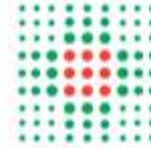




**UNIVERSITÀ
DI PARMA**



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



Proprietà del sistema specchio e sue applicazioni cliniche

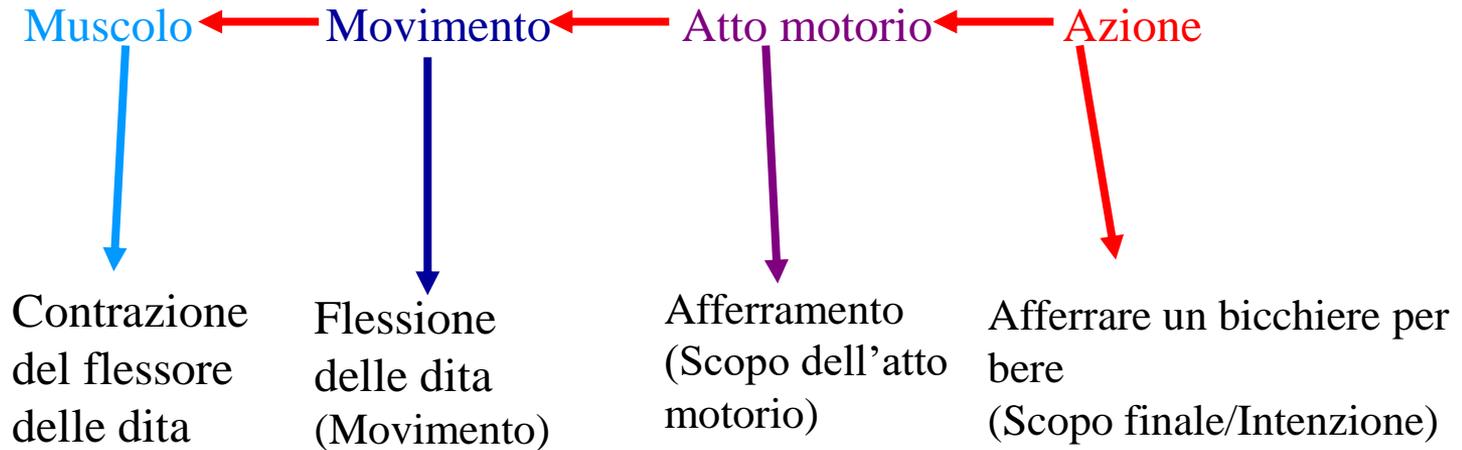
Dall'Action Observation
Treatment alla
riabilitazione con
realtà virtuale

**Leonardo Fogassi
Antonino Errante**

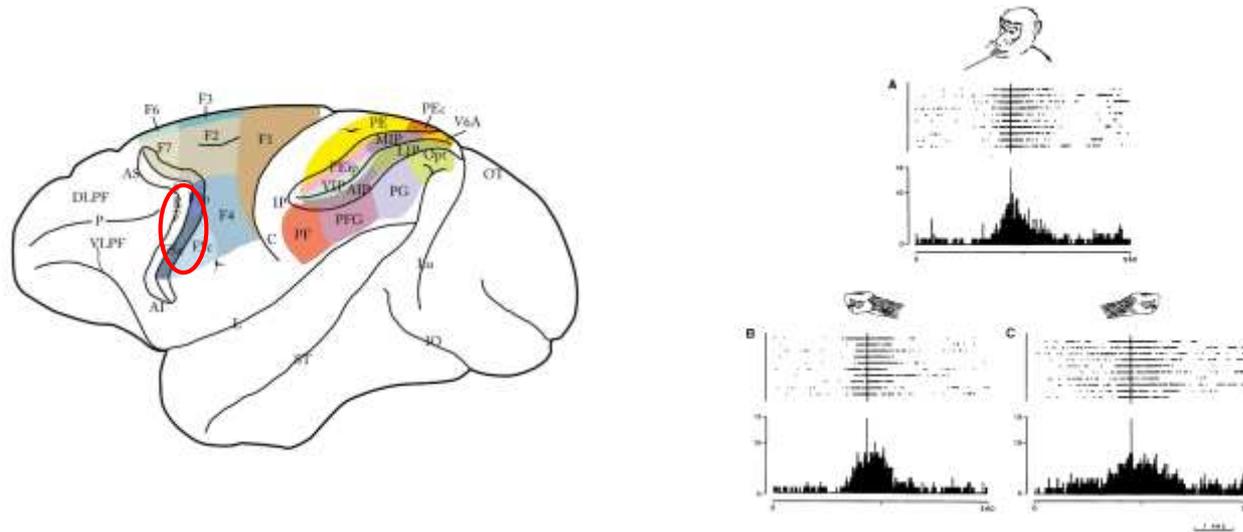


Congresso internazionale
SPORT, DISABILITY & METAVERSE - 6-7 ottobre 2023
IRCCS E. Medea - Associazione La Nostra Famiglia, Bosisio Parini (LC)

Organizzazione dell'azione



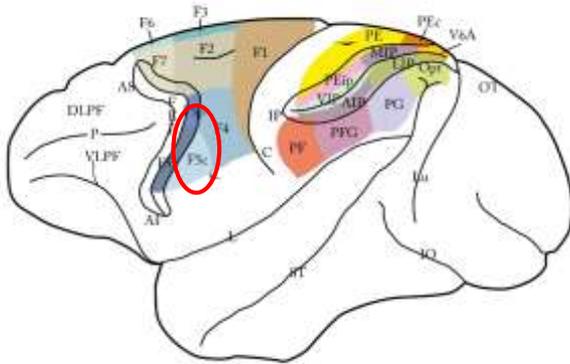
Nella corteccia cerebrale esiste un vocabolario di parole motorie, cioè un magazzino mnemonico che contiene le rappresentazioni degli atti finalizzati.



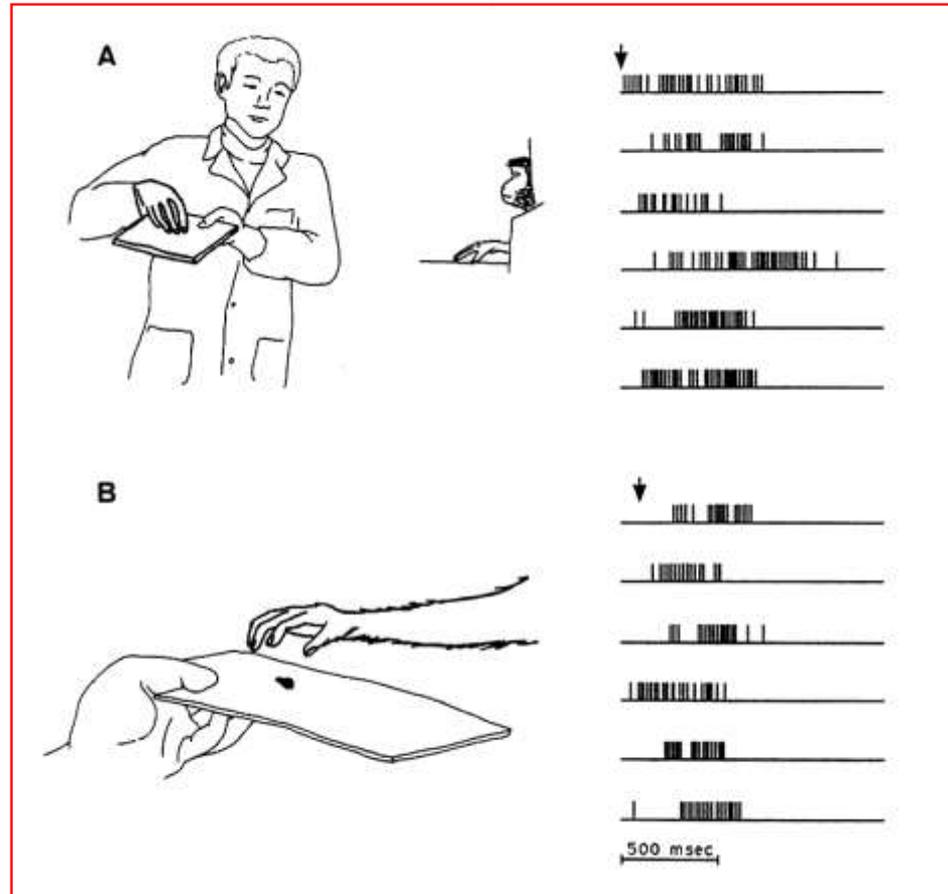
Rizzolatti et al. 1988

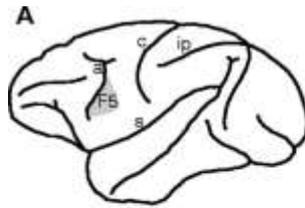
A queste rappresentazioni si può accedere sia per via endogena, sia grazie ad input esterni.

I neuroni specchio

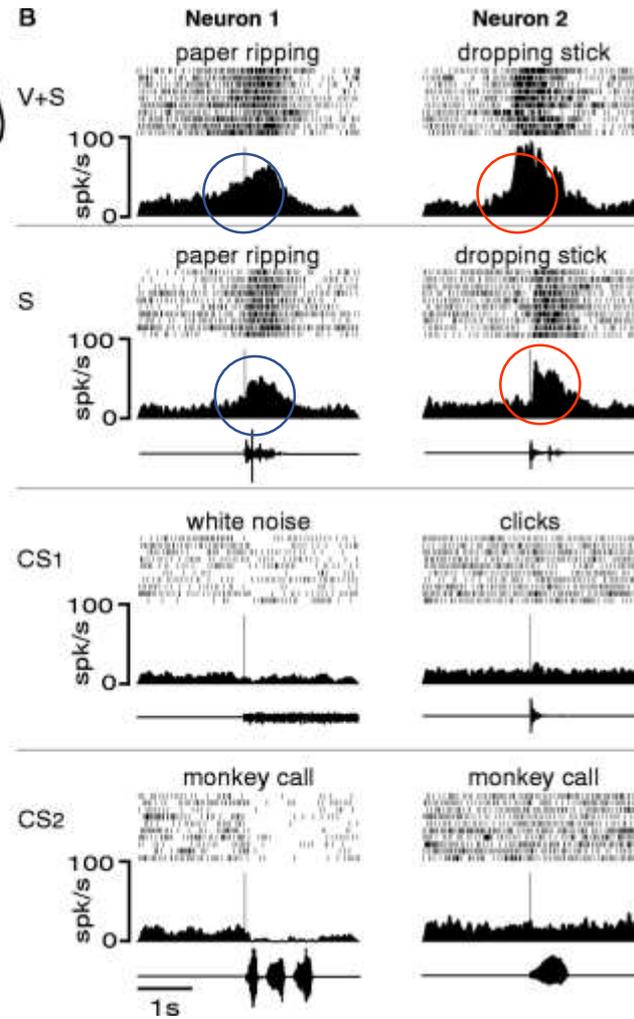


Di Pellegrino et al. 1992

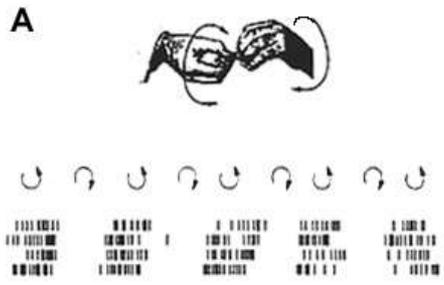




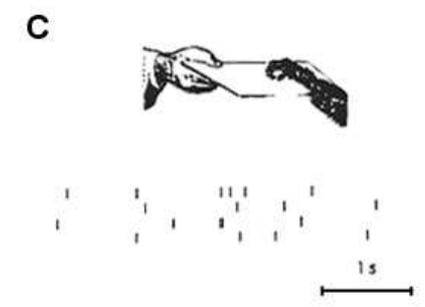
Neuroni specchio
audio-visivi



Kohler et al. 2002

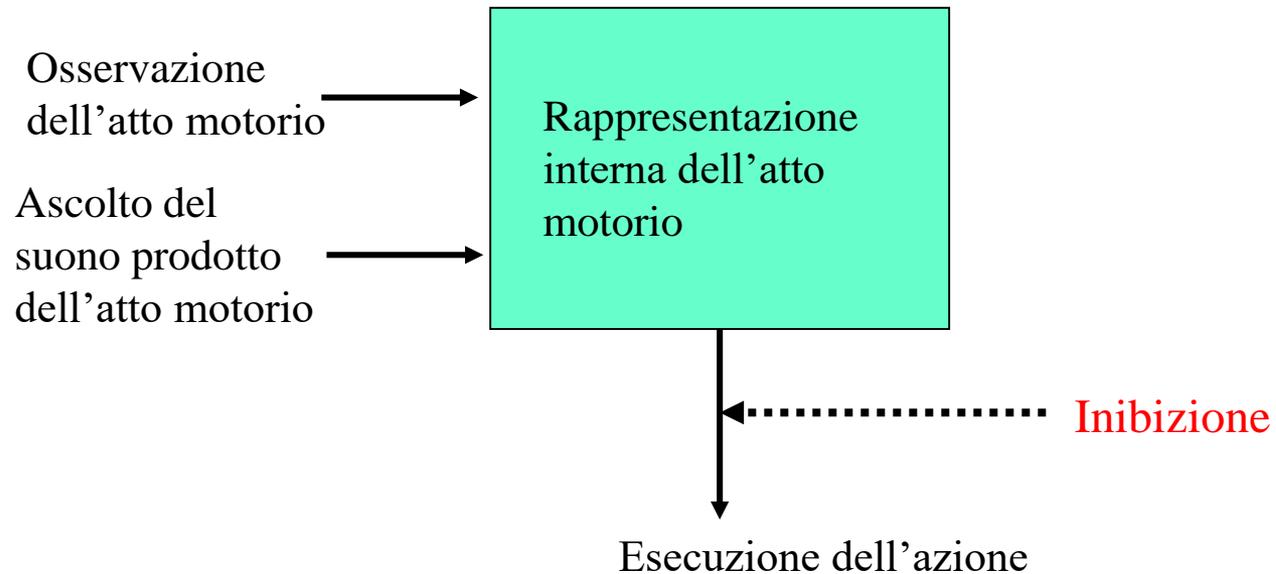


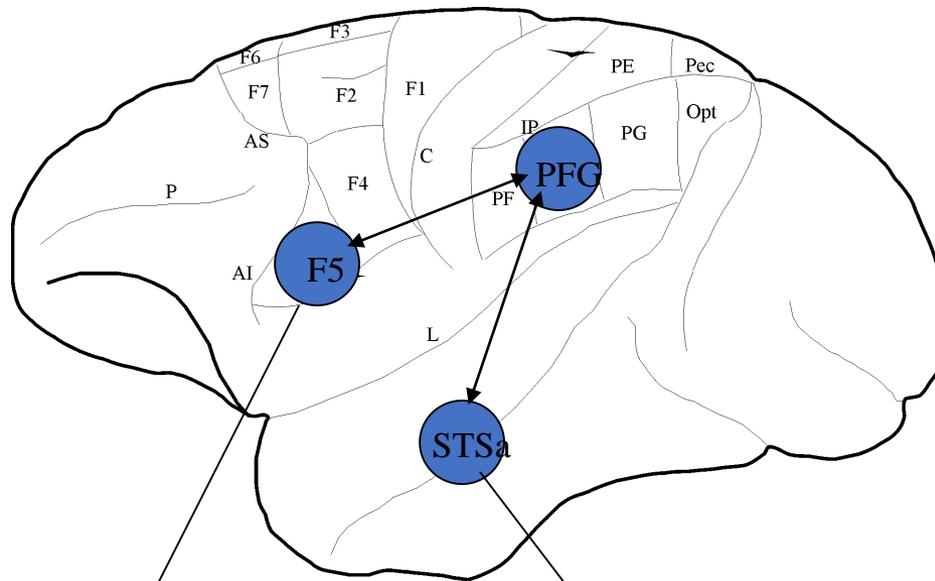
Neurone mirror congruente
in senso stretto



