23.6; scolarità media 16.4), destrimani. Nessun soggetto presentava anamnesi positive per malattie neurologiche o psichiatriche.

## **Procedura**

A tutti i partecipanti è stata applicata una rTMS di 300 stimoli alla frequenza di 1 Hz a livello della corteccia motoria primaria, utilizzando uno stimolatore ripetitivo MagStim SuperRapid, collegato ad un coil ad otto del diametro di 70 mm, previo consenso informato. L'intensità della rTMS è stata scelta con riferimento alla soglia motoria, definita secondo i criteri illustrati per lo studio precedente.

I soggetti sono stati divisi in 4 gruppi:

- 9 soggetti hanno eseguito il compito di memoria senza TMS;
- 9 soggetti hanno eseguito il compito di memoria con TMS applicata alla M1 destra;
- 9 soggetti hanno eseguito il compito di memoria con TMS della M1 sinistra;
- 9 soggetti hanno eseguito il compito di memoria con una presentazione casuale delle immagini e non sequenziale e la somministrazione della TMS sulla M1 destra.

## **Compito**

Il test sperimentale di memoria comprendeva una fase di codifica e una fase di riconoscimento. Tutti gli stimoli sono stati presentati su un monitor utilizzando il software Psychope.

## **Fase di codifica**

Sono state presentate 5 sequenze di movimento degli arti inferiori o superiori (in blocchi sperimentali distinti), ciascuna comprendente 3 immagini che rappresentano la fase iniziale, intermedia e finale del movimento, della grandezza di 5x5 cm, con un totale di 15 immagini.

Le tre immagini di ciascuna sequenza venivano presentate per un periodo di 2000 ms ciascuna.

Nella fase di codifica, i soggetti venivano invitati ad osservare e memorizzare le immagini che compongono la sequenza degli arti inferiori (fig.1) o immagini non in sequenza (fig.1.1) e immagini in sequenza degli arti superiori (fig.2) e immagini non in sequenza (fig.2.1).



**Fig 1**

**Esempio di sequenza di movimento degli arti inferiori 1-2-3**



**Fig.1.1**

**Esempio di non sequenze di movimento degli arti inferiori**



**Fig.2**

**Esempio di sequenza di movimento degli arti superiori**

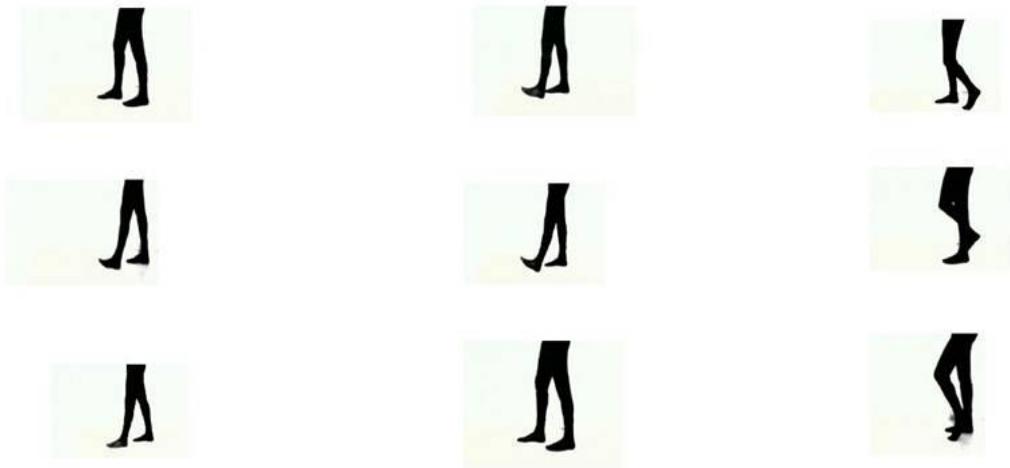


**Fig.2.1**

**Immagini di movimento degli arti superiori non sequenziali**

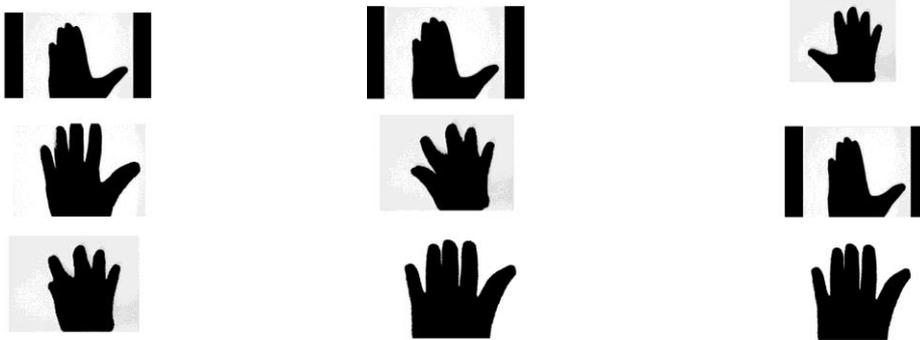
### **Fase di riconoscimento**

15 triplette d'immagini, poste in verticale sono state presentate ai soggetti dopo l'osservazione delle sequenze. Ogni tripletta comprendeva uno stimolo target osservato in precedenza e due immagini distrattori degli arti inferiori (fig.3) e degli arti superiori (fig.4) . La posizione dello stimolo target nella tripletta era randomizzata nelle varie prove. Ciascuna tripletta veniva presentata per un periodo di 2000 ms, con un intervallo di 2000 ms fra una tripletta e la successiva. Nella fase di riconoscimento, il soggetto doveva identificare nella tripletta l'immagine target presentata nella fase di codifica, attraverso la pressione di un pulsante di risposta corrispondente alla posizione spaziale del target nello schermo. L'immagine target rappresentava la fase iniziale, intermedia o finale della sequenza motoria in modo bilanciato nei vari trials (fig.1) (fig 2).



**Fig.3**

**Esempio di memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti inferiori nelle fasi 1 - 2 – 3**



**Fig.4**

**Esempio di memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti superiori (mano destra) nelle fasi 1 - 2 - 3**

### **Protocollo TMS**

E' stato utilizzato uno stimolatore magnetico Magstim con una bobina ad otto. La TMS è stata applicata ad frequenza di 1 Hz (Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P & Rothwell JC 1999) per 5 minuti (300 stimoli) ad una intensità del 90% della soglia motoria. Due regioni del cervello sono state stimulate in diverse sessioni: la corteccia motoria primaria destra e la corteccia motoria primaria sinistra. La TMS è stata applicata ai soggetti successivamente la fase di codifica e antecedente la fase di riconoscimento degli stimoli visivi.

