



UNIVERSITÀ DI PISA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA FISICA E
RIABILITAZIONE**

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

***RUOLO DEL CERVELLETTO NELL'INTEGRAZIONE SENSORI-MOTORIA PER IL
MOVIMENTO FINALIZZATO DELL'ARTO SUPERIORE***

Relatore

Chiar.mo Prof Bruno Rossi

Candidato

Dott.ssa Annarita Contaldo

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto ringraziare il Prof. Bruno Rossi per gli insegnamenti di questi anni e per le interessanti discussioni e riflessioni sui complessi temi delle Neuroscienze.

Desidero, inoltre, ringraziare la Dott.ssa Pieranna Arrighi e il Dott. Paolo Andre per il loro prezioso e insostituibile contributo alla realizzazione di questo lavoro.

Ringrazio, infine, il Prof. Diego Manzoni per i suoi utili commenti.

Indice

RIASSUNTO ANALITICO.....	4
INTRODUZIONE.....	5
1. SISTEMI DI RIFERIMENTO E TRASFORMAZIONI SENSORIMOTORIE.....	8
2. AREE CORTICALI E SOTTOCORTICALI IMPLICATE NELLE TRASFORMAZIONI SENSORIMOTORIE.....	13
2.1. IL RUOLO DELLA CORTECCIA PARIETALE POSTERIORE E DELLA CORTECCIA FRONTALE.....	13
2.2. IL RUOLO DEL CERVELLETTO.....	17
2.2.1. ANATOMIA DEL CERVELLETTO.....	18
2.2.2. ORGANIZZAZIONE CITOARCHITETTONICA DELLA CORTECCIA CEREBELLARE.....	19
2.2.3. CONNETTIVITA' CORTICO-CEREBELLARE.....	21
2.2.4. MODELLI INTERNI DI CONTROLLO MOTORIO.....	23
2.2.5. IL CERVELLETTO E LE TRASFORMAZIONI SENSORI-MOTORIE.....	24
3. LE SINDROMI CEREBELLARI.....	27
3.1. SINDROME MOTORIA CEREBELLARE.....	27
3.2. SINDROME COGNITIVO-AFFETTIVA CEREBELLARE.....	30
4. SCOPO DELLO STUDIO.....	32
5. METODI.....	33
5.1. SOGGETTI.....	33
5.2. SETUP SPERIMENTALE.....	34
5.3. PARADIGMA SPERIMENTALE.....	36
5.4. ANALISI DEI DATI.....	38
5.5. ANALISI STATISTICA.....	40
6. RISULTATI.....	42
6.1. CARATTERISTICHE CINEMATICHE DEL MOVIMENTO DI PUNTAMENTO NEI SOGGETTI DI CONTROLLO	42
6.2. CARATTERISTICHE CINEMATICHE DEL MOVIMENTO DI PUNTAMENTO NEI SOGGETTI CON LESIONE CEREBELLARE.....	44
6.2.1. LESIONE CEREBELLARE FOCALE DX.....	44
6.2.2. LESIONE CEREBELLARE FOCALE SX.....	46
6.2.3. LESIONE CEREBELLARE BILATERALE.....	49
7. DISCUSSIONE.....	66
BIBLIOGRAFIA.....	70

BOX 1.....	80
BOX 2.....	81
BOX 3.....	82
BOX 4.....	83
TABELLA I.....	84
TABELLA II.....	84
TABELLA III.....	85
TABELLA IV.....	85
TABELLA V.....	86

RIASSUNTO ANALITICO

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare l'effetto di lesioni cerebellari sui meccanismi di integrazione sensoriale coinvolti nell'esecuzione di movimenti volontari dell'arto superiore. In particolare, ci siamo proposti di verificare se, durante un compito di puntamento manuale ("pointing") di bersagli visivi, il cervelletto contribuisce ad integrare l'informazione visiva relativa alla posizione del bersaglio con le informazioni propriocettive relative alla posizione dell'occhio nell'orbita e della testa rispetto al corpo, allo scopo di localizzare il bersaglio in un sistema di riferimento appropriato per il movimento.

A tale scopo abbiamo allestito un set-up sperimentale che ci ha consentito di manipolare separatamente l'orientamento degli occhi rispetto alla testa, e della testa rispetto al tronco, durante un compito di puntamento di bersagli in visione foveale. I parametri cinematici dei movimenti eseguiti da un gruppo di pazienti con lesione cerebellare sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo costituito da soggetti neurologicamente sani.

L'assunto su cui si è basato l'esperimento è che ogni variazione del grado di precisione del movimento - stimato attraverso la misura dell'errore direzionale - tra la condizione di allineamento di testa ed occhi con il bersaglio ed una delle altre condizioni di rotazione della testa e/o degli occhi, rifletta una difficoltà ad integrare le informazioni sensoriali, visive e propriocettive, ai fini della trasformazione di coordinate necessaria per l'accuratezza del pointing.

I risultati dello studio mostrano pattern diversi di compromissione dei meccanismi di integrazione sensoriale e di trasformazione visuomotoria in base alla sede della lesione. Tali risultati sono rilevanti sia ai fini di una migliore comprensione del ruolo funzionale svolto dal cervelletto nella pianificazione ed esecuzione di movimenti finalizzati dell'arto superiore, sia per una riflessione sulle possibili strategie riabilitative in pazienti con lesione cerebellare.

INTRODUZIONE

Parte della nostra interazione con l'ambiente che ci circonda avviene raggiungendo, afferrando, manipolando ed eseguendo centinaia di altre azioni sugli oggetti che ci circondano. Tutti questi comportamenti dipendono dalla capacità del nostro cervello di calcolare la localizzazione spaziale degli oggetti e della mano che si muove. Quando si punta la mano verso un oggetto nello spazio circostante è necessario operare una trasformazione visuomotoria che consenta di trasformare le coordinate visive dell'oggetto in coordinate motorie per il movimento. La sola informazione visiva, relativa alla posizione del bersaglio ("target") sulla retina, tuttavia, non è sufficiente da sola a generare questa trasformazione di coordinate. Noi, infatti, possiamo guardare il bersaglio ed iniziare il movimento verso l'oggetto con la testa ed il corpo allineati se esso è di fronte a noi, oppure con testa e corpo orientati in posizioni differenti. L'immagine del target sulla retina sarà uguale in tutte le condizioni; il pattern di attivazione muscolare necessario per eseguire un movimento di puntamento appropriato a raggiungere il bersaglio sarà invece differente in base alla posizione relativa del target rispetto al corpo. Una corretta performance del movimento richiede che lo stesso input visivo porti a differenti comandi motori, che devono tenere conto della postura di base assunta dal soggetto. La possibilità di modificare l'accoppiamento tra input sensoriale e movimento si realizza attraverso l'integrazione dell'informazione visiva (retinica) con l'informazione propriocettiva relativa alla posizione degli occhi nell'orbita (propriocettori oculari) e della testa rispetto al tronco (propriocettori cervicali) e l'informazione labirintica relativa alla posizione della testa nello spazio (recettori vestibolari) (Roll et al., 1991; Stein et al., 1992). Tale integrazione appare fondamentale per un'adeguata trasformazione sensori-motoria finalizzata al movimento.

In sintesi, un identico segnale visivo permette di generare comandi motori differenti, tanto più accurati quanto più sarà stato accurato il processo di integrazione delle informazioni sensoriali e di trasformazione delle coordinate.

I meccanismi neurofisiologici attraverso i quali la posizione dei segmenti corporei può influenzare il trasferimento di informazione dai network sensoriali a quelli motori non sono stati ben studiati. Poiché un dato input sensoriale può essere convertito in differenti output motori, in base alla posizione assunta, è ipotizzabile che

l'informazione afferente (visiva) venga convogliata in vie neuronali diverse controllate o modulate dall'informazione somatosensoriale (propriocettiva).

Per quanto riguarda i movimenti di puntamento del bersaglio, un ruolo chiave nel processo di trasformazione di coordinate che dal rilevamento dell'input visivo porta alla sua trasformazione in un segnale utilizzabile dalle aree motorie per la guida del movimento è da lungo tempo attribuito alla corteccia parietale posteriore (PPC) che è parte di un complesso sistema parieto-frontale per la composizione dei comandi motori relativi ai movimenti di raggiungimento degli oggetti nello spazio extrapersonale (Andersen & Buneo, 2002; Battaglia-Mayer & Caminiti, 2002; Brochier et al., 1995; Fogassi et al., 1992; Lacquaniti et al., 1998). All'interno della PPC l'informazione visiva è integrata con i segnali relativi alla posizione del collo e degli occhi dando luogo ad un'attività neuronale che non dipende dalla posizione dell'immagine visiva sulla retina, ma dalla posizione del target nello spazio.

Una crescente mole di dati anatomici e funzionali suggerisce che anche le regioni intermedie e laterali del cervelletto (neocerebellum) partecipino alle operazioni di integrazione multisensoriale e di trasformazione di coordinate per il raggiungimento ed afferramento di bersagli visivi (Ito, 1984; Manzoni, 2005; Ramnani, 2006). Innanzi tutto il neocerebellum riceve input da differenti canali sensoriali: visivo (Hans et al., 2007), vestibolare (Chan et al., 1982) e propriocettivo (Clower et al., 2005). Inoltre, è reciprocamente connesso con le aree corticali motorie primarie, con le aree prefrontali e quelle parietali facenti parte della via visiva dorsale per il trasferimento dell'informazione visiva nei movimenti sotto controllo visivo (Ramnani, 2006).

Durante un compito di raggiungimento visivo l'attività delle cellule del Purkinje del cervelletto laterale è modulata da alcuni parametri del movimento del bersaglio (Cerminara et al., 2009). Nello stesso tipo di compito le cellule del Purkinje della corteccia intermedia e laterale generano un segnale che varia con la direzione del movimento dell'arto superiore (Fortier et al., 1989). Infine, l'attività dei neuroni dei nuclei cerebellari interposito e dentato, nonché delle cellule del Purkinje che li controllano è modificata dal cambiamento della posizione relativa della testa rispetto al tronco (Chan et al., 1982).

Nel loro insieme questi dati anatomo-funzionali sono compatibili con l'ipotesi che la corteccia cerebellare intermedio-laterale possa partecipare alla trasformazione di coordinate richiesta dai movimenti degli arti superiori orientati verso bersagli visivi, svolgendo cioè un'azione per alcuni versi analoga a quella esercitata dal verme nel

controllo del riflesso vestibolo-spinale (RVS). Ci sono evidenze, infatti, che tale riflesso - finalizzato a stabilizzare il corpo nello spazio in seguito a modificazioni posturali - sia modulato dalle informazioni cervicali relative alla rotazione della testa sul tronco (Manzoni, 2005). Questa azione modulatoria è di fondamentale importanza perchè il segnale vestibolare da solo non è in grado di segnalare la posizione del tronco dove è concentrata la maggior parte della massa corporea. In effetti, la risposta posturale che si ha dopo stimolazione dei recettori vestibolari è determinata non solo dalle informazioni convogliate dai recettori labirintici (posizione della testa nello spazio) ma anche dalle informazioni propriocettive cervicali (posizione della testa sul tronco) in maniera tale che le modificazioni della postura siano adeguate all'effettivo spostamento del centro di pressione. In tale modulazione un ruolo determinante è svolto dalla porzione anteriore del verme cerebellare.

Il cervelletto è pertanto una struttura chiave nell'implementare il corretto accoppiamento tra input sensoriale e risposta motoria. Al momento non ci sono, tuttavia, evidenze sperimentali che esso compia un'operazione di integrazione sensoriale nell'ambito del movimento volontario dell'arto superiore analoga a quella svolta nell'ambito del movimento riflesso.

Alla luce di queste considerazioni ci è sembrato interessante valutare l'impatto delle lesioni cerebellari sulla capacità di eseguire movimenti di puntamento che richiedono l'integrazione tra informazioni sensoriali visive e propriocettive. Questo studio è oggetto della presente trattazione.

Nella prima parte, introduttiva, ci focalizzeremo in primo luogo sulla descrizione dei processi di integrazione sensoriale e di trasformazione visuomotoria implicati nei movimenti finalizzati dell'arto superiore e delle strutture corticali e sottocorticali maggiormente implicate. Successivamente descriveremo i principali effetti delle lesioni del cervelletto sul movimento volontario dell'arto superiore alla luce delle caratteristiche funzionali di questa struttura.

1. I SISTEMI DI RIFERIMENTO E LE TRASFORMAZIONI SENSORI-MOTORIE PER IL MOVIMENTO DI RAGGIUNGIMENTO

Per generare comandi per movimenti orientati nello spazio, come il raggiungimento di oggetti, il cervello deve specificare la posizione del bersaglio in un sistema egocentrico di riferimento, integrando segnali dai canali sensoriali esterocettivi (ad es. visivi) che ci informano della posizione dell'oggetto all'interno di una mappa intrinseca al sensore (ad es. la retina) con segnali intrinseci congruenti (ad es. propriocettivi o vestibolari) relativi alla posizione dei vari segmenti corporei.

Un sistema di riferimento può essere definito come un sistema di assi che descrive la posizione di un oggetto. Immaginiamo di essere seduti ad un tavolo e di guardare una tazza di caffè posata sopra (Fig.1). La posizione della tazza può essere descritta in molti differenti sistemi di riferimento. Il sistema di riferimento può essere allocentrico, non relativo al soggetto ma al mondo esterno, per cui posso localizzare la tazza rispetto ad un angolo del tavolo che pongo come centro del mio sistema di riferimento. Il sistema di riferimento può, al contrario, essere egocentrico: in tal caso riferisco l'oggetto di interesse ad una parte del mio corpo che pongo come centro del mio sistema di riferimento. Nell'esempio sopra citato, se scelgo la testa come sistema di riferimento la tazza è davanti ad essa mentre se scelgo la mano la tazza è alla sua sinistra. Lo svantaggio di utilizzare sistemi di riferimento egocentrici è che la posizione degli oggetti di interesse deve essere ricalcolata quando gli assi del sistema di riferimento si spostano. Se muovo la testa per guardare il giornale la posizione della testa cambia e quindi cambia anche la posizione della tazza rispetto ad essa. Le rappresentazioni allocentriche, al contrario, sono più stabili perchè rimangono uguali anche se le parti del corpo si spostano. Tuttavia, l'opinione fino a qualche tempo fa prevalente era che l'utilizzo di sistemi di riferimento egocentrici facilitasse il controllo del movimento in quanto risulta facilitato il calcolo dei parametri cinematici del movimento. Ai fini di tale calcolo, infatti, occorre conoscere non solo la posizione del target ma anche quella dell'effettore terminale che si muove verso l'oggetto (tipicamente la mano) per confrontarli e programmare correttamente la traiettoria desiderata. Questa operazione di confronto risulta più semplice se il target e l'effettore terminale sono riferiti ad uno stesso sistema di riferimento. Risulta intuitivo che la

posizione dell'effettore terminale sia facilmente localizzabile in un sistema di riferimento egocentrico e per questo motivo si era pensato che il nostro cervello utilizzasse sistemi di riferimento egocentrici per programmare ed eseguire i movimenti. Oggi si ritiene piuttosto che il nostro cervello costruisca sia rappresentazioni egocentriche che allocentriche degli oggetti, allo scopo di mantenere una stabilità spaziale. L'uso di una rappresentazione piuttosto che dell'altra dipenderà dal contesto spaziale e da quello che intendiamo fare con l'oggetto (Battaglia-Mayer et al., 2003).

Essere capaci di calcolare la posizione di un oggetto in differenti sistemi di riferimento non è un mero esercizio teorico, è un meccanismo cruciale per la corretta esecuzione di numerosi movimenti. Tuttavia, non si tratta di un processo banale poiché nella maggioranza dei casi trattandosi di oggetti percepiti visivamente, l'informazione sensoriale viene codificata inizialmente in un sistema di riferimento (coordinate retinotopiche) che è differente da quello dell'atto motorio. Come sopra introdotto, il movimento di raggiungimento, infatti, presuppone che sia calcolato il vettore risultante dalla differenza fra la posizione attuale e quella desiderata della mano, per cui richiede la specificazione della posizione del bersaglio nello stesso sistema di riferimento utilizzato per codificare la posizione della mano che è di solito in coordinate centrate sull'arto (o sul corpo). Di conseguenza, per guidare l'effettore verso il bersaglio la posizione di quest'ultimo deve essere convertita dal sistema di coordinate di riferimento con cui il bersaglio è percepito ad un sistema di coordinate appropriato per il movimento.

Tra l'input sensoriale e l'output motorio si colloca il complesso problema delle "trasformazioni visuomotorie". Per risolvere questo problema il sistema percettivo-motorio integra multiple fonti di informazione e, successivamente opera trasformazioni tra sistemi di coordinate differenti. Questa operazione di trasformazione di coordinate, che avviene principalmente ad opera della PPC (Jeannerod, 1994; Milner & Goodale, 1993), è stata ampiamente studiata e può avvenire in modi diversi.

Uno di questi è quello, precedentemente descritto, che consente di trasformare la codifica dello stimolo da coordinate retiniche in coordinate centrate sul corpo (Soechting & Flanders, 1992). In che modo avviene questa trasformazione? Per prima cosa l'informazione visiva relativa al target viene integrata con segnali extraretinici, come l'input propriocettivo relativo alla posizione degli occhi nell'orbita, allo scopo di determinare la posizione relativa del target rispetto alla testa. Successivamente, integrando anche le informazioni propriocettive relative alla posizione della testa

rispetto al corpo (input propriocettivo dei muscoli del collo) è possibile determinare la posizione del target rispetto al corpo. A questo punto, sia il target che la mano sono codificati nello stesso sistema di riferimento, che è quello appropriato per il movimento, ed il vettore del movimento può essere così calcolato. Dire che il sistema di riferimento è centrato sul corpo potrebbe significare che è centrato sulla linea mediana del tronco del soggetto o su qualche altro segmento. Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che ci possa essere una comune rappresentazione di target e mano in un sistema di riferimento centrato sulla spalla (Soechting & Flanders, 1992). Il movimento finale dell'effettore è, infatti, determinato dalla contrazione dei muscoli che hanno la loro principale inserzione nel braccio, avambraccio e spalla. L'arto superiore viene, pertanto, trattato come se fosse fisso alla spalla. La posizione del target viene rappresentata, attraverso una serie successiva di trasformazioni, in una rappresentazione centrata sulla spalla e poi confrontata alla posizione della mano nello stesso sistema di riferimento. Ciò determina il calcolo di un vettore del movimento in coordinate centrate sulla spalla. La possibilità di usare una di queste rappresentazioni potrebbe essere legata al contesto o all'eventuale deficit in uno dei canali sensoriali necessari per una specifica trasformazione.

Alcuni lavori comportamentali (Pouget, 2002) hanno messo in evidenza che, durante movimenti di raggiungimento o puntamento, l'errore varia in funzione della posizione del target relativamente allo sguardo. Ciò ha fatto ipotizzare che il sistema di riferimento predominante in condizioni naturali fosse centrato sullo sguardo (Batista, 1999; Cohen & Andersen, 2000). Infatti, come illustrato nella parte A della figura 1 non solo il bersaglio, ma anche la mano potrebbe essere localizzata in un sistema di riferimento centrato sull'occhio, sia direttamente, attraverso la visione, che indirettamente (qualora la visione non sia possibile), attraverso una trasformazione inversa dall'informazione propriocettiva (Berkinblit, 1995). Tale meccanismo potrebbe essere più funzionale in un movimento naturale in cui la mano e l'occhio si muovono in maniera coordinata verso il target (Buneo et al., 2002).

Secondo recenti studi il confronto mano-target potrebbe essere fatto in un sistema di riferimento visivo o somatotopico a seconda del compito richiesto, delle informazioni sensoriali disponibili e ai fini di un ottimale piano del movimento (Battaglia-Mayer, 2006). Non ci sarebbe, dunque, un'unica trasformazione visuomotoria, ma rappresentazioni multiple associate al movimento in differenti sistemi di riferimento (Battaglia-Mayer, 2006; Desmurget et al., 1998).

Uno schema di integrazione centrato sul corpo potrebbe, ad esempio, essere preferito quando la posizione della mano è codificata sulla base dei soli segnali propriocettivi (in assenza di visione della mano).

Nonostante le differenze sopra riportate, dagli studi comportamentali emerge la considerazione comune che è necessario che il cervello integri i molteplici input sensoriali per ottenere una rappresentazione sensoriale unitaria in un sistema di riferimento appropriato (Biguer & Jeannerod, 1982). E' prevedibile che qualora il processo di integrazione sia a qualche livello deficitario, il movimento conseguente sia inaccurato.

In altre parole, la capacità di interagire con l'ambiente in maniera appropriata dipende dalla capacità di integrare informazioni diverse relative sia all'ambiente (localizzazione del bersaglio) che al soggetto (posizione reciproca dei diversi segmenti corporei) per fornire al sistema motorio una rappresentazione unitaria (localizzazione del bersaglio e dell'effettore ultimo del movimento, per es. la mano) in un sistema di riferimento appropriato per il movimento.

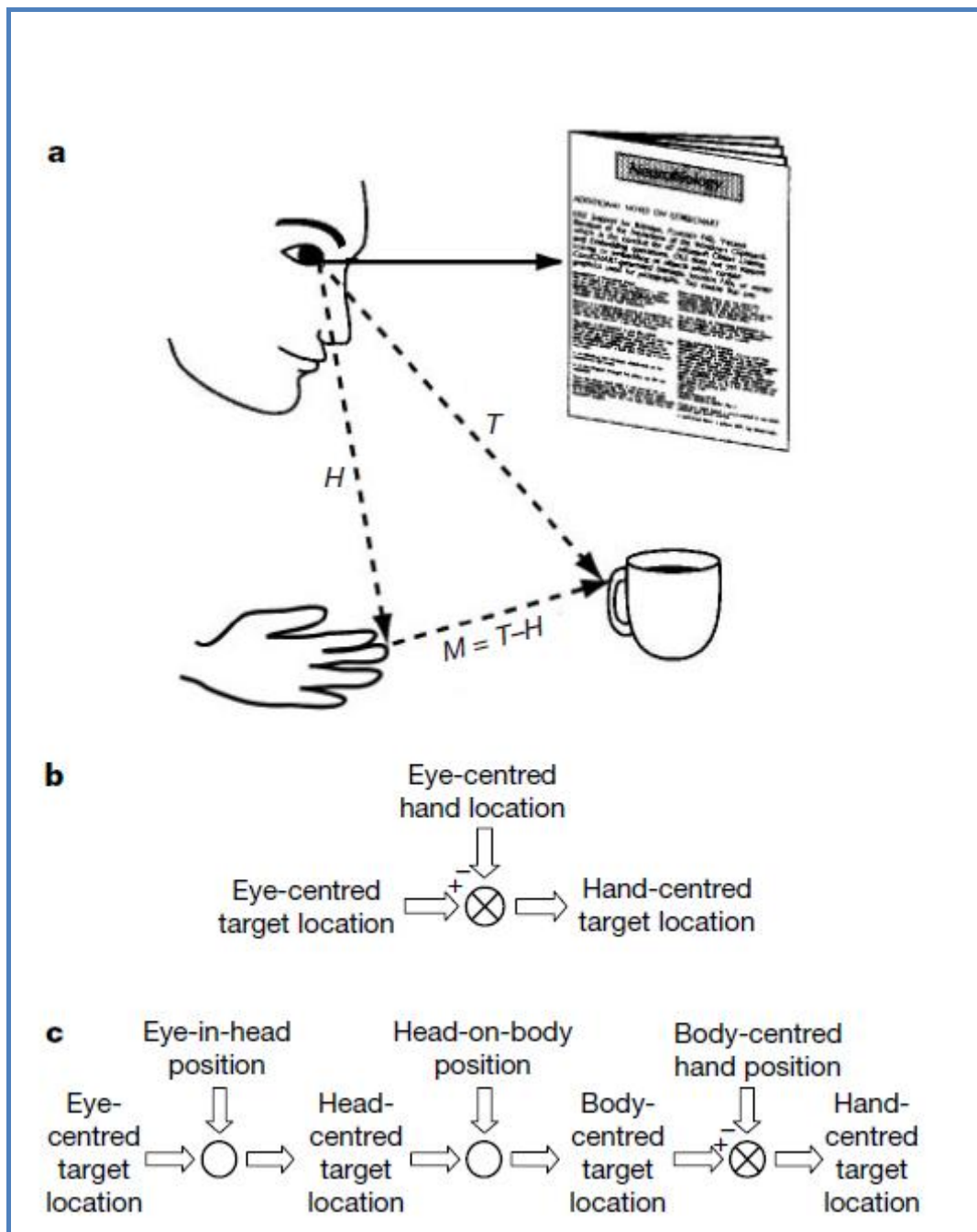


Fig. 1. Schemi di trasformazione visuomotoria (da Buneo, 2002)

Esempio di un movimento di raggiungimento di una tazza mentre si fissa un giornale (a) La posizione della tazza è inizialmente rappresentata in coordinate retiniche (T). Per raggiungerla è necessario conoscere la sua posizione rispetto alla mano (M). Quest'informazione può essere acquisita direttamente sottraendo la posizione della mano (H) dalla posizione del target (T) in un sistema di coordinate centrato sull'occhio (a,b) oppure trasformando gradualmente la posizione del target da una rappresentazione centrata sull'occhio ad una centrata sul corpo e sottraendo la posizione in coordinate corporee della mano (c).

2. AREE CORTICALI E SOTTOCORTICALI IMPLICATE NELLE TRASFORMAZIONI SENSORI-MOTORIE

2.1. IL RUOLO DELLA CORTECCIA PARIETALE POSTERIORE E DELLA CORTECCIA FRONTALE

Nella corteccia cerebrale il substrato neuronale che permette il raggiungimento di un target visivo è costituito da un sistema distribuito che include differenti aree parietali e frontali (c.d. circuiti parieto-frontali). Queste aree sono funzionalmente unite da connessioni reciproche, che implicano che qualsiasi operazione effettuata da una specifica area corticale possa riflettersi in modificazioni di attività e del modo di operare di tutte le altre aree facenti parte di quella rete neurale (Battaglia-Mayer et al., 2006).

Per comprendere meglio la funzione dei circuiti parieto-frontali nella complessa trasformazione sensori-motoria che consente la traduzione di uno stimolo sensoriale in termini motori, è necessario acquisire alcune informazioni anatomofunzionali sulla corteccia parietale posteriore (PPC) e sulle aree premotorie frontali.

L'idea che la PPC svolga un ruolo cruciale nelle trasformazioni sensori-motorie necessarie per l'esecuzione delle azioni guidate dalla vista è un assunto fondamentale anche del modello di organizzazione del sistema visivo proposto da Milner e Goodale (1992). Questi ricercatori ipotizzarono che lo stream visivo dorsale ("via del dove") che termina nel lobo parietale fosse responsabile non solo della localizzazione spaziale degli oggetti, come già affermato da Ungerleider e Mishkin (1982), ma anche dell'elaborazione delle informazioni necessarie al controllo dell'azione ("via del come"). Il lobo parietale riceve, tra altre afferenze, informazioni visive dalle aree extrastriate del lobo occipitale ed è reciprocamente connesso con le aree corticali di output del lobo frontale e della corteccia motoria e premotoria. Il lobo parietale posteriore dei primati è suddiviso da un solco (solco intraparietale, IPS), filogeneticamente antico, in due regioni principali: il lobulo parietale superiore (SPL) ed il lobulo parietale inferiore (IPL). Entrambi sono formati da una molteplicità di aree indipendenti, ciascuna delle quali appare deputata ad elaborare specifici aspetti dell'informazione sensoriale e risulta connessa ad effettori specifici. (Jeannerod, 1994; Rizzolatti & Matelli, 2003).

Infatti ci sono numerose evidenze che specifiche aree parietali partecipino a codificare particolari aspetti del movimento (Colby and Goldberg 1999; Buneo et al., 2002; Mulliken et al. 2008). Tali aree includono l'area laterale intraparietale (LIP), situata nella parete laterale del solco intraparietale e specificamente coinvolta nei movimenti saccadici oculari, l'area intraparietale mediale (MIP) situata nella parete mediale del solco intraparietale, e la porzione dorsale dell'area parieto-occipitale (PO), specificamente coinvolte nei movimenti di raggiungimento (area del "reaching", PRR), e, infine, l'area intraparietale (AIP), situata nella porzione anteriore del solco intraparietale e coinvolta nei movimenti di prensione.