Gallese et al. 1996

Sistema di comparazione diretta tra atto motorio osservato e atto eseguito: ci permette di comprendere gli atti motori svolti dagli altri



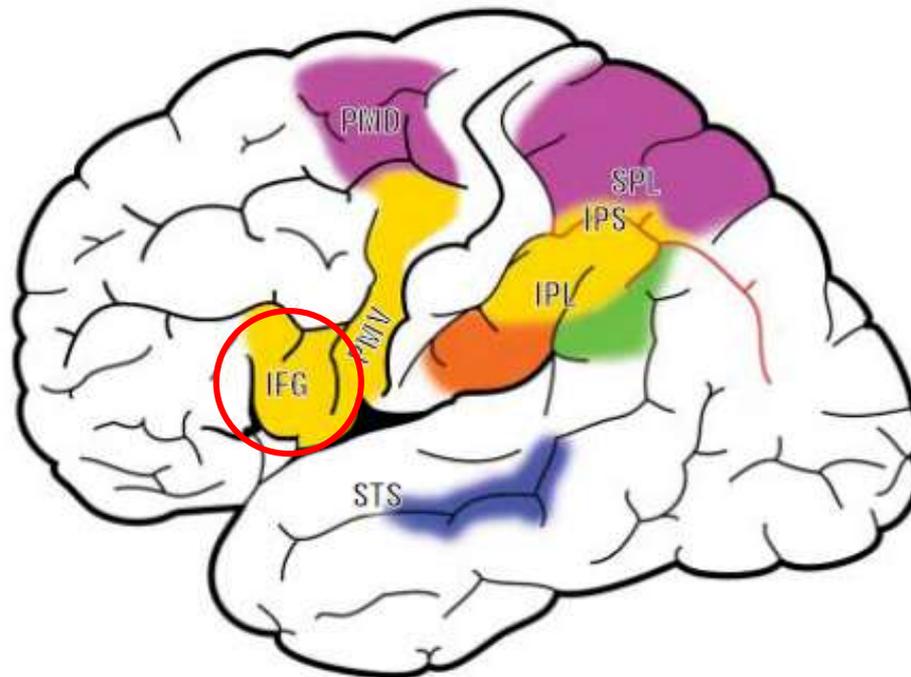


Rappresentazione degli atti motori

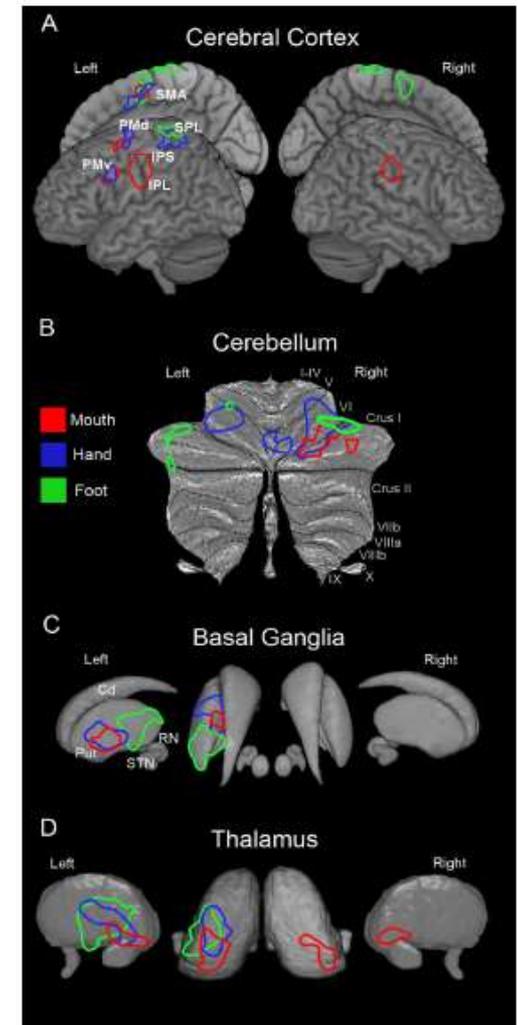
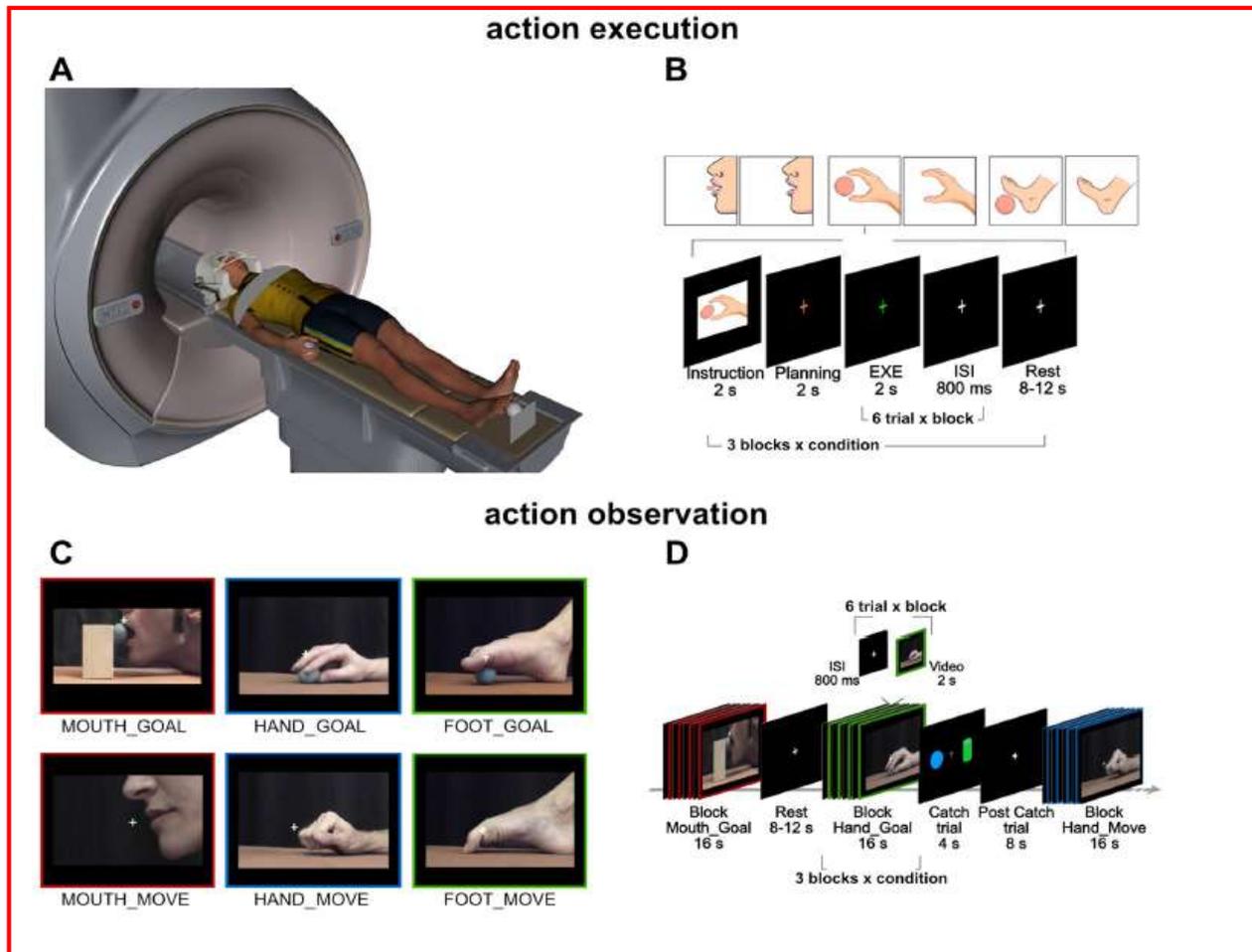
Descrizione visiva degli atti motori

Il circuito per il riconoscimento degli atti motori altrui

Il circuito per la comprensione delle azioni nell'uomo



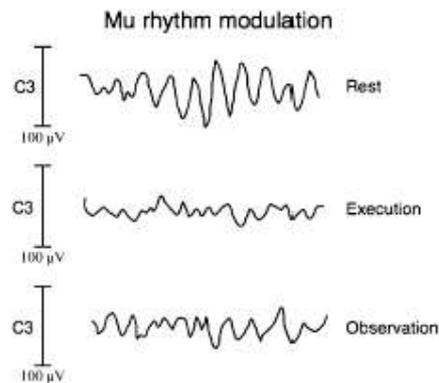
Il sistema specchio esteso



Nei bambini (anche in età precoce, p.es. 6 mesi) si dimostra un'attivazione cerebrale della corteccia motoria durante l'osservazione e l'esecuzione di movimenti quali afferrare, toccare, disegnare

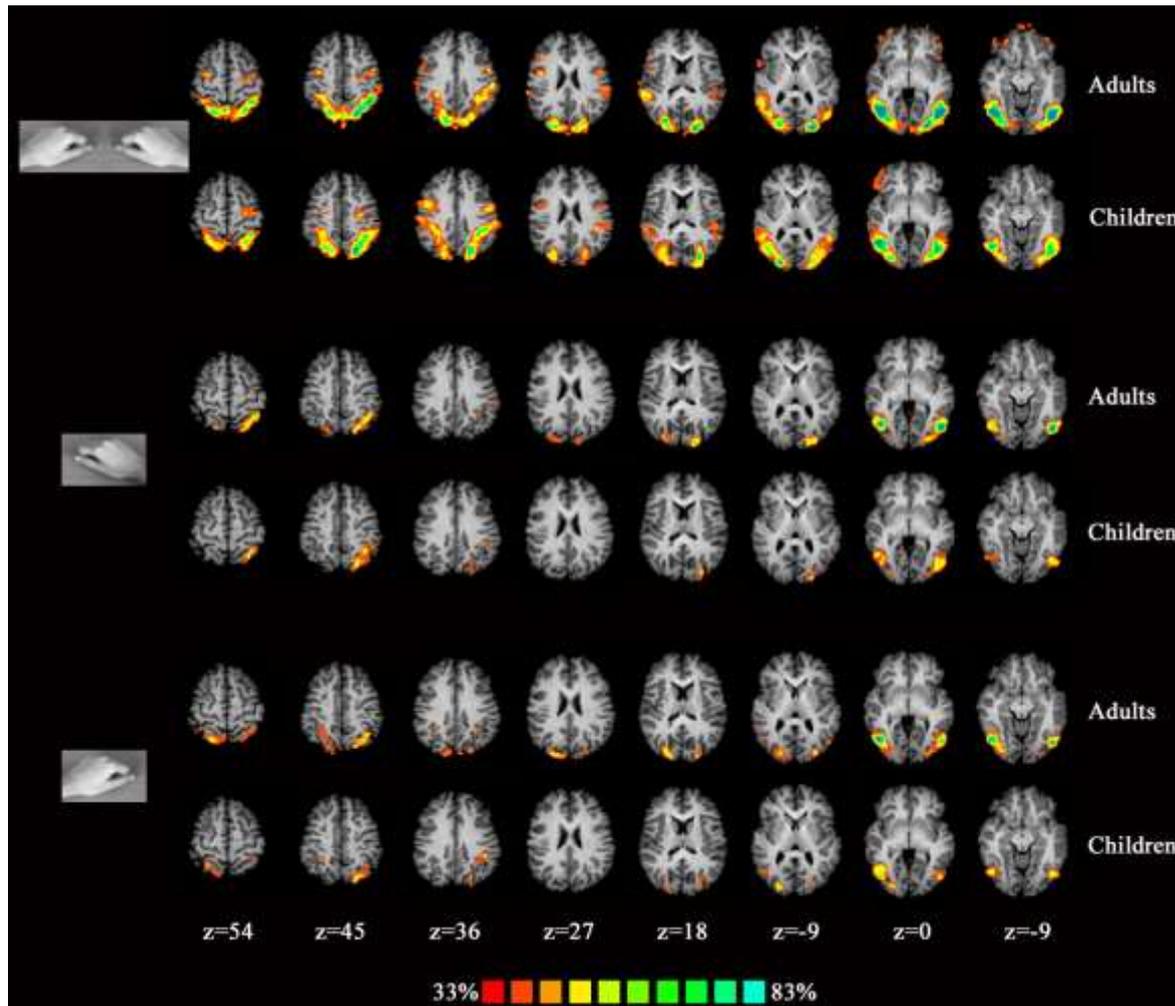


Marshall, Young & Meltzoff (2011)
Bambini di 14 mesi.



Lepage and Theoret 2006
(b. tra 4.4 e 11 anni)

Attivazioni di bambini e adulti durante l'osservazione di azioni



Biagi et al. 2016

Le attivazioni sono più diffuse nei bambini

Effetti dell'esperienza motoria sulla plasticità corticale

Soggetti:

-Esperti di balletto classico

-Esperti di capoeira

-Non esperti

A.