### **Risultati**

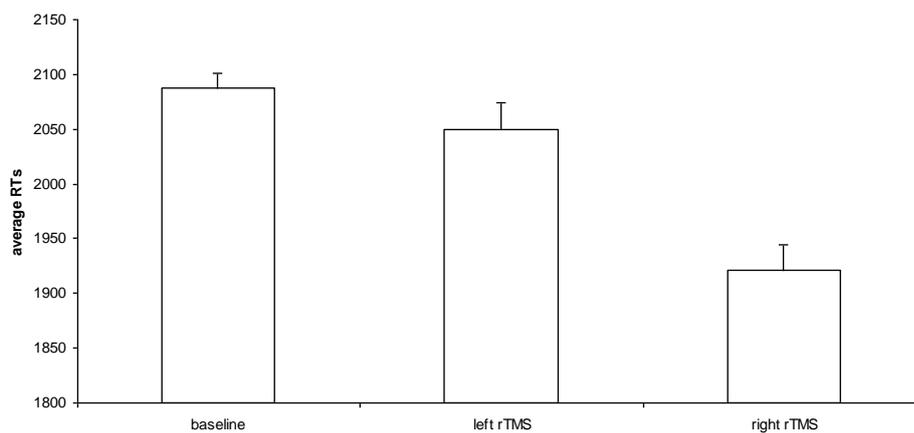
Sono stati misurati i tempi di reazione (RTs), misurati come la latenza tra la comparsa dello stimolo visivo e la risposta dei soggetti e l'accuratezza delle risposte.

### *Arti superiori*

L'analisi dei RTs (tempi di reazione) per le immagini correttamente riconosciute degli arti superiori non ha evidenziato modulazioni significative dei RTs dopo rTMS di M1 destra o sinistra rispetto alla sessione baseline.

### *Arti inferiori*

L'analisi dei RTs (tempi di reazione) per le immagini correttamente riconosciute degli arti inferiori ha mostrato una riduzione significativa della RT dopo rTMS di destra M1 ( $p = 0.02$ , paired-t-test) rispetto alla condizione di base, mentre la rTMS di M1 sinistra non modula le prestazioni dei soggetti (fig.5).

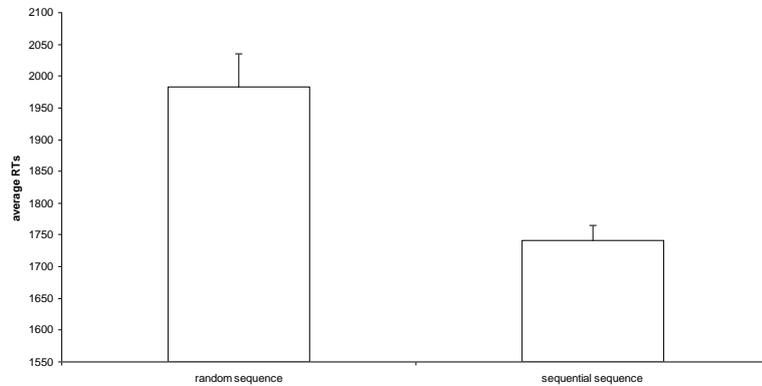


**Fig.5**

**Il grafico sopra evidenzia le differenze dei tempi di reazione e accuratezza delle risposte in tre condizioni : baseline , TMS sinistra, TMS destra , nel test di memoria di riconoscimento di sequenze motorie. ( $p = 0.02$ , paired-t-test)**

Il riconoscimento delle immagini motorie poste in sequenza è risultato inoltre facilitato rispetto al riconoscimento di immagini che non facevano parte di sequenze. L'analisi dei RTs (tempi di reazione) per le immagini, sequenziali vs immagini random, correttamente riconosciute degli arti

inferiori e superiori ha mostrato una riduzione significativa della RT dopo rTMS di destra M1 ( $p = 0.03$ , paired-t-test) (fig.6).



**Fig.6**

**Il grafico sopra evidenzia le differenze dei tempi di reazione e accuratezza delle risposte in due condizioni :non sequenze motorie vs sequenze motorie nel test di memoria di riconoscimento di sequenze motorie. ( $p = 0.03$ , paired-t-test)**

## **Discussione**

I principali risultati dello studio dimostrano che l'inibizione transitoria (Monica A. Perez e Leonardo G. Cohen 2009) dell'eccitabilità della corteccia motoria primaria di destra facilita la memoria di riconoscimento delle sequenze motorie (Robertson EM, stampa DZ, Pascual-Leone A 2005). Al contrario, le prestazioni della memoria non sono state modulate dopo rTMS inibitoria della corteccia motoria primaria sinistra. Questi risultati, che mostrano la facilitazione della memoria dopo l'inibizione di una regione dell'emisfero destro, sono in linea con quelli di un recente studio (Turriziani et al., 2012), che riportava una facilitazione della memoria di riconoscimento verbale e non verbale selettivamente dopo treni di rTMS inibitoria della corteccia prefrontale dorsolaterale destra. I presenti risultati suggeriscono che oltre alla corteccia prefrontale dorsolaterale, altre regioni dell'emisfero destro, come corteccia motoria primaria, potrebbero essere coinvolte nel circuito di modulazione di tracce di memoria nel cervello. Il coinvolgimento di M1 nella modulazione del circuito di memoria sarebbe coerente con l'idea di un reclutamento di strutture emisferiche destre per l'inibizione top-down di aree cerebrali posteriori durante il recupero di tracce di memoria. Una ulteriore spiegazione di questi dati potrebbe essere che la rTMS di M1

dell'emisfero destro abbia prodotto una diffusione degli effetti inibitori verso la corteccia prefrontale dorsolaterale ipsilaterale. Oltre a chiarire ulteriormente i meccanismi fisiologici coinvolti nei meccanismi di recupero delle tracce di memoria (Zang Y, Jia F, Weng X, Li E, Cui S, Wang Y, Hazeltine E, Ivry 2003), i risultati attuali potrebbero avere alcune implicazioni nel campo della riabilitazione dei disturbi motori dopo danno cerebrale (Cohen DA, Pascual-Leone A, stampa DZ, Robertson EM 2005). In questo campo, l'uso di treni di rTMS inibitoria ha già portato a risultati interessanti, mostrando ad esempio che l'inibizione dell'emisfero cerebrale controlesionale migliora le capacità senso-motorie, così come deficit cognitivi (Oliveri et al., 2012) a seguito di lesioni cerebrali. Gli attuali risultati suggeriscono che treni di rTMS inibitori della corteccia motoria destra potrebbero essere utili per il recupero della memoria di sequenze motorie perse a seguito di un danno cerebrale.

### **Esperimento 3**

**Test di memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti inferiori: studio con TBS (theta burst stimulation).**

#### **Obiettivo**

Scopo di questo studio era di verificare se una stimolazione eccitatoria tramite TBS applicata sulla corteccia motoria di destra e di sinistra potesse modulare la memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti inferiori.

#### **Materiali e metodi**

L'esperimento è stato condotto su 14 soggetti sani, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 20 e i 26 anni (età media: 23.6; scolarità media 16.4;) destrimani. Nessun soggetto presentava anamnesi positive per malattie neurologiche o psichiatriche.

I partecipanti sono suddivisi in due gruppi :

- 1) 7 soggetti hanno svolto il test in condizioni basali e dopo l'applicazione della TBS sulla corteccia motoria di sinistra prima della fase di riconoscimento
- 2) 7 soggetti hanno svolto il test in condizioni basali e dopo l'applicazione della TBS sulla corteccia motoria di destra prima della fase di riconoscimento.