Pertanto, la PPC può essere considerata una stazione intermedia nel circuito che presiede alla elaborazione delle informazioni visive ai fini del movimento di

raggiungimento/afferramento dell'arto

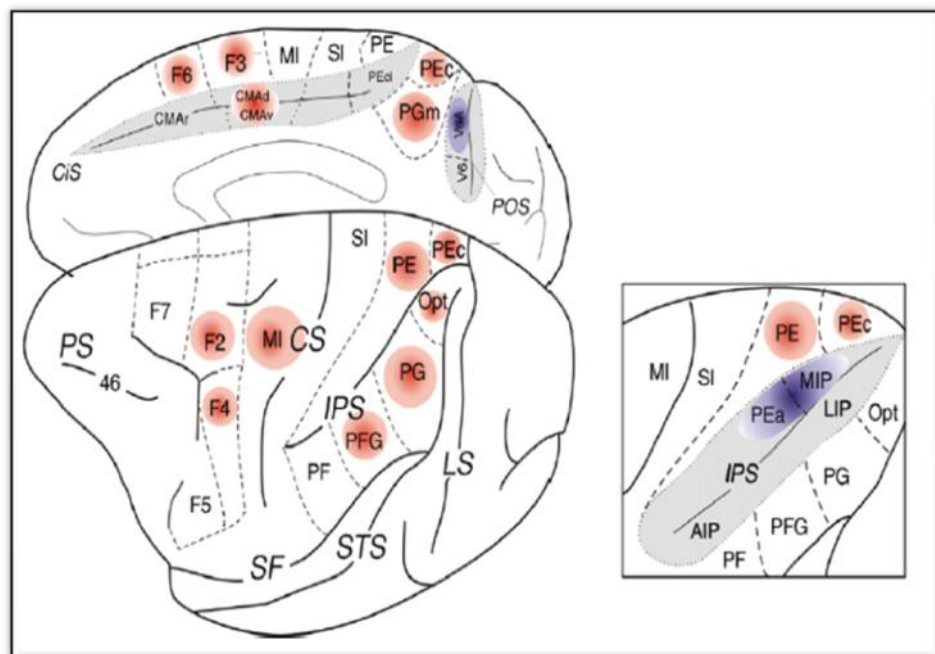


Fig.2 La molteplicità delle regioni associate al reaching nella corteccia parietale posteriore. Una visione laterale e mesiale del cervello della scimmia mostra in rosso le aree corticali dove è stata descritta attività legata al reaching. In blu la cosiddetta regione parietale del reaching all'interno del solco intraparietale.

superiore. Ciò vale sia per il lobulo parietale superiore (SPL) che per quello inferiore (IPL). Infatti, la tradizionale suddivisione della corteccia parietale posteriore in SPL e IPL, come aree associative nel dominio, rispettivamente della somestesia e della visione non è più accettata. Ambedue i lobuli ricevono, elaborano e combinano informazioni somatosensoriali e visive e le usano per i comandi motori (Andersen & Buneo, 2002; Battaglia-Mayer et al, 2003).

Sembrebbe che all'interno dei circuiti parieto-frontali per il movimento dell'arto superiore l'elaborazione dei segnali visivi predomini nei poli caudale (area parietale V6A) e rostrale (area premotoria PMdr o F7), quella delle informazioni

relative alla mano predomina nell'area P_{Ec} della corteccia parietale e nell'area F2d della corteccia premotoria, mentre a livello intermedio in entrambi i lobi segnali oculari e della mano sono egualmente elaborati (Fig. 2). Le aree dei due emisferi non sono, inoltre, completamente equivalenti: la rappresentazione dello spazio visivo sembrerebbe predominante nel lobo parietale destro (Mesulam, 1981; Weintraub and Mesulam, 1987, Heilman, 1993).

Una caratteristica dei neuroni parietali che fanno parte del circuito parieto-frontale per il reaching è che la loro attività in risposta a stimoli visivi può essere modulata da informazioni sulla posizione della testa e degli occhi (Brochier, 2003). Ciò potrebbe rappresentare il meccanismo cellulare che consente il passaggio dalla codifica della posizione del target in un sistema di coordinate centrato sulla retina alla codifica in un sistema centrato sul corpo, trasformazione necessaria per l'esecuzione del movimento. È tuttavia da precisare che all'interno di ciascuna area parietale esiste una eterogeneità di comportamenti neuronali nel senso che esistono neuroni la cui risposta è modulata preventivamente dalla direzione dello sguardo o prevalentemente dalla posizione della testa o della spalla. Decade perciò l'ipotesi che il lobo parietale sia organizzato in un insieme di moduli posti in serie l'uno rispetto all'altro ciascuno operante una trasformazione di coordinate con un passaggio graduale da un sistema di riferimento centrato sulla retina ad uno centrato sullo sguardo, poi sulla testa, infine sulla mano. Se tale ipotesi fosse vera, infatti, ci dovremmo aspettare una serie di aree ciascuna contenente una popolazione omogenea di neuroni che rispondono ad un solo parametro (la sola posizione degli occhi o della testa o dell'arto) e che operano una specifica trasformazione di coordinate. Ne deriva che dobbiamo considerare il reaching il risultato dell'attività di una molteplicità di aree ciascuna capace di codificare in sistemi di riferimento diversi, anziché il prodotto di una sequenza di trasformazioni di coordinate ognuna eseguita da una area corticale nel suo specifico sistema di riferimento (Batista et al., 1999).

Anche studi comportamentali condotti su soggetti con lesioni della PPC hanno fornito evidenza di ciò: il reaching non sarebbe semplicemente il risultato di una sequenza di trasformazione di coordinate, ma piuttosto un processo dinamico in cui differenti segnali sono combinati in una modalità contesto-dipendente (Sirigu, 2006; Medendorp et al., 2008). La specificazione dell' "endpoint" del movimento dipenderebbe, pertanto, dall'informazione sensoriale disponibile, dal compito richiesto,

dalla strutturazione dello spazio visivo e dal contesto cognitivo (Battaglia-Mayer et al, 2003).

Le lesioni della PPC determinano una costellazione di sintomi, definiti storicamente come “sindrome parietale” (Balint, 1909). Il “core” di tale sindrome consisteva inizialmente in atassia ottica (AO), paralisi psichica dello sguardo e deficit dell’attenzione spaziale (oggi definito neglect emispaziale). Negli anni successivi a questi sintomi ne sono stati aggiunti altri, come l’aprassia costruttiva (Benton, 1967). La maggior parte degli autori sono oggi concordi nell’interpretare le lesioni della PPC in termini di una generale alterazione della cognizione spaziale. Tra i disordini cognitivo-motori dei pazienti con lesioni della PPC, quello più studiato ai fini della trasformazione di coordinate è l’atassia ottica.

Nei pazienti con AO il disturbo del movimento durante il reaching può manifestarsi in differenti sistemi di riferimento (Buxbaum & Coslett, 1998; Khan et al., 2005). La loro caratteristica fondamentale è il “misreaching”; non riescono, cioè, a raggiungere un oggetto sotto controllo visivo, soprattutto nel campo visivo periferico, e mostrano una grave alterazione delle caratteristiche spaziali e temporali dei movimenti correttivi prodotti da cambiamenti della posizione del target. L’AO è un disturbo compito-dipendente poichè si manifesta per oggetti reali e non quando si mimano movimenti di afferramento di oggetti memorizzati (Milner et al, 2003). È in genere conseguenza di lesioni uni o bilaterali della PPC (Milner et al., 2003; Rossetti et al., 2003; Pisella et al., 2000). Se la lesione interessa il lobo parietale destro si verifica un misreaching con una o ambedue le mani nel campo visivo controlaterale (effetto campo). Tale dato sarebbe, secondo alcuni autori, compatibile con una rappresentazione dello spazio centrata sullo sguardo (Khan et al, 2005). Se la lesione interessa il lobo parietale sinistro il misreaching si osserva con la mano destra in ambedue i campi visivi (effetto mano).

Si è visto che nei pazienti con AO l’accuratezza del movimento dipende in primo luogo dalla posizione del target relativamente allo sguardo del paziente al momento del reaching, indipendentemente dalla sua posizione rispetto alla testa o al corpo (Buxbaum & Coslett, 1998; 1998; Dijkerman et al., 2006; Khan et al., 2005). Questo pattern suggerisce che i pazienti con atassia ottica pianifichino i movimenti basandosi su informazioni relative alla posizione del target in coordinate centrate sullo sguardo poichè i loro errori sono più consistenti in questo sistema di riferimento. L’inaccuratezza che insorge nei pazienti con AO allorchè si modifica la posizione della

testa o dello sguardo può essere predetta assumendo che il sistema percettivo-motorio mantenga informazioni circa una configurazione corporea di “default” che è quella ricorrente nelle attività di reaching della vita quotidiana e cioè con sguardo (bersaglio), testa e tronco allineati. Se il sistema percettivo-motorio fallisce nel registrare il grado di rotazione durante ad esempio una rotazione dello sguardo in senso antiorario, allora ci si dovrebbe aspettare un errore diretto in senso orario cioè verso la configurazione di default. L’errore dovrebbe cioè essere diretto in senso opposto alla direzione della rotazione. L’interpretazione degli errori commessi dai pazienti con AO potrebbe essere quella di un’interruzione, causata dalla lesione del SPL, delle connessioni parieto-frontali implicate nella creazione dei piani motori per le azioni coordinate occhi-mano (Caminiti et al., 2010).

Tuttavia, esiste un’ipotesi alternativa (Classen, 1995) basata sul presupposto che informazioni spaziali necessarie per il reaching sotto controllo visivo siano veicolate da circuiti parieto-ponto-cerebellari. Sarebbe l’interruzione di tale circuito a determinare le alterazioni tipiche dell’AO. Quest’ipotesi ribadisce il ruolo svolto dal cervelletto e dai nuclei pontini nel controllo dei movimenti volontari dell’arto superiore, anche se la conoscenza dell’architettura anatomico-funzionale di questi circuiti e la loro rilevanza per il reaching è ancora poco nota.

Vedremo in dettaglio nel prossimo paragrafo in che modo le caratteristiche anatomiche e funzionali del cervelletto intervengano nei complessi meccanismi del controllo motorio.

2.2. IL RUOLO DEL CERVELLETTO

Il cervelletto è una struttura sottocorticale con funzioni complesse concernenti classicamente il processo di integrazione sensori-motoria ed il controllo del movimento con particolare riferimento ai parametri spaziali e temporali. Il cervelletto, tuttavia, è implicato anche nel controllo delle emozioni e delle funzioni cognitive (Schmahmann et al., 1998). Si ritiene che la varietà delle funzioni attribuite al cervelletto sia dovuta alla sua caratteristica organizzazione modulare. Infatti, l’organizzazione semplice ed omogenea dei neuroni della corteccia cerebellare si ripete in modo regolare per tutta la sua estensione (vedi sotto) . Ito (1984) ha definito questo modulo cerebellare di base (unità funzionale del cervelletto) “microcomplesso cortico-nucleare”. Moduli localizzati

in diverse regioni del cervelletto, pur essendo simili nella loro organizzazione interna, sarebbero dotati di specificità funzionale diversa (Cerminara et al., 2011) a seconda della specificità delle loro connessioni afferenti ed efferenti, cioè in relazione alle specifiche aree corticali e/o sottocorticali con cui sono funzionalmente associati. (Ramnani, 2006).

Allo scopo di comprendere meglio i meccanismi funzionali grazie ai quali il cervelletto contribuisce all'integrazione sensoriale ed alla trasformazione di coordinate per il movimento volontario dell'arto superiore, descriveremo brevemente l'anatomia e le caratteristiche cito-architettoniche della corteccia cerebellare, i circuiti cerebello-corticali implicati e i modelli di controllo motorio attribuiti a questa struttura.

2.2.1. ANATOMIA DEL CERVELLETTO

Da un punto di vista anatomico-funzionale il cervelletto viene diviso in tre diverse regioni, la cui specificità è data dalle connessioni efferenti ed afferenti con differenti aree del sistema nervoso centrale. L'*archicerebello*, o *vestibolocerebello*, comprende il lobo flocculonodulare ed è coinvolto nel controllo dell'equilibrio durante la stazione eretta e la deambulazione e nel controllo dei movimenti oculari. Il *paleocerebello*, o *spinocerebello*, comprende il verme (eccetto il nodulo ed uvula) e la parte più mediale degli emisferi, detta parte intermedia o paravermiana, e controlla l'esecuzione dei movimenti e la loro correzione on-line, il tono muscolare e la postura. Il *neocerebello*, o *cerebrocerebello*, comprende la porzione laterale degli emisferi cerebellari e contribuisce all'elaborazione corticale di funzioni non solo motorie (pianificazione, coordinazione e temporizzazione dei movimenti) ma anche affettivo-cognitive.

La corteccia cerebellare è formata da sostanza grigia, mentre la porzione più profonda è costituita da sostanza bianca e vi sono localizzati tre paia di nuclei che rappresentano le sedi di output del cervelletto: il nucleo del fastigio, posto a livello mediale, il nucleo interposito (composto dal nucleo globoso ed emboliforme) in posizione intermedia, ed il nucleo dentato posto lateralmente. Le vie afferenti ed efferenti decorrono in tre paia di peduncoli: i peduncoli cerebellari inferiore, medio e superiore.

Due scissure trasversali dividono il cervelletto in tre lobi che a loro volta sono suddivisi in lobuli (Fig. 3). Il lobo anteriore (lobuli I, II, III, IV, V) e il lobo posteriore (lobuli VI, VII, VIII, IX) sono separati dalla scissura primaria, mentre la scissura posterolaterale separa il lobo posteriore dal lobo flocculo-nodulare (lobulo X).

2.2.2. ORGANIZZAZIONE CITOARCHITETTONICA DELLA CORTECCIA CEREBELLARE

Il cervelletto ha attratto da lungo tempo l'attenzione dei ricercatori essendo provvisto di una struttura corticale relativamente semplice, regolare e cristallizzata. La sua organizzazione cellulare prevede una stratificazione multipla nella quale sono disposti cinque tipi di cellule (Ito, 1984). In particolare, è possibile identificare tre strati ognuno dei quali è formato da tipi cellulari di dimensioni, forma e specie peculiari.

Nello strato granulare, il più interno, sono localizzate le cellule dei granuli e le cellule del Golgi. Si deve a Cajal la scoperta che questi due tipi di neuroni si aggregano a formare glomeruli che ricevono input dalle fibre muscoidi. Le cellule del Golgi stabiliscono sinapsi inibitorie sui granuli e allo stesso tempo ricevono input eccitatori dalle fibre muscoidi (Pellionisz e Szentàgothai, 1973). Le cellule dei granuli emettono assoni ascendenti che raggiungono lo strato molecolare, il più esterno della corteccia cerebellare, dove si dividono e formano le fibre parallele che prendono contatto con interneuroni inibitori (cellule stellate e a canestro) e con le cellule di Purkinje. Le fibre muscoidi, quindi, influenzano indirettamente l'attività delle cellule di Purkinje agendo sui granuli che, attraverso le fibre parallele, generano potenziali di azione semplici, i cosiddetti "simple spikes" (Braitenberg, 1997). I fasci di fibre parallele modulano anche indirettamente l'attività delle cellule di Purkinje attraverso l'azione sugli interneuroni inibitori, i quali, a loro volta, generano potenziali post-sinapstici inibitori nelle cellule di Purkinje (Eccles et al., 1967).

Oltre alle fibre muscoidi, un'altro gruppo di fibre afferenti, le fibre rampicanti, originate nell'oliva inferiore, raggiunge le cellule di Purkinje, stabilendo contatti 1:1 e generando potenziali di forma e frequenza caratteristici, i cosiddetti "complex spikes" (Thach, 1967). L'oliva inferiore è una struttura localizzata nella parte ventrale del tronco encefalico, che riceve input sia

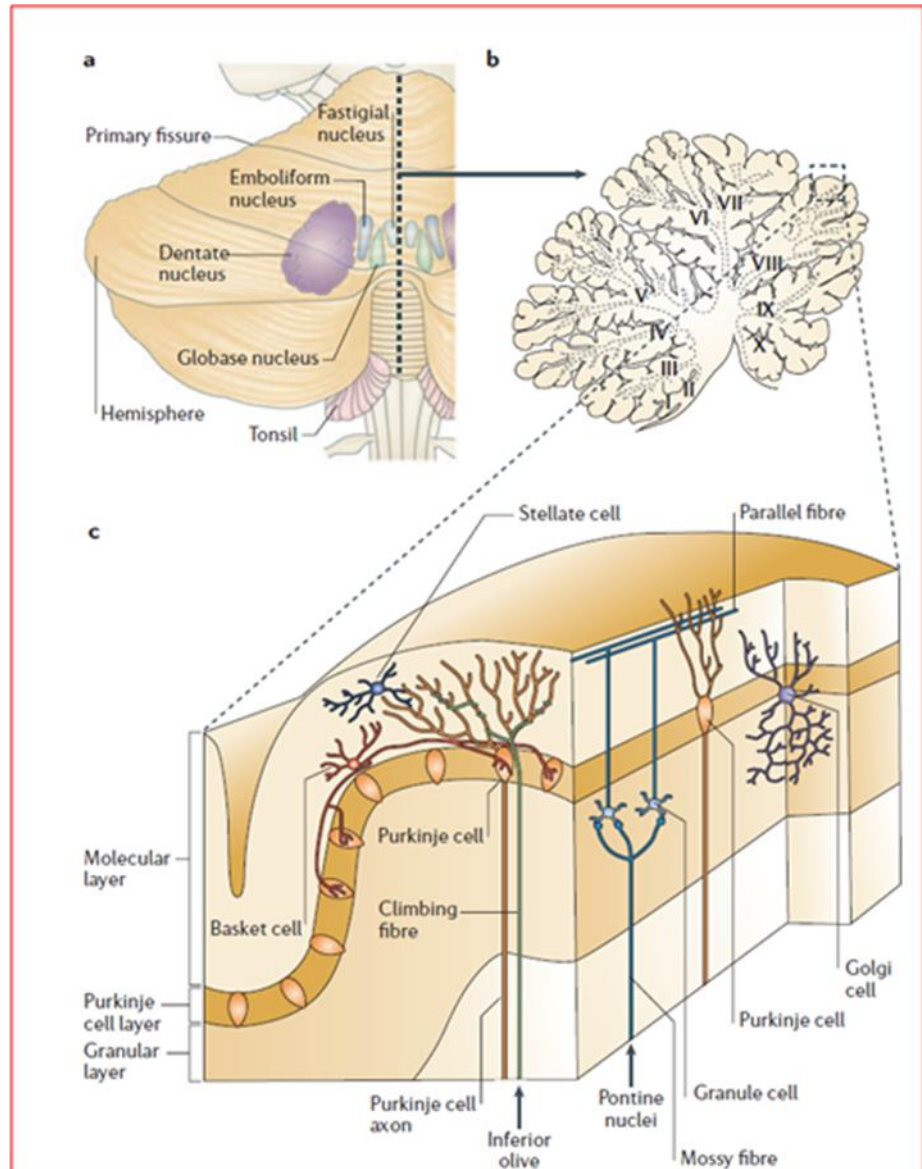


Fig.3. Architettura anatomica del cervelletto

discendenti (dalla corteccia cerebrale) che ascendenti (dal midollo spinale) ed è nota elaborare segnali di errore motorio che vengono forniti al cervelletto.

I nuclei delle cellule di Purkinje formano un strato ordinato, interposto tra quello granulare e quello molecolare; gli alberi dendritici di questi neuroni si estendono nello strato molecolare sovrastante, mentre gli assoni stabiliscono connessioni inibitorie (Ito e Yoshida, 1964) con i neuroni dei nuclei cerebellari profondi e dei nuclei vestibolari (Eccles et al., 1967).

Tali cellule rappresentano l'unica via di output della corteccia cerebellare e giocano pertanto un ruolo chiave nell'ambito della circuiteria cerebellare. Nell'insieme, le fibre muscoidi e le fibre rampicanti hanno la funzione di modulare la scarica inibitoria di questi neuroni sui nuclei cerebellari profondi, dai quali dipende

l'attivazione dei gruppi neuronali extracerebellari ai quali sono dirette le informazioni in uscita dal cervelletto.

2.2.3. CONNETTIVITA' CORTICO-CEREBELLARE

La conoscenza delle connessioni anatomico-funzionali del cervelletto con la corteccia cerebrale è indispensabile per comprendere il ruolo del cervelletto nell'elaborazione di informazioni appartenenti a diversi domini funzionali (Stoodley e Schmammann, 2009).

Dai nuclei cerebellari profondi hanno origine proiezioni discendenti verso il tronco dell'encefalo ed il midollo spinale e proiezioni ascendenti che, attraverso il talamo, giungono a varie aree della corteccia cerebrale (Ito, 1984).

La porzione vermiciana del cervelletto proietta, attraverso il nucleo del fastigio, ai nuclei vestibolari, alla formazione reticolare del tronco dell'encefalo (Haines & Dietrichs, 2002) e proietta diffusamente a diverse aree corticali inclusa la corteccia motoria, mentre il lobo flocculo-nodulare proietta direttamente ai nuclei vestibolari. Le aree intermedie degli emisferi cerebellari, attraverso il nucleo interposito, proiettano al nucleo rosso e rostralmente all'area corticale motoria primaria e motoria supplementare, mentre le porzioni laterali degli emisferi cerebellari proiettano, tramite il nucleo dentato, alle corteccie frontali (aree motorie e premotorie) e parietali.

All'interno dei circuiti cerebello-corticali le proiezioni sono reciproche per cui si parla più propriamente di "loops cerebello-cortico-cerebellari" (Middleton & Strick, 1997). In aggiunta, diversi studi hanno precisato che tali proiezioni reciproche sono anatomicamente segregate, confermando l'ipotesi di una organizzazione modulare secondo cui all'interno di ciascun loop cerebello-cortico-cerebellare l'attività può fluire da moduli cerebellari specifici a siti specifici della corteccia e viceversa (Middleton & Strick, 1997).

Le corteccie frontale e parietale proiettano estesamente al cervelletto via la proiezione cortico-ponto-cerebellare e in misura minore via il nucleo rosso e l'oliva inferiore (Leiner et al., 1989). Il cervelletto possiede inoltre connessioni reciproche con le strutture del lobo limbico (Glickstein et al., 1985), con l'ipotalamo e i corpi mammillari (Aas e Brodal, 1988), che si suppone abbiano importanza per quanto riguarda il suo ruolo nella regolazione del comportamento emozionale. Infine, il cervelletto riceve afferenze dai sistemi neuromodulatori cerebrali, in particolare dal sistema noradrenergico che si origina nel locus coeruleus e dai sistemi serotoninergici

ad origine dai nuclei del rafe. Queste connessioni potrebbero avere un ruolo nella regolazione dell'attività neuronale in funzione dello stato di sonno o di veglia (Andre & Arrighi, 2001).

Middleton e Strick (1997) hanno evidenziato in studi anomo-funzionali l'esistenza di circuiti segregati e paralleli che connettono specifiche aree della corteccia cerebellare, attraverso specifiche porzioni dei nuclei talamici controlaterali, sia con le aree motorie che con quelle come le aree frontali, prefrontali e parietali posteriori, coinvolte nel processamento di informazioni non motorie. Tali autori hanno dimostrato che le proiezioni alle aree corticali prefrontali e parietali posteriori originano dalle regioni ventrali e caudali del nucleo dentato, mentre quelle alla corteccia motoria primaria hanno origine dalla porzione dorsale del dentato. Il nucleo dentato, pertanto, appare spazialmente suddiviso in domini motori e non motori che convergono funzionalmente su sistemi corticali distinti (Dum e Strick, 2003; Strick et al., 2009). Questa stessa organizzazione è presente nella corteccia cerebellare dove regioni funzionalmente distinte ricevono informazioni da aree corticali attraverso una precisa organizzazione topografica delle proiezioni cortico-ponto-cerebellari (Kelly & Strick, 2003).

Prenderemo in esame dettagliatamente le proiezioni reciproche del cervelletto con la PPC e la corteccia frontale. Per quanto riguarda le prime, terminazioni cerebellari sono state identificate, nella scimmia, nelle aree parietali 7b e AIP (Clower et al., 2005), e, più recentemente, nell'area intraparietale ventrale laterale (LIPv), nell'area intraparietale mediale (MIP) e nella parete laterale e mediale del solco intraparietale (IPS). Tali aree fanno parte, come abbiamo visto, dei circuiti implicati nelle trasformazioni sensori-motorie durante il movimento di raggiungimento. L'area LIP costituisce il "campo oculare parietale" e contiene una rappresentazione dello spazio centrata sull'occhio (Buneo and Andersen 2006). L'area MIP è un'area legata ai movimenti dell'arto superiore, coinvolta nel raggiungimento visivo di oggetti. Essa contiene neuroni che rispondono a segnali somatosensoriali (soprattutto propriocettivi dell'arto superiore), segnali visivi e segnali vestibolari. L'attività di quest'area durante la preparazione e l'esecuzione dei movimenti sembra essere influenzata dalla motivazione ed è specificamente coinvolta nella codifica della direzione e delle caratteristiche cinematiche del movimento. Per quanto riguarda le connessioni del cervelletto con la corteccia frontale, queste sono ancora più estese. Innanzitutto, nell'uomo la porzione ventrale del nucleo dentato, che proietta alla corteccia prefrontali,

è più estesa di quella dorsale che proietta alla corteccia motoria (Matano, 2001). Analogamente, nell'ambito delle proiezioni cortico-pontine il maggior contingente di fibre afferenti al cervelletto è di origine prefrontale anziché motoria, come è invece tipico dei primati non umani (Ramnani, 2006). Studi di iniezione di traccianti retrogradi e anterogradi nella scimmia hanno dato evidenza diretta che il cervelletto (in particolare Crus II) è reciprocamente connesso con la corteccia prefrontale (BA 9 e 46) (Dum and Strick, 2003; Kelly and Strick, 2003). D'altra parte è noto che la corteccia prefrontale e la corteccia cingolata anteriore (ACC), notoriamente coinvolta nell'elaborazione e/o correzione dell'errore, sono reciprocamente interconnesse (Paus, 2001). A tal proposito, uno studio compiuto nei nostri laboratori ha dimostrato che l'aumento dell'attività theta in sede frontale mesiale (ACC), che si associa all'errore motorio nella popolazione di controllo, è assente nei pazienti con deficit cerebellare (Andre et al. 2004).

2.2.4. MODELLI INTERNI DI CONTROLLO MOTORIO

Diversi modelli teorici sono stati proposti per spiegare il contributo del cervelletto nel controllo motorio (Miall et al., 1993). Uno dei più noti e accettati è quello che assegna al cervelletto il ruolo di "organo comparatore" (Ito, 1984). Il cervelletto, infatti, confronta le informazioni relative al piano motorio da eseguire (afferenti dal network cortico-pontino) con quelle sensoriali (provenienti dalla periferia) che definiscono le caratteristiche dell'atto motorio in corso di esecuzione (direzione, velocità, traiettoria, forza). Il suo compito è quello di verificare che il piano motorio da eseguire sia compatibile con le informazioni provenienti dalla periferia, così da intervenire qualora insorgano delle discrepanze tra la programmazione e l'esecuzione del movimento. In questo caso il cervelletto effettua un'operazione di correzione degli errori e l'invio di tali modifiche alle strutture (corteccia motoria o parti del corpo) deputate al corretto svolgimento dell'atto motorio.

Il cervelletto compie questa operazione, sia tramite un sistema di controllo a feedback esterno, basato sugli stimoli sensoriali e propriocettivi provenienti dalla periferia, sia tramite un circuito "feedforward", basato su un sistema di controllo "anticipatorio". Il sistema di controllo a feedback ha dei limiti, dati dal fatto che le informazioni provenienti dalla periferia possono essere utilizzate per correggere il movimento solo dopo che questo è stato effettuato e non in corso d'opera. Il sistema di controllo "feedforward", invece, permette di avere una stima delle conseguenze ideali dell'azione, garantendo la messa in atto di movimenti più accurati e veloci.