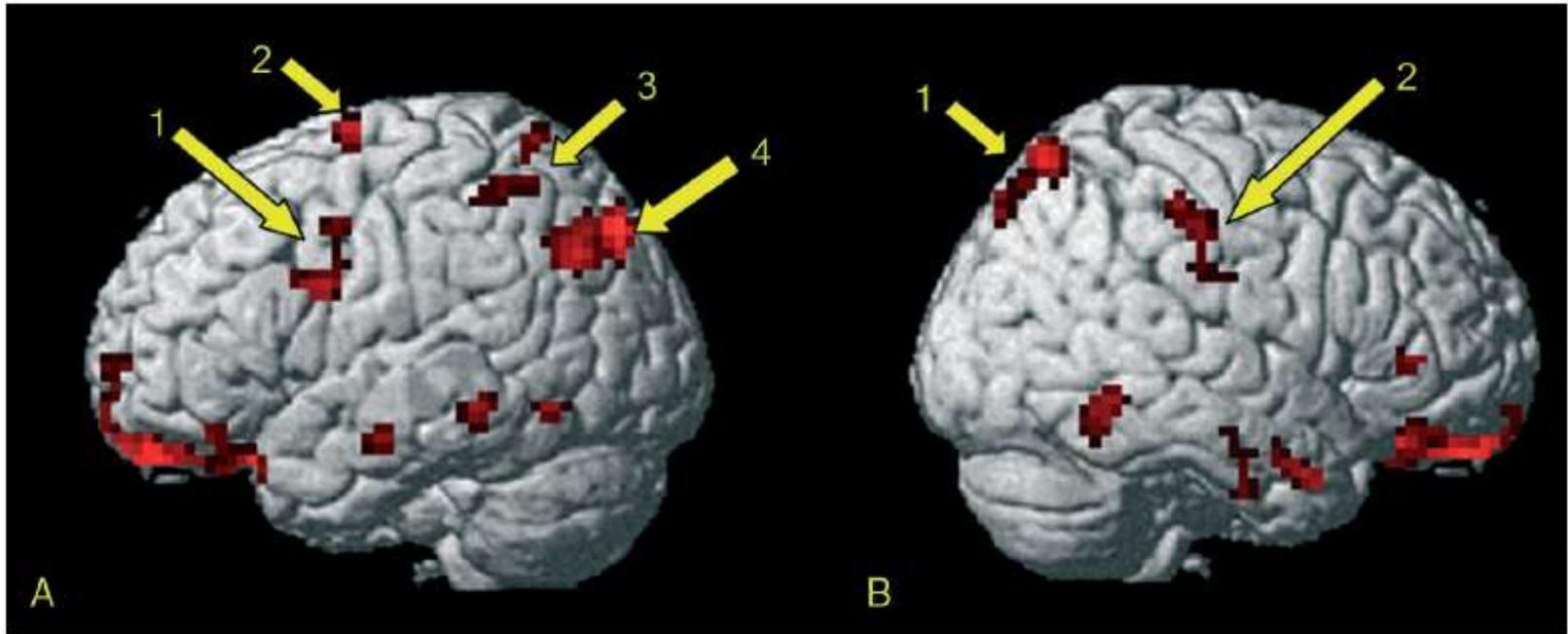
3 sec

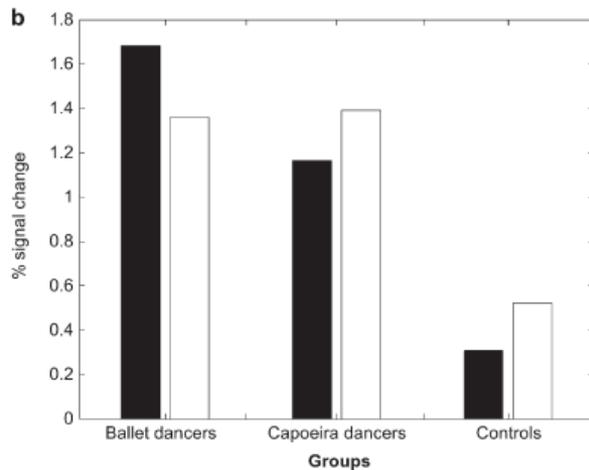
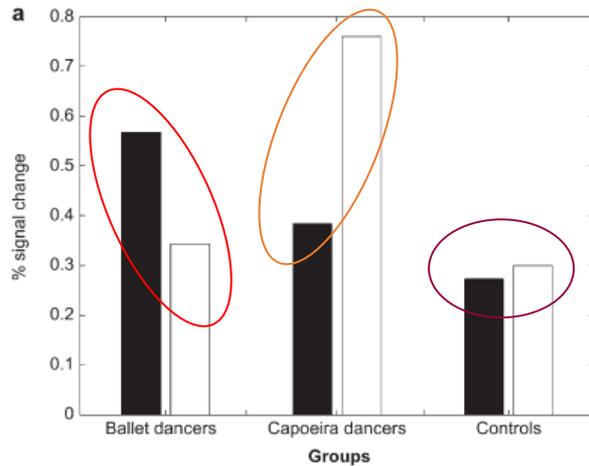
B.



Calvo-Merino et al. 2005

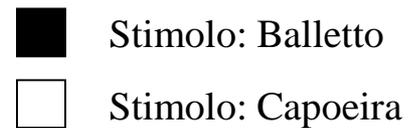
Effetto della esperienza motoria





Influenza dell'esperienza motoria sull'osservazione dell'azione

- a. Attivazione del giro precentrale sinistro/ corteccia premotoria dorsale
- b. Attivazione del solco intraparietale di sinistra

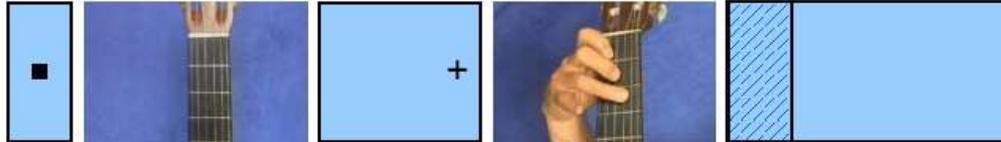


Apprendimento per imitazione

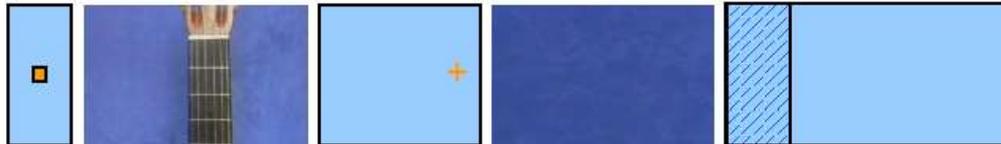


Apprendimento imitativo

OBS: "just watch"



EXE: "play a chord of your choice"



IMI: "observe the model, then imitate"



NON-IMI: "observe the model, then perform a hand action"



Cue
(2 s)

Event 1
(4, 6, 8 or 10 s)

Event 2: pause
(2, 4, 6 or 8 s)

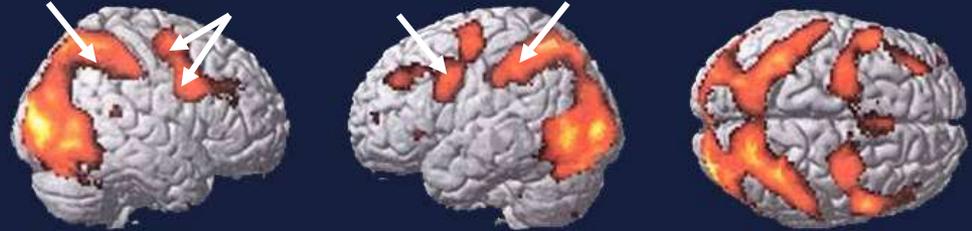
Event 3
(7 s)

Event 4: baseline
(6, 8, 10 or 12 s)

Attivazione corticale durante i tre eventi della condizione “Imitazione”

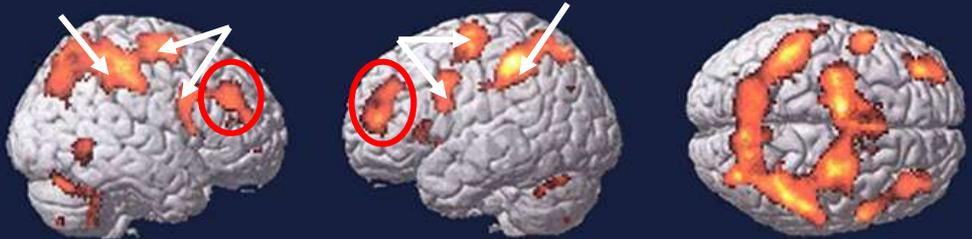
Osservazione

IMI-1



Pausa/Attesa

IMI-2

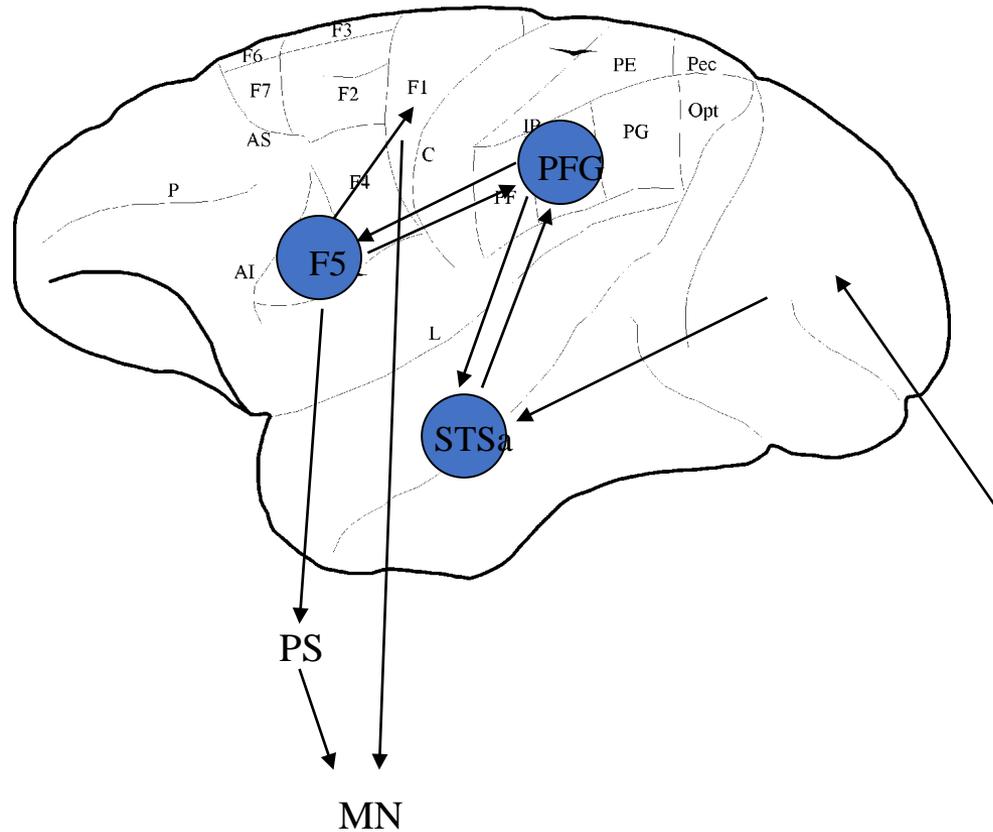


Riproduzione

IMI-3



L'attivazione del sistema mirror durante l'osservazione accoppiata alla riproduzione rinforza l'uscita motoria



Uso del sistema specchio in riabilitazione:
Action Observation Treatment (AOT)

Terapia osservazionale su pazienti con paresi (Ertelt et al. 2007)

16 Pazienti (stroke ischemico almeno 6 mesi prima dell'inizio della terapia);

Gruppo sperimentale (età media 57):

18 sessioni di terapia di 90 min.

Ogni sessione: 6 min di osservazione di azioni di mano e di braccio, 6 min di riproduzione delle stesse.

Azioni di crescente complessità, presentate da varie prospettive;

Gruppo di controllo (età media 55):

Ogni sessione: 6 min di osservazione di sequenze di simboli geometrici e lettere, 6 min di esecuzione di azioni di mano e di braccio.

Test clinici:

Frenchay arm test (FAT), Wolf Motor Function Test (WMFT), Stroke Impact Scale (SIS)

Tre differenti periodi di valutazione:

14 giorni pre-terapia (baseline)

1 giorno prima della terapia (pre-test)

Fine del periodo di riabilitazione (post-test)

8 settimane dopo la fine della terapia (solo nel gruppo sperimentale)

fMRI prima e dopo la terapia: 7 pazienti g.s., 6 del g.c.