I soggetti partecipanti hanno svolto il test di memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti inferiori già applicato nell'esperimento 2.

### Protocollo TMS

La TMS è stata applicata con protocollo di intermittent theta burts stimulation (iTBS), che prevede la somministrazione di triplette di stimoli, alla frequenza di 50 Hz, a loro volta presentate con una frequenza di 5Hz per un periodo di 2 sec, e intervallo di 10 sec tra una sequenza e la successiva, con stimolazione complessiva applicata per 190 sec (fig.6). La TMS è stata applicata ai soggetti successivamente la fase di codifica e antecedente la fase di riconoscimento degli stimoli visivi.

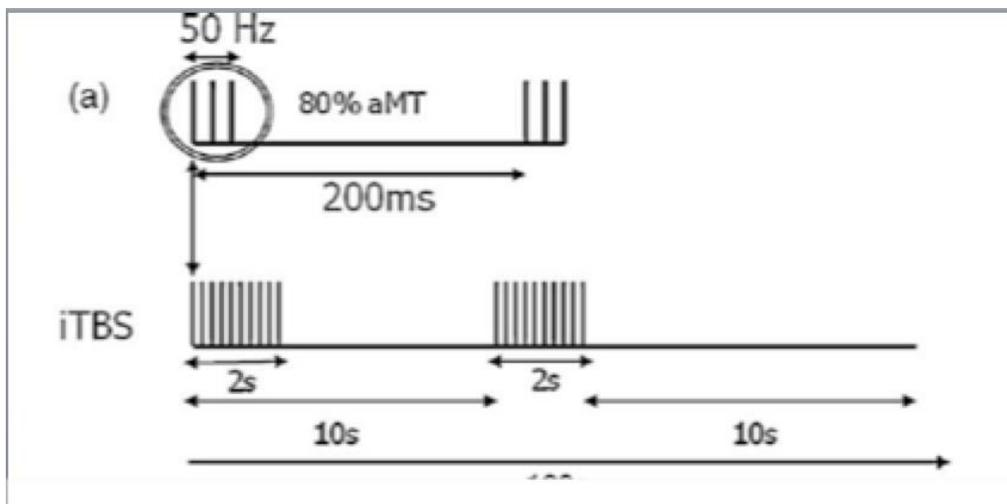


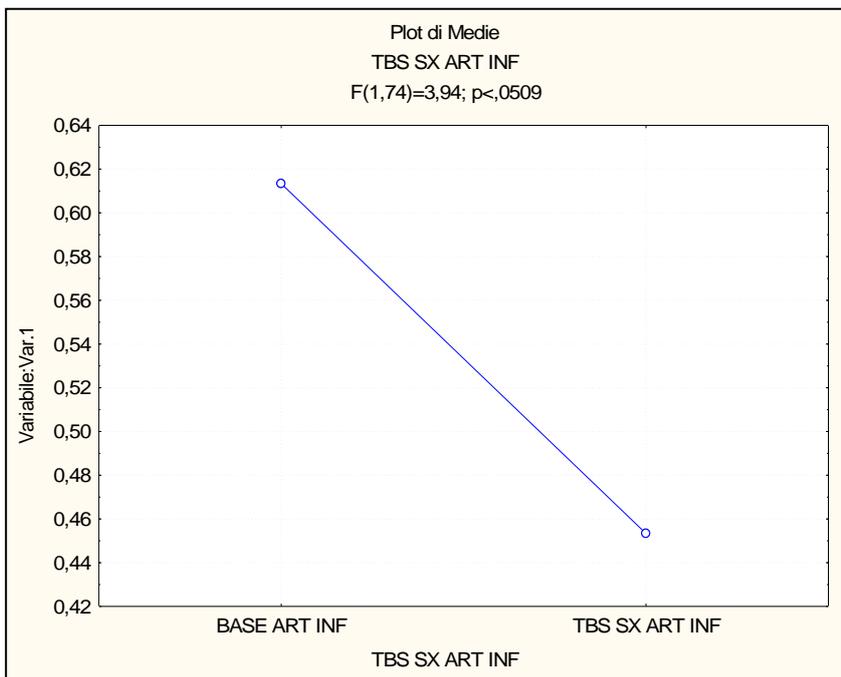
Fig.6

### Protocollo di iTBS

### Risultati

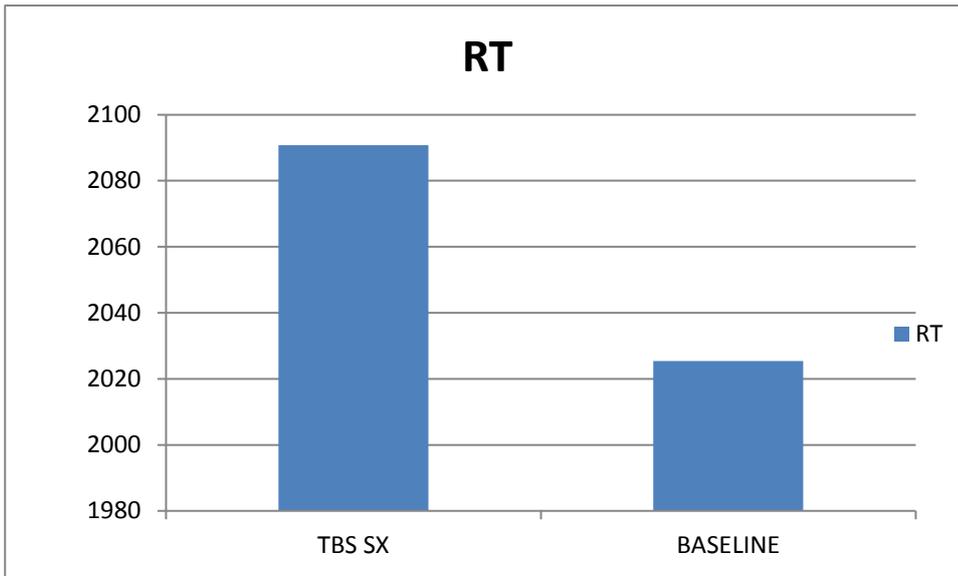
### Gruppo 1

- La iTBS su M1 sinistra provoca un'interferenza significativa nella fase di codifica [iTBS sx vs baseline:  $F(1,74)=3,94$ ;  $p<.05$ ], con un peggioramento dell'accuratezza delle risposte nella fase di riconoscimento degli stimoli visivi motori degli arti inferiori (fig.7).
- Una variazione, sia pure non significativa, dei tempi di risposta è stata riscontrata da un'analisi  $p = 0,4$  paired-t-test; (fig.8) .
- La iTBS di sinistra produce inoltre interferenza, sia pure non significativa, con la memoria di riconoscimento di sequenze motorie riscontrata da un'analisi  $p= 0,08$  paired t-test; (fig.9).