Il modo per ottenere questi segnali “predittivi” è basato sulla formazione di “modelli interni” del movimento, che permettono una stima accurata delle conseguenze dei comandi motori che arrivano dalla corteccia (Ito, 1984). I modelli interni sono rappresentazioni neurali che simulano la relazione esistente fra i comandi motori e le loro conseguenze sensoriali, permettendo di predire il comando motorio necessario per ottenere uno stato desiderato (“modello inverso”) oppure di predire le conseguenze sensoriali di un comando motorio (“modello diretto o a forward”). I modelli a forward possono predire le conseguenze sensoriali grazie alla copia efferente del comando motorio. Il modello inverso, al contrario, può calcolare il comando motorio adeguato dalle informazioni sulla traiettoria desiderata (Kawato, 1999). Il movimento sotto controllo visivo necessita di ambedue i modelli ed infatti sono stati proposti modelli di controllo motorio che tengono conto sia di meccanismi a forward che inversi (Wolpert e Kawato, 1998).

Numerosi studi neurofisiologici e di imaging suggeriscono che la corteccia cerebellare sia la sede principale di modelli interni, in particolare modelli a forward (Kawato, 1999). Naturalmente per la formazione di un modello interno è richiesto un ottimale accoppiamento di input sensoriale ed output motorio in relazione all’obiettivo dell’attività motoria, che potrebbe essere la funzione principale del cervelletto.

2.2.5. IL CERVELLETTO E LE TRASFORMAZIONI SENSORIMOTORIE

Numerosi studi comportamentali e neurofisiologici hanno sottolineato il ruolo del cervelletto nelle trasformazioni sensorimotorie sia nell’ambito del movimento riflesso che di quello volontario (Bloedel, 1995, 1997; Glickstein, 2000; Ghilardi et al., 2000; Krakauer et al., 2003).

Specifiche regioni cerebellari contribuiscono al mantenimento della postura attraverso la modulazione dell’organizzazione spaziale dei riflessi posturali ad opera di segnali somatosensoriali (Mergner et al, 1997) ed alcune evidenze lasciano supporre che tale meccanismo, coinvolgente differenti regioni cerebellari, possa intervenire anche nel controllo del movimento volontario dell’arto superiore. Per quanto riguarda il controllo riflesso della postura, numerosi studi hanno messo in evidenza che le reazioni posturali ad un determinato stimolo labirintico, cervicale o visivo cambiano in relazione all’orientamento posturale assunto, in modo da permettere una efficace stabilizzazione della posizione del corpo nello spazio. Più precisamente, la posizione del corpo nello spazio e la posizione reciproca dei diversi segmenti corporei modula le risposte

posturali generate dalla stimolazione dei singoli canali sensoriali riorganizzandole in modo da garantire un'effettiva stabilizzazione dell'orientamento posturale. Questa azione è di fondamentale importanza perché nessuno dei segnali che generano riflessi posturali segnala direttamente la posizione del tronco dove è concentrata la maggior parte della massa corporea.

E' stato dimostrato nell'animale da esperimento che la porzione anteriore del verme cerebellare è responsabile dell'effetto provocato dalla rotazione della testa (attivazione dei propriocettori cervicali) sul pattern di attivazione muscolare degli arti conseguente a stimolo vestibolare (riflesso vestibolo-spinale) che ha lo scopo di stabilizzare il corpo nello spazio (Manzoni et al, 1998; Manzoni et al, 2004a; Manzoni et al, 2004b; Manzoni, 2007). In altre parole, il cervelletto provvederebbe all'operazione di interpretazione dei segnali labirintici (evocati dalla rotazione dell'animale lungo l'asse longitudinale) alla luce dei segnali propriocettivi cervicali (evocati dalla contemporanea rotazione della testa sul tronco) per ricostruire l'effettivo spostamento del corpo nello spazio e produrre una risposta posturale adeguata.

Il cervelletto, pertanto, consentirebbe l'ottimale accoppiamento di input sensoriale ed output motorio in relazione all'obiettivo dell'attività motoria.

Nel campo del movimento volontario dell'arto superiore, l'evidenza che il cervelletto implementi la corretta associazione fra input sensoriale e risposta motoria proviene da studi di apprendimento motorio, che documentano il ruolo di questa struttura nello stabilire nuove associazioni sensori-motorie (Martin et al., 1996; Ghilardi et al., 2000). In un ambiente virtuale nel quale il soggetto compie un reaching impugnando un manipolandum e ricevendo il feedback visivo attraverso la trasformazione mano-cursore su uno schermo, modificare la corrispondenza fra mano e cursore introducendo una distorsione visuomotoria (apprendimento visuomotorio) o modificare la resistenza offerta dal manipolandum (apprendimento dinamico) induce un processo di apprendimento per mezzo del quale viene acquisita una nuova associazione sensori-motoria. Una forma di apprendimento visuomotorio è anche quella indotta dall'uso di lenti prismatiche che alterano l'input visivo durante il reaching. Una mole di dati sperimentali ha dimostrato che l'apprendimento è deficitario in caso di lesione cerebellare (Martin et al., 1996; Bastian, 2006).

Inoltre, studi sull'animale hanno dimostrato che in caso di alterata corrispondenza fra il movimento realmente compiuto ed il suo feedback virtuale

(cursore), la scarica semplice delle cellule del Purkinje è modulata sia dalla direzione del movimento che da quella del cursore (Ebner, 1997).

Infine, studi realizzati con tecniche di neuroimmagine hanno evidenziato la presenza di una precoce attivazione cerebellare durante il processo di apprendimento sia di tipo visuomotorio che dinamico (Nezafat et al., 2001; Ghilardi et al., 2000; Krakauer et al., 2003).

3. LE SINDROMI CEREBELLARI

Il cervelletto svolge funzioni complesse relative all'integrazione sensorimotoria e gioca un ruolo importante nel controllo del movimento influenzando i parametri spaziali e temporali del movimento. E' tuttavia anche coinvolto in funzioni non motorie quali il linguaggio, le funzioni esecutive, le abilità visuo-spaziali e l'affettività, tanto che alcuni autori hanno descritto una sindrome non motoria, la sindrome cognitivo-affettiva cerebellare (CCAS), in caso di lesione del cervelletto (Schmahmann et al., 2010).

La sintomatologia varia approssimativamente con la sede della lesione sulla base dell'organizzazione topografica del cervelletto umano: il lobo anteriore e il lobulo VIII conterrebbero la rappresentazione del cervelletto sensorimotorio, i lobuli VI e VII ed il lobo posteriore quella del cervelletto cognitivo ed il verme, infine, rappresenterebbe il substrato anatomico del cervelletto limbico (Levisohn et al., 2000; Stoodley & Schmahmann, 2009; Schmahmann, 2007; Tavano et al., 2007).

3.1. SINDROME MOTORIA CEREBELLARE

La sindrome motoria cerebellare è caratterizzata da un grado variabile di compromissione dell'equilibrio ed atassia della marcia, dismetria, disartria e disturbi dell'oculomotricità (Babinski, 1899; Holmes, 1939). Il deficit cerebellare non abolisce il movimento ma lo altera, producendo incoordinazione, scomposizione dello stesso e tremore che si riflettono in maggiore variabilità e in riduzione dell'accuratezza. Queste anomalie si possono manifestare a livello oculare, degli arti, del cammino e dell'equilibrio.

Il deficit motorio è stato negli anni variamente interpretato. Alcuni autori (Thach et al., 1972) lo hanno attribuito ad una perdita di sinergie corticali, altri lo hanno considerato secondario alla compromissione dell'elaborazione dell'input sensoriale da parte del cervelletto.

Secondo la descrizione di Holmes, il termine atassia (considerato il principale segno cerebellare) indica una serie di difficoltà legate al movimento: (i) ritardo nell'inizio del movimento, (ii) inaccuratezza nel raggiungere un'adeguata posizione finale (dismetria), (iii) incapacità ad eseguire movimenti di forza e ritmo costante

(adiadococinesia), (iv) incapacità di coordinare movimenti multi-articolari. Altri sintomi cerebellari sono diminuita resistenza alla mobilizzazione passiva (ipotonìa), tremore cinetico (un tremore che compare all'inizio del movimento ed aumenta in ampiezza mentre si raggiunge un target). Un tremore grave può, in alcuni casi, precludere da solo l'uso dell'arto, anche in assenza di altri sintomi.

Abbiamo precedentemente sottolineato che la funzione del cervelletto si può riassumere nella possibilità da parte di questa struttura di eseguire un'operazione singolare, trasformare cioè i suoi input in output. Agendo come "predittore sensoriale" (Miall, 1993; Bastian, 2006) il cervelletto predice le conseguenze sensoriali di un atto motorio e tale predizione può essere usata per il controllo motorio. Il termine "predittivo" si riferisce a quella porzione feedforward del movimento che viene pianificata in anticipo ed indipendentemente dal feedback periferico online. Il controllo predittivo si associa ad una fase iniziale del movimento in cui non è possibile la correzione basata sul feedback. Il controllo reattivo, invece, è quello usato per fare correzioni online utilizzando il feedback periferico. Ambedue le modalità (predittiva, o "a feed-forward" e reattiva, o a "feed-back") sono considerate necessarie per la formazione di "modelli interni" dalle correnti teorie di biomeccanica del corpo umano (Sainburg et al., 1999; Bhushnan & Shadmehr, 1999).

In molti casi i pazienti con lesioni cerebellari hanno una compromissione del controllo predittivo ma non di quello reattivo. Essi, tipicamente durante movimenti di raggiungimento, non sono capaci di usare l'informazione dell'errore di un movimento per correggere quelli successivi. Il danno a un emisfero cerebellare può danneggiare la porzione feedforward di un movimento dell'arto superiore ipsilaterale senza compromettere l'aggiustamento feedback-dipendente. Il fatto che il danno cerebellare determini un'alterazione nel controllo predittivo del movimento non significa che i movimenti che si basano su un meccanismo di controllo a feedback siano normali, considerato che il feedback sensoriale ha un ritardo rispetto all'output motorio e pertanto il controllo dovrebbe avvenire su una parte del movimento già eseguita. Ciò spiega perchè i pazienti cerebellari tendono a fare una serie di movimenti correttivi che rendono il movimento più lento e perchè, talora, il movimento sia più fluido in assenza piuttosto che in presenza del feedback visivo. Tale dato suggerisce che i sintomi cerebellari siano dovuti non tanto ad errori nella generazione del comando motorio, quanto ad errori nella correzione del movimento sulla base dell'input sensoriale.

Anche il tremore riscontrato nel paziente cerebellare potrebbe essere un fenomeno legato al feedback. Un movimento è normalmente il risultato della contrazione dei muscoli agonisti che, nel caso del reaching, portano l'arto verso il target e di quella dei muscoli antagonisti che decelerando l'arto lo conducono esattamente sul target. Se l'antagonista non è sufficientemente attivo o lo è in ritardo, il movimento è affetto da scarso controllo della velocità e della direzione per cui si genera tremore e overshoot del target.

Sebbene non ci sia un generale consenso sull'esatta natura del contributo cerebellare al controllo motorio volontario, molti ricercatori concordano che il cervelletto conferisca velocità, abilità, efficacia e precisione al movimento e sia cruciale, o quanto meno molto importante, per i processi di apprendimento che ricalibrano e adattano il movimento sulla base dei cambiamenti nel contesto motorio.

Studi cinematici su movimenti mono-articolari in pazienti cerebellari hanno contribuito a far luce sulle alterazioni temporali tipiche (Brown et al., 1990). Ad esempio, a differenza dei soggetti normali, i pazienti cerebellari mostrano un profilo di velocità asimmetrico con aumento della fase di decelerazione, soprattutto durante l'esecuzione di movimenti di precisione. La stessa asimmetria è stata osservata in movimenti multi-articolari (Becker, 1990), insieme ad una difficoltà a produrre lo stesso movimento da trial a trial. L'analisi EMG (Becker, 1991) ha rilevato, inoltre, una scarsa coordinazione tra muscoli agonisti ed antagonisti e tra differenti articolazioni, con aumento della curvatura della traiettoria e dismetria. Il disaccoppiamento tra il movimento articolare della spalla e quello del gomito, può rendere conto sia della decomposizione del movimento che dell'asimmetria nel profilo di velocità.

La sindrome motoria insorge, generalmente, in presenza di lesioni che coinvolgono il lobo anteriore e parti del lobulo VI o il nucleo dentato con conseguente interruzione delle vie che connettono il cervelletto alla corteccia ed al midollo spinale. La compromissione dell'equilibrio e della marcia generalmente derivano da lesioni del verme cerebellare e del nucleo del fastigio (Baloh et al., 1986; Schoch et al., 2006). Correlazioni fra la sede della lesione e il deficit mostrato da pazienti con ictus cerebellare hanno dimostrato che l'atassia della marcia e degli arti è più strettamente associata ad infarto nel territorio dell'arteria cerebellare superiore (SCA) piuttosto che in quello dell'arteria cerebellare inferiore (PICA). La SCA irrorà regioni più anteriori, il lobulo VI e Crus I e la porzione dorsale del nucleo dentato, mentre la PICA irrorà

regioni più posteriori, incluso il lobulo VIII e la porzione ventrale del nucleo dentato. Le lesioni del lobo anteriore, incluso il lobulo II e V, e il lobulo VI sono più fortemente correlate alla variazione dei punteggi della International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS; Trouillas et al., 1997) facendo ipotizzare che queste regioni siano più frequentemente coinvolte nel processamento sensori-motorio (Schoch et al., 2006). La disartria si manifesta per lesioni che coinvolgono le aree cerebellari anteriori irrorate dalla SCA, incluso il lobulo VI. Il preciso contributo alle funzioni motorie del lobulo VIII, l'ipotetica area somatosensoriale secondaria appare, infine, ancora non ben definito.

3.2. SINDROME COGNITIVO-AFFETTIVA CEREBELLARE

Negli ultimi venti anni si è assistito ad un marcato incremento di studi sul ruolo cognitivo del cervelletto. In particolare, studi di neuroimaging hanno dimostrato che il cervelletto si attiva in numerosi compiti cognitivi; inoltre pazienti con lesioni cerebellari focali possono mostrare deficit cognitivi ed emozionali anche in assenza della sindrome motoria (Schmahmann and Sherman, 1998; Levisohn et al., 2000).

La sindrome cerebellare cognitiva segue generalmente a lesioni del lobo cerebellare posteriore ma non di quello anteriore (Molinari et al., 2004; Schmahmann et al., 2007; 2009; Paulus et al., 2004). I due emisferi cerebellari sono implicati differentemente nella genesi dei deficit cognitivi. Le proiezioni tra la corteccia cerebellare e quella cerebrale sono largamente, ma non esclusivamente controlaterali (Brodal, 1979), dunque il cervelletto destro sarebbe maggiormente implicato nel processamento linguistico (soprattutto fluenza verbale ma non semantica, agrammatismo e deficit della memoria di lavoro verbale a breve termine), mentre l'emisfero cerebellare sinistro sarebbe più rilevante per l'informazione spaziale (deficit visuo-spaziali) (Leggio et al., 1995, 2000; Molinari et al., 1997; Schmahmann and Sherman, 1998). Ci sono numerose evidenze, infatti, che i soggetti con lesione cerebellare sinistra abbiano deficit di tipo visuo-spaziali (Molinari & Leggio, 2007) e che l'apprendimento spaziale risulti compromesso soprattutto negli aspetti procedurali.

Nella sua prima descrizione ad opera di Schmahmann & Sherman (1998) la sindrome cognitivo-affettiva comprendeva: disturbi delle funzioni esecutive (difficoltà

di ragionamento astratto, pianificazione, memoria di lavoro e fluidità verbale), disturbi visuo-spaziali (disorganizzazione visuo-spaziale, alterazione della memoria spaziale), disturbi linguistici (disprosodia, agrammatismo, anomia) e disturbi affettivi. Questi ultimi includevano sia sintomi ipometrici come passività, riduzione del tono dell'umore e labilità emozionale sia sintomi ipermetrici, quali disinibizione e comportamenti inappropriati.

La sindrome cerebellare cognitivo-affettiva è stata attribuita ad una “dismetria del pensiero”, in pratica ad una alterata coordinazione del comportamento cognitivo/affettivo analoga a quella che caratterizza il controllo motorio nel paziente cerebellare.

4. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale dello studio è verificare se, in presenza di una lesione cerebellare, si verificano errori di puntamento di bersagli visivi dovuti alla difficoltà ad integrare l'informazione visiva relativa alla posizione del bersaglio con l'informazione propriocettiva oculare e cervicale relativa alla posizione degli occhi e della testa al fine di localizzare il bersaglio in un sistema di riferimento appropriato ai fini del movimento.

Tale obiettivo riveste una duplice importanza. In primo luogo può contribuire ad una migliore definizione delle caratteristiche della funzione "sensorimotoria" del cervelletto e, laddove possibile, attraverso una precisa correlazione tra sede della lesione e caratteristiche del movimento di puntamento, fornirci indicazioni su quali siano le aree cerebellari prevalentemente implicate nei meccanismi di integrazione sensoriale e nelle trasformazioni visuomotorie ai fini del movimento volontario.

In secondo luogo, riveste un'importanza riabilitativa. Il problema delle informazioni sensoriali in entrata e della loro integrazione ai fini dell'uscita motoria rappresenta, infatti, un nodo cruciale in ambito riabilitativo, a maggior ragione nei pazienti con lesione cerebellare. La riabilitazione di questi soggetti è infatti estremamente complessa e poche tecniche riabilitative si sono rivelate utili.

Una migliore conoscenza di come le informazioni sensoriali, ad esempio visive e propriocettive, vengono integrate ai fini del movimento ci può aiutare nell'implementare protocolli riabilitativi mirati e specifici per le differenti sedi di lesione.

5. METODI

5.1. SOGGETTI

Abbiamo incluso nello studio otto pazienti con lesione cerebellare focale e/o generalizzata (3 donne, 5 uomini; età media= 58 ± 16 anni ; range = 24-71 anni) e undici soggetti volontari, neurologicamente sani, come gruppo di controllo (6 donne, 5 uomini; età media= 55 ± 8 ; range = 28-68 anni). Tutti i partecipanti allo studio hanno dato il loro consenso scritto a partecipare all'esperimento.

I pazienti con lesione cerebellare sono stati sottoposti ad esame neurologico, esame dell'acuità visiva, indagini neuroradiologica (TC e/o RMN) dell'encefalo e somministrazione di una scala diagnostica, ampiamente utilizzata in ambito internazionale, la International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARs; Trouillas et al., 1997) allo scopo di caratterizzare la sindrome motoria cerebellare e quantificarla (Box 1). In particolare, la sottoscala dell'ICARS relativa all'arto superiore, che contribuisce per il 36% al punteggio finale, ci ha consentito di valutare: (i) il grado di decomposizione del movimento, la dismetria, ed il tremore intenzionale (prova indice-naso e spirale di Archimede); (ii) il tremore d'azione e l'instabilità (prova indice-indice); (iii) la velocità del movimento (prova di pronazione-supinazione delle mani). Per l'oculomozione abbiamo valutato la presenza di nistagmo dello sguardo centrato e decentrato, di anomalie dell'inseguimento oculare e di dismetria della saccade. In Tabella 1 riportiamo i dati relativi a ciascun paziente inclusi i punteggi della scala ICARs.

Tutti i pazienti sono stati, inoltre, sottoposti a valutazione neuropsicologica e, per soli quattro pazienti, psicodiagnostica allo scopo di quantificare l'eventuale sintomatologia cognitivo-affettiva. Sono stati utilizzati i seguenti test: Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975) per la valutazione delle capacità cognitive in genere; batteria di Spinnler e Tognoni (1987) per la valutazione dell'attenzione, della memoria a breve e lungo termine verbale e spaziale, della fluenza verbale fonemica e categoriale, e della generazione di frasi e giudizi verbali astratti; test di discriminazione visiva di Benton; valutazione delle prassie bucco-facciali e ideomotoria; Matrici progressive di

Raven (1987); test di Oldfield (1971) per la lateralizzazione manuale; Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS (Box 2); Profile of Mood States, POMS (Box 3); Psychological Well-being, PWB (Box 4) per la valutazione delle funzioni emotive e del benessere psicologico. Nelle Tabelle 2 e 3 riportiamo i punteggi relativi ai test neuropsicologici e psicodiagnostici per ciascun soggetto.

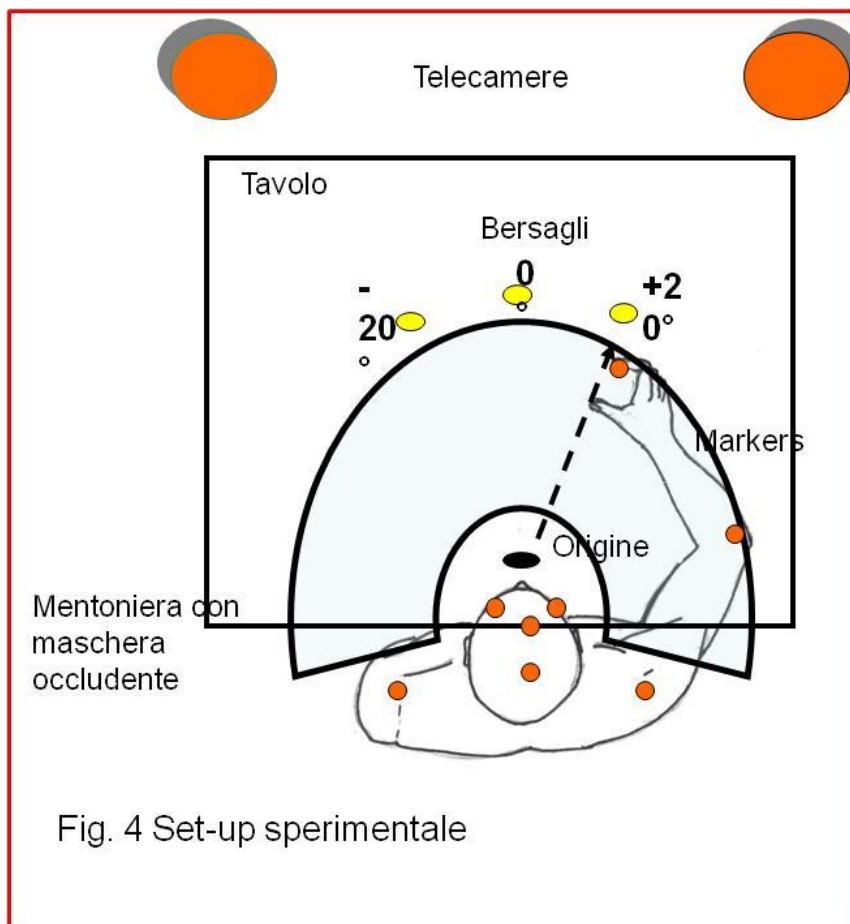
Nessuno dei pazienti assumeva, al momento dello studio, farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e tutti i pazienti presentavano una sindrome cerebellare subacuta o cronica (durata media della malattia= 4 ± 2 anni). Riguardo l'eziologia, due pazienti avevano una lesione focale cerebellare destra secondaria in un caso ad exeresi chirurgica di neoplasia (S1) nell'altro ad emorragia (S2). Tre pazienti presentavano una lesione cerebellare focale sinistra, secondaria in due casi ad ischemia (S3 e S4.) ed in uno a focolaio contusivo traumatico (S5). Tre pazienti, infine, avevano una lesione cerebellare bilaterale o di natura genetica (atassia spinocerebellare, SCA 2, in S6), o secondaria ad exeresi chirurgica di neoplasia (medulloblastoma in S7) o ad emorragia (rottura di aneurisma dell'arteria basilare in S8).

I soggetti volontari di controllo sono stati sottoposti ad esame neurologico, esame dell'acuità visiva e test di Oldfield (1971). Tutti i soggetti, pazienti e di controllo, erano destrimani e avevano un'acuità visiva normale o corretta.

5.2. *SETUP SPERIMENTALE*

Tutti i soggetti hanno eseguito il compito di puntamento manuale di un bersaglio in visione foveale ed in assenza di visione della mano e di informazioni sulla qualità dell'esecuzione.

I soggetti hanno eseguito il test seduti ad un tavolo su cui apparivano bersagli luminosi (LED) in direzione dei quali effettuavano movimenti di puntamento sul piano orizzontale fino alla completa estensione del braccio. I movimenti sono stati effettuati nel tempo stabilito dalla durata di accensione del LED (4 sec), con il dito indice mantenuto iperesteso da un tutore (splint) che limitava i movimenti di flessione e rotazione del dito e del polso nonché i movimenti di prono-supinazione dell'avambraccio. Questa condizione sperimentale semplifica il controllo motorio nei pazienti cerebellari in quanto: 1) riduce i gradi di libertà del movimento da 3 a 2, essendo eseguiti movimenti confinati nel piano orizzontale, 2) permette di scaricare il



peso dell'arto, minimizzando la forza gravitaria e quindi riducendo l'effetto del deficit di forza tipico del paziente cerebellare, 3) richiede un minor controllo dell'ampiezza del movimento poiché il comando impartito è di iperestendere l'arto. Sul tavolo era fissata una mentoniera a forma di ferro di cavallo il cui incavo accoglieva il collo del soggetto consentendo i movimenti rotatori della

testa sul piano orizzontale ma limitando quelli nel piano frontale (orecchio su/orecchio giù) e sagittale (naso su/naso giù). La mentoniera e il suo apparato avevano lo scopo, inoltre, di impedire al soggetto sia la visione dei propri arti che la visione laterale e verso l'alto, limitando così l'influenza delle informazioni contestuali nel processo di localizzazione del bersaglio (vedi Fig. 4). Per ridurre ulteriormente le informazioni contestuali per tutta la durata dello studio è stata mantenuta la condizione di oscurità. Sulla mentoniera era posizionato un goniometro con il centro passante per il centro di rotazione della testa del soggetto, allo scopo di consentire la lettura diretta dell'angolo di rotazione della testa. L'entità della rotazione è stata comunque registrata mediante un sistema opto-elettronico ed analizzata offline (vedi sotto). Ai soggetti era richiesto un movimento di puntamento partendo dall'origine, posta 5 cm al davanti dello sterno sulla linea mediana, dove al termine del movimento, il dito era riposizionato passivamente dall'operatore. Il puntamento avveniva in direzione di bersagli luminosi (LED, diametro 5 mm, luminanza 2 cd/mq) proiettati a -20° (sinistra), 0° (centro) e $+20^\circ$ (destra) rispetto alla linea mediana su un arco di cerchio di raggio 1 metro con il centro passante per il centro di rotazione della testa. La distanza angolare fra i bersagli era tale da 1) evitare variazioni eccessive della direzione della traiettoria da un bersaglio all'altro, 2)

consentire la visione binoculare indipendentemente dal grado di rotazione della testa, 3) limitare l'insorgenza di nistagmo nelle condizioni che richiedevano lo sguardo laterale.

Il movimento dell'arto e della testa sono stati registrati mediante un sistema optoelettronico (ELITE, BTS, Milano) che localizza nello spazio la posizione di markers posti sul soggetto alla frequenza di campionamento di 50 Hz. I markers sono stati posizionati mediante una cuffia in corrispondenza del centro di rotazione della testa, identificato come il punto in cui il marker non si muoveva quando il soggetto ruotava la testa orizzontalmente, in posizione medio frontale (analogo al sito del canale Fz nella configurazione standard 10-20 dell'EEG) e al di sopra di ciascun occhio per ricostruire i movimenti della testa. Per ricostruire la traiettoria del movimento ci si è avvalsi di un marker posto sul dito indice, mentre due markers posizionati sull'acromion di destra e di sinistra hanno consentito di escludere cambiamenti significativi della posizione del tronco. La posizione dell'occhio nell'orbita e i movimenti oculari (saccadi) sono stati monitorati mediante la registrazione dell'elettro-oculogramma (EOG) in DC in derivazione bipolare fra gli epicanti mediante elettroencefalografo digitale (EEG Neurotravel LIGHT, Ates Medical Device, Verona).