Compito: manipolazione di oggetti con l'una e l'altra mano

Table 3

Results of the comparison of the differences between pre- and post-treatment assessments of the two groups (Z =standardized sum of the ranks; Significance (one-tailed)=level of significance of one-tailed test; FAT=Frenchay Arm Test; WMFT=Wolf Motor Function Test; SIS=Stroke Impact Scale)

	FAT	WMFT	SIS
Z	-3.252	-1.680	-2.684
Significance (one-tailed)	0.0005	0.0525	0.0025

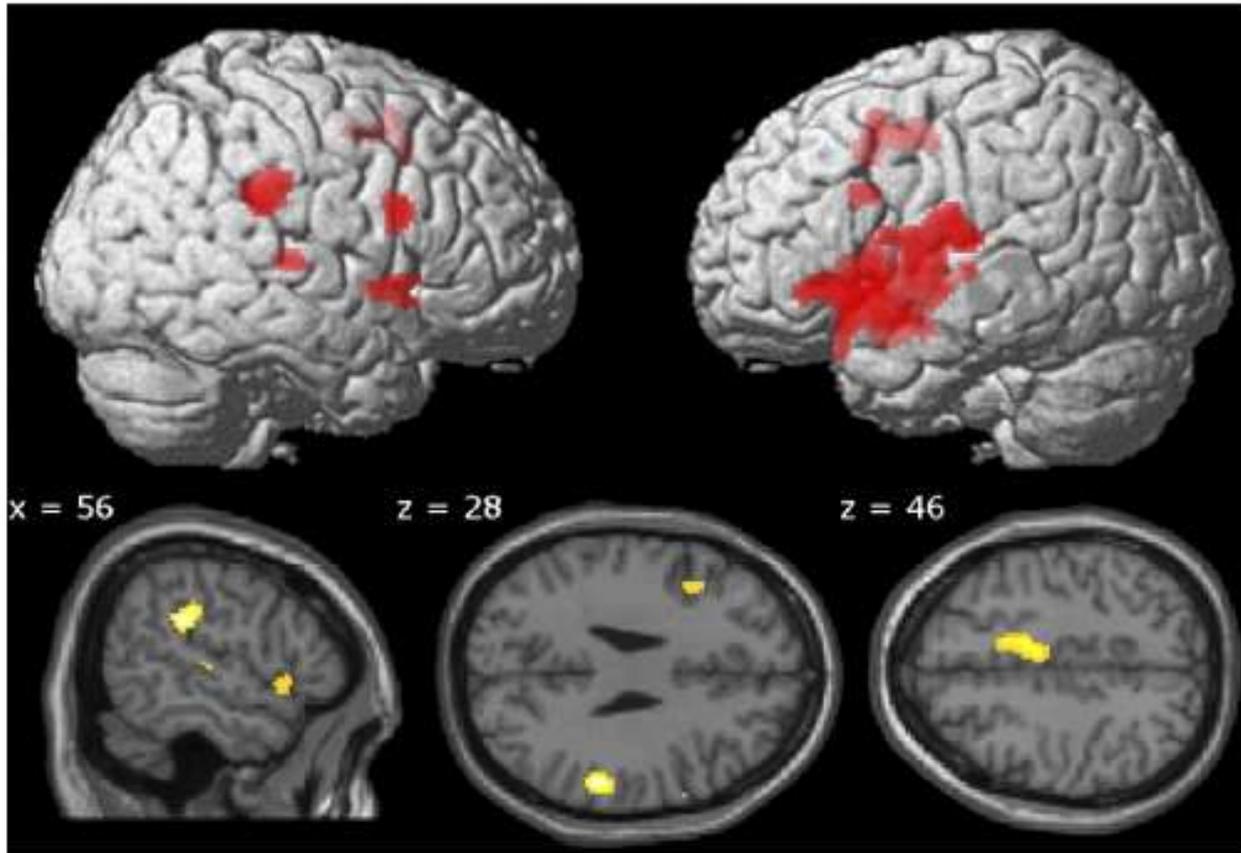
Table 6

Experimental group>control group post training explore complex objects>pre training explore complex objects

	Regions	BA	# Voxels	Z score	MNI coordinates		
					x	y	z
Normal hemisphere	Insula ³⁰ /IFG orb ¹⁴ operc ⁷ and Tri ⁵	34	1409	4.29	-24	8	-16
	STG ³⁸ /Temporal gyrus ³⁵	48	497	4.16	-54	-16	16
	SMA ⁴⁷ /Cingulum ³⁷	23/24	246	3.72	-6	-6	46
	IFG tri ⁷⁹ /IFG operc ¹⁸	48	33	3.46	-40	14	28
Lesioned hemisphere	Supramarginal gyrus ⁹⁰	48	167	4.47	56	-32	28
	IFG operc ⁶⁶ /Pre central gyrus ²²	44	48	3.74	60	14	22
	STG ¹⁰⁰	48	35	3.66	52	-24	6
	Superior temporal pole ⁶⁴ /IFG operc ¹⁷	38	58	3.56	58	16	-4

Effects of training on experimental group>Effects of training on control group. Effects derived from contrasts of effects of exploring complex objects with the affected hand. Thresholds and abbreviations identical to those described for Table 4.

Aumento dell'attività corticale come effetto del trattamento



L'approccio riabilitativo basato sul paradigma dell'osservazione di azioni è stato usato con risultati promettenti in altri studi su adulti con varie patologie:

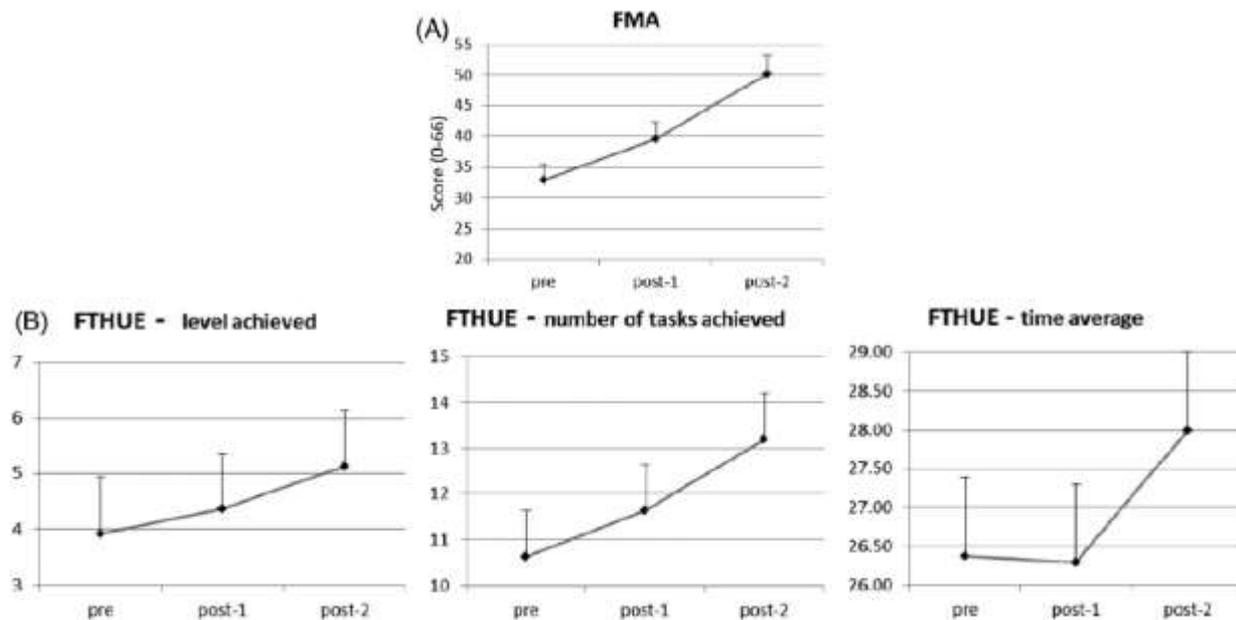
- Stroke (Franceschini et al. 2010)
- Morbo di Parkinson (Alese et al. 2010; Pelosin et al. 2013)
- Afasici (Chen et al. 2015; Bonifazi et al. 2013)
- Malati in fase di recupero dalla chirurgia ortopedica (Bellelli et al. 2010)

Sugg et al. 2015

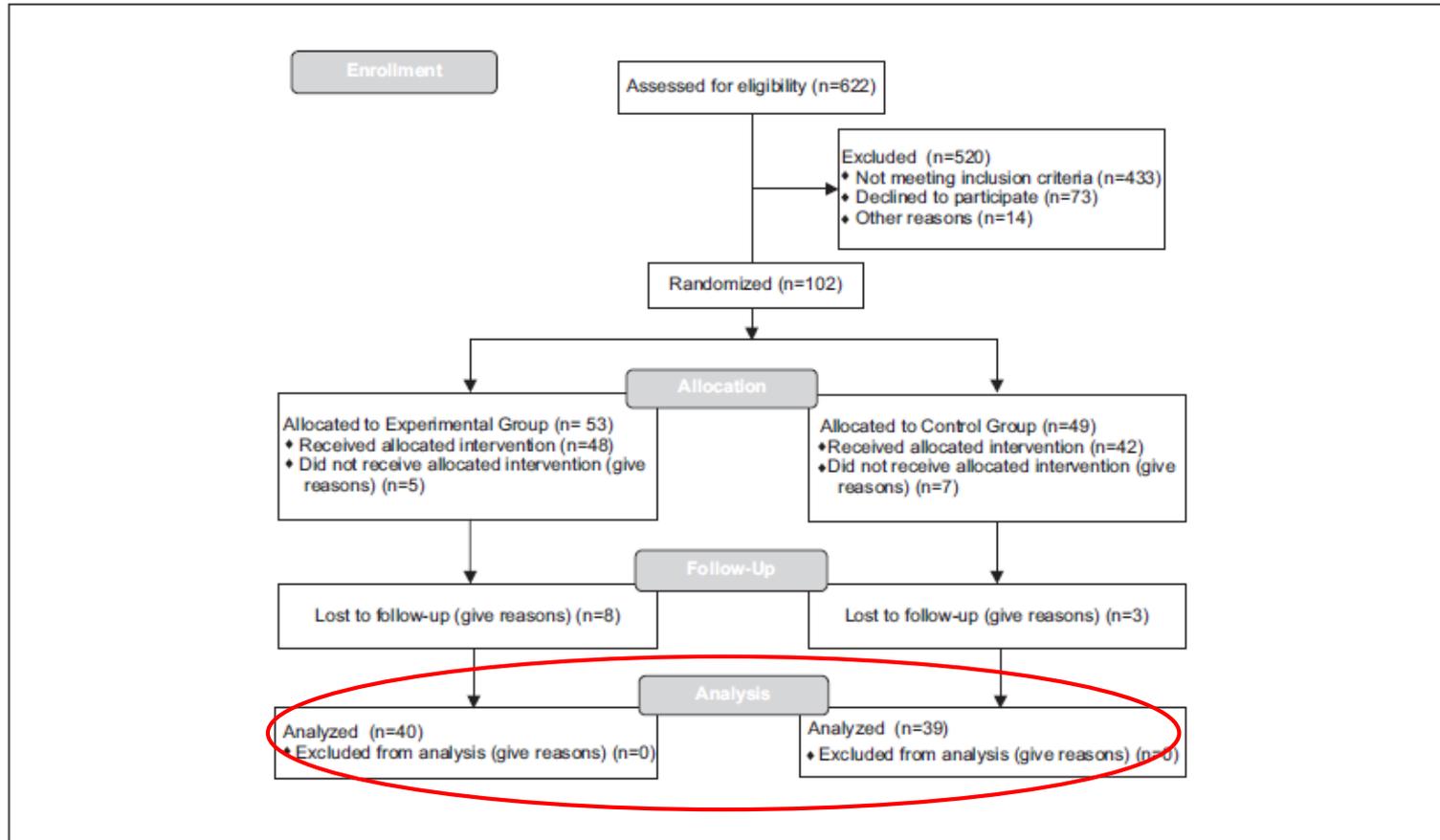
14 pazienti; > 6mesi post-stroke. Età media: 69. Anni medi dallo stroke: 8.7. Fugl-Meyer 33 (deficit moderato dell'arto superiore)

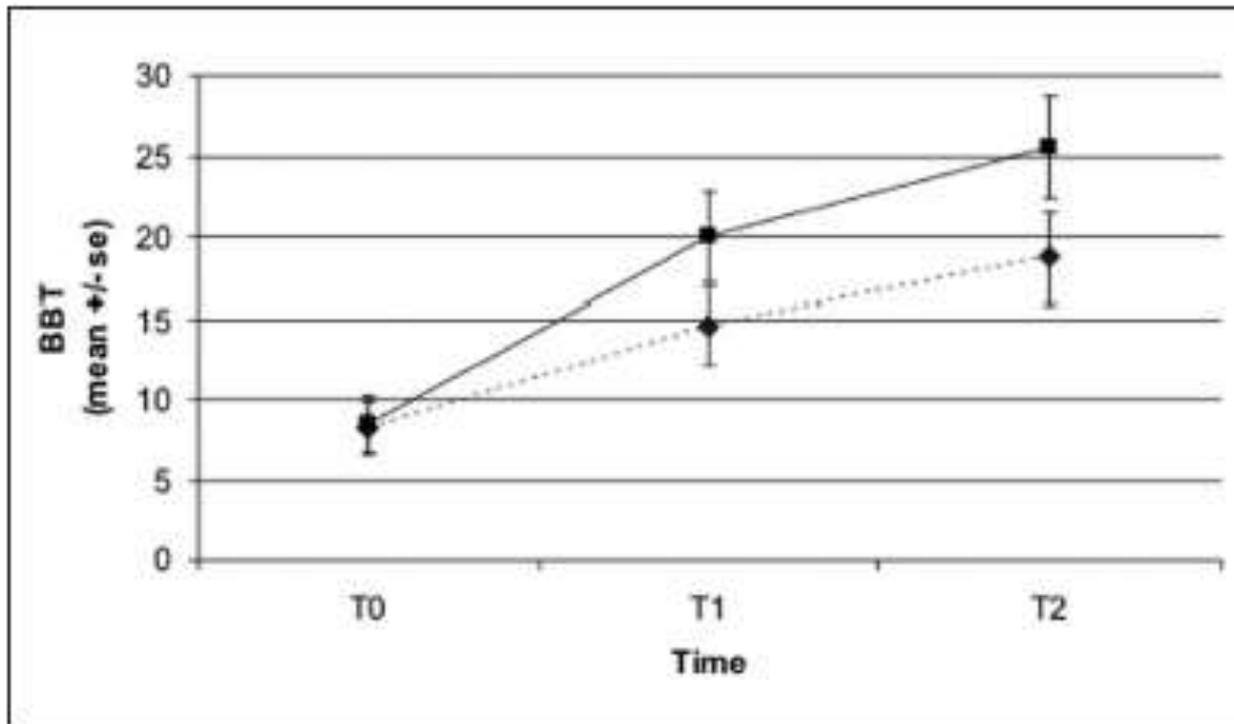
Comparazione tra una prima fase di semplice osservazione di video rilassanti + training fisico (2 settimane-Post1) e una di osservazione di azioni seguita da training fisico (2 settimane-Post 2)

Outcome primari: Upper extremity Fugl-Meyer Motor assessment (FMA) e Functional Test of the Hemiparetic Upper extremity (FTHUE)



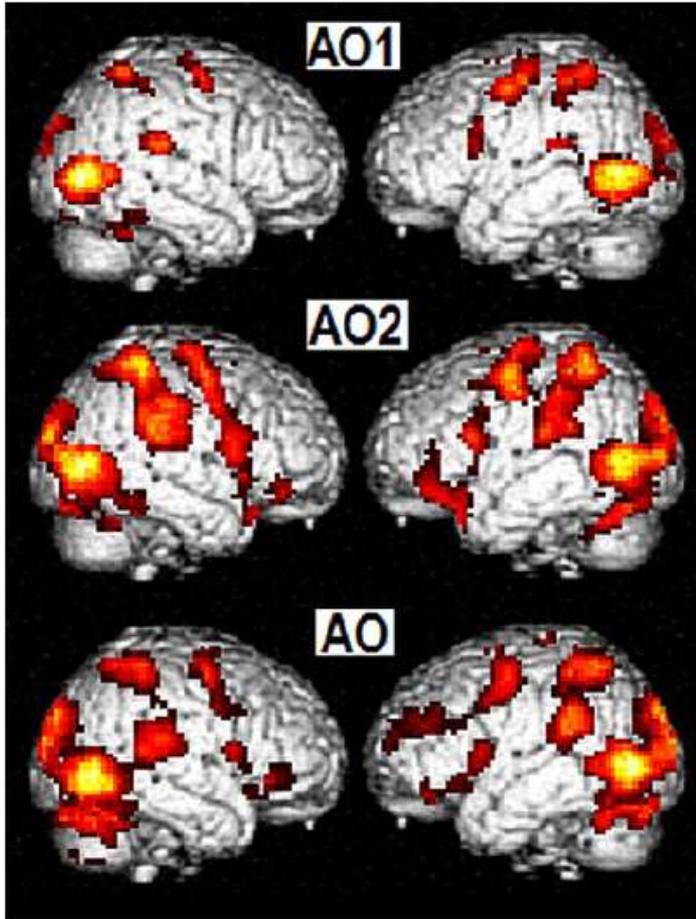
Franceschini et al. 2012. AOT in pazienti in fase post-acuta (età media 65.7 CG; 67 EG).
4 settimane di terapia





La misura scelta come outcome primario (Box and Block test) risulta significativa a T1 e T2 (4-5 mesi da T1)

Studio di Brunner et al. 2014 in 18 pazienti in fase post-acuta (tempo dallo stroke < 15gg.), età media 60.7 (range 41-79) e 18 controlli sani (età media 60.6).