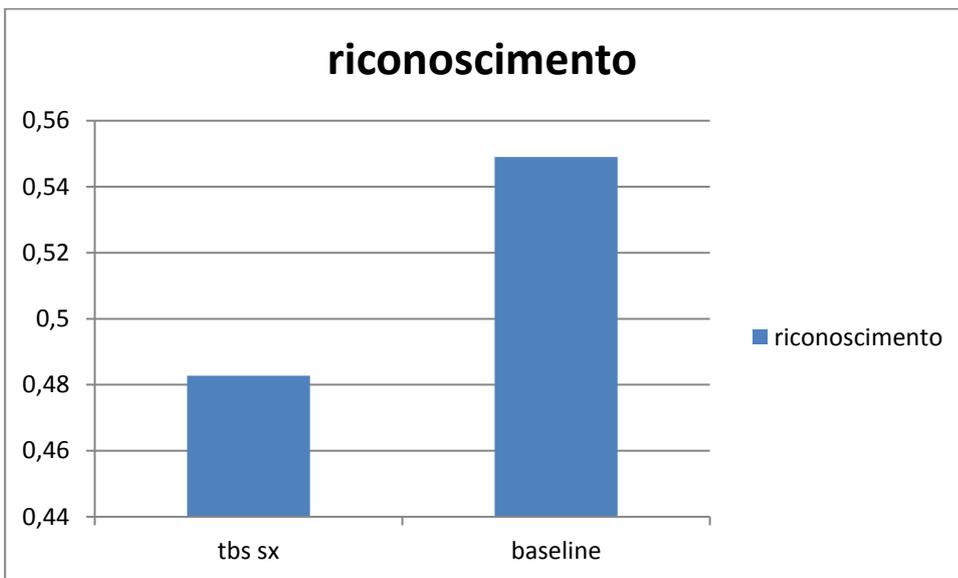
**Fig.7**

**Il grafico sopra confronta l'accuratezza delle risposte nelle due condizioni (baseline vs iTBS M1 sinistra) nella fase di riconoscimento degli arti inferiori.**



**Fig.8**

Il grafico rappresenta il confronto tra i tempi di risposta (RT) in condizioni basali e RT dopo la iTBS sx  
 paired t-test  $p = 0,4$ ;

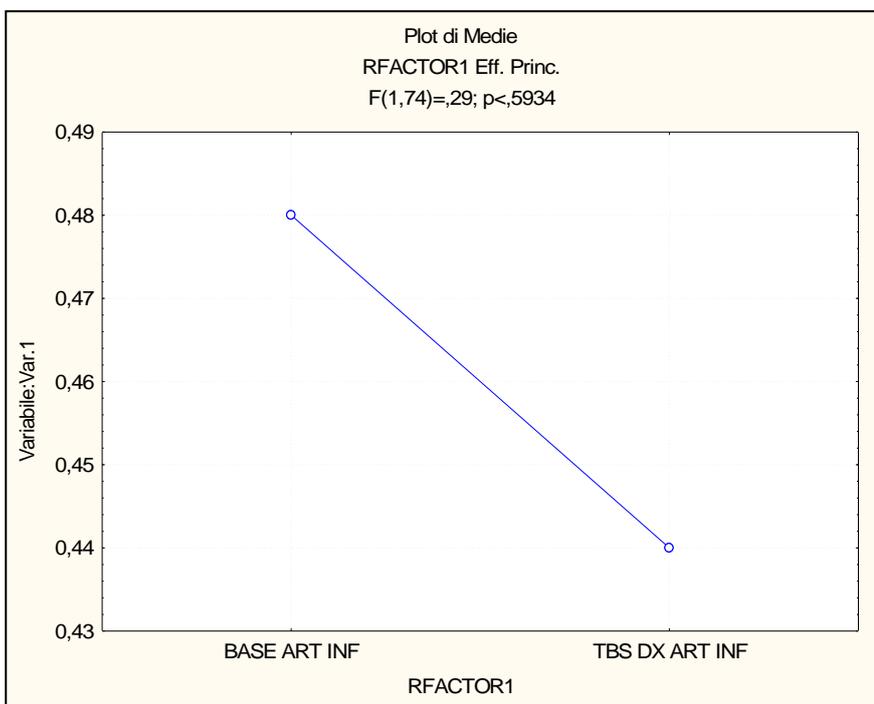


**Fig.9**

Il grafico mostra il confronto dell'accuratezza delle risposte nelle due condizioni : iTBS sinistra vs baseline nella  
 fase di riconoscimento di sequenze motorie; paired t-test  $p = 0,08$

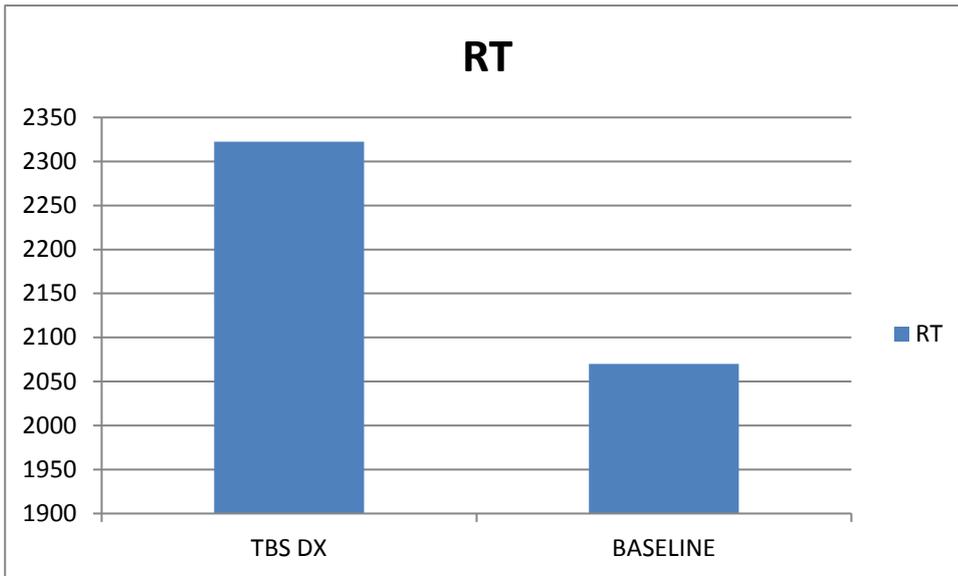
## Gruppo 2

- La iTBS su M1 destra provoca un'interferenza non significativa nella fase di codifica [iTBS dx vs. baseline  $F(1,74)=29$ ;  $p<,59$ ], (fig.10).
- Una variazione dei tempi di risposta è stata osservata confrontando la condizione baseline vs iTBS destra  $p = 0,0008$  paired t-test ; fig.11) .
- La iTBS destra produce inoltre interferenze con la memoria di riconoscimento di sequenze motorie  $p= 0,45$  paired t-test;fig.12).