5.3. PARADIGMA SPERIMENTALE

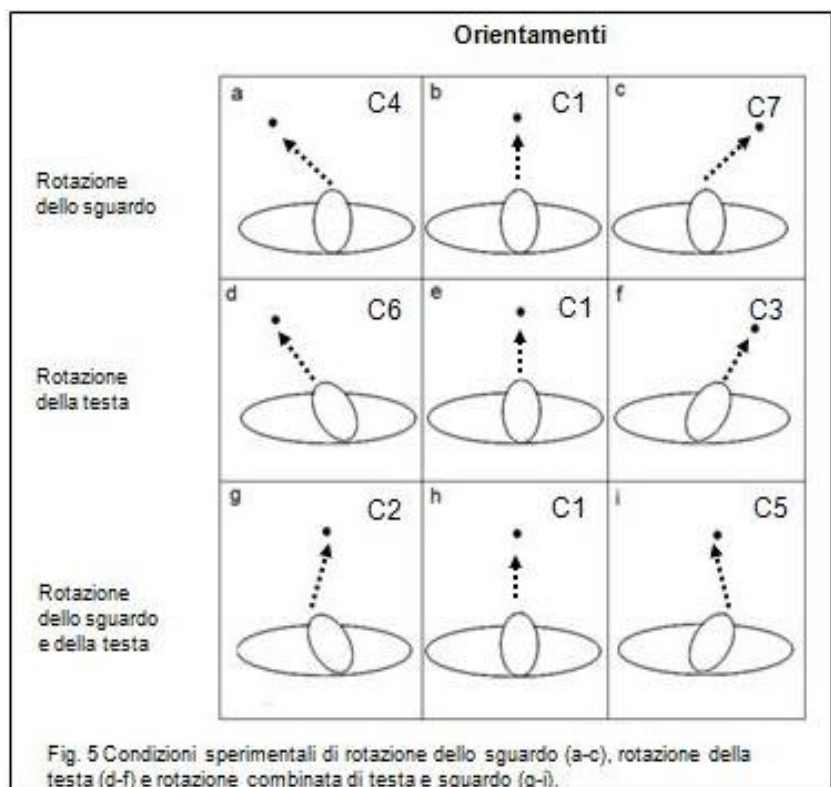
L'esperimento è stato ideato allo scopo di valutare la capacità dei soggetti cerebellari di utilizzare le informazioni propriocettive relative alla posizione della testa e degli occhi per indicare adeguatamente il target. Per tale motivo i soggetti hanno eseguito il movimento di puntamento in visione foveale in modo che, rimanendo costante la posizione del bersaglio sulla retina, venisse escluso l'effetto dell'eccentricità dello stimolo e quindi dell'acutezza visiva sull'errore nelle differenti condizioni. Il compito di puntamento è stato eseguito in condizioni differenti consistenti in un diverso orientamento degli occhi rispetto alla testa (rotazione dello sguardo) o della testa rispetto al tronco (rotazione della testa) o con una combinazione di entrambi (rotazione dello sguardo e della testa). In particolare, modificando la posizione degli occhi e della testa abbiamo ottenuto 7 diverse condizioni sperimentali associate al movimento di puntamento (Fig. 5)

1. assenza di rotazioni con testa e occhi allineati in posizione mediana (0°) e bersaglio a 0° (*condizione C1 allineata*),
2. rotazione della testa a -20° e degli occhi a $+20^\circ$ rivolto al bersaglio a 0° (*condizione C2*),
3. rotazione della testa a $+20^\circ$ e degli occhi a -20° rivolto al bersaglio a 0° (*condizione C5*),
4. rotazione isolata degli occhi con testa in posizione mediana (0°) e sguardo rivolto al bersaglio a $+20^\circ$ (*condizione C7*),
5. rotazione isolata degli occhi con testa in posizione mediana (0°) e sguardo rivolto al bersaglio a -20° (*condizione C4*),
6. rotazione isolata della testa a $+20^\circ$ con sguardo non ruotato e bersaglio a $+20^\circ$ (*condizione C3*),
7. rotazione isolata della testa a -20° con sguardo non ruotato e bersaglio a -20° (*condizione C6*).

Ciascuna condizione è stata presentata 10 volte in un ordine pseudorandomizzato per ciascuna mano per un totale di 140 movimenti. Ai soggetti era richiesto di effettuare il movimento il più velocemente e accuratamente possibile.

Per garantire che ciascun movimento avvenisse nelle stesse condizioni è stata rispettata la seguente

procedura: 1) l'operatore posizionava l'indice del soggetto all'origine e gli chiedeva di chiudere gli occhi, 2) ruotava la testa del soggetto nella posizione desiderata, utilizzando il goniometro posto sulla mentoniera, 3) il soggetto attendeva ad occhi chiusi il primo segnale acustico (click) sincronizzato con l'accensione di un bersaglio, a seguito del



quale apriva gli occhi e dirigeva su di esso lo sguardo, 4) trascorsi 3 sec per consentire eventuali saccadi correttive, durante i quali il soggetto continuava a fissare il bersaglio, un secondo click forniva il segnale di GO ed il soggetto eseguiva il movimento di puntamento avendo a disposizione un tempo massimo di 4 sec., dopodiché il bersaglio si spegneva e l'acquisizione dei segnali terminava; 5) una volta eseguito il movimento al soggetto era richiesto di mantenere l'arto esteso fino allo spegnimento del LED.

Un impulso sincronizzante (TTL, 5 V) ha consentito di sincronizzare l'acquisizione di ELITE, la registrazione EOG, l'accensione dei LED e l'erogazione dei clicks. Sono stati scartati tutti i movimenti in cui la posizione della testa (valutata off-line mediante ELITE) o quella degli occhi (valutata off-line mediante l'EOG) non erano conformi a quanto richiesto.

Ciascuna sessione sperimentale durava circa 45 minuti per ciascuna mano. Le due mani sono state valutate in due sessioni differenti a distanza di almeno una settimana una dall'altra e secondo una sequenza pseudorandomizzata.

5.4. ANALISI DEI DATI

La posizione dei markers veniva elaborata dal software di analisi del movimento del sistema ELITE in modo da fornire la posizione di ciascun marker in un sistema di coordinate cartesiane centrato sull'origine del movimento. Il software calcolava inoltre con opportuno algoritmo la derivata prima (velocità) e la derivata seconda (accelerazione) delle componenti x (dislocazione medio-laterale) e y (dislocazione antero-posteriore) della posizione dei markers. Infine, il software calcolava tre angoli:

1. l'angolo di rotazione della testa sul piano orizzontale, definito come l'angolo compreso fra la proiezione del segmento congiungente il vertice e il sito medio-frontale sul piano orizzontale (xy) e l'asse x;
2. l'angolo della spalla, definito come l'angolo compreso fra il segmento congiungente gli acromion e quello congiungente acromion e gomito;
3. l'angolo del gomito, definito come l'angolo compreso fra il segmento congiungente acromion e gomito e quello congiungente gomito e indice.

I dati forniti dal software di ELITE sono stati esportati e analizzati off-line utilizzando Matlab (The Mathworks, Natick, MA). Per ciascun movimento sono stati valutati:

1. il profilo della velocità tangenziale (tgVel);
2. il valore massimo di tgVel (tgVel-P);
3. l'inizio e la fine del movimento, definiti come l'istante in cui la velocità tangenziale risultava, rispettivamente, maggiore o minore del 3% del suo valore massimo;

Sulla base dell'inizio e della fine del movimento sono stati calcolati i seguenti parametri temporali:

4. il tempo di reazione (RT), definito come il tempo che intercorreva fra il segnale di GO (Il click) e l'inizio del movimento;
5. la durata del movimento (MT), definito come il tempo che intercorreva fra l'inizio e la fine del movimento;
6. l'indice di asimmetria (Asym-I), definito come il rapporto fra il tempo intercorrente fra l'inizio del movimento e il picco di velocità tangenziale (accelerazione) e quello intercorrente fra il picco di velocità e la fine del movimento (decelerazione). Un indice superiore o inferiore ad 1 è pertanto indicativo di una asimmetria del profilo di velocità, nel senso, rispettivamente, di un aumento relativo del tempo di accelerazione o di decelerazione.

Sempre sulla base dell'inizio e della fine del movimento sono stati calcolati i seguenti parametri spaziali:

7. la traiettoria del movimento, definita come il percorso tracciato dal dito indice dalla sua posizione iniziale a quella finale;
8. l'indice di linearità (Linear-I), definito come il rapporto fra la lunghezza della traiettoria effettuata e la lunghezza della traiettoria ideale. Un indice superiore ad 1 è pertanto indicativo di una maggiore curvatura della traiettoria reale rispetto a quella ideale.

Infine, per valutare l'organizzazione del controllo motorio nei pazienti cerebellari rispetto ai soggetti di controllo abbiamo calcolato per ciascun tempo di acquisizione i seguenti tre indici di inaccuratezza:

9. l'errore assoluto (ErrAss), definito come il valore assoluto dell'angolo compreso fra il segmento che congiunge la posizione iniziale con quella raggiunta dal dito indice in quell'istante e quella del segmento che congiunge l'origine del movimento con il bersaglio;
10. l'errore direzionale (ErrDir), che rappresenta l'errore angolare propriamente

detto, e come tale è provvisto di segno: per convenzione, positivo se la direzione del movimento è a destra rispetto a quella del bersaglio, negativo se a sinistra;

11. l'errore variabile (ErrVar), definito come la varianza rispetto alla media degli errori direzionali calcolati per ciascuna condizione sperimentale

Pertanto, il primo errore rappresenta l'inaccuratezza propriamente detta, il secondo il bias direzionale mentre il terzo quantifica il grado di variabilità dei movimenti all'interno di ciascuna condizione sperimentale.

L'analisi oggetto della presente tesi ha preso in esame gli errori finali calcolati a fine movimento: in tale condizione, essendo la velocità del movimento vicina a zero, è verosimile che siano minimizzati gli errori legati a controllo della dinamica del movimento e siano invece privilegiati quelli legati agli aspetti cinematici.

5.5. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando SigmaStat attraverso un'analisi della varianza a misure ripetute (Repeated Measures ANOVA) allo scopo di evidenziare differenze nelle variabili precedentemente elencate (tgVel-P, Reac-T, Mov-T, Asym-I, Linear-I, ErrAss, ErrDir, ErrVar) tra le condizioni sperimentali di rotazione della testa e/o degli occhi, sia nel gruppo di controllo che nei pazienti cerebellari. La performance del movimento in ciascun paziente cerebellare è stata successivamente confrontata con quella del gruppo di controllo (t-test con $p < 0,05$).

L'ipotesi su cui si basa l'analisi è che le condizioni in cui la testa (C3, C6) o gli occhi (C4, C7) o entrambi (C2, C5) sono ruotati rispetto alla condizione in cui entrambi sono allineati col bersaglio (C1) richiedano al sistema nervoso centrale, e in particolare al cervelletto, uno sforzo computazionale maggiore ai fini della trasformazione di coordinate (da un sistema centrato sull'occhio a uno centrato sull'arto) necessaria per l'accuratezza del movimento. E' pertanto ipotizzabile che in queste condizioni di rotazione il deficit cerebellare induca una ulteriore degradazione della performance motoria del soggetto, cioè l'errore compiuto aumenti rispetto a quello che i pazienti cerebellari già presentano in C1 se confrontati con i soggetti di controllo.

Infine, qualora sia presente un deficit di integrazione sensoriale, il nostro set up sperimentale consente di esplorare il deficit specifico presente: le condizioni di rotazione dello sguardo consentono di esplorare il ruolo di una data lesione cerebellare

nella elaborazione ed integrazione delle informazioni propriocettive relative alla posizione dell'occhio, mentre le condizioni di rotazione della testa consentono di esplorare il ruolo della lesione nella elaborazione ed integrazione delle informazioni propriocettive relative alla posizione della testa rispetto al tronco.

6. RISULTATI

Presentiamo in ordine le caratteristiche cinematiche dei movimenti eseguiti dal gruppo di controllo e quindi quelle dei movimenti eseguiti dai pazienti cerebellari. Per tutti i partecipanti allo studio, pazienti e controlli, sono state valutate ambedue le mani. I pazienti sono stati raggruppati sulla base del lato della lesione: pazienti con lesione cerebellare focale destra (n=2), pazienti con lesione cerebellare focale sinistra (n=3) e pazienti con lesione cerebellare bilaterale (n=3). Ciascun paziente è stato descritto isolatamente, a causa del riscontro di pattern peculiari di alterazione del movimento anche all'interno di uno stesso sottogruppo, verosimilmente da imputarsi alla diversa sede ed estensione della lesione. I movimenti di ciascun paziente sono stati, infine, confrontati con quelli degli altri pazienti dello stesso sottogruppo e con quelli del gruppo di controllo, allo scopo di mettere in evidenza le differenze relative alle caratteristiche cinematiche del movimento.

6.1. CARATTERISTICHE CINEMATICHE DEL MOVIMENTO DI PUNTAMENTO NEI SOGGETTI DI CONTROLLO

È stata effettuata un'analisi della varianza a misure ripetute (Two-way Repeated Measures ANOVA) con due fattori: MANO (dominante, dx vs non dominante, sx) e CONDIZIONE (C1 vs C2, C3, C4, C5, C6, C7) per tutte le variabili considerate, seguita da un post-hoc test (Bonferroni t-test) con livello di significatività $\alpha=0.05$. Ciò allo scopo di mettere in evidenza eventuali differenze in una o più delle variabili cinematiche di nostro interesse tra le due mani e tra le condizioni di *rotazione* (C2, C5, C3, C7, C4, C6) rispetto alla condizione di *allineamento* (C1). Per la descrizione delle condizioni vedi Fig. 5 e paragrafo 5.3.; per la descrizione delle variabili vedi paragrafo 5.4.

L'ANOVA ha evidenziato un effetto della MANO su RT (dx>sx; $F(1,60)=6,711$; $p=0,027$), della CONDIZIONE su ErrAss (C4 e C6>C1; $F(6,60) = 5,458$; $p<0,001$), ed un'interazione MANOxCONDIZIONE su tgVel-P (mano dx: C7,C3>C1, C4,C6<C1; mano sx:C7,C3<C1, C4,C6>C1; $F(6,60) = 66,102$; $p<0,001$), MT (mano dx: C3,C7<C1; $F(6,60) = 7,029$; $p<0,001$), Asym-I (mano sx: C4,C6<C1; $F(6,60) =$

7,271; $p < 0,001$), Linear-I (mano dx: C7,C3>C1; mano sx: C4,C6>C1; $F(6,60) = 8,208$; $p < 0,001$), ErrDir (mano dx: C3,C7>C1; $F(6,60) = 14,928$; $p < 0,001$). Per ErrVar non è stato riscontrato nessun effetto significativo (Tabella 4).

L'analisi precedente ha mostrato che, nei soggetti normali, non c'è alcun effetto della condizione o della mano sulle variabili quando il target è centrale (le condizioni C2 e C5 non differiscono mai da C1 per nessuna variabile). Quando il target è lateralizzato a destra o a sinistra della linea mediana si osserva che la mano dx devia significativamente verso destra (incremento dell'ErrDir positivo) per il bersaglio posto a +20°, per il quale si osserva anche un picco di tgVel più alto, un MT minore ed un indice di linearità maggiore. Analogamente, i movimenti eseguiti con la mano sx verso il target ipsilaterale (-20°) mostrano un picco di velocità più alto ed un indice di linearità maggiore, nonché la tendenza all'overshoot (incremento, sebbene non significativo, dell' ErrDir negativo). Si può quindi concludere che il movimento verso il target ipsilaterale alla mano che lo esegue è caratterizzato da velocità maggiore, curvatura maggiore ed overshoot.

E' inoltre da segnalare che i movimenti compiuti dalla mano sx hanno tempi di reazione significativamente minori rispetto a quelli della mano destra e che, indipendentemente dalla mano, i movimenti diretti a -20° presentano una minore accuratezza (aumento dell'ErrAss).

L'effetto della condizione sull'errore si manifesta, dunque, solo in relazione alla posizione del target e non in seguito alla rotazione della testa e/o del collo. L'unica variabile che non mostra alcuna variazione con il variare delle condizioni è la variabilità dell'errore (ErrVar).

Tenuto conto dell'effetto della posizione del target riscontrato nel nostro gruppo di controllo e, allo scopo di valutare esclusivamente l'effetto delle rotazioni (testa e/o occhi), abbiamo ripetuto l'analisi statistica (ANOVA a misure ripetute) solo sui movimenti eseguiti nelle condizioni C1-C2-C5 (target centrale), escludendo i movimenti diretti verso i target laterali. L'analisi statistica ha mostrato solo un effetto della MANO sul RT (dx>sx $F(1,20)=9,347$; $p=0,012$) e nessun effetto della CONDIZIONE sugli altri parametri cinematici. Nel caso di un target allineato con la linea mediana, dunque, un soggetto normale non mostra alcuna variazione dell'errore finale e/o delle altre caratteristiche del movimento se esegue il movimento con testa e/o occhi ruotati rispetto alla condizione di allineamento.

In Fig. 6 riportiamo le traiettorie ed i profili di velocità di un soggetto di controllo nella condizione di *allineamento* (C1) e di *rotazione testa/occhi* (C2,C5).

6.2. CARATTERISTICHE CINEMATICHE DEL MOVIMENTO DI PUNTAMENTO NEI SOGGETTI CON LESIONE CEREBELLARE

Anche per i pazienti cerebellari abbiamo eseguito un'analisi della varianza a due fattori (MANO e CONDIZIONE) tenendo conto dei soli movimenti eseguiti verso il target centrale. In particolare, abbiamo confrontato le condizioni C1-C2-C5 per cercare l'effetto della rotazione combinata di testa ed occhi sull'errore e/o le altre variabili cinematiche prese in considerazione. Solo quando tale effetto era presente, cioè quando era rilevabile una differenza nei parametri cinematici tra la condizione di allineamento e le condizioni di rotazione, abbiamo analizzato le condizioni rimanenti (target +20°: C3,C7 e target -20°:C4,C6) in cui era presente la rotazione isolata di testa o occhi. Ciò allo scopo di identificare se fosse la rotazione della testa oppure quella degli occhi a giocare il ruolo maggiore nel modificare la qualità della performance del soggetto.

In particolare, se un parametro di errore fosse risultato maggiore in C7 rispetto a C3 ($C7 > C3$), avremmo potuto associare l'inaccuratezza del movimento alla rotazione degli occhi verso destra, se $C3 > C7$ alla rotazione della testa verso destra, se $C4 > C6$ alla rotazione degli occhi verso sinistra e se, infine, $C6 > C4$ alla rotazione della testa verso sinistra.

6.2.1. LESIONE CEREBELLARE FOCALE DX

Appartengono a questo gruppo due pazienti: S1, un uomo di 68 anni, e S2, una donna di 71 anni. Nell'anamnesi di S1 risultava all'età di 24 anni un intervento chirurgico di exeresi di neoplasia localizzata nell'emisfero cerebellare dx con successivi esiti gliotico-malacici. Quattro anni prima dello studio risultava un secondo intervento chirurgico in fossa cranica posteriore per escissione di un meningioma del passaggio cranio-cervicale con successiva formazione di raccolta fluida liquorale retrocerebellare e suboccipitale (vedi Figura 7, S1). All'esame neurofunzionale risultava atassia della marcia (base allargata e lateropulsione dx) e dismetria e frenage a carico dell'arto superiore dx. La valutazione neuropsicologica mostrava lieve deficit (<1 D.S.) dei

giudizi verbali astratti e della fluenza verbale categoriale e deficit nelle prassie ideomotorie.

In Fig. 8 riportamo le traiettorie ed i profili di velocità medi dei movimenti eseguiti verso il target centrale. In questa figura come in quelle successive (Fig. 9-13 e 15-17 CTR) i dati sono presentati come illustrato nella didascalia della fig. 8. L'analisi della varianza ha mostrato un effetto della MANO su tgVel-P (ipsi>contro; $F(1,44)=68,974$; $p<0,001$) e MT (ipsi<contro; $F(1,44)=38,135$; $p<0,001$) ed un effetto della CONDIZIONE su ErrDir ($C1=C2>C5$; $F(2,44)=4,665$, $p=0,015$) e su ErrAss ($C1=C2>C5$; $F(2,44)=8,934$, $p<0,001$). Il confronto dell'errore tra le condizioni C3-C7 e C4-C6 non ha mostrato significative differenze.

L'osservazione delle traiettorie e dei profili di velocità documenta la inaccuratezza e la discontinuità, con overshoot e aggiustamenti, dei movimenti eseguiti con la mano ipsilaterale alla lesione. Ai fini dello studio il dato più interessante è che in una condizione, C5, gli errori direzionale e assoluto si modificano rispetto alle altre due condizioni, C1 e C2. In particolare, in condizioni di allineamento (C1), il paziente commette un errore positivo rispetto alla traiettoria ideale, che si accentua quando ruota la testa a sinistra (C2). Quando invece ruota la testa a destra (C5) la direzione del movimento, indipendentemente dall'arto coinvolto, ruota in direzione opposta alla rotazione della testa (si avvicina quindi al target) determinando una riduzione dell'errore. Alla rotazione del capo si associa la deviazione verso sinistra dello sguardo (rotazione combinata), ma, poichè le condizioni di rotazione isolata non differiscono significativamente tra di loro, non è possibile dire quale delle due trasformazioni sia maggiormente interessata.

Il secondo paziente con lesione cerebellare focale dx, S2, presentava all'anamnesi, 3 anni prima dello studio, un'emorragia cerebellare spontanea in sede emisferica e vermiana dx trattata chirurgicamente con successivi esiti malacici (vedi Figura 7, S2). All'esame neurologico presentava una grave compromissione funzionale dell'arto superiore dx (dismetria, frenage e oscillazioni alle prove indice-naso) ed alterazioni della postura e del cammino (cammino autonomo non possibile: la paziente utilizzava un deambulatore). All'esame neuropsicologico mostrava deficit della memoria a breve termine, sia verbale che spaziale, della fluenza verbale, fonemica e categoriale, e del ragionamento astratto.

In Fig. 9 presentiamo le traiettorie ed i profili di velocità dei movimenti eseguiti da S2. L'analisi della varianza ha mostrato un effetto della MANO su tgVel-P (ipsi<contro; $F(1,44)=51,347$; $p<0,001$), RT (ipsi>contro; $F(1,44)=12,092$; $p=0,001$), MT (ipsi>contro; $F(1,44)=77,504$; $p<0,001$), Linear-I (ipsi>contro; $F(1,44)=19,907$; $p<0,001$) e ErrDir (ipsi<contro; $F(1,44)=4,226$; $p=0,046$) e di CONDIZIONE su ErrDir ($C2>C5=C1$; $F(2,44)=3,961$; $p=0,026$) e ErrAss ($C2>C5=C1$; $F(2,44)=4,662$; $p=0,015$). Dall'analisi ulteriore delle condizioni con target laterale risultava che l'errore assoluto era maggiore in C7 rispetto a C3 ($t(31)<0,05$; media= $4,50^\circ$ e $1,49^\circ$, rispettivamente), mentre non era statisticamente diverso fra C4 e C6.

Innanzitutto, i parametri cinematici dei movimenti della mano ipsilaterale alla lesione sono indicativi di una grave compromissione rispetto a quelli dell'altra (picco di velocità più basso, tempi di reazione e durata del movimento maggiori, maggiore curvatura del movimento). Il riscontro di un errore direzionale minore nella mano ipsilaterale rispetto a quella controlaterale può essere spiegato dalla maggiore variabilità dell'errore con questa mano che la porta a fare movimenti sia a destra che a sinistra della linea mediana che si annullano perché di segno opposto.

Anche in questa paziente come nel precedente il dato più interessante è la presenza di una differenza di errore tra le condizioni esaminate. Gli errori assoluto e direzionale aumentano nella rotazione combinata C2 (testa a sx e occhio a dx) rispetto a C1, e l'errore in C7 (rotazione isolata dell'occhio a dx) è maggiore di quello compiuto in C3 (rotazione isolata della testa a dx). Al contrario, l'errore con testa ruotata a sx (C6) non è significativamente maggiore di quello con testa non ruotata per lo stesso target (C4), un dato che ci consente di attribuire l'errore maggiore alla condizione di rotazione dell'occhio a dx.

Rispetto ai soggetti di controllo S1 presenta delle traiettorie più curve, mentre S2 presenta il picco medio di tgVel più basso, la durata media e il tempo medio di reazione dei movimenti eseguiti con la mano ipsilaterale alla lesione più alti, nonché un profilo di velocità più asimmetrico, tutti dati che confermano la compromissione della performance dovuta alla lesione cerebellare (vedi Tabella V). S1 esegue movimenti meno accurati con ambedue le mani (da considerare a tal proposito un piccolo impegno cerebellare sx da parte dello pseudo-meningocele, non rilevabile clinicamente, vedi fig. 7, S1) mentre S2 mostra una significativa differenza nell'errore direzionale solo con la mano controlaterale alla lesione (verosimilmente da imputarsi alla maggiore variabilità

dei movimenti eseguiti con l'arto ipsilaterale rispetto al controlaterale che finiscono per ridurre l'errore direzionale medio). Ambedue i soggetti presentano un incremento dell'ErrDir e dell'ErrAss in C2 (anche se significativo solo in S2, vedi fig. 10).

6.2.2. LESIONE CEREBELLARE FOCALE SX

Appartengono a questo gruppo tre pazienti: S3, un uomo di 69 anni, S4, una donna di 66 e S5, un giovane di 24 anni.

Nell'anamnesi S3 presentava un ictus cerebellare occorso 3 anni prima dello studio e residuo in una piccola lesione ischemica nell'emisfero cerebellare sx (vedi Figura 7, S3). All'esame neurofunzionale il paziente presentava instabilità posturale, deambulazione con pattern atassico e tendenza alla lateropulsione a sinistra, solo lieve dismetria a carico dell'arto superiore sinistro. La valutazione neuropsicologica non ha mostrato alcun deficit specifico.

In Fig. 11 presentiamo le traiettorie ed i profili di velocità dei movimenti eseguiti da S3. L'analisi della varianza ha mostrato un effetto della MANO su tgVel-P (ipsi>contro; $F(1,50)= 20,665$; $p<0,001$), MT (ipsi<contro; $F(1,50) = 32,612$; $p<0,001$), ErrDir (ipsi>contro; $F(1,50)= 10,470$, $p=0,002$) e della CONDIZIONE su ErrDir ($C2>C5=C1$; $F(2,50)= 36,965$, $p<0,001$) ed ErrAss ($C2>C1=C5$; $F(2,50)= 11,816$, $p<0,001$). L'esame delle traiettorie e dei profili di velocità mostrano una performance della mano ipsilaterale alla lesione relativamente conservata: i movimenti della mano sx sono tuttavia meno accurati di quelli della dx, analogamente a quanto si osserva per i controlli.

Il dato più interessante è che l'errore in C2 è maggiore che in C1 e C5, e gli errori in C7 e C4, cioè nelle condizioni in cui ruota isolatamente l'occhio, sono maggiori che in C3 ($t(31)=<0,001$; $m=-3,96$ e $-1,90$, in C7 e C3, rispettivamente) e in C6 ($t(39)=<0,01$; $m= 1,67$ e $0,10$, in C4 e C6, rispettivamente), rispettivamente. Il fattore che determina un incremento dell'errore sembrerebbe, dunque, essere la rotazione dell'occhio.

Nell'anamnesi S4 presentava un ictus cerebellare 2 anni prima dello studio associato ad una lesione ischemica a livello dell'emisfero cerebellare sx estesa

all'emiverme superiore sx ed ai peduncoli cerebellari superiore e medio sx (vedi Figura 7, S4). All'esame neurofunzionale presentava deambulazione con pattern atassico e lieve dismetria a carico dell'arto superiore sx. La valutazione neuropsicologica ha mostrato numerosi deficit a carico della memoria a lungo termine verbale, della generazione di frasi e dei giudizi verbali astratti. Si è, inoltre, evidenziato un deficit delle prassie buccofacciali ed ideomotorie.

In Fig. 12 presentiamo le traiettorie ed i profili di velocità dei movimenti eseguiti da S3. L'analisi statistica ha mostrato un effetto della MANO su tgVel-P (ipsi>contro; $F(1,36)= 17,429$; $p<0,001$), MT (ipsi<contro; $F(1,36) = 5,379$; $p=0,026$), e Linear-I (ipsi>contro; $F(1,36) = 30,932$; $p<0,001$) ed un effetto della CONDIZIONE su ErrDir ($C1=C5>C2$; $F(2,36)=8,098$, $p=0,001$). Come nel caso del paziente precedente, i movimenti eseguiti con la mano ipsilaterale alla lesione hanno una maggiore curvatura rispetto a quelli della mano controlaterale. L'errore compiuto è maggiore in C3 rispetto a C7 ($t(18)=0,05$; $m=-8,54$ e $-5,03$ in C3 e C7, rispettivamente) e in C6 rispetto a C4 ($t(31)<0,05$; $m=-0,18$ e $1,73$ in C4 e C6, rispettivamente), per cui in questa paziente l'inaccuratezza del pointing sembra aumentare in relazione alla rotazione della testa (C3 e C6, nonché C5).