AO: soggetti di controllo; AO1: 2 settimane;
AO2: 3 mesi

Scale funzionali: Action Research Arm Test (ARAT); NHPT

Compito fMRI: Ruotare un cilindro con due mani o osservarne la rotazione

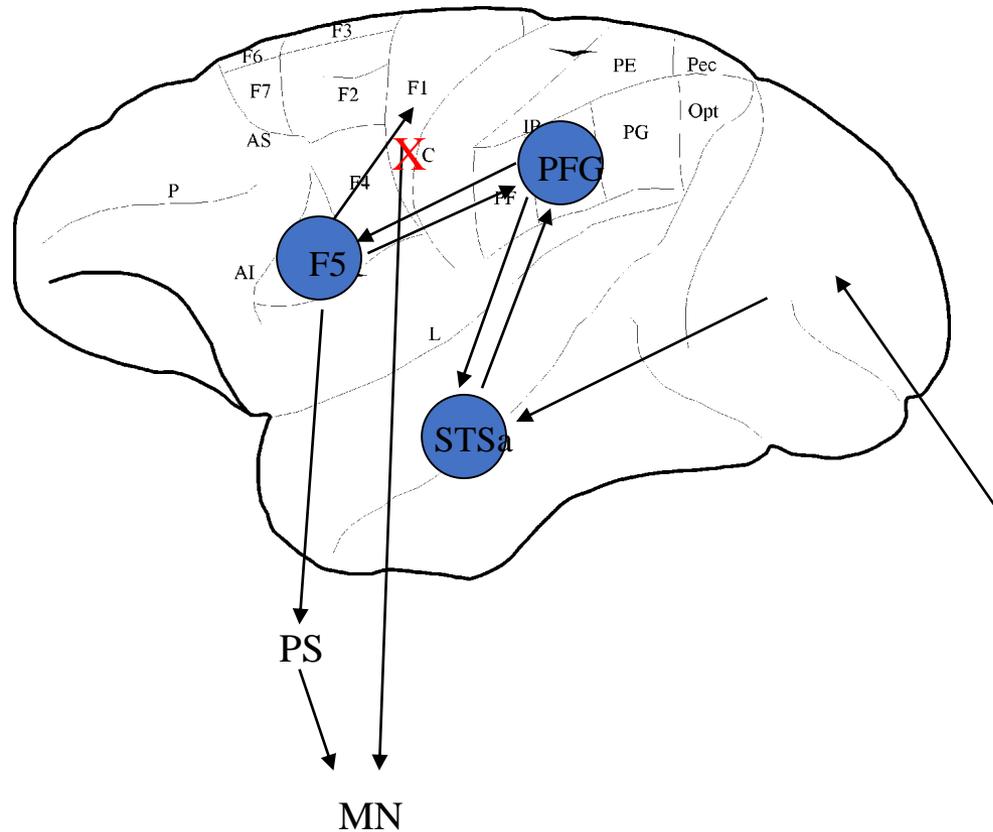
Risultati:

Miglioramento significativo in entrambe le scale funzionali

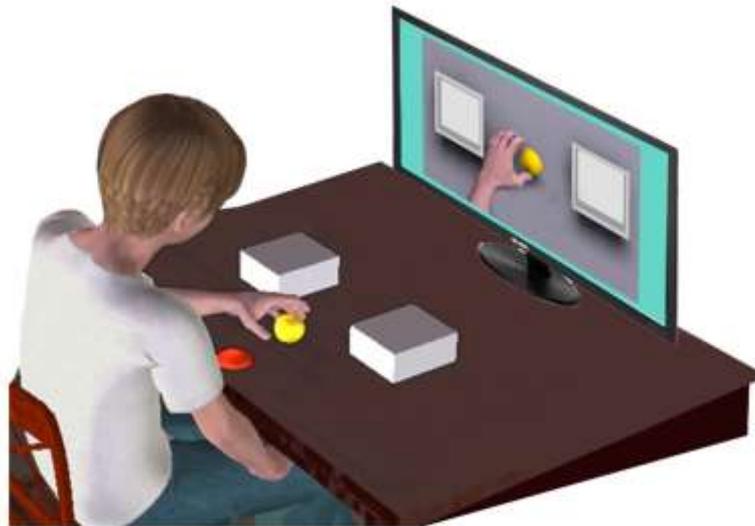
Allargamento delle aree appartenenti al sistema mirror durante il recupero

Correlazione tra recupero funzionale e attivazione premotoria e cerebellare

L'attivazione del sistema mirror durante l'osservazione accoppiata alla riproduzione, nel paziente, può usare come output aree non primarie che possiedono un'uscita sottocorticale



Imitare: cosa? Quando? Come?



L'imitazione è un costrutto complesso: va analizzato da diverse prospettive

- Quali azioni e quali scenari?
- Quale cinematica e quale modello?
- Qual è lo scopo dell'azione da imitare?

Un modello di studio della plasticità del sistema mirror

Le paralisi cerebrali infantili



Domande e Ipotesi di ricerca

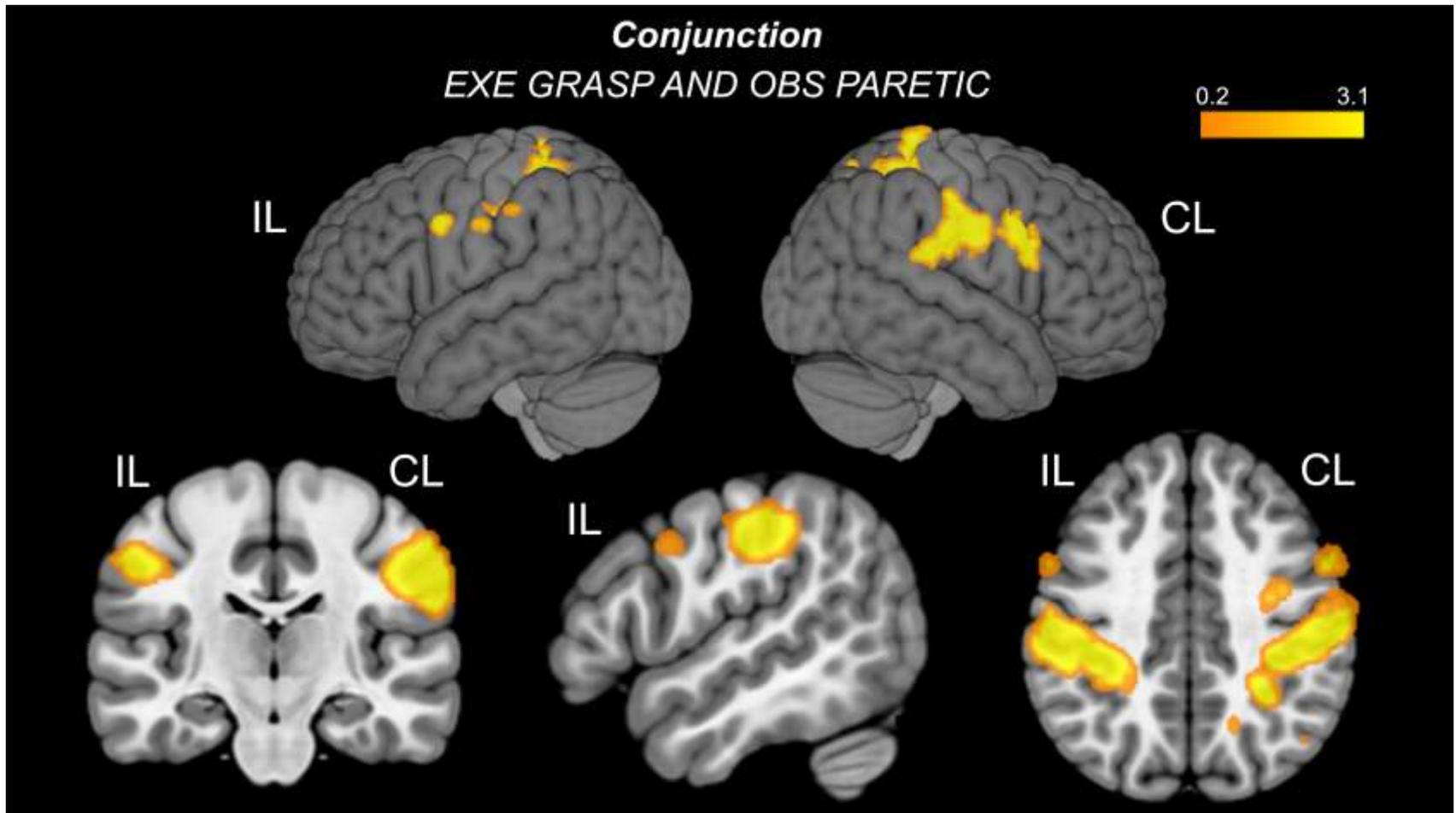
1. L'attivazione del sistema mirror nel bambino emiplegico è simile a quella dell'adulto?

2. L'AOT è efficace nel migliorare il controllo dell'arto superiore nel bambino emiplegico?

3. Le caratteristiche cinematiche del modello osservato influenzano la risposta del sistema mirror?

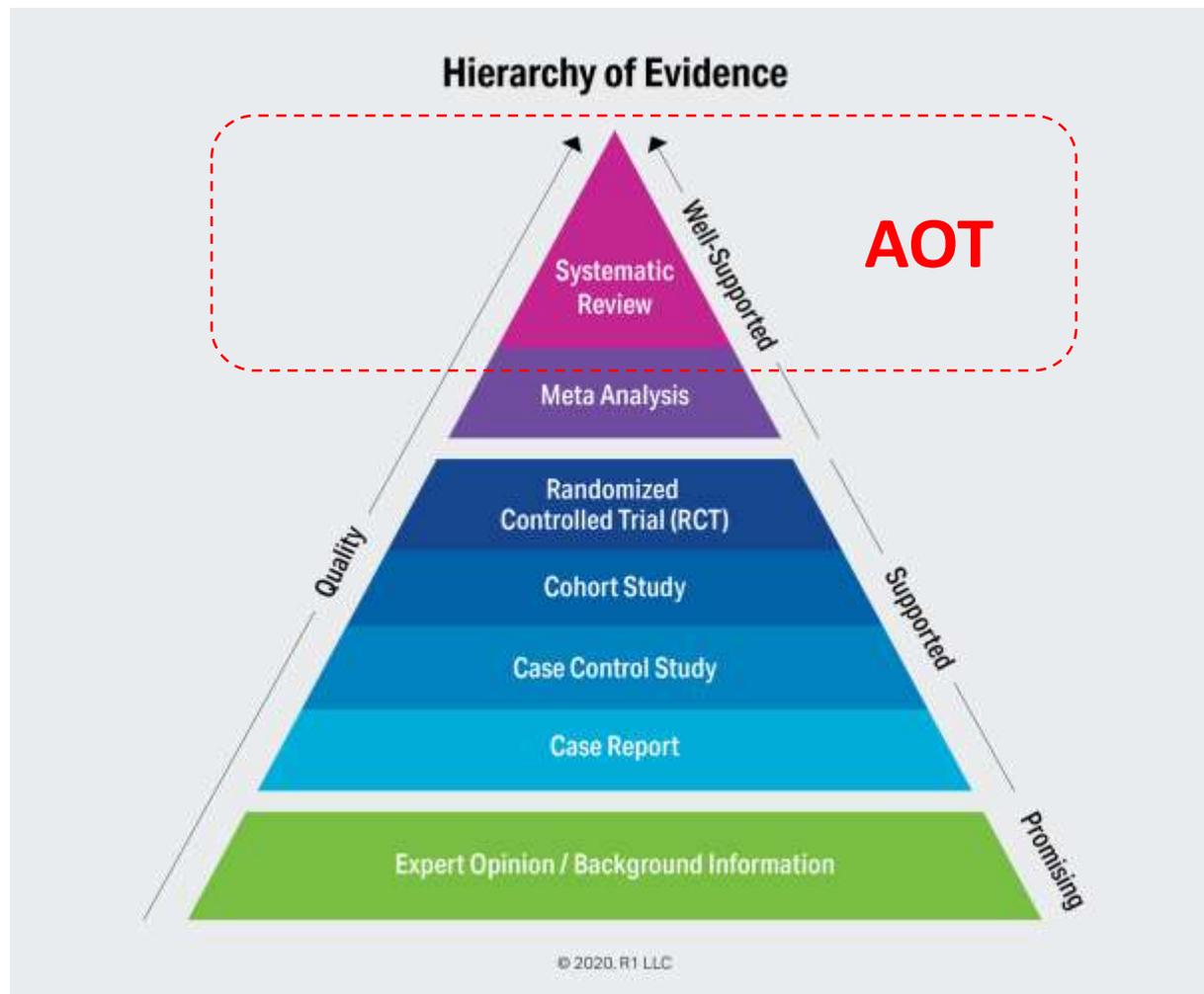
4. Quale è il modello più efficace per l'AOT?