**Fig.10**

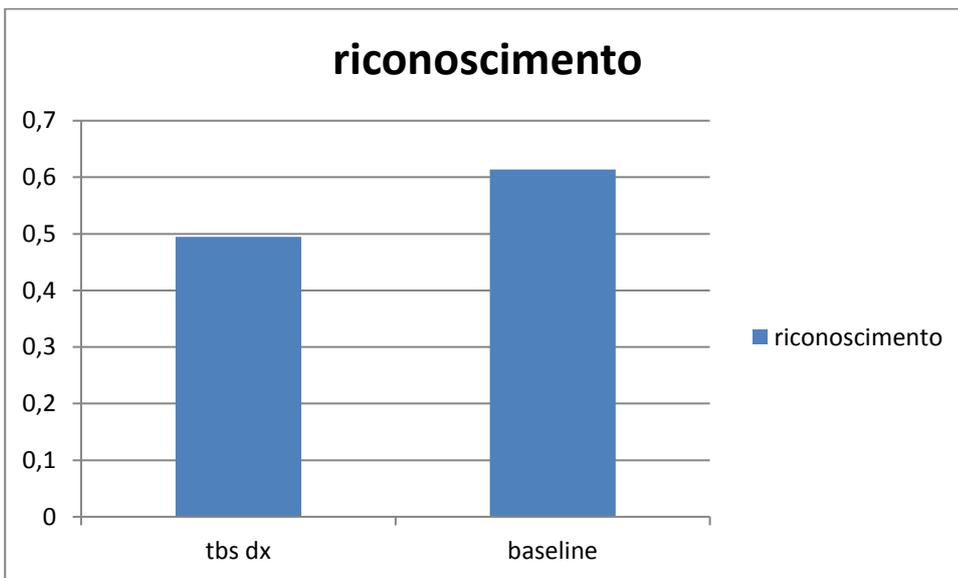
**Il grafico sopra confronta l'accuratezza delle risposte nelle due condizioni (baseline vs iTBS M1 destra) nella fase di riconoscimento degli arti inferiori.**



**Fig.11**

Il grafico rappresenta il confronto tra i tempi di risposta (RT) in condizioni basali e RT dopo la iTBS dx ;

paired t-test 0,0008



**Fig.12**

Il grafico mostra il confronto dell'accuratezza delle risposte nelle due condizioni :

iTBS dx vs baseline nella fase di riconoscimento di sequenze motorie; paired t-test p= 0,45

## **Discussione**

I dati di questo esperimento mostrano come l'incremento di eccitabilità di M1 destra e sinistra prodotta mediante paradigma di iTBS si associa a un peggioramento della performance di memoria di sequenze motorie. Tali risultati sono complementari con quelli dell'esperimento precedente, rivelando come l'inibizione di M1 destra prima della fase di riconoscimento migliora la memoria di sequenze motorie e l'eccitazione di M1 destra produce un'interferenza mnesica riducendo l'accuratezza delle risposte ed aumentando la latenza tra la presentazione dello stimolo e il riconoscimento dello stesso. La iTBS su M1 crea una distorsione tra la fase di codifica e riconoscimento, interferendo con la capacità di memorizzare lo stimolo visivo motorio, impedendo al soggetto di recuperare l'informazione e riconoscerla successivamente.

## **Esperimento 4**

### **Protocollo sperimentale di riabilitazione neuro cognitiva della memoria motoria in pazienti con lesioni focali cerebrali: studio tDCS**

## **Introduzione**

Studi recenti mostrano una possibile relazione tra la memorizzazione di sequenze motorie e l'attuazione di esse, non a caso i fisioterapisti della neuroriabilitazione ritengono che sia utile scomporre il movimento in sequenza in caso di deficit motorio dovuto ad un danno cerebrale. Uno stimolo viene memorizzato più facilmente se lo stesso mostra caratteristiche complesse, attirando inconsciamente la nostra attenzione, al contrario di uno stimolo meno complesso, che viene dimenticato più facilmente (teoria dei livelli di elaborazione di Craik e Lockhart). Con questo studio s'intende dimostrare la probabile relazione tra corteccia motoria primaria M1 e la memorizzazione ed il riconoscimento di sequenze di movimento degli altri superiori ed inferiori.

## Obiettivo

Questo esperimento ha l'obiettivo di verificare se l'applicazione della tDCS anodica sulla corteccia motoria primaria (M1) destra avesse un effetto interferente nei processi di codifica e riconoscimento durante l'esecuzione di un compito di memoria di immagini di sequenze motorie .

In particolare, la ricerca si proponeva di indagare:

- 1) il ruolo della M1 in un compito di memoria di riconoscimento di sequenze motorie degli arti superiori ed inferiori
- 2) il ruolo della tDCS nella modulazione dell'attività di M1 nelle fasi di codifica e riconoscimento per sequenze motorie.
- 3) se la memorizzazione di sequenze motorie possa prevedere e/o favorire il recupero del deficit motorio in pazienti con una lesione alla corteccia motoria primaria

## Materiali e Metodi

### Soggetti

Hanno partecipato a questo studio 5 pazienti, di età variabile tra 30 e 70 anni , con danno cerebrale fronto-parietale destra post stroke, con conseguente deficit motorio dell' arto superiore ed inferiore di sinistra. Tutti i soggetti hanno eseguito un test per la valutazione cognitiva MMSE (Measso et. al 1993),i risultati ottenuti mostrano un deficit cognitivo lieve-moderato.

I partecipanti sono stati reclutati tramite l'associazione Neuroteam life and Science di Palermo, dopo aver letto e firmato il consenso informato hanno potuto iniziare l'esperimento.

PAZIENTE	ETA'	SESSO	SEDE LESIONE	MMSE
1	30	F	FRONTO- PARIETALE DX	22,59
2	64	M	FRONTO- PARIETALE DX	21,49
3	53	M	FRONTO-	21,99

			PARIETALE DX	
4	65	M	FRONTO- PARIETALE DX	25,47
5	70	M	FRONTO- PARIETALE DX	21,1

Lo studio prevedeva una prima fase, dove il soggetto seduto davanti ad un PC svolge il test di memoria motoria con applicazione di tDCS sham. Dopo 20 minuti al soggetto viene somministrata la tDCS su M1 per 20 minuti durante l'esecuzione del test di codifica e riconoscimento delle sequenze motorie di arti superiori ed inferiori.

### **Protocollo tDCS (stimolazione cerebrale a corrente diretta)**

Questo studio è condotto con l'utilizzo della tDCS, tecnica non invasiva che prevede l'utilizzo di uno strumento che eroga correnti elettriche attraverso due elettrodi, di cui uno posizionato sul cranio nella zona interessata (M1 destra) ed uno in un sito di controllo (muscolo deltoide destro). Dopo la fase di baseline al soggetto viene somministrata la tDCS anodica, ad un intensità di 1mA per una durata di 20 minuti, a livello di una zona dello scalpo corrispondente alla corteccia motoria primaria destra. Lo studio prevedeva una somministrazione della tDCS 3 volte alla settimana per due settimane, per un totale di 6 stimolazioni.

### **Compito sperimentale**

Il compito di memoria comprendeva una fase di codifica e una fase di riconoscimento, come già descritto per gli esperimenti 2-3. Tutti gli stimoli sono stati presentati su un monitor 13 "del computer utilizzando il software Psychope.