Infine, S5 presentava nell'anamnesi un trauma cranio-encefalico occorso circa 4 anni prima della nostra osservazione che aveva provocato una lesione dei peduncoli cerebellari superiore e medio di sinistra (vedi Figura 7, S5). Sul piano neurologico presentava una compromissione maggiore della mano sinistra per quanto riguarda i sintomi atassici (vedi scala ICARs).

L'analisi statistica ha evidenziato un effetto della MANO su tgVel-P (ipsi<contro; $F(1,45)= 190,137$; $p<0,001$), RT (ipsi>contro; $F(1,45) = 13,121$; $p<0,001$), MT (ipsi>contro; $F(1,45) = 69,656$; $p<0,001$), Asym-I (ipsi<contro; $F(1,45) = 22,570$; $p<0,001$), ErrDir (ipsi>contro; $F(1,45)=168,718$, $p<0,001$) e ErrAss (ipsi>contro; $F(1,45)=164,704$, $p<0,001$); un effetto della CONDIZIONE su tgVel-P ($C2>C1=C5$; $F(2,45)=4,206$; $p=0,021$), e MT ($C2>C1=C5$; $F(2,45)=4,206$; $p=0,021$), ErrDir ($C5>C2<C1$; $F(2,45)=8,098$, $p<0,001$) ed ErrAss ($C5>C2=C1$; $F(2,45)=9,386$, $p<0,001$). Non si sono evidenziate significative differenze tra le coppie C3-C7 e C4-C6.

Questi dati indicano una compromissione dei movimenti eseguiti con la mano ipsilaterale alla lesione cerebellare rispetto a quelli della mano controlaterale (picco di velocità inferiore, tempo di reazione maggiore, aumento relativo della fase di

accelerazione ed errori direzionale ed assoluto maggiori). Per quanto riguarda l'effetto della condizione sull'errore, questo è maggiore per C5 rispetto a C1 e C2, cioè in caso di rotazione della testa a dx o degli occhi a sx (Fig. 13). Tuttavia, dato che le condizioni di rotazione isolata non differiscono significativamente tra di loro, non è possibile dire quale delle due rotazioni (testa o sguardo) sia maggiormente implicata.

I soggetti con lesione cerebellare sinistra del nostro campione mostrano dei pattern di compromissione del pointing differente tra di loro (Fig. 14). Innanzi tutto solo in uno dei tre soggetti (S5) l'accuratezza del movimento è inferiore a quella del gruppo di controllo, in accordo con i dati clinici e delle neuroimmagini che documentano la relativa conservazione della performance in S3 e S4 (vedi Tabella V). Inoltre, S3 mostra un incremento nell'inaccuratezza nella condizione C2 apparentemente associato ad un deficit di elaborazione delle informazioni relative alla direzione dello sguardo, mentre S4 ed S5 hanno un significativo aumento dei valori medi di errore in C5, apparentemente associati, almeno in S4, ad un deficit di elaborazione della direzione della testa rispetto al tronco

6.2.3. LESIONE CEREBELLARE BILATERALE

Appartengono a questo gruppo tre pazienti: S6, una donna di 69 anni, S7, un uomo di 45 e S8, un uomo di 53 anni.

Nell'anamnesi S6 presentava una diagnosi di Atassia Spino-Cerebellare (SCA 2) effettuata nel 2003, ed associata ad un quadro di atrofia cerebellare emisferica bilaterale e vermiana alla RMN (vedi Figura 7, S6). All'esame neurofunzionale risultava atassia della marcia, dismetria e adiadococinesia di entrambi gli arti superiori e parola scandita (ICAR totale 33/100). La valutazione neuropsicologica ha mostrato una significativa caduta (<2 D.S.) nella memoria a lungo termine verbale, nei giudizi verbali astratti e nelle PM di Raven.

L'analisi statistica mostra un effetto della MANO su tgVel-P (dx>sx; $F(1,46)=9,825$; $p=0,003$), MT (dx<sx; $F(1,46)=4,395$; $p=0,042$), Asym-I (dx<sx; $F(1,46)=13,540$; $p<0,001$), ErrDir (dx>sx; $F(1,46)=167,008$, $p<0,001$) e ErrAss (dx>sx; $F(1,46)=186,508$, $p<0,001$); e un effetto della CONDIZIONE su ErrAss (C5>C2; $F(2,46)=4,177$, $p=0,022$). Non si osservano significative differenze tra C3-C7 e C4-C6. Nell'insieme questi dati depongono per una maggiore compromissione dell'arto

superiore dx (clinicamente non rilevabile), testimoniata dalla maggiore curvatura e dall'errore finale maggiore dei movimenti della mano dx rispetto a quelli della sx. Come nei casi precedenti, anche in questo caso una condizione, C5 (caratterizzata dalla rotazione dell'occhio verso sx e della testa verso dx) appare particolarmente svantaggiata (Fig.15).

Nell'anamnesi S7 presentava un intervento di exeresi chirurgica per neoplasia del pavimento del IV ventricolo con estensione al cervelletto e successiva radioterapia occorsa circa 5 anni prima del presente studio. Ad una recente RMN residuavano lesioni della porzione mesiale di entrambi gli emisferi cerebellari e del verme (vedi Figura 7, S7). Sul piano neurologico il paziente presentava atassia della marcia tale da non permettere il cammino autonomo (possibile solo con deambulatore), dismetria e ampie oscillazioni agli arti superiori con prevalenza a sinistra (ICAR totale 46/100) e disartria. Dalla valutazione neuropsicologica sono emersi deficit attentivi, della memoria verbale a breve termine, della fluency verbale categoriale e della generazione di frasi.

L'analisi statistica delle variabili cinematiche evidenzia un effetto della MANO su tgVel-P(dx>sx; $F(1,49)= 147,963$; $p<0,001$), MT (dx<sx; $F(1,49) = 109,203$; $p<0,001$), Linear-I (dx>sx; $F(1,49)= 7,087$; $p=0,01$) ErrDir (dx>sx; $F(1,49)= 10,656$, $p=0,002$) e ErrAss (dx>sx; $F(1,49)= 9,149$, $p=0,004$); un effetto della CONDIZIONE su Linear-I (C2>C5=C1; $F(2,49)= 3,684$; $p=0,032$), ErrDir (C2>C5<C1; $F(2,49)= 13,493$, $p<0,001$) e ErrAss (C2>C5=C1; $F(2,49)= 7,851$, $p=0,001$).; per Asym-I abbiamo trovato un'interazione MANO/CONDIZIONE (in C2 è più alto solo per la mano sx; $F(2,49)= ;p= 0,038$) (Fig. 16). Non si osservano significative differenze tra C3-C7 e C4-C6, pur essendo l'errore in C7 maggiore che in C3. Pertanto, è verosimile che la rotazione degli occhi a dx costituisca per questo paziente un elemento di ulteriore difficoltà per eseguire i movimenti di puntamento.

Nell'anamnesi di S8, infine, risultava la rottura di un aneurisma dell'arteria basilare circa 4 anni prima, trattato chirurgicamente, a cui era residuata una lesione secondaria della porzione posteriore del verme e dell'adiacente porzione degli emisferi cerebellari (vedi Figura 7, S8). All'esame neurofunzionale risultava atassia della marcia, dismetria e adiadococinesia agli arti superiori con prevalenza a destra, e disartria. Dalla valutazione neuropsicologica sono emersi deficit attentivi, della memoria verbale a breve termine, della fluency verbale categoriale e dei giudizi verbali astratti.

Si è evidenziato un effetto della MANO su tgVel-P ($dx < sx$; $F(1,37) = 36,195$; $p < 0,001$), MT ($dx > sx$; $F(1,37) = 16,660$; $p < 0,001$) e ErrDir ($dx > sx$; $F(1,37) = 1389,831$, $p < 0,001$), che conferma la maggior compromissione dell'arto superiore dx rispetto al sx come anche documentato clinicamente. Non è stato rilevato, al contrario, alcun effetto della condizione sulle variabili cinematiche esaminate. In Figura 17 mostriamo le traiettorie e le curve di velocità per i movimenti oggetto di analisi.

Nell'insieme, le caratteristiche dell'errore nei tre pazienti con lesione cerebellare bilaterale mostrano delle differenze tra di loro e rispetto al gruppo di controllo. In particolare, uno dei tre pazienti (S8), nonostante la compromissione della performance su base cerebellare, non mostra alcun effetto della condizione nell'esecuzione del compito. L'accuratezza del pointing di S6 ed S7, al contrario, sembra influenzata dalla condizione di rotazione combinata di testa ed occhi. In Figura 18 presentiamo l'errore medio (direzionale ed assoluto) dei tre soggetti e del gruppo di controllo. Rispetto al gruppo di controlli i pazienti con lesione cerebellare bilaterale mostrano significative differenze per quasi tutti i parametri cinematici esaminati (Tabella V).

In conclusione, abbiamo osservato che nel nostro gruppo di pazienti cerebellari, oltre alle alterazioni dei parametri cinematici classicamente descritte in letteratura (vedi Tabella V per un quadro riassuntivo), sono presenti deficit in ambito neuropsicologico (Tabella 2), con particolare riguardo alle capacità attentive (3/7 pazienti), astrattive (5/6) e linguistiche, in particolare memoria verbale a breve termine (3/7), fluenza verbale categoriale (4/6) e generazione di frasi (3/6). Nei 4 pazienti in cui è stato valutato il profilo psicologico (Tabella 3) sono stati osservati sintomi di tipi depressivo (HADS-D patologico in 2/4 pazienti) ed un alterato benessere psicologico sia totale (4/4) che relativo particolarmente alla autonomia (4/4), relazione con gli altri (2/4), autoaccettazione (2/4), scopo della vita (4/4) e crescita personale (4/4).

Per ciò che concerne l'accuratezza del pointing nelle diverse condizioni sperimentali, la cui valutazione costituisce lo scopo di questo lavoro, nella maggioranza dei pazienti (7/8 pazienti, raggiungendo significatività statistica in 6 su 8), l'errore si modifica con la rotazione di testa e occhi. Esaminando l'accuratezza nelle condizioni in cui il target è lateralizzato, è stato possibile ricondurre l'errore maggiore alle condizioni di rotazione degli occhi in 3 pazienti e a quelle di rotazione della testa in 1 paziente.

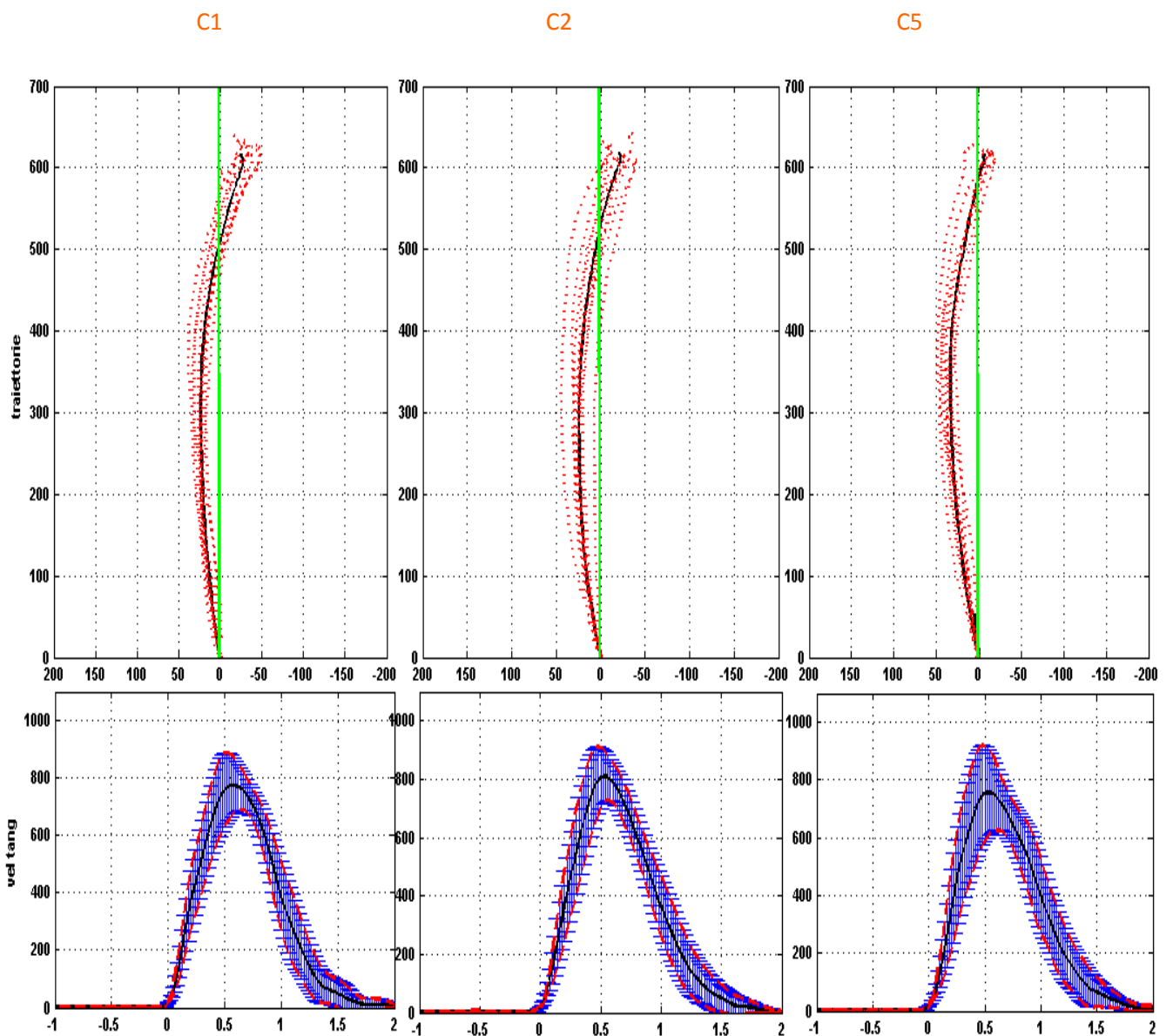


Fig. 6. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un soggetto di controllo che esegue il pointing con la mano dx in condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata di testa/occhi (C2,C5). In verde la traiettoria ideale. La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

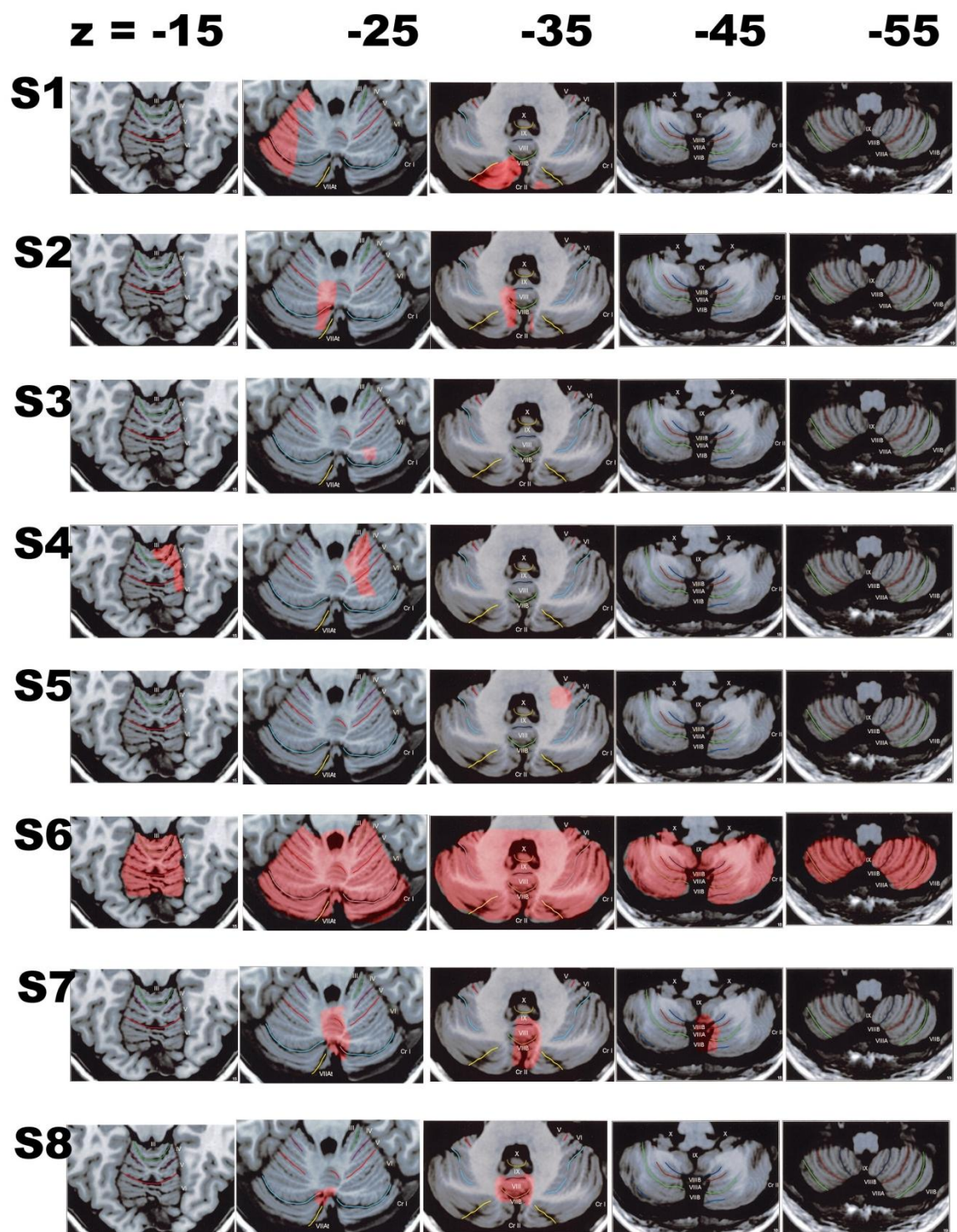


Fig. 7. In rosso riportiamo la sede della lesione cerebellare per ciascun paziente. Essendo S6 affetta da atrofia cerebellare emisferica bilaterale e vermiana abbiamo tratteggiato di rosso l'intera struttura (verme ed emisferi).

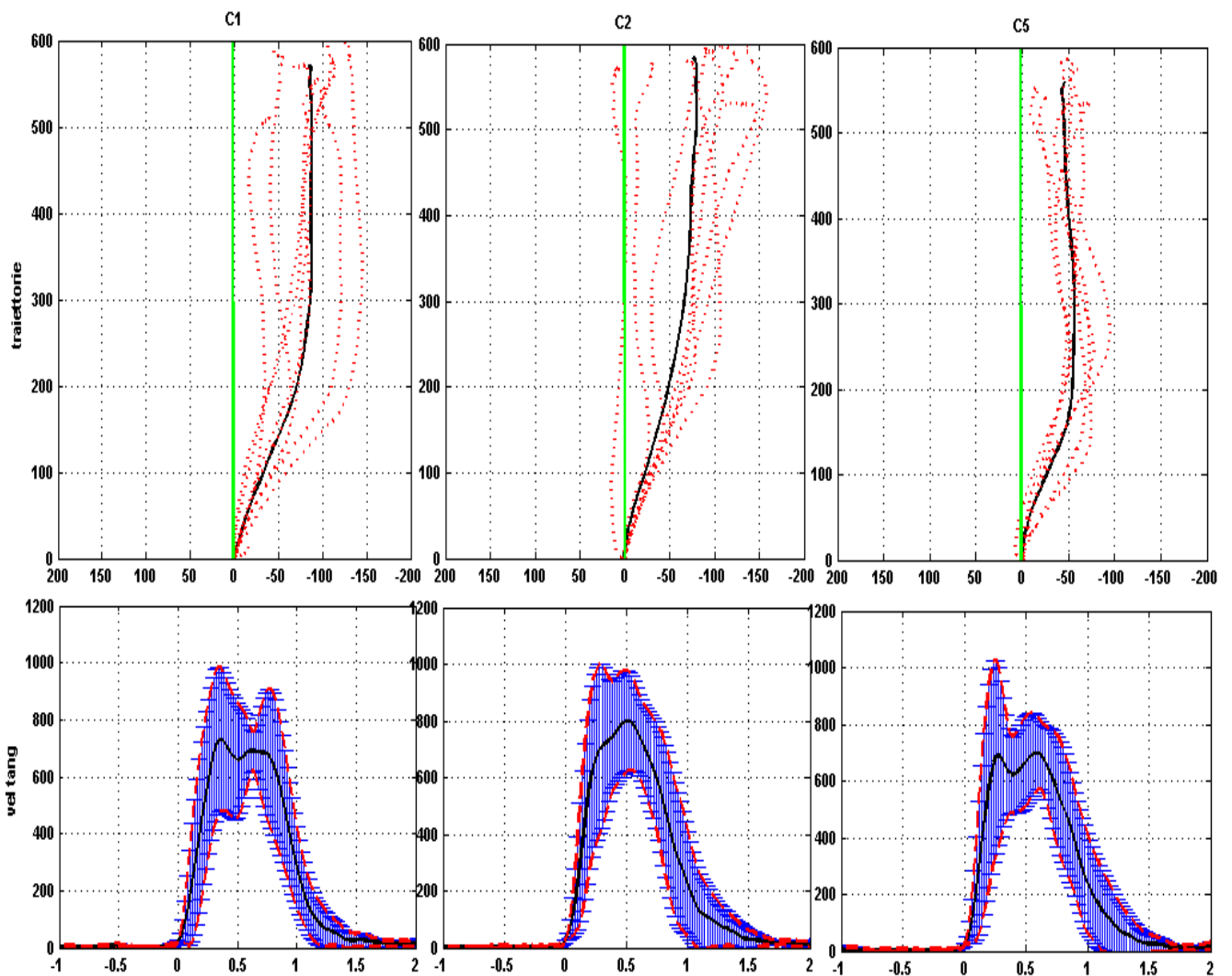


Fig. 8. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare destra (S1) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

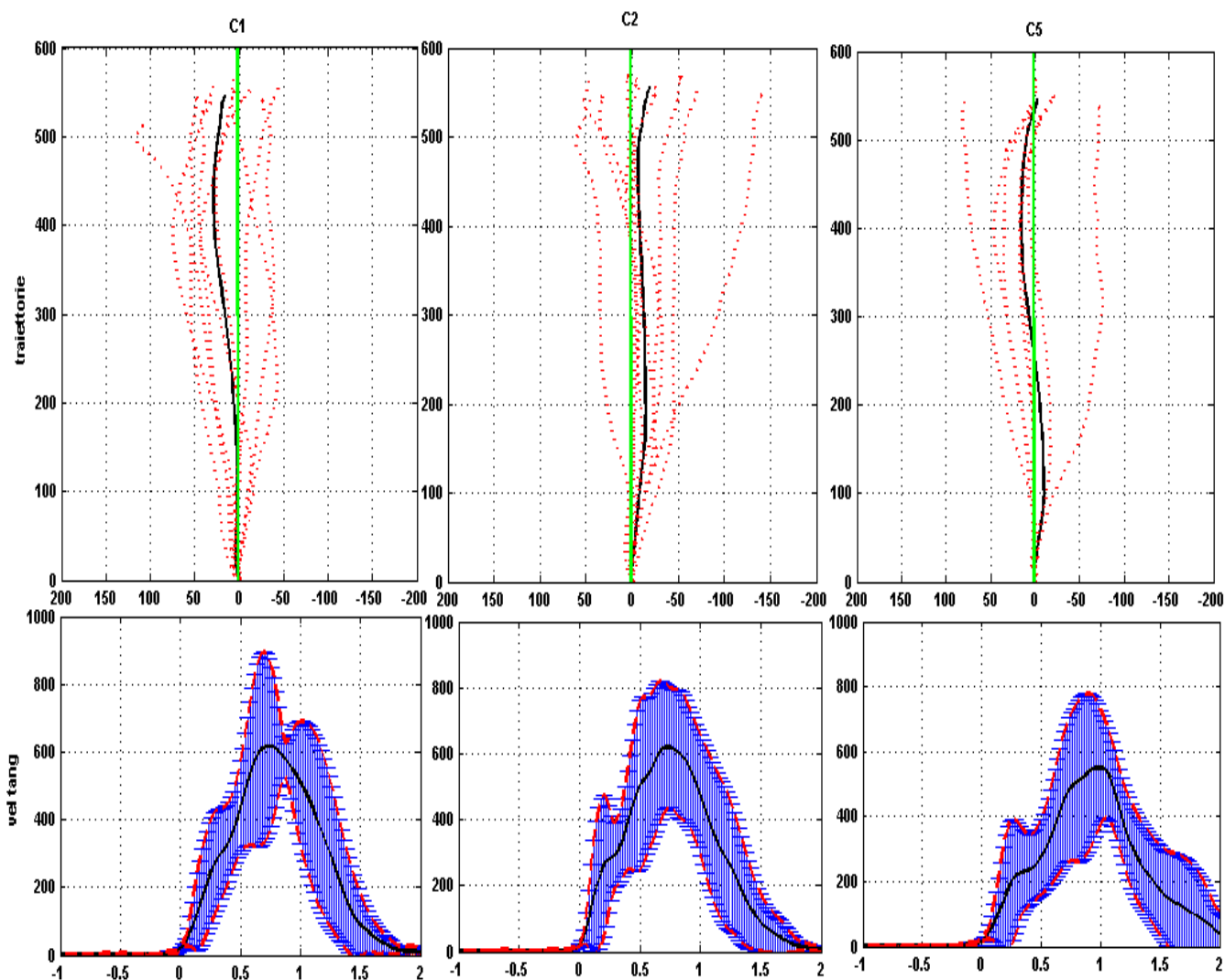
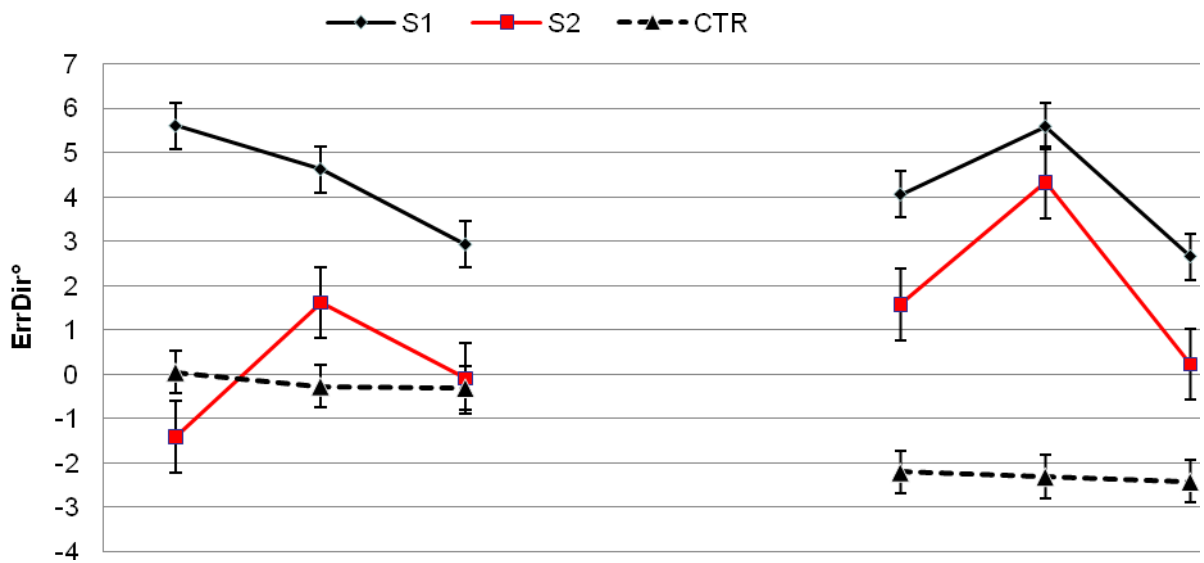


Fig. 9. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare destra (S2) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

A



B

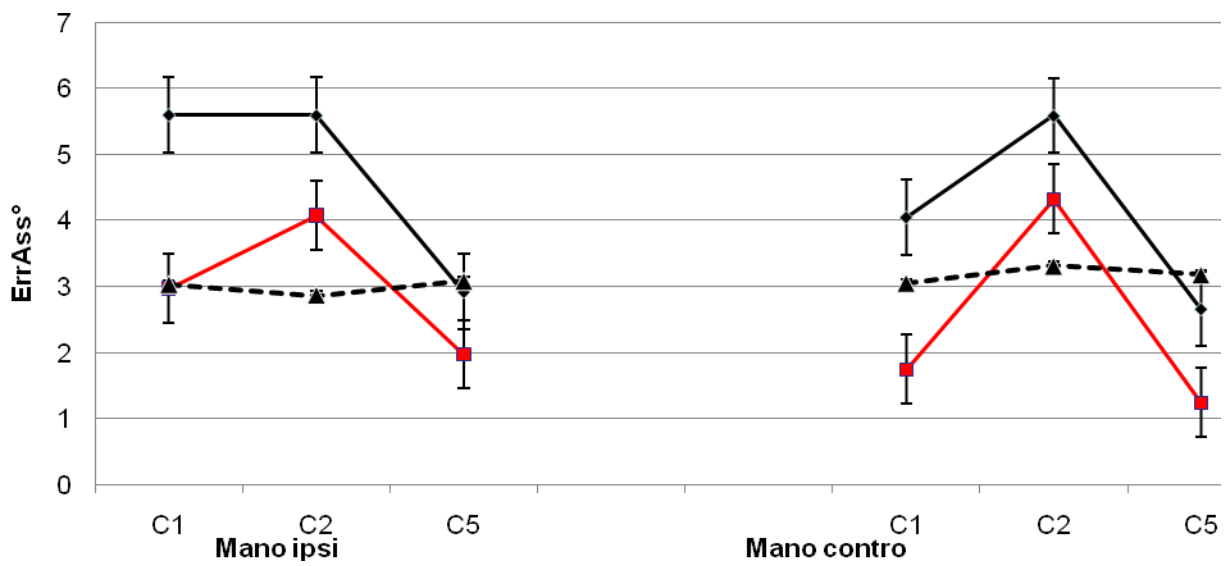


Figure 10. Errore angolare direzionale (A) ed assoluto (B) dei movimenti eseguiti dai controlli e dai due pazienti con lesione cerebellare destra nelle tre condizioni sperimentali (C1, C2, C5), calcolato per la mano ipsi- e contro-laterale. I dati sono visualizzati come $media \pm ES$.