L'attivazione del sistema mirror nel bambino emiplegico



Errante et al. in preparation

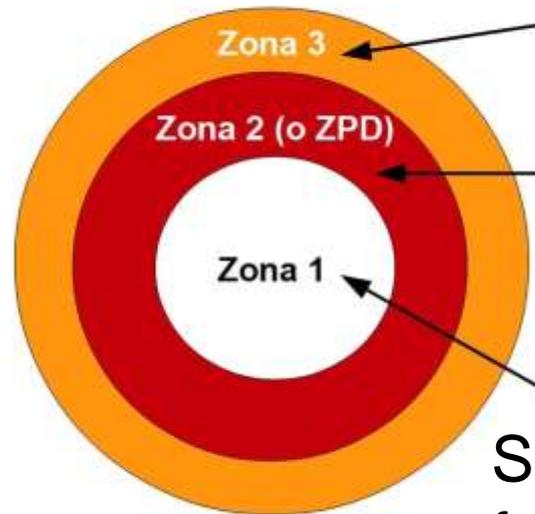
L'AOT è efficace per la riabilitazione del bambino emiplegico?



Borges et al. (2022). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).

Alamer et al. (2020). *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 335-346.

Quale modello? Zona di sviluppo motorio potenziale



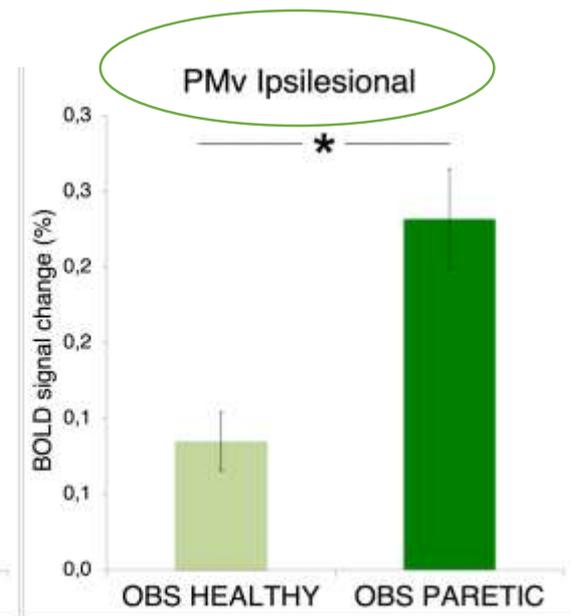
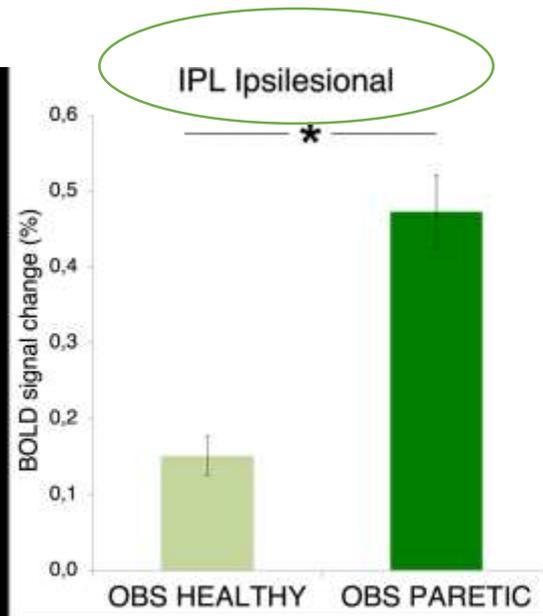
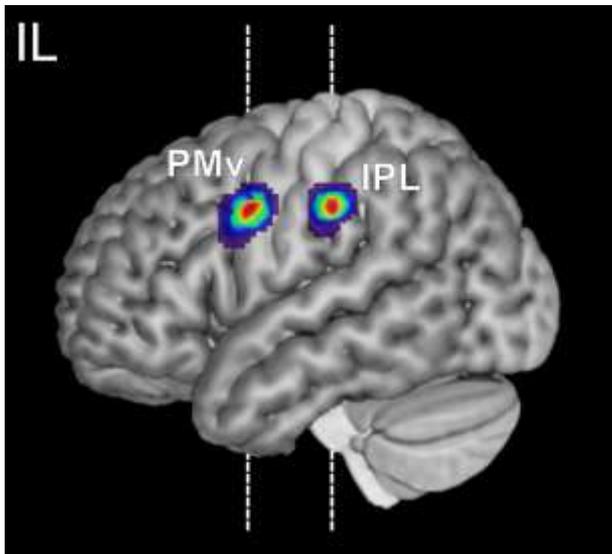
Schemi complessi
fuori
dal repertorio
motorio

Zona di sviluppo
motorio
prossimale

Schemi motori che già
fanno parte del
repertorio

Emiplegia e sistema mirror: uno studio fMRI

Neurorehabilitation and Neural Repair



Osservazione
mano sana

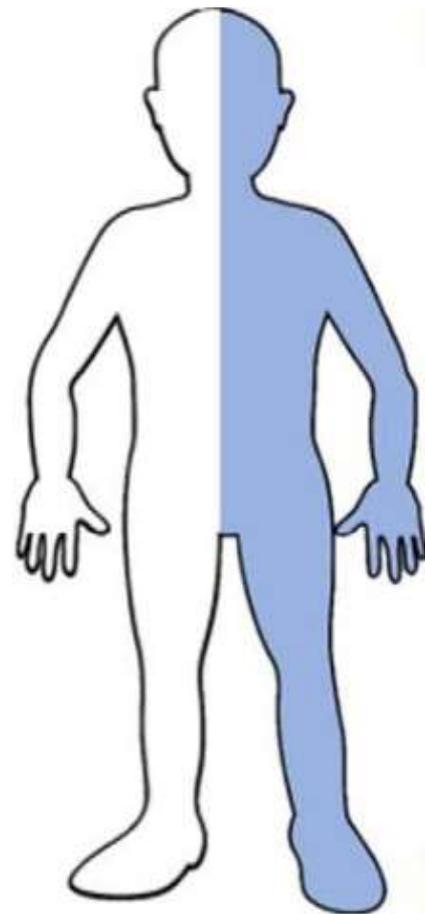
Osservazione
mano
plegica

Osservazione
mano sana

Osservazione
mano
plegica

Efficacia del modello patologico: uno studio RCT

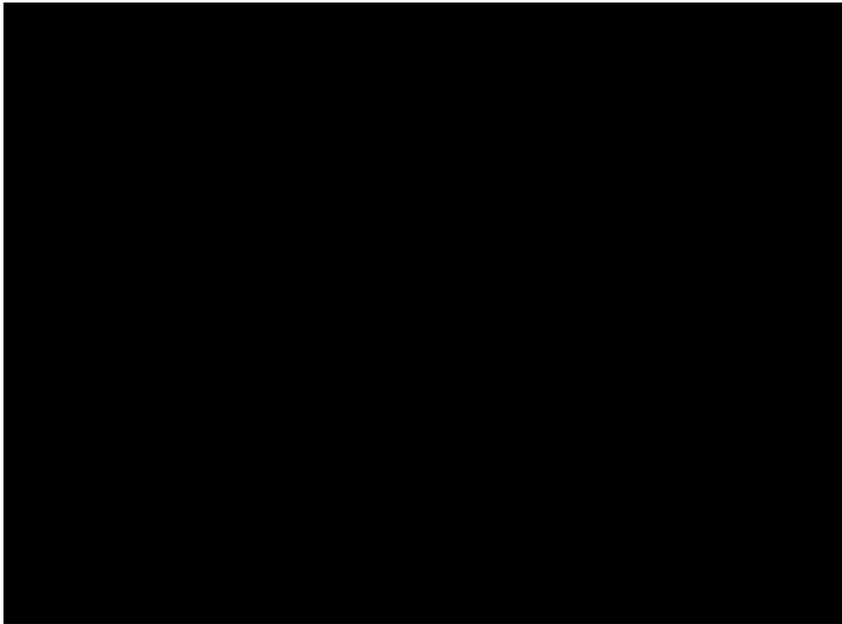
- 26 pazienti con diagnosi confermata di Paralisi Cerebrale Unilaterale
- Età 6–16 anni, PAM-AOT (M=10.1, SD=2.3); STA-AOT (M=11, SD=2.3), $p=n.s.$
- Deficit arto superiore di livello lieve o moderato, corrispondente a:
 - GMFCS 1-2
 - HFCS 4-7
 - MACS 1-3



Efficacia del modello patologico: uno studio RCT

Trattamento sperimentale

AOT based on Patological
ameliorative model (PAM-AOT)



Trattamento di controllo

Standard AOT based on TD model
(TDM-AOT)



Classificazione cinematica del pattern di manipolazione

1. Mano integrata

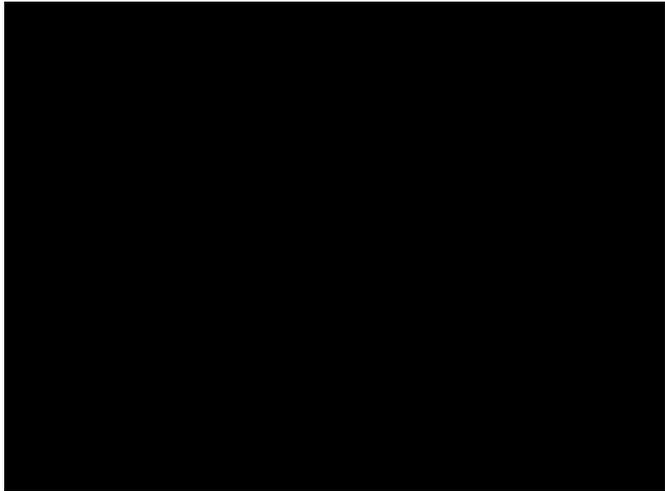
2. Mano semi-funzionale

3. Mano sinergica

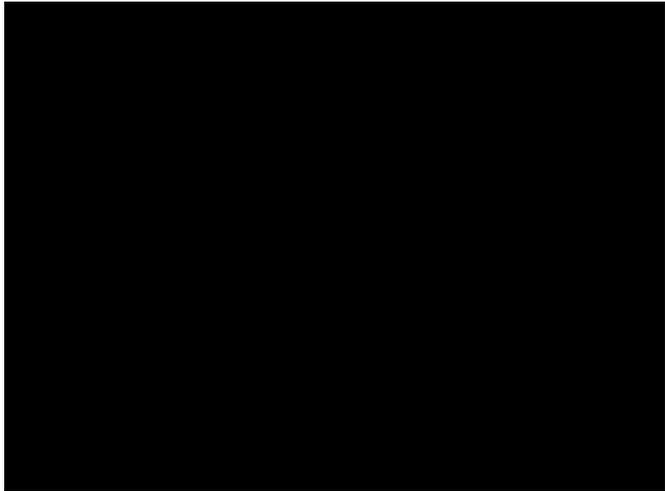
4. Mano prigioniera

5. Mano esclusa

Mano semi-funzionale



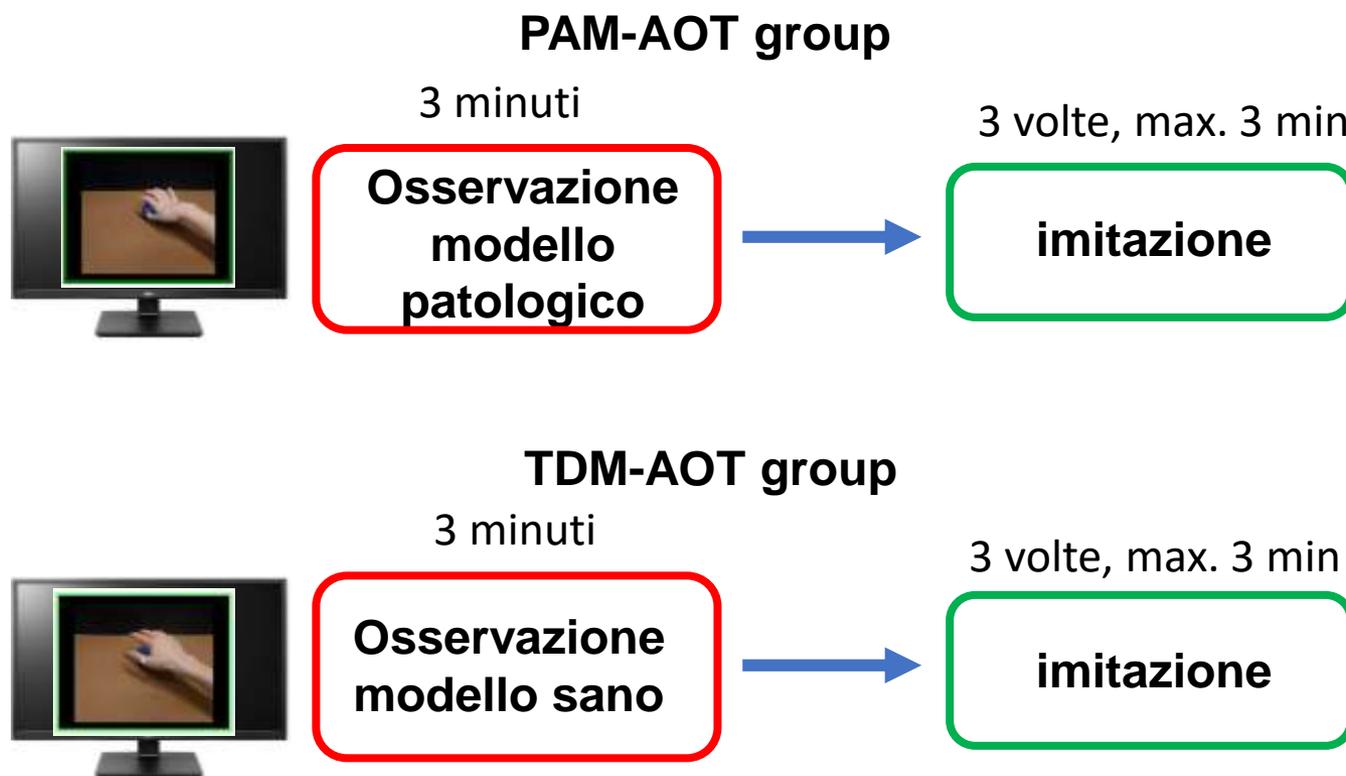
Mano sinergica



Efficacia del modello patologico: uno studio RCT

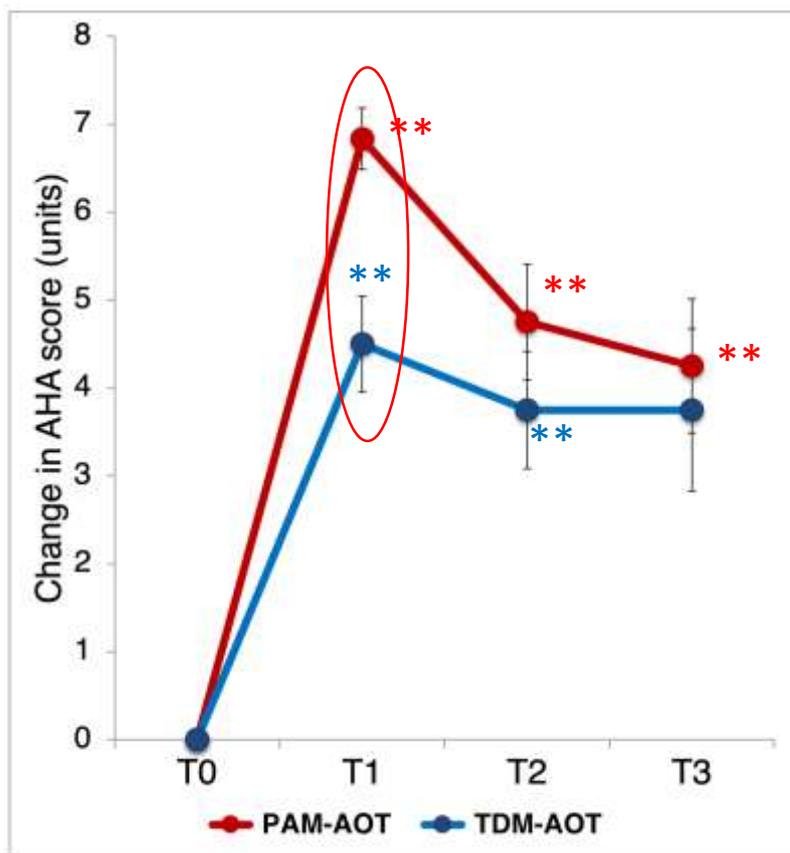
15 esercizi basati su attività della vita quotidiana, di complessità crescente
3 sessioni a settimana per un totale di 3 settimane (non-intensivo)

Sessioni di 45 min.