## Risultati

L'analisi dei dati ANOVA dimostra che la tDCS applicata sulla M1 destra influenza la capacità di memorizzare gli stimoli visivi motori, rispetto alla condizione di base. Viene valutato l'accuratezza delle risposte nelle due condizioni :

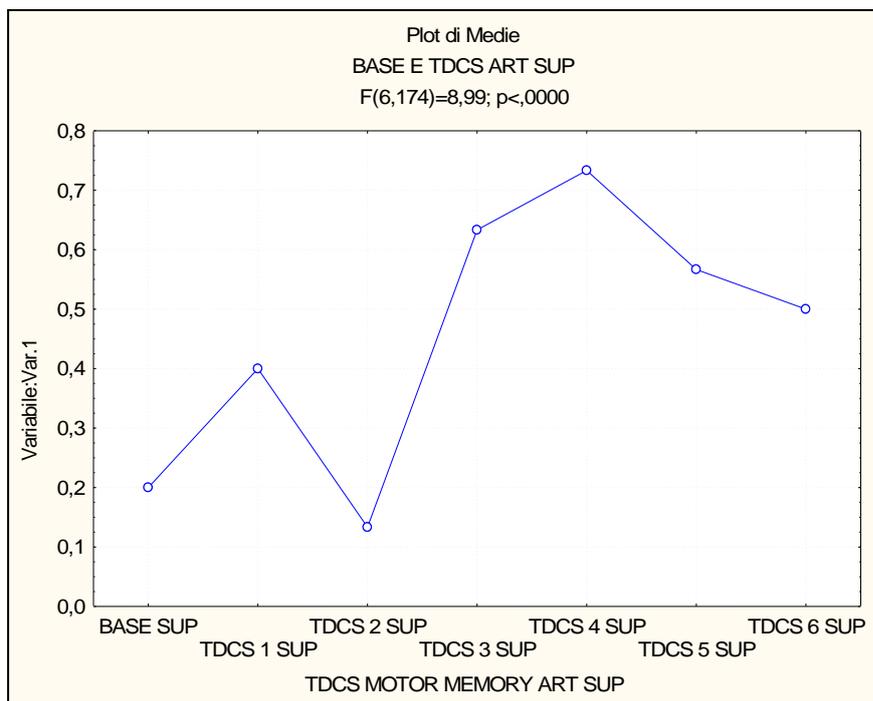
Baseline art. sup. vs 6 Tdcs M1 art. sup  $F(6,174)=8,99$ ;  $p<,0000$

Baseline art. inf vs 6 Tdcs M1 art inf  $F(6,174)=3,46$ ;  $p<,0029$

Baseline art. inf.sup. vs 6 Tdcs M1 art.inf. sup.  $F(3,87)=13,22$ ;  $p<,0000$

## Arti superiori

Analizzando i dati di accuratezza delle risposte nel test durante la fase di riconoscimento delle sequenze degli arti superiori i soggetti dimostrano di apprendere e riconoscere più immagini motorie rispetto alla condizione di base. ( $p<,00001$ ; fig.13)

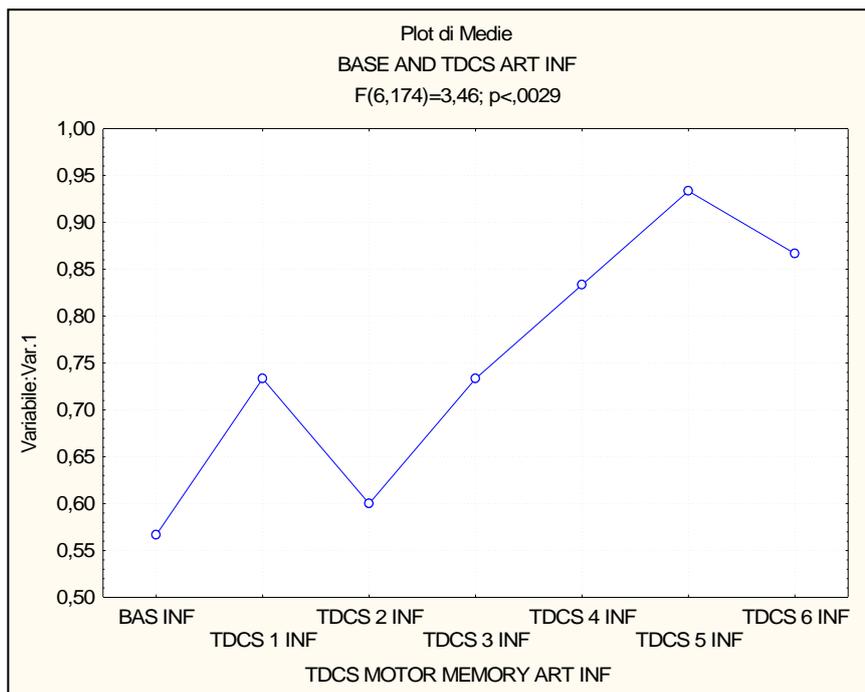


**Fig.13**

**Il grafico rappresenta risposte corrette al test di memoria di sequenze motorie degli arti superiori :confronto tra la condizione di base e il monitoraggio dell'effetto Tdcs tra la prima e la sesta applicazione  $F(6,174)=8,99$ ;  $p<,0000$**

## Arti inferiori

Analizzando i dati di accuratezza delle risposte nel test durante la fase di riconoscimento delle sequenze degli arti inferiori i soggetti dimostrano di apprendere e riconoscere più immagini motorie rispetto alla condizione di base (fig.14).

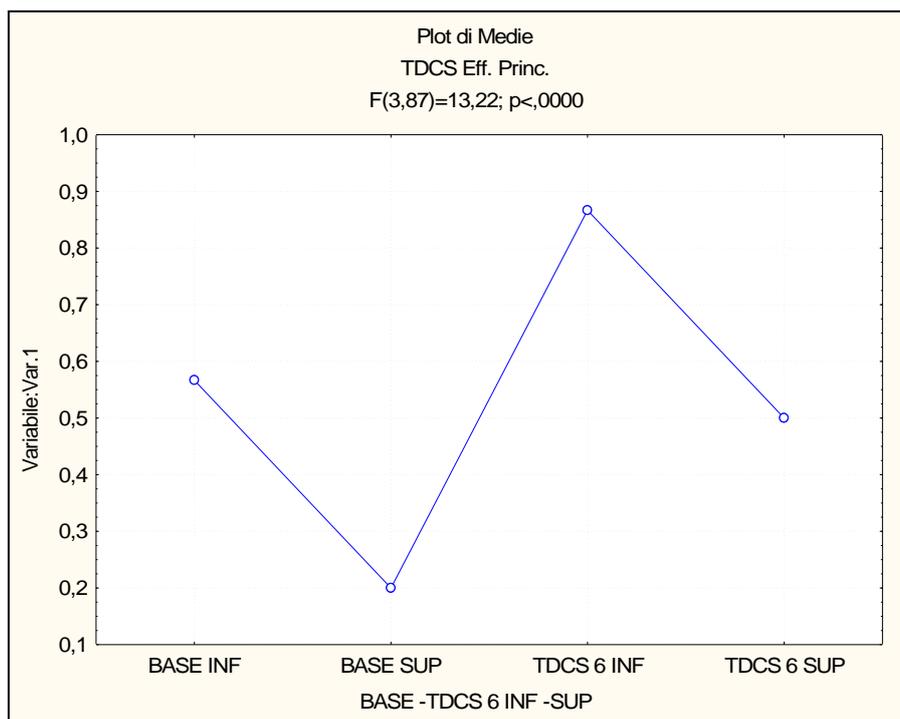


**Fig.14**

**Il grafico rappresenta risposte corrette al test di memoria di sequenze motorie degli arti inferiori :confronto tra la condizione di base e il monitoraggio dell'effetto Tdcs tra la prima e la sesta applicazione  $F(6,174)=3,46; p<,0029$**