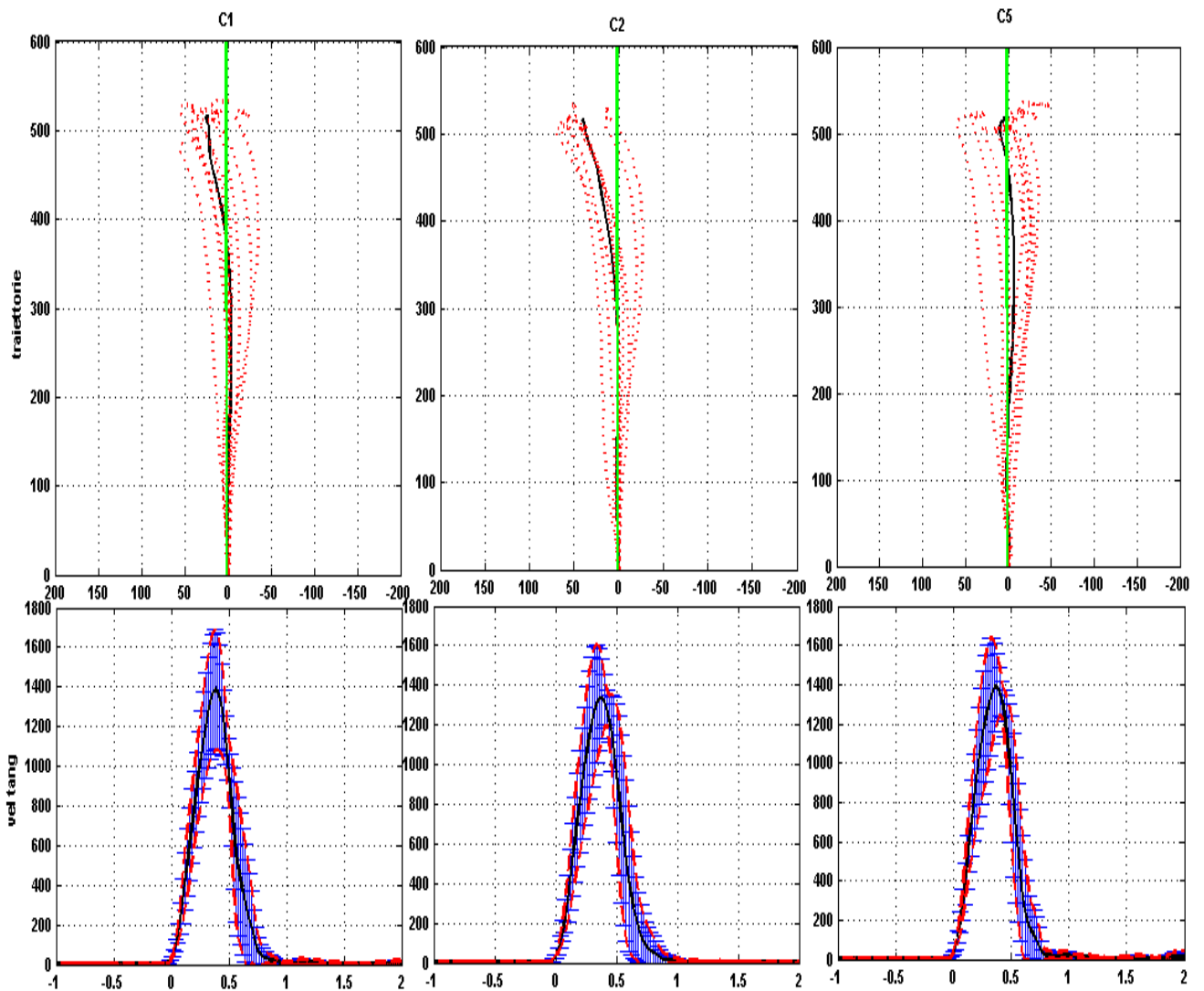


Fig. 11. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare sinistra (S3) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). In verde la traiettoria ideale. La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

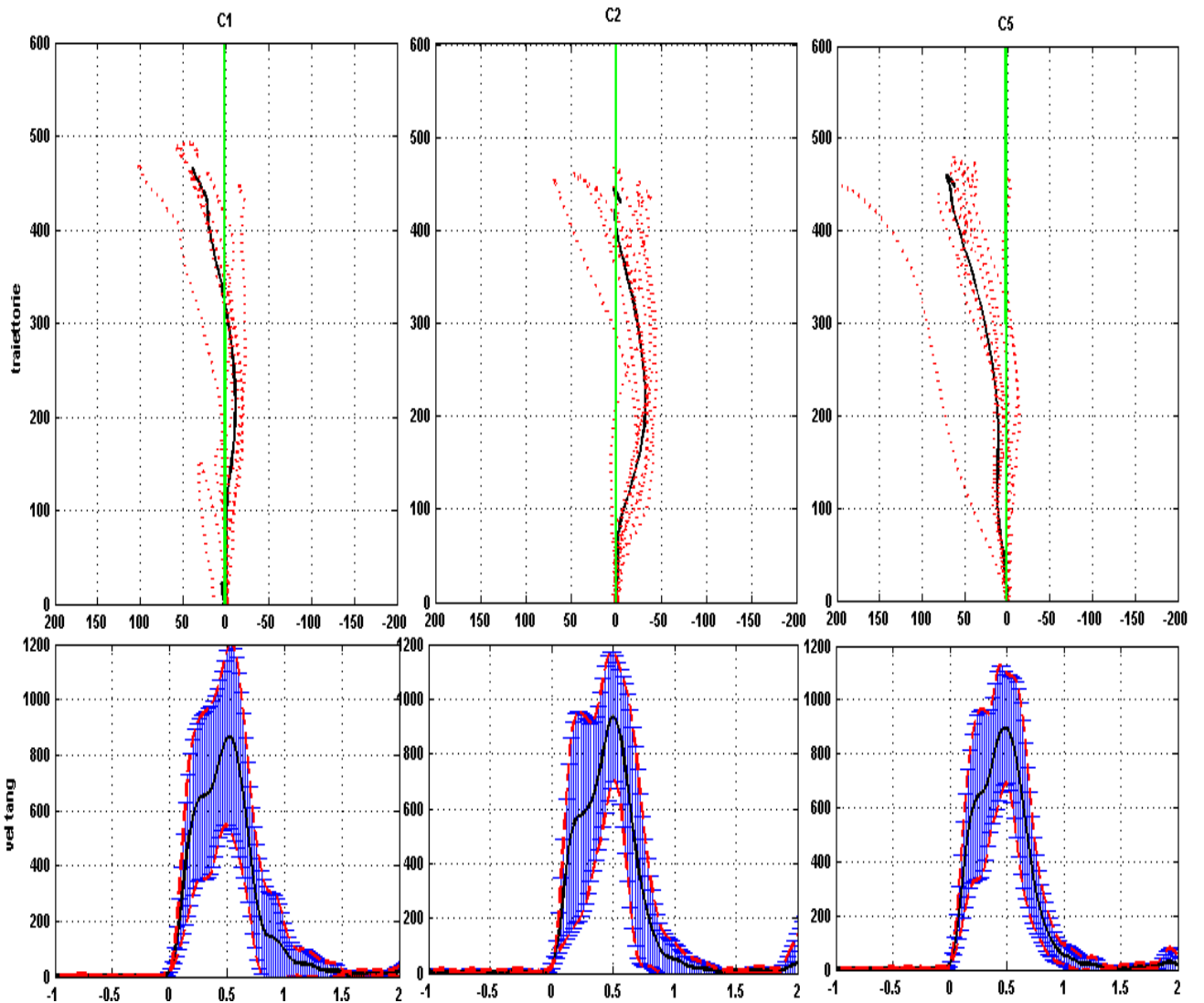


Fig. 12. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare sinistra (S4) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). In verde la traiettoria ideale. La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

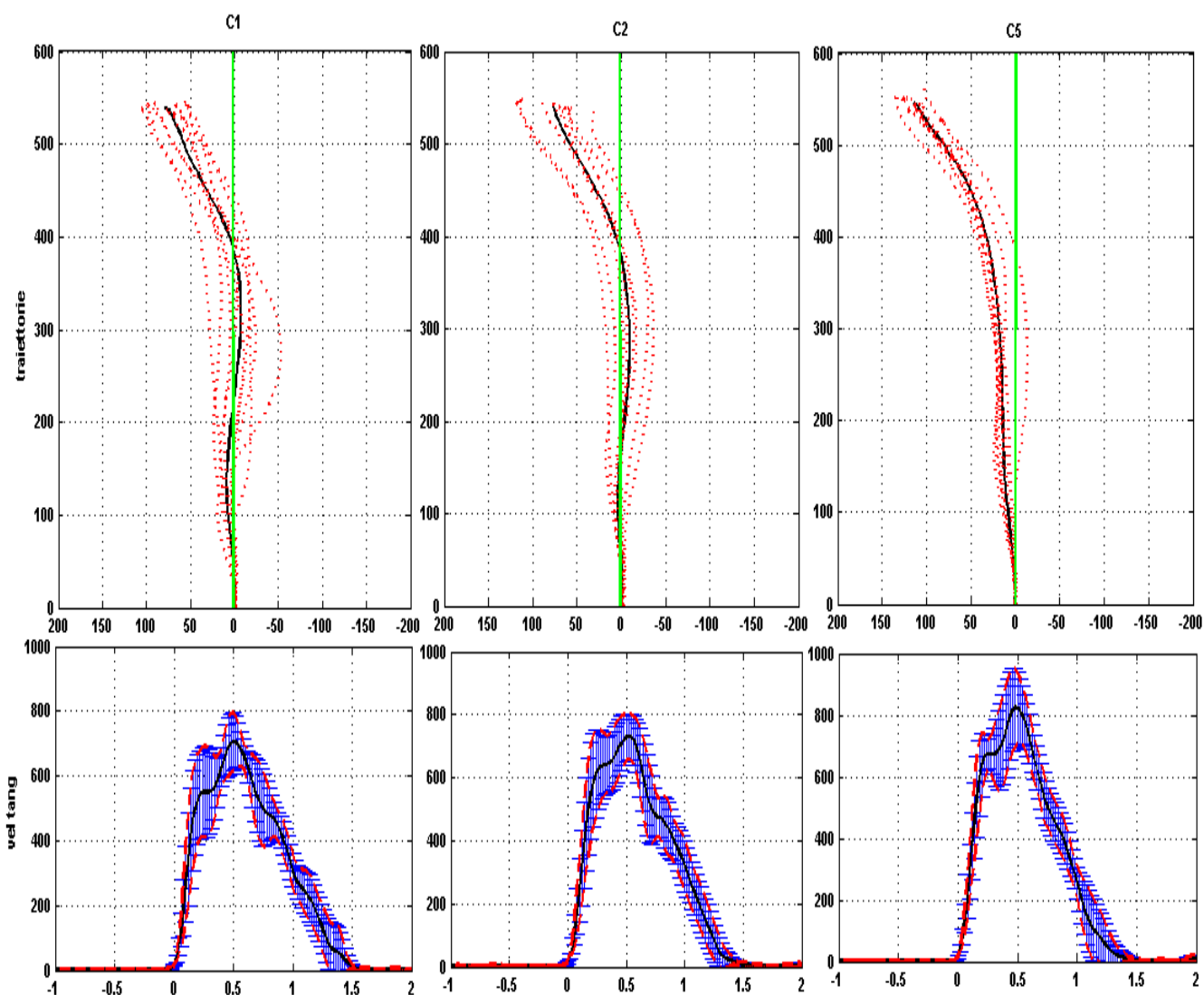


Fig. 13. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare sinistra (S5) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). In verde la traiettoria ideale. La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

A

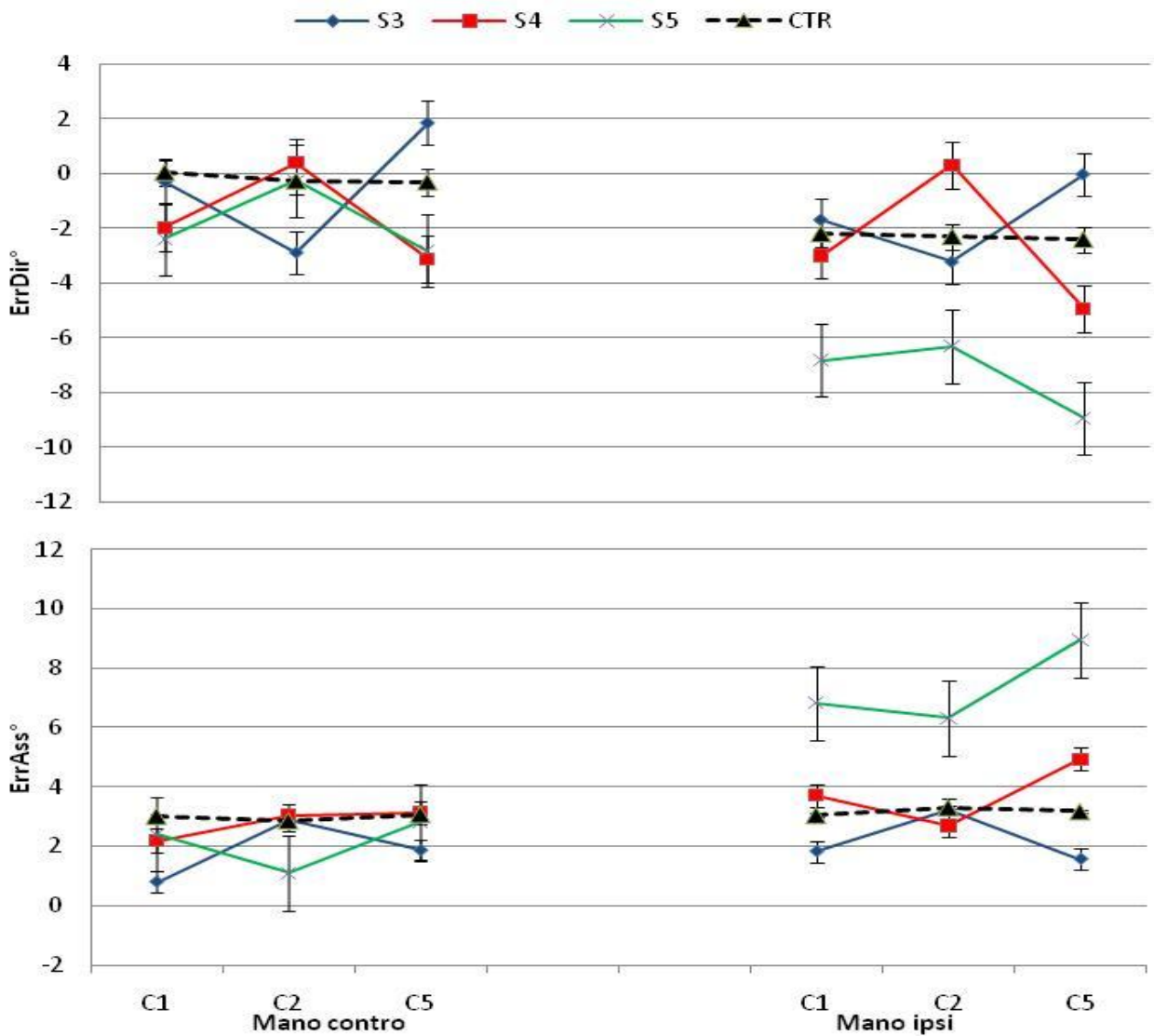


Figure 14. Errore angolare direzionale (A) ed assoluto (B) dei movimenti eseguiti dai controlli e dai tre pazienti con lesione cerebellare sinistra nelle tre condizioni sperimentali (C1, C2, C5), calcolato per la mano ipsi- e contro-laterale. I dati sono visualizzati come $media \pm ES$.

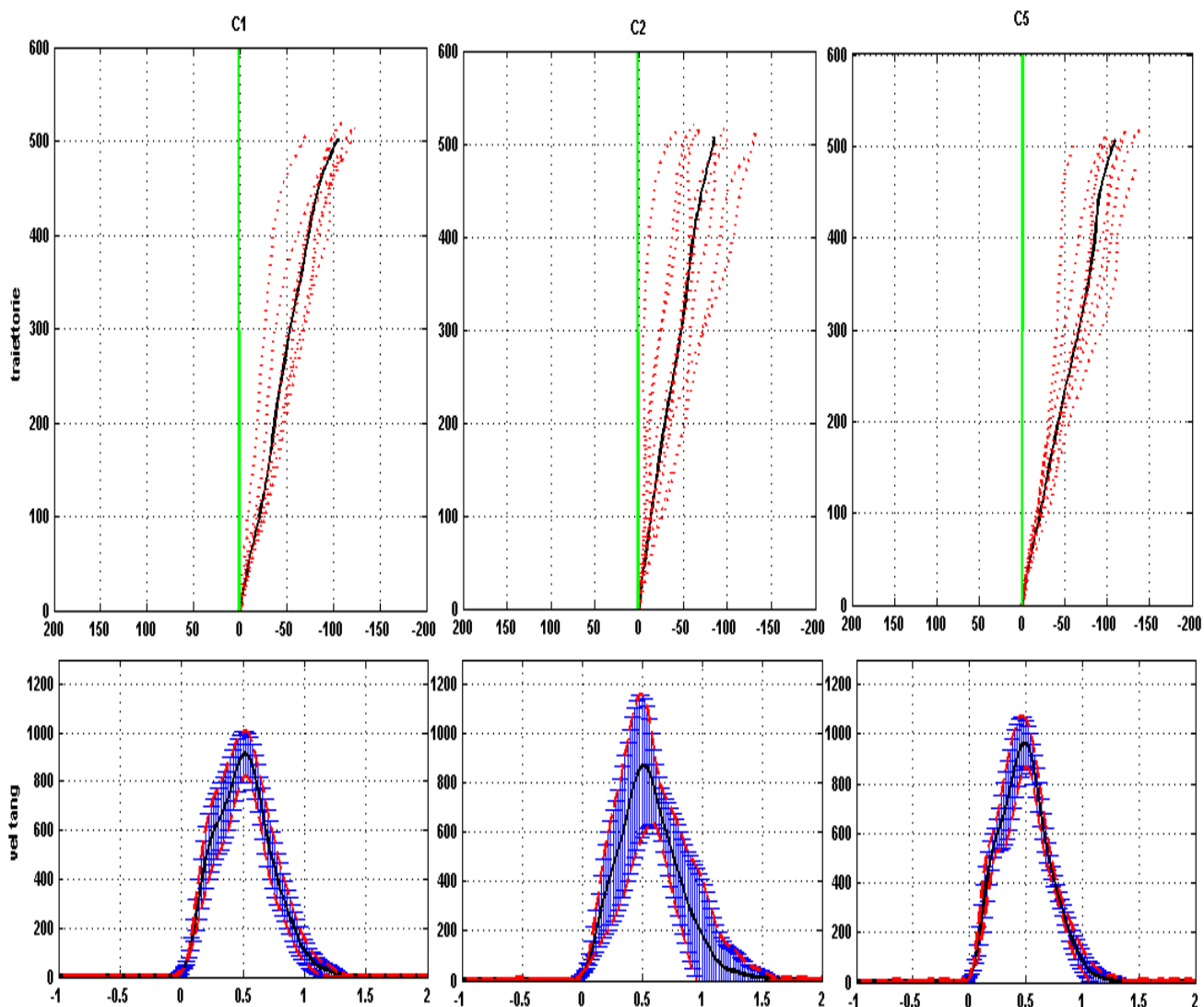


Fig. 15. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare bilaterale (S6) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). In verde la traiettoria ideale. La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

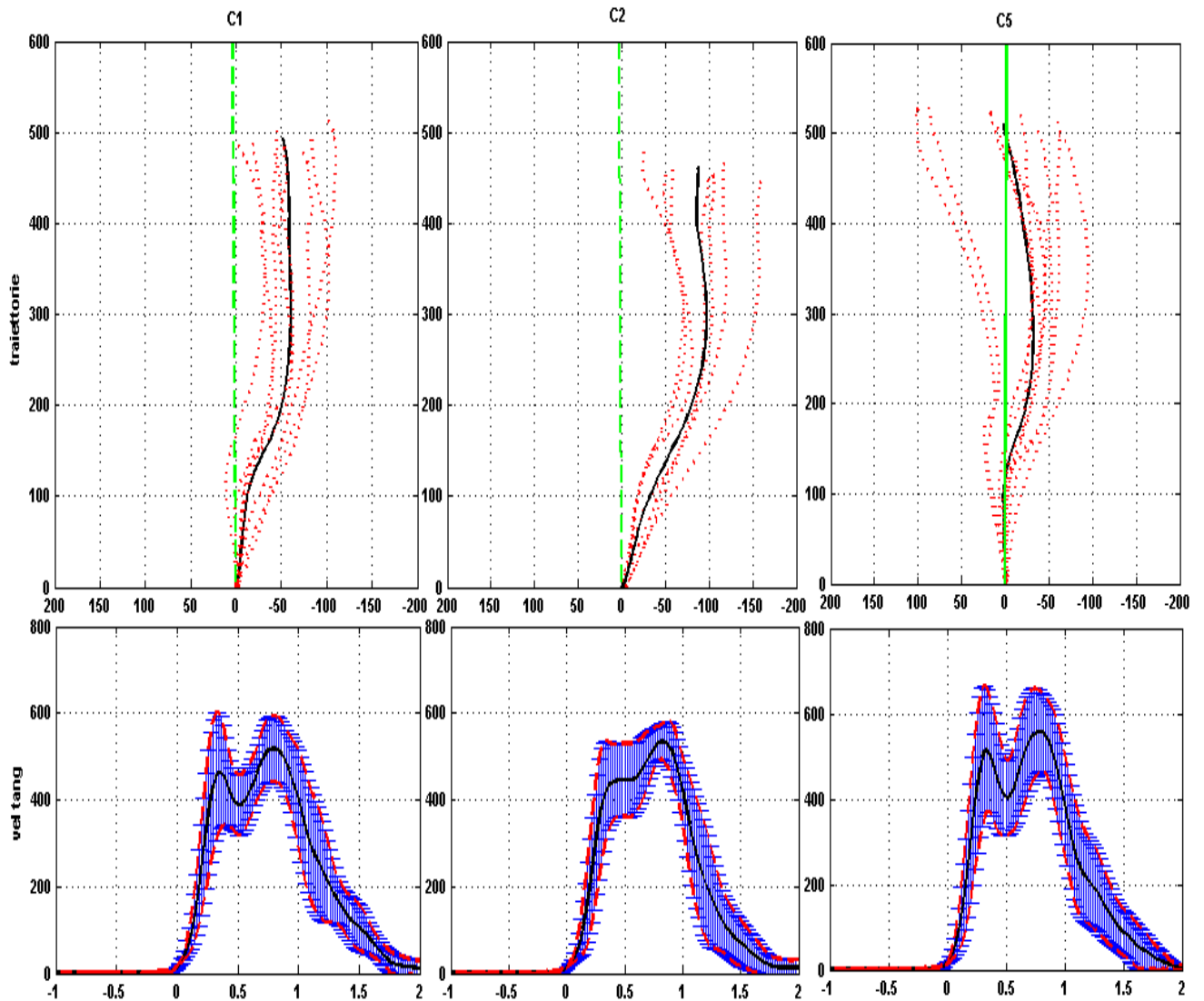


Fig. 16. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare bilaterale (S7) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). In verde la traiettoria ideale. La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

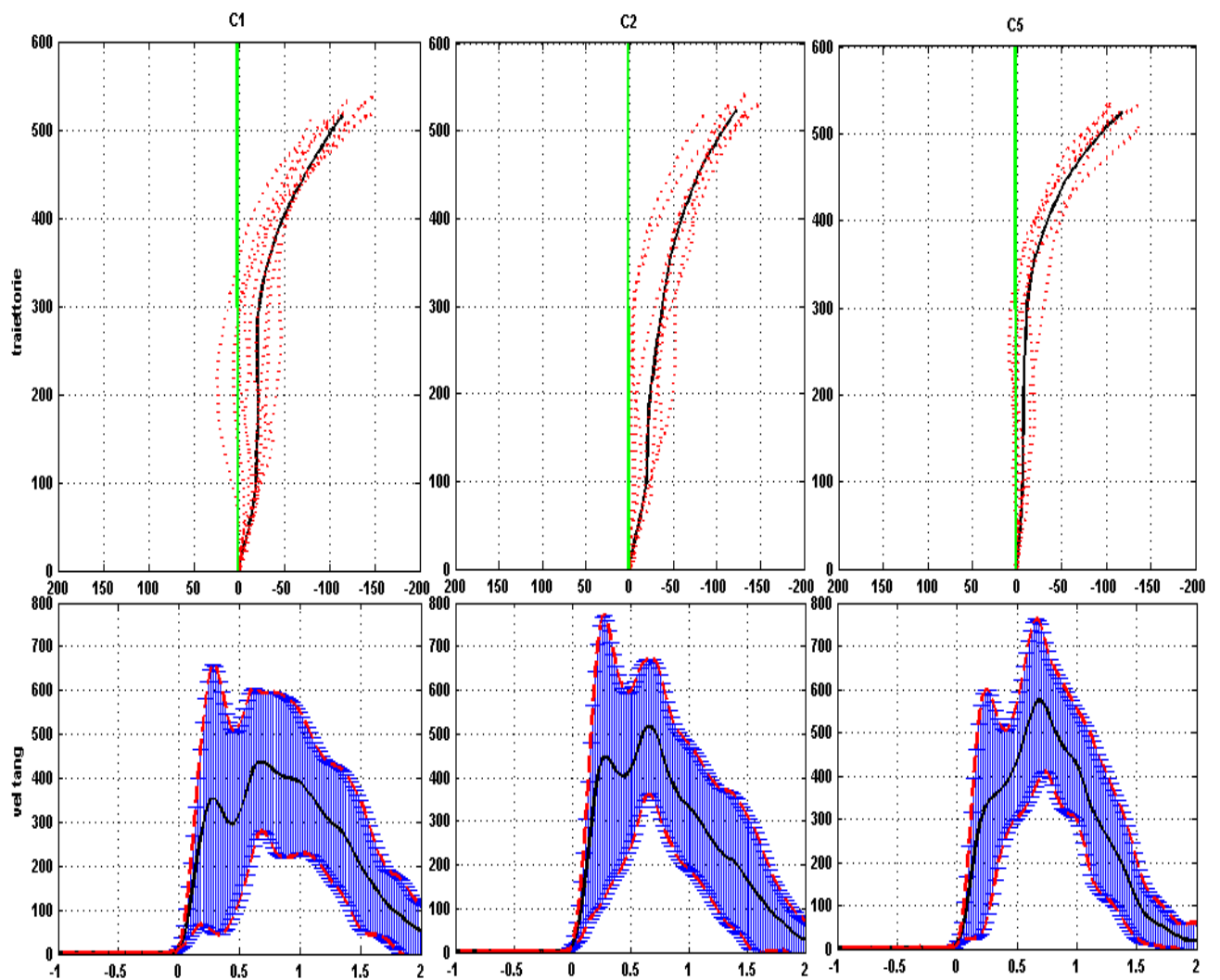
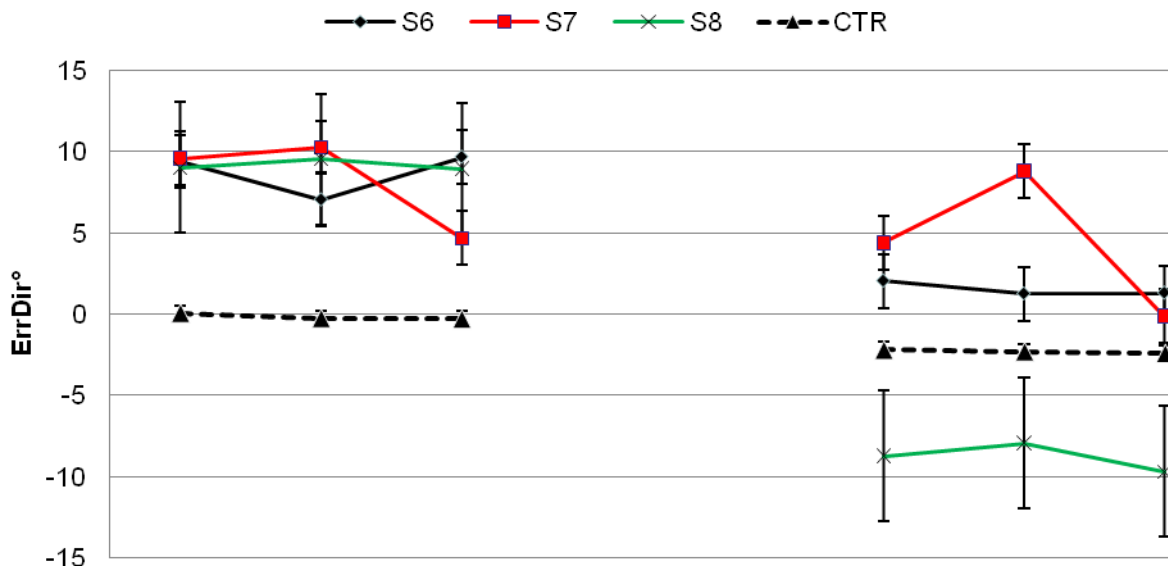


Fig. 17. Traiettorie (pannelli in alto, in rosso) e curve di velocità (pannelli in basso, valore medio in nero, S.D. in rosso/blu) di tutti i movimenti di un paziente con lesione cerebellare bilaterale (S8) che esegue il pointing con la mano ipsilaterale alla lesione nella condizione di allineamento (C1) e di rotazione combinata testa/occhi (C2,C5). In verde la traiettoria ideale. La posizione iniziale (in alto) e i tempi di inizio (in basso) di tutti i movimenti sono sincronizzati e posti a 0. I valori dell'asse x sono espressi in mm per i pannelli in alto e in secondi per quelli in basso.