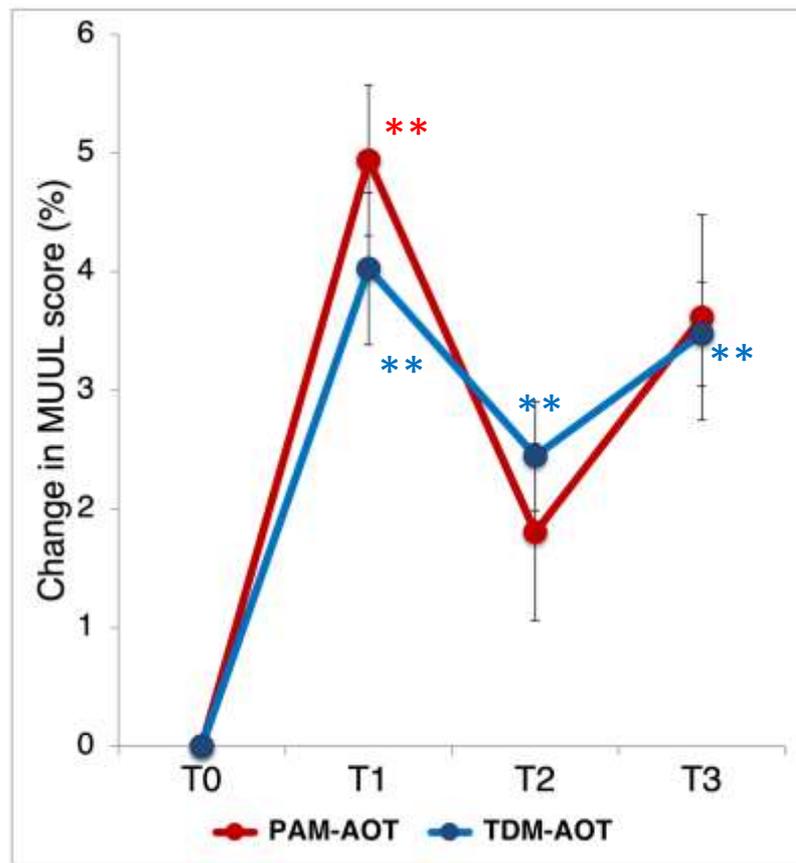


Efficacia del modello patologico: uno studio RCT

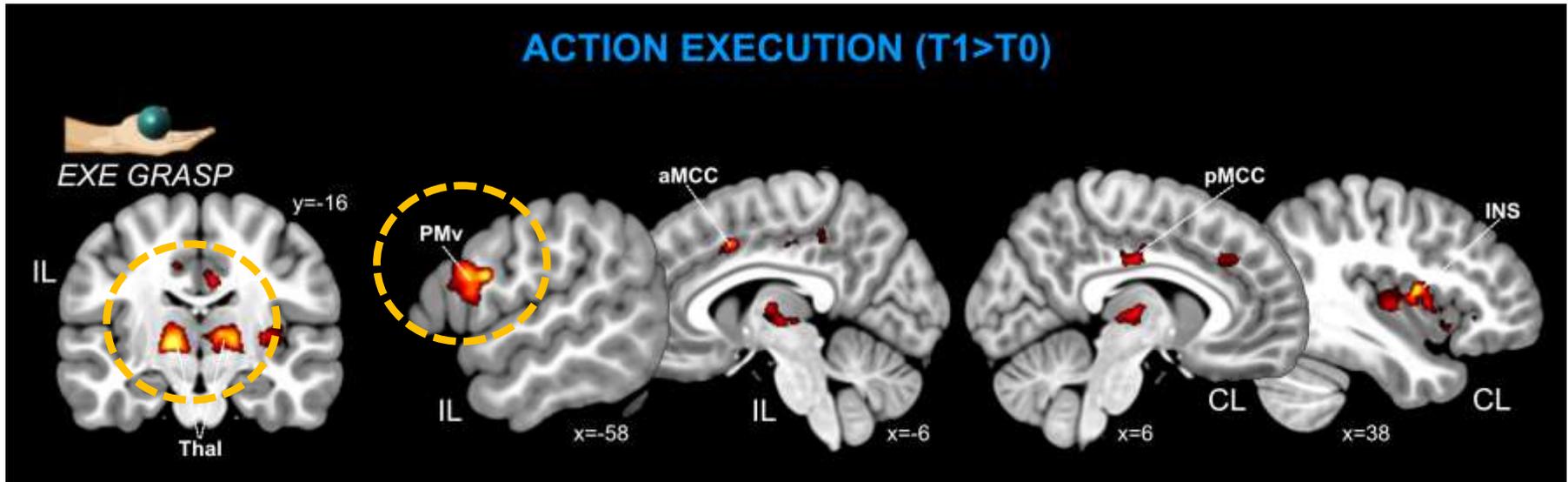
AHA SDD; >5 units



MUUL SDD; >8.9%



Efficacia del modello patologico: uno studio RCT



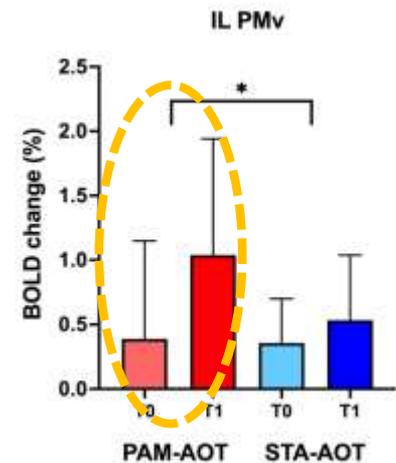
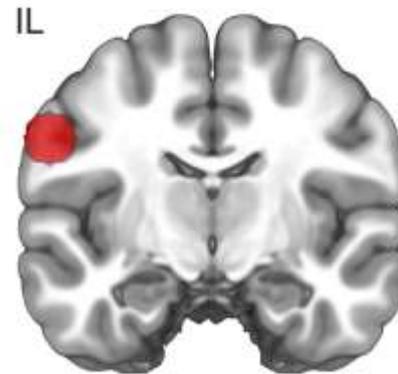
Aree maggiormente attive a T1

Corteccia premotoria ventrale

Talamo

Insula

Cingolo



Una proposta di trattamento personalizzato

Ferrari, Fogassi, Errante



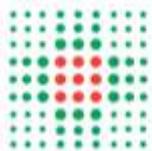
Integrare la realtà virtuale nel trattamento AOT

L'ambiente virtuale ha diversi **vantaggi** per la ricerca sull'efficacia dell'AOT:

- a) Possibilità di misurare fenomeni comportamentali senza restrizioni ambientali
- b) Adattabilità e flessibilità degli esercizi con scenari ad ambienti 3D in stile gaming
- c) Possibilità di manipolare alcune sensazioni o feedback per simulare fenomeni complessi difficilmente riproducibili (ad es. integrazione multisensoriale)
- d) Contesti di gioco e azioni funzionali scelte sulla base dei bisogni del paziente



Realtà virtuale e imitazione in pazienti con stroke



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



CentroCardinalFerrari
SANTO STEFANO RIABILITAZIONE



UNIVERSITÀ
DI PARMA



ISTITUTO CLINICO QUARENCHI
dal 1925

STUDY PROTOCOL

Open Access

Effectiveness of action observation therapy based on virtual reality technology in the motor rehabilitation of paretic stroke patients: a randomized clinical trial



Antonino Errante^{1,2*} , Donatella Saviola³, Matteo Cantoni³, Katia Iannuzzelli³, Settimio Ziccarelli², Fabrizio Togni⁴, Marcello Simonini⁴, Carolina Malchiodi³, Debora Bertoni³, Maria Grazia Inzaghi⁴, Francesca Bozzetti¹, Roberto Menozzi¹, Annamaria Quarenghi⁴, Paola Quarenghi⁴, Daniele Bosone⁴, Leonardo Fogassi¹, Gian Piero Salvi⁴ and Antonio De Tanti³

Realtà virtuale e imitazione in pazienti con stroke

A: Setting sperimentale

A



B1



**B1: Trattamento
AOT-VR**

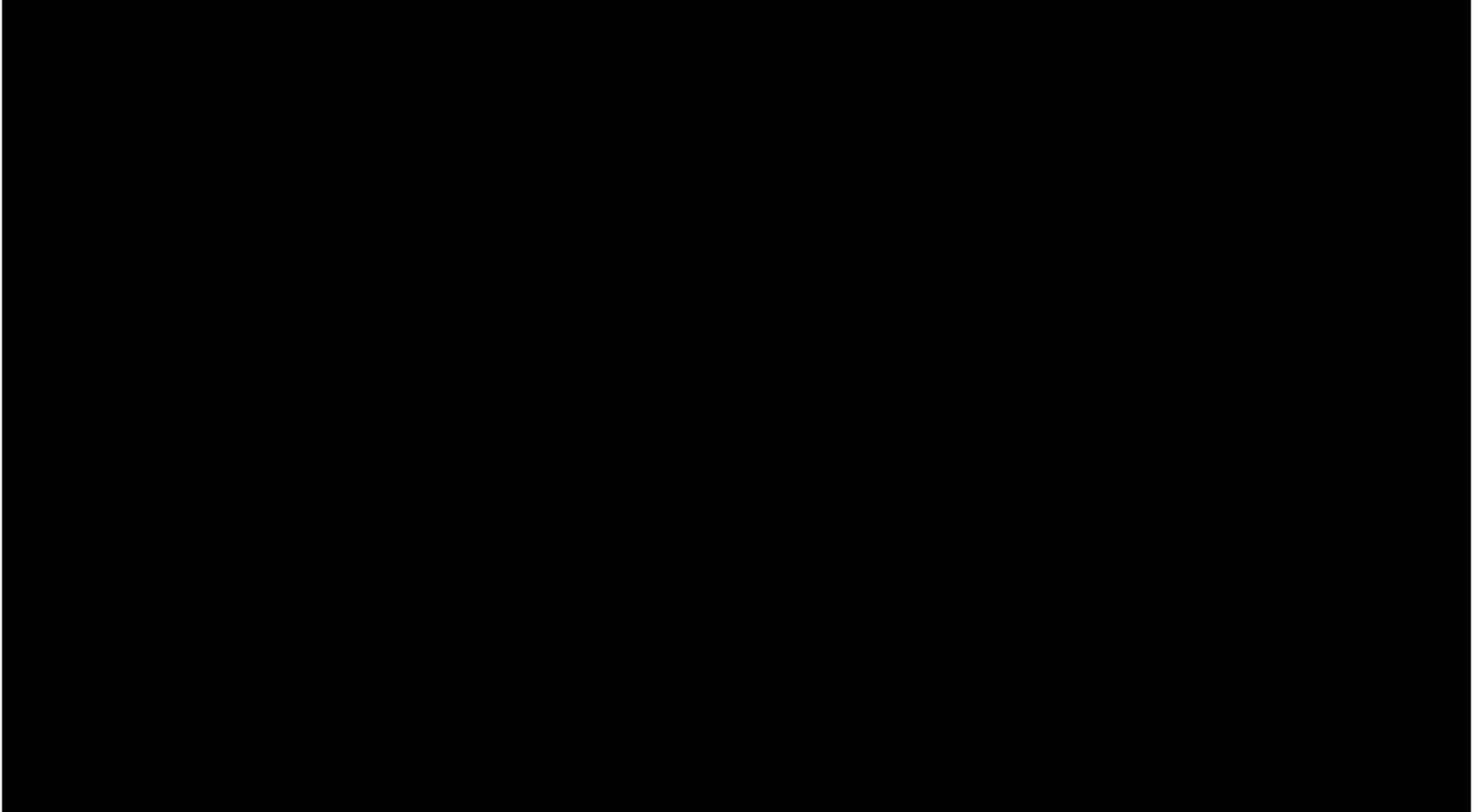
B2



**B2: Trattamento
di controllo**

Realtà virtuale e imitazione in pazienti con stroke

AOT-VR: un esempio di esercizi funzionali



Realtà virtuale e imitazione in pazienti con stroke

Durata del training: 20 sessioni da 45 min. circa (distribuite in 5 settimane)

Week 1, simple movements

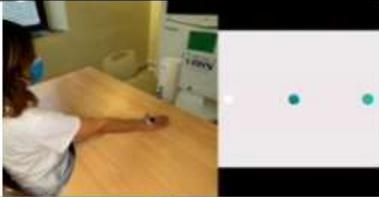
Week 2, simple goal-directed actions

Week 3, antigravity movements

Week 4, daily life actions (functional exercises)