## Arti superiori ed inferiori

Il confronto tra il riconoscimento di sequenze di arti superiori ed inferiori evidenzia una significatività nel riconoscimento di entrambe le sequenze (fig.15)



**Fig.15**

**Il grafico rappresenta risposte corrette al test di memoria di sequenze motorie degli arti inferiori e superiori confronto tra la condizione di base e dopo la sesta applicazione Tdcs M1  $F(3,87)=13,22; p<,0000$**

## Discussione

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto interferente e riabilitativo della tDCS in un compito di memoria di riconoscimento di sequenze motorie, in cui i soggetti con una lesione cerebrale della corteccia motoria primaria destra, svolgevano un training riabilitativo per due settimane per un totale di 6 somministrazioni tDCS. Si nota sin dalla prima applicazione che rispetto alla condizione baseline la tDCS migliora la capacità di memorizzare e riconoscere gli stimoli visivi che rappresentano sequenze motorie. In accordo con studi precedenti la modulazione della M1 destra, in corrispondenza dell'area lesionale, può favorire la memoria di riconoscimento, inoltre da un'osservazione della performance si nota una facilitazione iniziale nella codifica e riconoscimento delle sequenze degli arti inferiori, al contrario gli arti superiori sembrano essere più difficili da memorizzare inizialmente ed il loro riconoscimento migliora dopo la prima somministrazione di tDCS. Questi dati suggeriscono ulteriori esperimenti in grado di dimostrare che la memorizzazione di stimoli visivi di movimento, attraverso l'osservazione di sequenze motorie possa favorire l'esecuzione delle stesse, in soggetti con lesione cerebrale della corteccia motoria primaria di destra ed aiutare gli stessi a sviluppare un programma riabilitativo integrato: cognitivo e fisioterapico, che possa diminuire i tempi di recupero e aumentarne la qualità.

## Conclusioni

Attualmente la riabilitazione dei deficit motori in pazienti con lesioni cerebrali è basata prevalentemente sul rinforzo muscolare ed articolare degli arti. Spesso la riabilitazione non considera che i disturbi del movimento sono causati da un danno cerebrale che ha compromesso non solo le funzioni motorie, ma anche quelle cognitive come percezione, attenzione, memoria, che sono necessarie allo svolgimento di qualsiasi azione riguardante la relazione corpo/spazio. L'idea alla base di protocolli riabilitativi dovrebbe dunque essere quella di riabilitare le funzioni cognitive insieme a quelle muscolari. Spesso i pazienti non hanno percezione del proprio corpo e ciò influenza la capacità di svolgere movimenti corretti nello spazio circostante e risultano imprecisi, hanno una memoria ridotta e ciò influenza il ricordo di una determinata procedura da eseguire per produrre un movimento. Negli ultimi decenni, la neuro riabilitazione dei deficit motori, in pazienti con lesioni cerebrali della corteccia motoria, ha sviluppato tecniche cognitive in grado di modificare positivamente il recupero delle funzioni motorie. Le neuroscienze hanno contribuito nel dimostrare la capacità del cervello di adattarsi dopo una lesione modificando il suo assetto, questo processo può essere modulato, indirizzato verso un percorso corretto se potenziato cognitivamente con metodiche riabilitative, che considerano le funzioni cognitive come necessarie per lo svolgimento di attività quotidiane. Recenti studi hanno dimostrato come un tipo di memoria chiamata memoria motoria (la capacità di apprendere e ripetere sequenze di movimento) può essere modulata attraverso esercizi e stimolazione cerebrale non invasiva. Tutti gli esperimenti della presente tesi hanno dimostrato il ruolo della corteccia motoria primaria nella memorizzazione di stimoli visivi con il probabile coinvolgimento dei mirror neurons. L'osservazione e memorizzazione di sequenze motorie potrebbero modulare l'attività sottostante la corteccia motoria primaria, strutturando un ricordo tale da influenzare il recupero del deficit motorio in pazienti con lesioni cerebrali della corteccia motoria. La memorizzazione di stimoli visivi complessi, può favorire positivamente il mantenimento ed il recupero dello stesso, rispetto ad un stimolo semplice, per questo motivo è stato creato un test ad hoc, per questo scopo. Quando si parla di memoria motoria, si associa alla memoria procedurale, in conclusione penso si possano distinguere le due per una caratteristica fondamentale. La letteratura attuale parla di memoria procedurale come una procedura motoria in relazione ad un oggetto (fare una torta, aprire un lucchetto, guidare l'automobile). Ad oggi penso che sia possibile fare una distinzione poiché probabilmente la memoria motoria si sviluppi in base a procedure motorie che coinvolgano solo il corpo umano senza necessariamente essere in relazione con un oggetto. I pazienti con lesione della corteccia motoria primaria, hanno difficoltà ad eseguire

il corretto movimento a causa del danno cerebrale, sembra essere coinvolta anche la memoria dello schema motorio che viene perduto, la memorizzazione di sequenze motorie potrebbe aiutare ad eseguire in maniera corretta lo schema motorio. Studi futuri potrebbero dimostrare ulteriormente che la riabilitazione combinata cognitiva/fisioterapica per pazienti con deficit motorio attraverso l'apprendimento di sequenze motorie, possa favorire l'esecuzione fisica degli stessi.

## Bibliografia

**David J. Reinkensmeyer, Etienne Burdet, Maura Casadio, John W. Krakauer, Gert Kwakkel, Catherine E. Lang, Stephan P. Swinnen Nick S. Ward and Nicolas Schweighofer** Computational neurorehabilitation: modeling plasticity and learning to predict recovery (Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 2016 DOI 10.1186/s12984-016-0148-3)

**Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P & Rothwell JC** Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124, 520–524(1999).

**Ghilardi M.F, Moisello C, Silvestri G, Ghez C, and Krakauer J.W** Learning of a Sequential Motor Skill Comprises Explicit and Implicit Components That Consolidate Differently. *J Neurophysiol.* May; 101(5): 2218–2229. 2009)

**Giacomo Rizzolatti and Leonardo Fogassi** The mirror mechanism: recent findings and perspectives ([Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.](#) 2014 Jun 5; )

**Hanne Kaae Kristensen, Malin Tistad, Lena von Koch, Charlotte Ytterberg** The Importance of Patient Involvement in Stroke Rehabilitation (PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0157149 June 10, 2016)

**Hummel FC, Cohen LG (2006)** Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* ;5(8):708–712

**Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M** (Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 111:1002– 1007(2000).