A



B

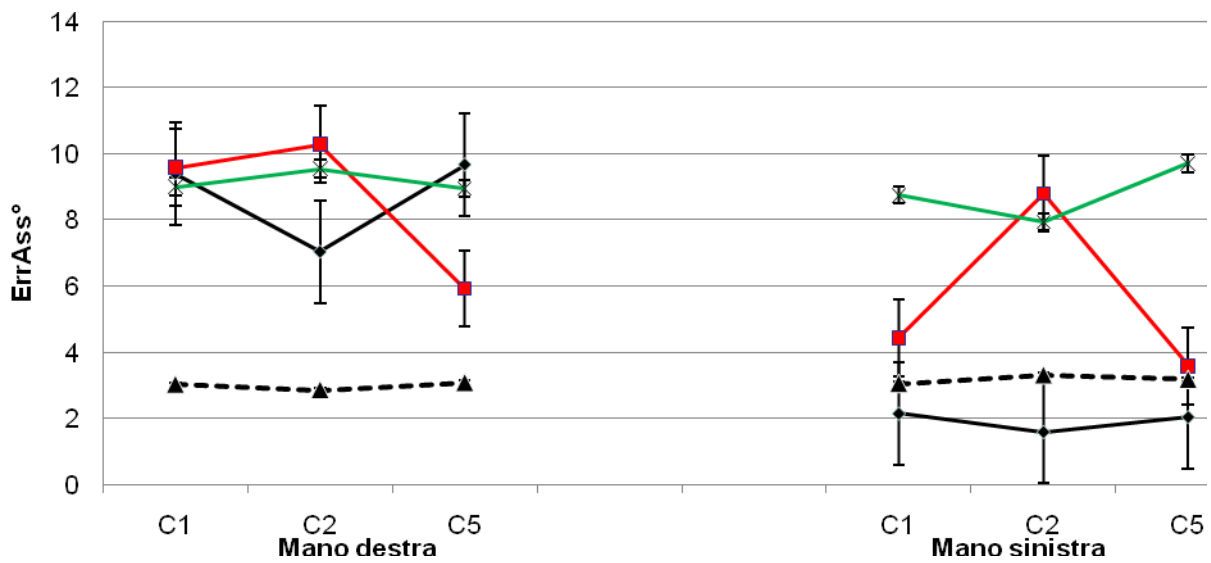


Figure 18. Errore angolare direzionale (A) ed assoluto (B) dei movimenti eseguiti dai controlli e dai tre pazienti con lesione cerebellare bilaterale nelle tre condizioni sperimentali (C1, C2, C5), calcolato per la mano ipsi- e contro-laterale. I dati sono visualizzati come $media \pm ES$.

7. DISCUSSIONE

Lo scopo principale del nostro studio è stato verificare l'ipotesi che l'accuratezza finale del movimento di raggiungimento in pazienti con lesione cerebellare possa dipendere da un deficit dei meccanismi di integrazione sensoriale (visivi e propriocettivi). Tale ipotesi si basa sulle numerose evidenze, comportamentali e neurofisiologiche, relative al ruolo del cervelletto nel processo di trasformazione sensori-motoria durante il reaching/pointing (Bloedel, 1995, 1997; Glickstein, 2000; Ghilardi et al., 2000; Krakauer et al., 2003).

Il lavoro svolto ci consente di trarre alcune conclusioni non solo per ciò che concerne l'integrazione multisensoriale nel paziente cerebellare ma anche riguardo alcuni aspetti del pointing nel soggetto normale.

Già dagli anni '80-'90 i ricercatori hanno suggerito che la trasformazione di coordinate dei segnali visivi e propriocettivi possa introdurre errori sostanziali nella programmazione dei movimenti di reaching o pointing dell'arto superiore (Soechting and Flanders, 1989; Sober and Sabes, 2005). Innanzi tutto, è ampiamente dimostrato che la programmazione di un movimento di reaching implica la disponibilità delle informazioni sulla posizione del target e sulla posizione iniziale dell'arto. Dal momento che i target del reaching sono nella maggioranza dei casi visivi e la stima della configurazione dell'arto è prevalentemente su base propriocettiva, i segnali visivi relativi al target e quelli propriocettivi relativi all'arto devono necessariamente essere integrati per consentire un'adeguata programmazione del movimento.

L'importanza dell'input propriocettivo non si limita alle condizioni, come nel caso del nostro studio, in cui la visione dell'arto è preclusa. Anche qualora l'arto sia accessibile alla vista, l'informazione propriocettiva è essenziale considerato che a) la visione della mano è spesso extrafoveale essendo per lo più lo sguardo diretto al target, e b) la stima della configurazione dell'arto si basa su segnali propriocettivi (Sainburg et al., 1995, Brown et al., 2003, Sober and Sabes 2005).

Il problema dell'integrazione multisensoriale è poi strettamente associato a quello della trasformazione di coordinate che rappresenta il processo neurale cruciale per ottenere una performance accurata. Infatti, l'input visivo iniziale organizzato in un

sistema di coordinate centrato sull'occhio deve essere trasformato in un output motorio codificato in un sistema centrato sull'arto (Andersen 1997, Desmurget 1998).

Nel presente lavoro abbiamo cercato di esasperare il problema dell'integrazione sensoriale e della trasformazione di coordinate precludendo totalmente al soggetto la visione del proprio arto. In un recente lavoro, Sarlegna et al. hanno paragonato l'accuratezza di movimenti di reaching verso target visivi e propriocettivi in assenza di feedback visivo dell'arto, ipotizzando che quando è possibile codificare la posizione del target e dell'arto in una stessa mappa, come nel caso di un target propriocettivo, il movimento sia più accurato che quando è richiesta integrazione cross-modale, come nel caso di un target visivo (Sarlegna et al., 2009). Soprattutto nel caso di movimenti ampi che richiedono rotazione di entrambe le articolazioni del gomito e della spalla, l'errore direzionale iniziale era maggiore per i target visivi che per quelli propriocettivi. Le traiettorie erano inoltre più curve per i movimenti verso i target visivi che per quelli verso i target propriocettivi, indicando, nell'insieme, una performance meno accurata nella prima condizione rispetto alla seconda.

Nella nostra popolazione di controllo la posizione del target rispetto a quella iniziale della mano influenza la cinematica del movimento con un pattern peculiare: i movimenti verso il target ipsilaterale alla mano che lo esegue ($+20^\circ$ per la mano dx e -20° per la mano sx) sono più curvi e gravati da un bias direzionale nella stessa direzione del target (positivo per il target a $+20^\circ$ e negativo per quello -20°) rispetto ai movimenti diretti al target centrale (0°). I movimenti verso il target controlaterale, che implicano un grado maggiore di rotazione delle articolazioni della spalla e del gomito, non presentano invece queste caratteristiche. E' verosimile che questo fenomeno non rifletta quindi un problema di programmazione del movimento associato all'integrazione multisensoriale o alla trasformazione di coordinate, ma piuttosto la scelta di traiettorie da parte del nostro SNC in grado di ottimizzare la cinematica e/o la dinamica del movimento. Per esempio, è stato dimostrato che l'errore direzionale iniziale varia in relazione alla direzione del movimento rispetto all'asse principale dell'ellisse di inerzia, che è allineato con l'asse principale dell'avambraccio (Sanguineti et al., 2003). In effetti, è significativo che nel nostro studio i movimenti diretti al target ipsilaterale generino un picco medio di velocità significativamente maggiore rispetto a quelli diretti al target centrale e abbiamo una durata mediamente inferiore. Questi risultati sono in accordo con l'ipotesi che non solo l'accuratezza della posizione finale

ma anche l'ottimizzazione della traiettoria rappresenti il "goal" di un movimento finalizzato dell'arto superiore (Flash and Hogan, 1985; Nakano et al., 1999).

Il primo risultato del nostro lavoro è che, limitando l'analisi dell'errore direzionale finale alle condizioni con target a 0°, la rotazione isolata o combinata di occhi e testa non compromette l'accuratezza del pointing nei soggetti di controllo.

Nelle stesse condizioni sperimentali la "condizione di rotazione" peggiora la performance rispetto alla "condizione di allineamento" nella maggior parte dei pazienti cerebellari. E' utile precisare che tale effetto non può dipendere dalla posizione del target relativamente allo sguardo, che è stata mantenuta costante in quanto il target era sempre foveato. L'effetto della condizione appare quindi primariamente collegato alla rotazione della testa e/o degli occhi rispetto alla condizione di default (testa ed occhi allineati al tronco).

Dall'analisi dei singoli pattern di errore è possibile osservare che ambedue i pazienti con lesione cerebellare destra mostrano un incremento dell'errore direzionale con testa ruotata a sinistra ed occhi ruotati a destra (condizione C2). Ambedue i soggetti mostrano inoltre l'interessamento delle aree cerebellari implicate nelle trasformazioni sensorimotorie (regione laterale dell'emisfero cerebellare destro e lobulo VI e VII), suggerendo un ruolo almeno di questa regione del cervelletto nell'integrazione multisensoriale.

Quello che appare, tuttavia, in contrasto con la nostra ipotesi di lavoro e che potrebbe lasciare lo spazio aperto ad ipotesi alternative è il riscontro che la riduzione di accuratezza è presente solo per la rotazione dell'occhio verso destra (e/o testa verso sinistra) e non per la rotazione opposta. Un deficit di integrazione sensoriale dovrebbe influenzare la rotazione in ambedue le direzioni egualmente e dovrebbe manifestarsi con un bias direzionale dell'errore in senso opposto alla rotazione del segmento, cosa che appare evidente solo in uno dei due soggetti (S2).

Una spiegazione alternativa al riscontro di un incremento dell'errore in C2 è che con testa ruotata a sinistra il bersaglio e la mano cadono ambedue nello spazio peripersonale destro. La localizzazione del bersaglio ed il conseguente movimento di raggiungimento in tale spazio potrebbero essere causa di ulteriore difficoltà per questi pazienti, la cui corteccia parietale sinistra è funzionalmente disconnessa dal cervelletto dx con conseguente deficit di integrazione dei segnali visivi del target con quelli propriocettivi della testa e dell'arto. A sostegno di quest'ipotesi, l'analisi dell'errore direzionale in C7, condizione in cui il target è localizzato nello spazio peripersonale

destro, mostra un aumento dell'inaccuratezza in ambedue i pazienti analogo a quello in C2.

Per quanto riguarda i tre pazienti con lesione cerebellare sinistra, in due di essi (S4 e S5) la condizione di rotazione combinata testa destra/occhio sinistro (C5) determina un significativo incremento dell'errore. È possibile ipotizzare che, come per i pazienti con lesione cerebellare destra, il deficit di trasferimento delle informazioni all'interno dei circuiti parieto-cerebellari, in questo caso coinvolgenti il cervelletto sinistro e la corteccia parietale destra, rendano difficoltosa la localizzazione della mano e del target nello spazio peripersonale sinistro. Il terzo paziente con lesione cerebellare sinistra (S3) mostra un deficit opposto, essendo apparentemente più inaccurati i movimenti nella condizione C2 rispetto a C1 e C5. L'errore compiuto è tuttavia minore di quello degli altri due pazienti del suo gruppo e non significativamente diverso da quello dei soggetti di controllo, in accordo con la limitata estensione della lesione cerebellare.

Infine, anche nel gruppo dei tre pazienti con lesione cerebellare bilaterale, caratterizzato peraltro dal grado maggiore di gravità, due pazienti (S6 ed S7) mostrano un deficit di integrazione sensoriale dovuto in un caso alla condizione di rotazione testa dx/occhio sx (C5) e nell'altro alla condizione testa sx/occhiodx (C2).

In sintesi, nelle nostre condizioni sperimentali l'errore medio finale aumenta in una condizione di rotazione di testa e/o occhi nella maggioranza dei pazienti cerebellari (sette su otto) rispetto all'errore medio che lo stesso soggetto compie nella condizione di allineamento, ruotando, nella metà circa di questi pazienti (quattro su sette), in direzione opposta a quella del segmento corporeo (testa o occhi) da cui sembra dipendere l'aumento dell'errore.

Quindi, solo in una parte dei pazienti i nostri risultati sosterebbero l'ipotesi che il sistema percettivo-motorio umano mantenga informazioni circa una configurazione corporea di "default" per il reaching o pointing, cioè con sguardo, testa e tronco allineati rispetto al target. In questo caso, infatti, ogni deficit di registrazione, elaborazione o correzione della rotazione di un segmento corporeo dovrebbe tradursi in un errore direzionale opposto alla direzione della rotazione applicata, cioè verso la configurazione di default. Per l'altra parte di pazienti in cui questo processo non è evidente, trattandosi di pazienti che commettono errori mediamente più alti, è possibile ipotizzare un effetto di mascheramento associato alla maggiore inaccuratezza.

L'ulteriore esame delle condizioni con target laterale ha permesso di identificare il segmento corporeo, occhi o testa, la cui rotazione è responsabile del peggioramento della performance nella metà dei pazienti. Questo è risultato essere l'occhio in tre pazienti su quattro suggerendo che in questi soggetti sia presente un deficit di trasformazione di coordinate da un sistema centrato sull'occhio a uno centrato sulla testa.

Per l'interpretazione dei risultati è utile ricordare anche che nessuno dei pazienti cerebellari presentava al momento dello studio deficit sensoriali, visivi o propriocettivi, specifici. Questo dato è in accordo con risultati precedenti che hanno dimostrato la normalità delle soglie percettive, in particolare di quella propriocettiva, nei pazienti con sindrome cerebellare (Bastian, 2011).

Un'ultima considerazione riguarda il possibile ruolo giocato dalla dinamica, quale il problema della gestione dei torques, nell'aumento dell'errore associato ad alcune condizioni. Tale influenza può ragionevolmente essere esclusa dal momento che: a) l'analisi è stata sempre effettuata per le condizioni con uguale target, b) la valutazione dell'errore a fine movimento, quando la velocità è prossima allo zero, ha consentito di minimizzare il ruolo della dinamica a favore di quello della cinematica.

In conclusione, il presente studio ha dimostrato che in un numero consistente di pazienti con lesione del cervelletto laterale e un grado variabile di compromissione del movimento finalizzato dell'arto superiore, è presente un deficit di integrazione multisensoriale e di trasformazione di coordinate di riferimento. Tale deficit è rilevabile con l'analisi cinematica del movimento di pointing fornendo la possibilità di individuare un trattamento riabilitativo specifico.

Nell'insieme questi risultati incoraggiano l'approccio scientifico al paziente cerebellare, basato sulla verifica dell'esistenza di deficit specifici che potranno costituire il "target" di un trattamento riabilitativo personalizzato.

BIBLIOGRAFIA

- Aas, J.E., Brodal, P. (1988). Demonstration of topographically organized projections from the hypothalamus to the pontine nuclei: an experimental anatomical study in the cat. *J Comp Neurol*, 268(3):313-28.
- Allen, G., McColl, R., Barnard, H., Ringe, W.K., Fleckenstein, J., Cullum, C.M. (2005) Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage*, 28, 39-48
- Andersen, R.A., and Buneo, C.A. (2002) Intentional maps in posterior parietal cortex. *Ann Rev Neurosci*, 25, 189-220.
- Andersen, R.A., Snejder, L.H., Bradley, D.C., Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Ann Rev Neurosci*, 20: 303-330.
- Andre, P., Arrighi, P. (2001). Modulation of Purkinje cell response to glutamate during the sleep-waking cycle. *Neuroscience*, 105(3):731-46.
- Andre, P., Arrighi, P., Cantore, N., Bonfiglio, L., Carboncini, M.C., Noccioli, W., Rossi, B. (2004). Changes of frontal midline theta during visuomotor behavior in normals and in cerebellar patients. II° International Conference of the “Human Brain Modelling and Remodelling”.IRCCS, Santa Lucia, Roma, 6-9 ottobre, absbook p. 72.
- Baloh, R.W., Yee, R.D., Honrubia, V. (1986). Late cortical cerebellar atrophy. Clinical and oculographic features. *Brain*, 109 (Pt 1):159-80.
- Barresi, M. (2006). Horizontal rotation of the foreleg modifies vestibular responses of vermal P-cells. *Acta Physiol* 188, S652: O106, p.185
- Bastian, A.J. (2006). Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol*, 16(6):645-9.
- Bastian, A.J. (2011). Moving, sensing and learning with cerebellar damage. *Curr Opin Neurobiol*, 21:1-6.
- Batista, A.P., Buneo, C.A., Snyder, L.H., Andersen, R.A. (1999) Reach plans in eye centered coordinates. *Science*, 285, 257-260.
- Battaglia Mayer, A., Caminiti, R. (2002). Optic ataxia as a result of the breakdown of the global tuning fields of parietal neurones. *Brain*, 125(2):225-37.

- Battaglia-Mayer, A., Archambault, P.S., Caminiti, R. (2006) The cortical network for eye-hand coordination and its relevance to understanding motor disorders of parietal patients. *Neuropsychologia*, 44, 2607-2620.
- Battaglia-Mayer, A., Caminiti, R., Lacquaniti, F., Zago, M. (2003). Multiple levels of representation of reaching in the parieto-frontal network. *Cereb Cortex*, 13(10):1009-22.
- Becker, W.J., Kunesch, E., Freund, H.J. (1990). Co-ordination of a multi-joint movement in normal humans and in patients with cerebellar dysfunction. *Canadian J Neurol sci*, 17:264:74.
- Benton, A.L. (1967). Constructional apraxia and the minor hemisphere. *Confin Neurol*, 29(1):1-16.
- Bhushnan, N., & Shadmehr, R. (1999). Computational nature of human adaptive control during learning of reaching movements in force fields. *Biol Cybern*, 81:39-60.
- Biguer B, Jeannerod M, Prablanc C (1982) The coordination of eye, head and arm movements during reaching at a single visual target. *Exp Brain Res*, 46:301–304.
- Bloedel, J.R., Bracha, V. (1995). On the cerebellum, cutaneomuscular reflexes, movement control and the elusive engrams of memory. *Behave Brain Res*, 68:1-44.
- Bloedel, J.R., Bracha, V., Milak, M., Timmann, D. (1997). Cerebellar contributions to the acquisition and execution of learned reflex and volitional movements. *Prog Brain Res*, 114:449-509.
- Boyle, R. and Pompeiano, O. (1980) Response characteristics of cerebellar interpositus and intermediate cortex neurons to sinusoidal stimulation of neck and labyrinth receptors. *Neuroscience*, 5:357-372.
- Braitenberg, V., Heck, D., Sultan, F. (1997). The detection and generation of sequences as a key to cerebellar function: experiments and theory. *Behav Brain Sci*, 20(2):229-45.
- Britton TL et al. (1993) Postural electromyographic responses in the arm and leg following galvanic vestibular stimulation in man. *Exp Brain Res*, 94: 143-151.
- Brotchie, P.R., Andersen, R.A., Snyder, L.H., Goodman, S.J. (1995). Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature*, 375(6528):232-5.

- Brotchie, P.R., Lee, M.B., Chen, D.Y., Lourensz, M., Jackson, G., Bradley, W.G. Jr. (2003) Head position modulates activity in the human parietal eye fields. *Neuroimage*, 18(1):178-84.
- Brown, S.H., Hefter, H., Mertens, M., Freund, H.J. (1990). Disturbances in human arm trajectory due to mild cerebellar dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53: 306-13.
- Brown L.E., Rosenbaum D.A., Sainburg R.L. (2003). Limb position drift: implication for control of posture and movement. *J Neurophysiol*, 90: 3105-3118.
- Buneo CA, Jarvis MA, Batista AP, Andersen RA (2002). Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature*, 416:632–636.
- Buneo, C.A., Andersen, R.A. (2006). The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia*, 44(13):2594-606.
- Buxbaum, L.J., Coslett, H.B. (1998). Spatio-motor representations in reaching: evidence for subtypes of optic ataxia. *Cognitive Neuropsychology*, 15:279–312.
- Caminiti, R., Chafee, M., Battaglia-Mayer, A., Averbach, B., Crowe, D., and Georgopoulos, A. (2010). Understanding the parietal lobe syndrome from a neurophysiological and evolutionary perspective. *Eur J Neurosci*, 31(12): 2320–2340.
- Cerminara NL et al. (2009) An internal model of a moving visual target in the lateral cerebellum. *J Physiol*, 2:429-442.
- Cerminara, N.L., Apps, R. (2011). Behavioural significance of cerebellar modules. *Cerebellum*, 10(3):484-94.
- Chan, Y.S. (1982) Response characteristics of cerebellar dentate and lateral cortex neurons to sinusoidal stimulation of neck and labyrinth receptors. *Neuroscience*, 7:2993-3011.
- Classen, J., Kunesch, E., Binkofski, F., Hilperath, F., Schlaug, G., Seitz, R.J., Glickstein, M., Freund, H.J. (1995). Subcortical origin of visuomotor apraxia. *Brain*, 118:1365–74.
- Clower, D.M., Dumm, M.P., Strick, P.L. (2005). Basal ganglia and cerebellar inputs to “AIP”. *Cereb Cortex*, 15:913-920.
- Colby, C.L., Goldberg, M.E. (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*, 22:319-49.

- Denoth, F. (1979) Responses of Purkinje cells of the cerebellar vermis to neck and macular vestibular inputs. *Pflügers Arch*, 381:87-98.
- Desmurget, M, Pelisson, D, Rossetti, J, Pablanc C. (1998). From eye to hand: planning goal-directed movements. *Neurosci Biobehav Rev*, 22:771-788.
- Dijkerman, H.C., McIntosh, R.D., Anema, H.A., de Haan, E.H., Kappelle, L.J., Milner, A.D. (2006). Reaching errors in optic ataxia are linked to eye position rather than head or body position. *Neuropsychologia*, 44:2766–2773.
- Dum, R.P. & Strick, P.L. (2003) An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol*, 89:634-639.
- Ebner, T.J., Fu, Q. (1997). What features of visually guided arm movements are encoded in the simple spike discharge of cerebellar Purkinje cells? *Prog Brain Res*, 114:431-47.
- Eccles, J.C. (1967). Circuits in the cerebellar control of movement. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 58(1):336-43.
- Fitzpatrick, R., Burke, D., Gandevia, S.C. (1994). Task dependent reflex responses and movement illusions evoked by galvanic vestibular stimulation in standing humans. *J Physiol (Lond)*, 478:362-372.
- Flash, T., Hogan, N. (1985). The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model. *J Neurosci*, 5: 1688-1703.
- Fogassi, L., Gallese, V., di Pellegrino, G., Fadiga, L., Gentilucci, M., Luppino, G., Matelli, M., Pedotti, A., Rizzolatti, G. (1992). Space coding by premotor cortex. *Exp Brain Res*, 89(3):686-90.
- Fortier, P.A., Kalaska, J.F., Smith, A.M. (1989) Cerebellar neuronal activity related to whole-arm reaching movements in the monkey. *J Neurophysiol* 62, 198-211.
- Frassinetti, F., Bonifazi, S., Làdavas, E. (2007) The influence of spatial coordinates in a case of an optic ataxia-like syndrome following cerebellar and thalamic lesion. *Cognitive Neuropsychology*, 24:324-337.
- Ghilardi, M., Ghez, C., Dhawan, V., Moeller, J., Mentis, M., Nakamura, T., Antonini, A., Eidelberg, D. (2000). Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor learning. *Brain Res*, 871(1):127-45.
- Gilman, S. (1997). Clinical features and treatment of cerebellar disorders. In *Movement Disorders: Neurologic principle and practice*. New York, McGraw-Hill, 577-85.
- Glickstein, M. (2000). How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance of movement? *Trends Neurosci*, 23(12):613-7

- Glickstein, M., May, J.G., Mercier, B.E. (1985). Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol*, 235(3):343-59.
- Graziano, M.S.A. (2001). Is reaching eye centered, body centered or a combination? *Rev Neurosci*, 12:175-185.
- Graziano, M.S.A. (2006) Progress in understanding spatial coordinate systems in the primate brain. *Neuron*, 51:7-9.
- Haines, D.E., Dietrichs, E. (2002). Cerebellar terminology. *Cerebellum*. 1(3):163-4.
- Heilman, K.M., Bowers, D., Valenstein, E., Watson, R.T. (1993). Disorders of visual attention. *Baillieres Clin Neurol*, 2(2):389-413.
- Ito, M. The cerebellum and motor control. Raven Press, New York, 1984.
- Ito, M., Yoshida, M. (1964). The cerebellar-evoked monosynaptic inhibition of Deiters' neurones. *Experientia*, 20(9):515-6.
- Ivanenko, Y.P., Grasso, R., Lacquaniti, F. (1999) Effect of gaze on postural responses to neck proprioceptive and vestibular stimulation in humans. *J Physiol (Lond)*, 519:301-314.
- Jax, S.A., Buxbaum, L.J., Lie, E., Coslett, H.B. (2009). More than (where the target) meets the eyes: disrupted visuomotor transformations in optic ataxia. *Neuropsychologia*, 47:230-238.
- Jeannerod, M. (1994). The hand and the object: the role of posterior parietal cortex in forming motor representations. *Can J Physiol Pharmacol*, 72(5):535-41.
- Jeannerod, M. (1994). The hand and the object: the role of posterior parietal cortex in forming motor representations. *Can J Physiol Pharmacol*, 72(5):535-41.
- Johnson, M.T.V., and Ebner, T.J. (2000). Processing of multiple kinematic signals in the cerebellum and motor cortices. *Brain Res Reviews*, 33:155-168.
- Kawato, M. (1999). Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol*, 9(6):718-27.
- Kawato, M., Wolpert, D. (1998). Internal models for motor control. *Novartis Found Symp*, 218:291-304.
- Kelly, R.M., Strick, P.L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci*, 23:8432-44.
- Khan, A.Z., Pisella, L., Vighetto, A., Cotton, F., Luaute, J., Boisson, D., Salemme, R., Crawford, J.D., Rossetti, Y. (2005). Optic ataxic errors depend on remapped, not viewed, target location. *Nature Neuroscience*, 8(4):418–420.