**Leonardo Furlan, Adriana Bastos Conforto, Leonardo G. Cohen, and Annette Sterr**  
Upper Limb Immobilisation: A Neural Plasticity Model with Relevance to Poststroke Motor Rehabilitation  
*Neural Plasticity* Volume 2016, Article ID 8176217, 17 pages

**Lior Shmuelof<sup>1</sup>, and John W. Krakauer.** Are We Ready for a Natural History of Motor Learning?  
(DOI 10.1016/j.neuron.2011.10.017)

**Yun-Hee Kim, MD, Myoung-Hwan Ko, MD, PhD; Ji-Won Park, PhD; Kwang Ho Lee, MD, PhD; MD; Mark Hallett, MD** Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation–Induced Corticomotor Excitability and Associated Motor Skill Acquisition in Chronic Stroke (*Stroke.* 2006;37:1471-1476.)

**Nadia Bolognini, Alvaro Pascual-Leone and Felipe Fregni.** Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity (Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 2009, 6:8 doi:10.1186/1743-0003-6-8)

**Nicolas Schweighofer, Jeong-Yoon Lee, Hui-Ting Goh, Youggeun Choi, Sungshin Kim,**

**Jill Campbell Stewart, Rebecca Lewthwaite and Carolee J. Winstein** Mechanisms of the contextual interference effect 3 in individuals post-stroke

**John W. Krakauer** Motor Learning and Consolidation: The Case of Visuomotor Rotation (Adv Exp Med Biol. 2009; 629: 405–421. doi: 10.1007/978-0-387-77064-2\_2)

**John W. Krakauer and Reza Shadmehr** Consolidation of motor memory (Trends Neurosci. 2006 Jan; 29(1): 58–64. Published online 2005 Nov 14. doi: 10.1016/j.tins.2005.10.003)

**Janine Reisa, Heidi M. Schambraa, Leonardo G. Cohen, Brita Fritsch, Eric Zarahn, and John W. Krakauer**,<sup>2</sup> Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation

**Jean-Jacques Orban de Xivry and Reza Shadmehr** Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control ( *Exp Brain Res.* 2014 November ); 232(11): .

**Jordan B. Brayanov, Daniel Z. Press, and Maurice A. Smith** Motor Memory Is Encoded as a Gain-Field Combination of Intrinsic and Extrinsic Action Representations (The Journal of Neuroscience, October 24, 2012 • 32(43):14951–14965 • 14951)

**K. M. M. Berghuis & M. P. Veldman & S. Solnik & G. Koch & I. Zijdwind & T. Hortobágyi** Neuronal mechanisms of motor learning and motor memory consolidation in healthy old adults  
AGE (2015) 37: 53 DOI 10.1007/s11357-015-9779-8

**Katie P. Wadden, et al.** Compensatory Motor Network Connectivity is Associated with Motor Sequence Learning after Subcortical Stroke (*Behav Brain Res.* 2015 June 1; 286: 136–145. doi:10.1016/j.bbr.2015.02.054).

**Kobayashi, M., and Pascual-Leone, A.** Transcranial magnetic stimulation in neurology. (Lancet Neurol. 2, 145–156 2003).

**Olivia M. Lapenta, Ludovico Minati, Felipe Fregni and Paulo S. Boggio** Je pense donc je fais : transcranial direct current stimulation modulates brain oscillations associated with motor imagery and movement observation (Frontiers in Human Neuroscience www.frontiersin.org June 2013 | Volume 7 | Article 256 | 3)

**Orjon Rroji, Kris van Kuyck, Bart Nuttin, Nicole Wenderoth** Anodal tDCS over the Primary Motor Cortex Facilitates Long-Term Memory Formation Reflecting Use-Dependent Plasticity  
( PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0127270 May 21, 2015 )

**Shadmehr Reza and John W. Krakauer** A computational neuroanatomy for motor control *Exp Brain Res.* 2008 March ;

**Samar M. Hatem, Geoffroy Saussez, Margaux della Faille, Vincent Prist, Xue Zhang, Delphine Dispa,** Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery (Frontiers in Human Neuroscience | September 2016 | Volume 10 | Article 442)

**Seong Doo Park, Jin Young Kim, Hyun Seung Song, MSc,** Effect of application of transcranial direct current stimulation during task-related training on gait ability of patients with stroke  
*J. Phys. Ther. Sci.* 27: 623–625, 2015

**Turriziani P, Smirni D, Zappalà G, Mangano GR, Oliveri M, Cipolotti L.** Enhancing memory performance with rTMS in healthy and neurological subjects: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. (Front. Hum. Neurosci. 6:62. doi:10.3389/fnhum. 2012)

**Turriziani P. et al** Enhancing memory performance with rTMS in healthy and neurological subjects: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex  
(Front. Hum. Neurosci. 6:62. doi:10.3389/fnhum.2012.00062)

**Randolph S. Marshall, MS, MD, Eric Zarahn, PhD, Leeor Alon, MS, Brandon Minzer, MS, Ronald M. Lazar, PhD, and John W. Krakauer, MD** Early Imaging Correlates of Subsequent Motor Recovery after Stroke

**Richard Thomas, Jesper Lundbye-Jensen** Acute Exercise and Motor Memory Consolidation: The Role of Exercise Timing (Neural Plasticity Volume 2016, Article ID 6205452, 11 pages)

**Ridding M. C., Rothwell J. C** Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation, (Nature Reviews Neuroscience, 8 : 559-567 2007)

**Giacomo Rizzolatti and Leonardo Fogassi** The mirror mechanism: recent findings and perspectives ([Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci](#). 2014 Jun 5; 369(1644): 20130420 )

**S.K. Meehan, J.R. Zabukovec E. Dao, K.L. Cheung, M.A. Linsdell, and L.A. Boyd** . 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsal premotor cortex enhances offline motor memory consolidation for sequence-specific implicit learning (Eur J Neurosci. 2013 October ; 38(7): 3071–3079. doi:10.1111/ejn.12291)

**Samar M.Hatem, Geoffroy Saussez, Vincent Prist , Xue Zhang, Delphine Dispa, Yannick Bleyenheuft** Rehabilitation of Motor Function after Stroke :A multiple Systematic Review Focus ed on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery (FrontiersinHumanNeuroscience|www.frontiersin.org 1 September2016|Volume10|Article442)

**Seong Doo Park, Jin Young Kim, Hyun Seung Song,** Effect of application of transcranial direct current stimulation during task-related training on gait ability of patients with stroke (J. Phys. Ther. Sci. 27: 623–625, 2015)

**Vincent S. Huang, Adrian Haith, Pietro Mazzoni, and John W. Krakauer** Rethinking Motor Learning and Savings in Adaptation Paradigms: Model-Free Memory for Successful Actions Combines with Internal Models (j.neuron.2011.04.012)