- Kleine, J.F., Guan, Y., Kipiani, E., Glonti, L., Hoshi, M., Büttner, U. (2004). Trunk position influences vestibular responses of fastigial nucleus neurons in the alert monkey. *J Neurophysiol*, 91:2090-2100.
- Krakauer, J.W., Ghilardi, M.F., Mentis, M., Barnes, A., Veytsman, M., Eidelberg, D., Ghez, C. (2004). Differential cortical and subcortical activations in learning rotations and gains for reaching: a PET study. *J Neurophysiol*, 91(2):924-33.
- Kralj-Hans, I., Baizer, J.S., Swales, C., Glickstein, M. (2007) Independent roles for the dorsal paraflocculus and vermal lobule VII of the cerebellum in visuomotor coordination. *Exp Brain Res*, 177:209-222.
- Lacquaniti, F., and Caminiti, R. (1998). Visuo-motor transformations for arm reaching. *Eur J Neurosci*, 10:195-203.
- Leiner, H.C., Leiner, A.L., Dow, R.S. (1989). Reappraising the cerebellum: what does the hindbrain contribute to the forebrain? *Behav Neurosci*, 103(5):998-1008.
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., Schmahmann, J.D.(2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123 (Pt 5):1041-50.
- Lund, S., and Broberg, C. (1983). Effects of different head positions on postural sway induced by a reproducible vestibular error signal. *Acta Physiol Scand*; 117:307-309.
- Manzoni, D. (2005). The cerebellum may implement the appropriate coupling of sensory inputs and motor responses: Evidence from vestibular physiology. *The Cerebellum*, 4:178-188.
- Manzoni, D. (2007). The cerebellum and sensorimotor coupling: looking at the problem from the perspective of vestibular reflexes. *Cerebellum*,3:24-37.
- Manzoni, D., Andre, P., Bruschini, L. (2004). Coupling sensory inputs to the appropriate motor responses: new aspects of cerebellar function. *Arch Ital Biol*, 142(3):199-215.
- Manzoni, D., Andre, P., Pompeiano, O. (1995). Responses of Purkinje cells in the cerebellar anterior vermis to off-vertical axis rotation. *Pflügers Arch*, 431:141-154.
- Manzoni, D., Andre, P., Pompeiano, O. (1997). Changes in gain and spatiotemporal properties of the vestibulospinal reflex after injection of a GABA-A agonist in the cerebellar anterior vermis. *J. Vest Res*, 7:7-20.

- Manzoni, D., Andre, P., Pompeiano, O. (2004). Proprioceptive neck input modify the information about tilt direction coded by the cerebellar anterior vermis. *Acta Otolaryngol Scand*, 124:475-480.
- Manzoni, D., Pompeiano, O., Andre, P. (1998). Neck influences on the spatial properties of vestibulospinal reflex in decerebrate cats: role of the cerebellar anterior vermis. *J Vest Res*, 8:283-297.
- Manzoni, D., Pompeiano, O., Andre, P. (1999) Neck input modifies the reference frame for coding labyrinthine signals in the cerebellar vermis: a cellular analysis. *Neuroscience*, 93:1095-1107.
- Martin, T.A., Keating, J.G., Goodkin, H.P., Bastian, A.J., Thach, W.T. (1996). Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. *Brain*, 119 (Pt 4):1199-211.
- Matano, S. (2001). Brief communication: Proportions of the ventral half of the cerebellar dentate nucleus in humans and great apes. *Am J Phys Anthropol*, 114(2):163-5.
- Medendorp, W.P., Beurze, S.M., Van Pelt, S., Van Der Werf, J. (2008). Behavioral and cortical mechanisms for spatial coding and action planning. *Cortex*, 44(5):587-97.
- Mergner, T., Huber, W., Becker, W. (1997). Vestibular-neck interaction and transformation of sensory coordinates. *J Vestib Res*, 7(4):347-67.
- Mesulam, M.M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*, 10(4):309-25.
- Miall, R.C., Weir, D.J., Wolpert, D.M., Stein, J.F. (1993). Is the cerebellum a smith predictor? *J Mot Behav*, 25(3):203-16.
- Middleton, F.A. and Strick, P.L. (1997). Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiol*, 41:1-82.
- Miles, O.B. (2006). Purkinje cells in the lateral cerebellum of the cat encode visual events and target motion during visually guided reaching. *J Physiol*, 3:619-637.
- Milner, A.D., Dijkerman, H.C., McIntosh, R.D., Rossetti, Y., Pisella, L. (2003). Delayed reaching and grasping in patients with optic ataxia. *Progress in Brain Research*, 142:225-242.
- Milner, A.D., Goodale, M.A. (1993). Visual pathways to perception and action. *Prog Brain Res*, 95:317-37.
- Molinari, M. & Leggio, M.G. (2007). Cerebellar information processing and visuospatial functions. *The Cerebellum*. 6:214-20.

- Mulliken, G.H., Musallam, S., Andersen, R.A.(2006). Decoding trajectories from posterior parietal cortex ensembles. *J Neurosci*, 2628:12913-26.
- Nakano, E., Imamizu, H., Osu, R., Uno, Y., Gomi H., Yoshioka, T., Kawato, M. (1999). Quantitative examinations of internal representations for arm trajectory planning: minimum commanded torque change model. *J Neurophysiol*, 81:2140-2155.
- Nashner, L.M. and Wolfson, P. (1974). Influence of head position and proprioceptive cues on short latency postural reflexes evoked by galvanic stimulation of the human labyrinth. *Brain Res*, 67:255-268.
- Nezafat, R., Shadmehr, R, Holcomb, H.H. (2001). Long-term adaptation to dynamics of reaching movements: a PET study. *Exp Brain Res*, 140(1):66-76.
- Paus, T., Castro-Alamancos, M.A., Petrides, M. (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*, 14(8):1405-11.
- Pellionisz, A., Szentágothai, J. (1973). Dynamic single unit simulation of a realistic cerebellar network model. *Brain Res*, 49(1):83-99.
- Pisella, L., Gréa, H., Tilikete, C., Vighetto, A., Desmurget, M., Rode, G., Boisson, D., Rossetti, Y. (2000). An ‘automatic pilot’ for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat. Neurosci*, 3:729–36.
- Pompeiano, O. (1997). Spatiotemporal response properties of cerebellar Purkinje cells to animal displacement: a population analysis. *Neurosci*, 81: 609-626.
- Pouget, A., Ducom, J. C., Torri, J. & Bavelier, D. (2002). Multisensory spatial representations in eye-centered coordinates for reaching. *Cognition*, **83**:1–11.
- Prado, J. (2005). Two cortical systems for reaching in central and peripheral vision. *Neuron*, 48:849-858.
- Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system. Anatomy and function. *Nature Rev Neurosci*, 7:511-522.
- Rizzolatti, G., Matelli, M. (2003). Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res*, 153(2):146-57.
- Roll, R., Velay, J.L., Roll, J.P. (1991). Eye and neck proprioceptive messages contribute to the spatial coding of retinal input in visually oriented activities. *Exp Brain Res*, 85(2):423-31.

- Rossetti, Y., Pisella, L., Vighetto, A. (2003). Optic ataxia revisited : visually guided action versus immediate visuomotor control. *Experimental Brain Research*, 153:171–179.
- Sainburg, R.L., Ghez, C., Kalakanis, D. (1999). Intersegmental dynamics are controlled by sequential anticipatory, error correction and postural mechanism. *J Neurophysiol.*, 81: 1045-56.
- Sainburg, R.L., Ghilardi, M.F., Poizner, H., Ghez, C. (1995). Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *J Neurophysiol*, 73: 820-835.
- Sanguineti, V., Morasso, P.G., Baratto, L., Bricchetto, G., Mancardi, G.L., Solaro, C. (2003). Cerebellar ataxia: quantitative assessment and cybernetic interpretation. *Human Mov Sci*, 22:189-205.
- Sarlegna, F.R., Przybyla, A., Sainburg, R.L. (2009). The influence of target sensory modality on motor planning may reflect errors in sensori-motor transformations. *Neuroscience*, 164(2): 597-610.
- Schmahmann, J.D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev*, 20(3):236-60.
- Schmahmann, J.D., Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121:561:579.
- Schmahmann, J.D., Weilburg, J.B., Sherman, J.C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*, 6(3):254-67.
- Schoch B, Dimitrova A, Gizewski ER, Timmann D. (2006). Functional localization in the human cerebellum based on voxelwise statistical analysis: a study of 90 patients. *Neuroimage*, 30(1):36-51.
- Shaikh, A.G., Meng, H., Angelaki, D.E. (2004). Multiple reference frames for motion in the primate cerebellum. *J Neurosci*, 24:4491-4497.
- Sirigu, A., Daprati, E., Ciancia, S., Giraux, P., Nighoghossian, N., Posada, A., Haggard, P. (2004). Altered awareness of voluntary action after damage to the parietal cortex. *Nat Neurosci*, 7(1):80-4.
- Sober, S.J., Sabes, P.N. (2005). Flexible strategies for sensory integration during motor planning. *Nature Neurosci*, 8: 490-497.
- Soechting, J.F., Flanders, M. (1989). Errors in pointing are due to approximations in sensorimotor transformations. *J Neurophysiol*, 62: 595-608.

- Soechting, J.F., Flanders, M. (1992). Moving in three-dimensional space: frames of reference, vectors, and coordinate systems. *Annu Rev Neurosci*, 15:167-91.
- Stein, J.F. and Glickstein, M. (1992). Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol Rev*, 72:967-1017.
- Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44(2):489-501.
- Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D. (2009). The cerebellum and language: evidence from patients with cerebellar degeneration. *Brain Lang*, 110(3):149-53.
- Strick, P.L., Dum, R.P., Fiez, J.A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci*, 32:413-34.
- Tavano, A., Grasso, R., Gagliardi, C., Triulzi, F., Bresolin, N., Fabbro, F., Borgatti, R. (2007). Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain*, 130:2646-60.
- Thach, W.T. (1972). Cerebellar output: properties, synthesis and uses. *Brain Res*, 12;40(1):89-102.
- Thach, W.T. Jr. (1967). Somatosensory receptive fields of single units in cat cerebellar cortex. *J Neurophysiol*, 30(4):675-96.
- Trouillas,P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R.D., Subramony, S.H., Wessel, K., Bryer, A., Diener, H.C., Massaquoi, S., Gomez, C.M., Coutinho, P., Ben Hamida, M., Campanella, G., Filla, A., Schut, L., Timann, D., Honnorat, J., Nighoghossian, N., Manyam, B. (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*, 12;145(2):205-11.
- Weintraub, S., Mesulam, M.M. (1987). Right cerebral dominance in spatial attention. Further evidence based on ipsilateral neglect. *Arch Neurol*, 44(6):621-5.
- Wilson, V.J. ,Schor, R.H., Suzuki, I., Park, B.R. (1986). Spatial organization of neck and vestibular reflexes acting on the forelimbs of the decerebrate cat. *J Neurophysiol*, 55:514-526.
- Wolsley CJ (1996). Reorientation of visually evoked postural responses by different eye-in-orbit and head-on trunk angular positions. *Exp Brain Res* 1996; 111:283-288.

Box 1. *International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARs, Trouillas et al., 1997)*

Messa a punto nel 1993 da un Comitato ad hoc della World Federation of Neurology, la scala comprende 19 voci per la valutazione semiquantitativa dell'ataxia della marcia e della stazione eretta, dell'incoordinazione degli arti, della disartria e dei disturbi dell'oculomotone, in modo da ottenere dei punteggi parziali per ognuno di questi domini. Il punteggio aumenta con l'aumentare del deficit funzionale fino ad un punteggio globale massimo di 100. La scala fu predisposta in modo che venisse seguita nell'esame una sequenza ben precisa. Il paziente deve prima camminare, poi rimanere in stazione eretta, successivamente in posizione seduta ed infine in posizione supina.

Il test traduce la sintomatologia classica in punteggi semiquantitativi; inoltre, la scelta di una scala a cento punti consente una valutazione dell'ataxia in percentuale, cosa che può indicare chiaramente e velocemente il grado di severità della patologia cerebellare.

La scala descrive quattro sottogruppi della sintomatologia cerebellare:

- 1) Disturbi posturali e di deambulazione (punteggio da 0 a 34 con 12 punti per il cammino e 22 per la stazione eretta);
- 2) Disturbi dei movimenti degli arti (punteggio da 0 a 52);
- 3) Disturbi del linguaggio (punteggio da 0 a 8);
- 4) Disturbi oculomotori (punteggio da 0 a 6).

Studi sperimentali (Schmitz and Hubsch, 2006 e Storey et al., 2004) hanno riscontrato che questa scala soddisfa criteri di validità inter-operatore, intra-operatore e di consistenza interna. I risultati ottenuti con questa scala, inoltre, correlano con quelli ottenuti con la scala di Barthel.

Box 2. Hospital Anxiety and Depression Scale

La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) è uno strumento composto da 14 item sviluppato da Zigmond e Snaith (1983) che comprende domande relative alla presenza di sintomatologia ansioso-depressiva con particolare riferimento ai sintomi che meno si confondono con gli esiti di condizioni mediche (Undavia & Goldstein, 2008).

Si compone, nel dettaglio, di sette item relativi all'ansia (HADS-A) e sette inerenti sintomi depressivi (HADS-D). Gli item sono valutati su una scala likert con quattro possibilità di risposta in cui zero corrisponde all'assenza del sintomo e tre alla presenza considerevole del sintomo (Olsson I, Mykletun A, 2005).

La scala HADS è stata validata in diversi contesti clinici, inclusi soggetti con malattie somatiche, psichiatriche e cardiache, e ha dimostrato di essere uno strumento valido e affidabile con un'alfa di Cronbach che va da 0,67-0,93 per le due sottoscale (Zigmond AS, Snaith RP, 1983).

Sulla base di una recente revisione, un punteggio pari a ≥ 8 è considerato positivo per entrambe le sottoscale (Bjelland I, Dahl AA, 2002). Gli autori del test indicano che, per ciascuna sottoscala, punteggi grezzi tra 8 e 10 identificano i casi lievi, tra 11-15 i casi moderati, mentre punteggi uguali o superiori a 16, i casi gravi (Snaith RP, Zigmond AS, 1994).

La validità concorrente della scala HADS rispetto ad altri questionari per ansia e depressione è descritta tra 0,60 e 0,80 per entrambe le sottoscale (Bjelland I, Dahl AA, 2002).

Box 3. Profile of Mood States

Il Profile of Mood States (POMS) è uno degli strumenti più utilizzati in psicologia per la misurazione di sentimenti, emozioni e stati d'animo (Avila e de la Pena Gimenez, 1991).

Si tratta di un elenco di aggettivi multidimensionali originariamente sviluppato da McNair, Loor e Droppleman nel 1971, per le popolazioni psichiatriche e non psichiatriche.

Le proprietà psicometriche della scala risultano adeguate, il coefficiente di affidabilità (alpha di Cronbach) oscilla tra 0,80 e 0,90 (McNair et al., 1971, Norcross, Guadagnoli, e Prochaska, 1984, Weckowicz, 1978). Ha una buona coerenza interna ed una struttura fattoriale relativamente stabile. Infatti, attraverso numerose analisi fattoriali, è stato possibile rilevare sei fattori che appaiono in modo coerente: Tensione-Ansia (T); Depressione-Avvilimento (D), Aggressività- Rabbia (A), Vigore-Attività (V), Stanchezza-Indolenza (S) e Confusione-Sconcerto (C), (McNair, Loor, 1992).

La POMS fornisce un punteggio totale e un punteggio per ciascuna sottoscala e tutti gli elementi hanno una coerenza interna di $\geq .90.34$. Un punteggio totale più elevato indica una maggiore intensità di espressione in quella categoria.

Ogni aggettivo che compone il test è valutato su una scala Likert a cinque punti che va da "mai" (punteggio 0) a "molto spesso" (punteggio 4). Il punteggio per ciascun fattore è ottenuto dalla somma delle risposte di tutti gli aggettivi che lo definiscono.

Si può ottenere un punteggio totale sommando i punteggi dei fattori, considerando che "Vigore", a differenza degli altri si sottrae. Per evitare i numeri negativi, si aggiunge una costante 100 al punteggio totale (Balaguer, Fuentes, 1993).

Il fattore D (Depressione) è composto da aggettivi come infelice, triste, senza speranza e sembra rappresentare un umore depresso accompagnato da un sentimento d'inadeguatezza personale.

Il fattore definito T (Tensione) è costituito da aggettivi che descrivono un aumento della tensione muscolare scheletrica: teso, nervoso, rilassato.

Il fattore A (Aggressività) è uno stato d'animo di rabbia e antipatia verso gli altri. Alcuni aggettivi sono: arrabbiato, amareggiato, ribelle, deluso.

Il fattore V (Vigore) rappresenta uno stato di vigore, energia elevata. Questo è composto dai seguenti aggettivi: attivo, pieno di energie, di buon umore, pieno di vita, libero da preoccupazioni, pieno d'iniziativa, forte.

Il fattore S (Stanchezza) è uno stato d'animo di stanchezza e inerzia. Formato da aggettivi come: esaurito, stanco.

Il fattore C (confusione) si caratterizza per la confusione e il disordine. Gli aggettivi che lo compongono sono: con le idee confuse, incapace di concentrarsi, smemorato (McNair, Loor, 1992).

Box 4. *Psychological Well-Being Scale*

La Psychological Well-Being Scale (PWB; Ryff, 1989) è un questionario autovalutativo che nasce dal modello di Carol Ryff (1989) secondo cui il benessere psicologico è inteso come un processo multidimensionale e dinamico che comprende vari e molteplici aspetti.

La scala è in grado di misurare le sei dimensioni del benessere proposte dalla Ryff: autoaccettazione, relazioni interpersonali positive, autonomia, controllo ambientale, crescita personale e scopo nella vita (Ryff, 1989).

È stato ampiamente dimostrato che le sei dimensioni del benessere della Ryff possiedono correlazioni differenti alle diverse età (Ryff, 1991), ai diversi profili culturali (Ryff et al., 1996) e al sesso di appartenenza (Ryff, 1989b).

Il test ha delle buone proprietà psicometriche e recenti studi condotti in America hanno dimostrato la superiorità del modello multidimensionale del benessere rispetto a quello ad un singolo fattore (Ryff & Keyes, 1995) e hanno analizzato il rapporto tra benessere psicologico e soddisfazione nella vita (Keyes et al., 2002). In seguito la PWB è stata utilizzata in numerose ricerche (Ryff, 1989; Ryff, 1995; Ryff & Essex, 1992; Ryff & Keyes, 1995; Ryff & Singer, 1996).

Versioni più sintetiche del questionario sono state costruite e validate; nel presente studio è stata utilizzata la versione costituita da 18 items (3 items per ciascuna dimensione del benessere; Ryff & Keyes, 1995).

Tabella I.

Pz	Età e Sesso	Durata della Malattia (anni)	Diagnosi	Sede della Lesione	Eziologia	ICARs Postura e cammino [34]	ICARs Artisup. dx/sx [20-16]	ICARs Arti inf. dx/sx [16-16]	Disartria [8]	Dist. Oculomotricità [6]	Totale [100]
S1	68 M	4	Exeresi chirurgica neoplasia	Emisfero c. Dx	Meningioma	14	5-0	4-2	1	2	28
S2	71 F	3	Ematoma cerebellare spontaneo	Emisfero c. Dx/verme	Emorragica	26	13-0	4-3	1	0	47
S3	69 M	3	Ischemia	Emisfero c. Sx	Ischemica	8	0-1	0-3	0	0	12
S4	66 F	3	Ischemia (SCA)	Emisfero c. Sx/emiverme sup. Sx/peduncoli c. Sup. e medio sx	Ischemica	12	0-6	0-3	1	2	24
S5	24 M	3	Esiti di trauma cranico	Peduncoli cerebellari superiore e medio sx	Traumatica	21	4-5	1-3	2	0	17
S6	69 F	9	Atassia spinocerebellare (SCA 2)	Emisferi c. medio-inferiori/ Verme	Genetica	14	5-4	3-3	3	0	33
S7	45 M	5	Exeresi chirurgica Neoplasia	Emisferi c. dx e sx mesiali/ Verme	Medulloblastoma	17	8-8	3-4	5	5	46
S8	53 M	4	Aneurisma a. Basilare	Peduncolo c. superiore sx	Emorragica	17	10-5	2-1	5	5	45

Tabella II.

Pz	Età e Sesso	Scolarità (anni)	Matrici Attentive (47,39±9,76)	MBT verbale (ripetizione di parole) (4,22±0,88)	MBT spaziale (Test dei Cubi di Corsi) (4,69±1,11)	MLT verbale (memoria di prosa) (12,18±3,35)	Discriminazione visiva (Benton) (>10)	Prassie bucco-facciali (19,7±0,92)	Prassie ideomotorie (19,62±1,20)	fluenza verbale fonemica (v.n. =20)	fluenza verbale categoriale (16,77±5,55)	generazione di frasi (12,95±3,48)	PM raven (28,82±9,52)	giudizi verbali astratti (49,28±8,78)	MMSE (23)
S1	68 M	13	53,25	3,75	6	10,25	14	19	18 (<1DS)	26	10,5 (<1DS)	16,25	29	38,75 (<1DS)	23,20
S2	71 F	5	42	2(<2DS)	3(<1DS)	12	12	19	19	7(<2DS)	8(<1DS)	0 (<2DS)	_	30 (<2DS)	24,3
S3	69 M	12	48,25	3,75	5	10	15	19	20	31	_	_	39	_	26
S4	66 F	5	41,25	4,25	4	0 (<2DS)	12	17 (<2DS)	17,75 (<1DS)	17	14,25	6,5 (<2 DS)	27	35 (<1DS)	28,30
S6	69 F	8	34 (<1DS)	4,25	5,25	4 (<2DS)	15	20	19	15	11,75	10,75	7,5 (<2DS)	20,75 (<2DS)	-
S7	45 M	16	15,25 (<2DS)	3,00 (<1DS)	5,50	11	13	18,75	19,75	22	8 (<1DS)	9,25 (<1DS)	19,50	41,25	25,20
S8	53 M	13	31,5 (<1DS)	3,25 (<1DS)	6,50	_	15	19,75	19,75	18	5 (<2DS)	14,50	_	38,25 (<1DS)	25

Tabella III.

Pz	Età e Sesso	Scolarità (anni)	HADS-D	HADS-A	PWB-AUTONOMIA	PWB-RELAZIONE POS. ALTRI	PWB-AUTO ACCETTAZIONE	PWB-COMP. AMBIENTALI	PWB-SCOPO VITA	PWB-CRESCITA PERSONALE	PWB-TOTALE	POMS
S1	68 M	13	9*	4	18*	13*	8	14	11*	13*	75*	30
S4	66 F	5	2	7	13*	8	13*	9	12*	11*	63*	14
S5	24 M	3	3	4	14*	16*	14*	16*	18*	10*	90*	22
S7	45 M	16	8*	7	7*	7	9	9	13*	17*	66*	26

*Punteggio in area patologica

Tabella IV. Risultati dell'ANOVA a misure ripetute per il gruppo di controllo

variabile	fattore	F	P
tgVel-P	Mano (df=2)	2,401	0,152
	Condizione (df=6)	6,856	<0,001
	Mano x condizione (df=6)	66,104	<0,001 Dx: C7 e C3>C1; C4 e C6 <C1 Sx: C7 e C3<C1; C4 e C6>C1
RT	Mano (df=2)	6,701	0,027 dx>sx
	Condizione (df=6)	1,072	0,39
	Mano x condizione (df=6)	0,665	0,68
MT	Mano (df=2)	0,630	0,44
	Condizione (df=6)	0,517	0,79
	Mano x condizione (df=6)	7,029	<0,001 Dx: C7 e C3<C1
Asym-I	Mano (df=2)	2,128	0,175
	Condizione (df=6)	1,703	0,136
	Mano x condizione (df=6)	7,271	<0,001
Linear-I	Mano (df=2)	0,476	0,506
	Condizione (df=6)	6,678	<0,001
	Mano x condizione (df=6)	8,208	<0,001
ErrAss	Mano (df=2)	0,560	0,697
	Condizione (df=6)	5,458	<0,001 C4 e C6>C1
	Mano x condizione (df=6)	0,759	0,605
ErrDir	Mano (df=2)	7,205	0,023
	Condizione (df=6)	1,014	0,425
	Mano x condizione (df=6)	14,928	<0,001
ErrVar	Mano (df=2)	1,269	0,286
	Condizione (df=6)	0,902	0,500
	Mano x condizione (df=6)	1,047	0,405

Tabella V. Valori medi dei parametri cinematici e degli errori per il gruppo di controllo (CTR) e i pazienti cerebellari (S1-S8).

mano dx	tgVel-P	RT	MT	Asym-I	linear-I	ErrDir°	ErrAss°
CTR	1079,8	587,3	929,4	0,96	1,022	-0,18	2,99
S1	919,7**	578,2	1288,6**	0,84	1,032*	4,38**	4,7**
S2	750,7**	783**	1639,7**	1,18*	1,02	0,04	3,01
S3	1173,9	579,2	905,3	1,37**	1,028	-0,44	1,85
S4	859,9**	733,1**	1164,7*	1,24**	1,016	-1,56	2,78
S5	1107	628,5	1026,1	0,97	1,046**	-1,82*	2,11
S6	950,5*	623,7	1132,8*	0,92	1,009**	8,69**	9,69**
S7	888,9**	894,7**	1258**	0,82*	1,043**	8,18**	8,59**
S8	603,1**	787,3**	1918,8**	0,71**	1,04**	9,17**	9,17**
mano sx	tgVel-P	RT	MT	Asym-I	linear-I	ErrDir°	ErrAss°
CTR	1198,9	525	871,6	0,95	1,022	-2,31	3,18
S1	601,2**	559,3	1693**	0,96	1,026	4,1**	4,1
S2	1026,7*	647,2**	1105,2**	1,05	1,011**	2,04**	2,44
S3	1403,9**	609,6*	723,2**	1,46**	1,031	-1,64	2,21
S4	1064,4	744,8**	1018*	1,35**	1,037**	-2,54	3,78
S5	770,5**	747,2**	1299,3**	0,65**	1,036**	-7,36**	7,36**
S6	833**	759,7**	1242**	1,17**	1,011**	1,52**	1,94*
S7	592,4**	939,7**	1706,5**	0,83	1,033	4,35**	5,61**
S8	884,2**	734,3**	1418,9**	0,87	1,051**	-8,79**	8,79**
*<0,01	**<0,001						