Week 5, complex action sequences

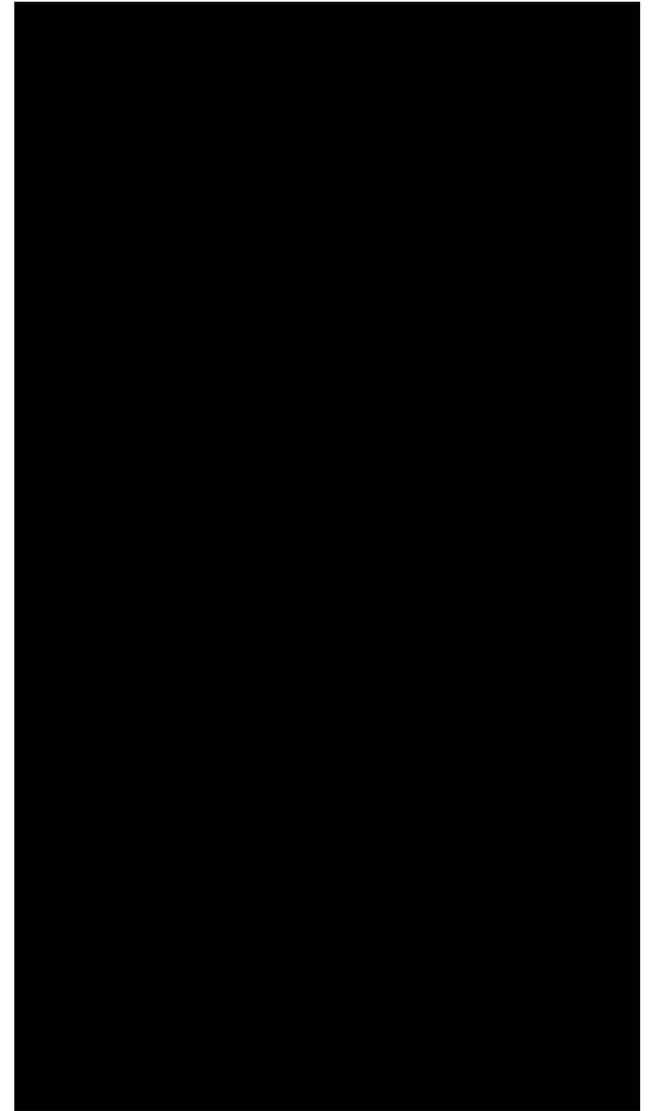
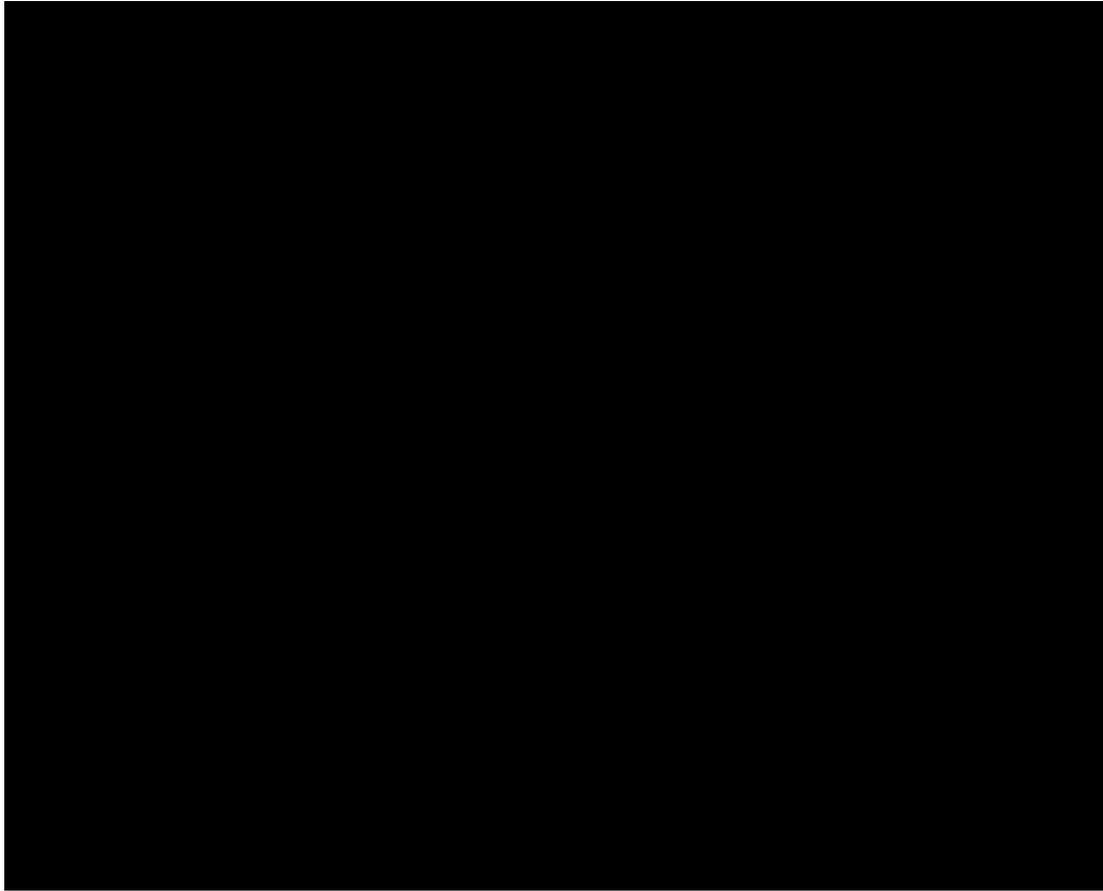
Realtà virtuale e imitazione in pazienti con stroke

Ex.	Week 1, simple movements	
1	Lateral reaching movement	
2	Supination/pronation of the hand	
3	Simple trajectory on the horizontal plane	
4	Simple trajectory: draw a circle clockwise	

Realtà virtuale e imitazione in pazienti con stroke

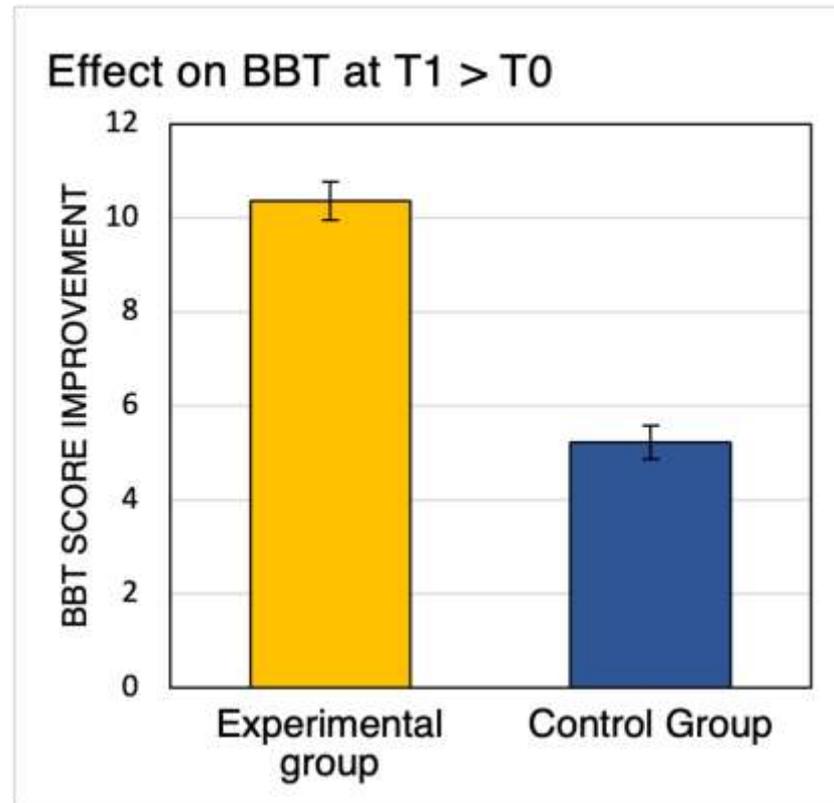
Ex.	Week 4, daily life actions (functional exercises)	
1	Wearing glasses (bimanual)	
2	Draw a line with the ruler (bimanual)	
3	Put the toothpaste on the toothbrush (bimanual)	
4	Use knife and fork (bimanual)	

Realtà virtuale e imitazione in pazienti con stroke



Risultati preliminari dello studio RCT

Analisi dei dati su 27 pazienti (17 gruppo sperimentale, 10 gruppo controllo)



Work in progress

Trattamento AOT-VR con modelli patologici personalizzati basati sul profilo cinematico del paziente

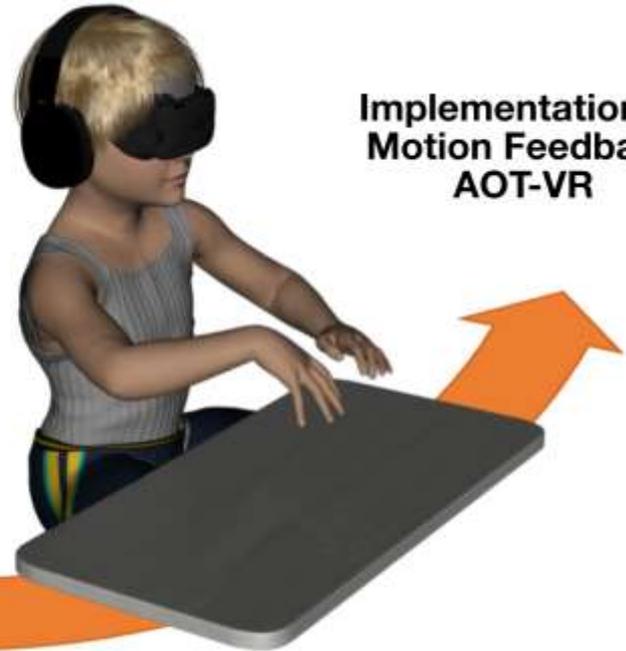
**Assessment
of upper limb
kinematic
profile**

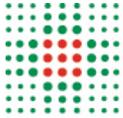


**Individual
Avatar Model
personalization**



**Implementation of
Motion Feedback
AOT-VR**





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Arcispedale S. Maria Nuova

Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



UNIVERSITÀ DI PARMA

Grazie per l'attenzione



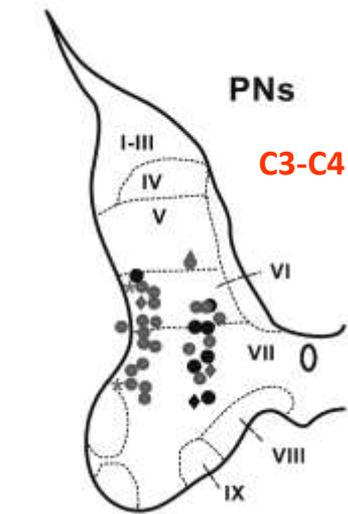
leonardo.fogassi@unipr.it

antonino.errante@unipr.it

 **Chiesi**
People and ideas for innovation in healthcare

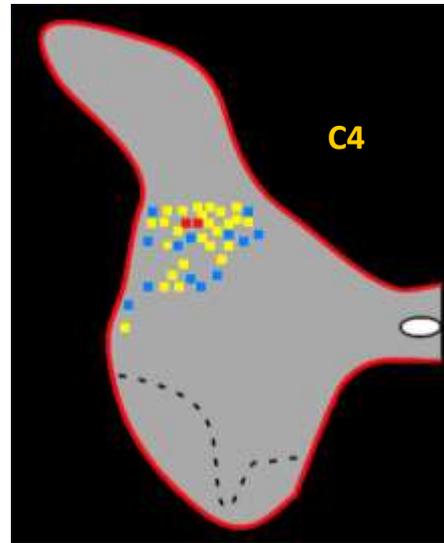
La corteccia premotoria può controllare gli atti motori manuali insieme a MI

Localizzazione
e dei PNs



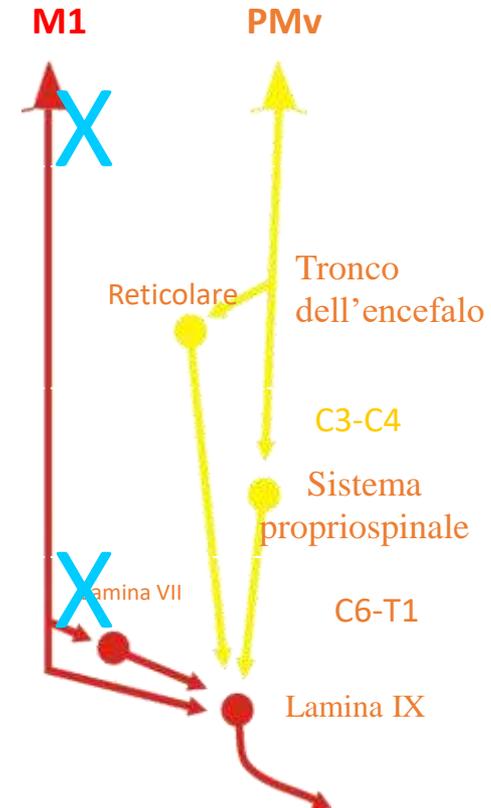
Isa et al., 2006

Proiezioni cortico-discendenti
di F5



Borra et al., 2010

Vie cortico-discendenti



Pelosin et al. 2010

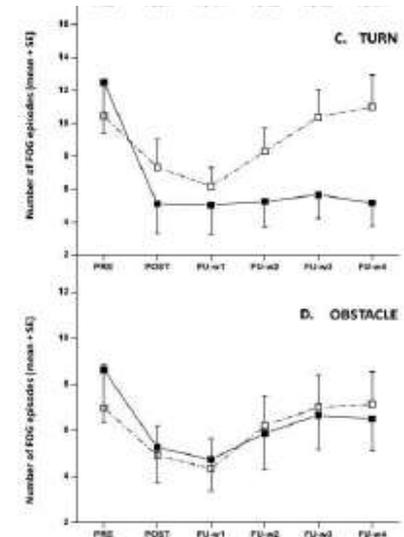
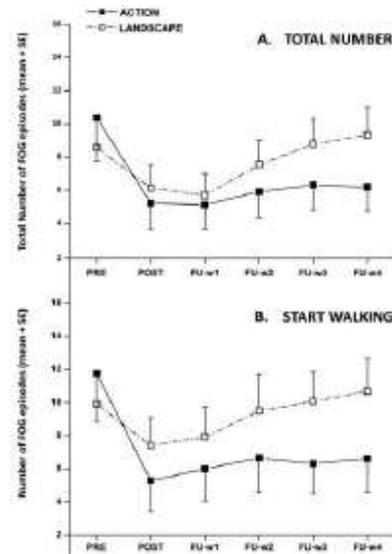
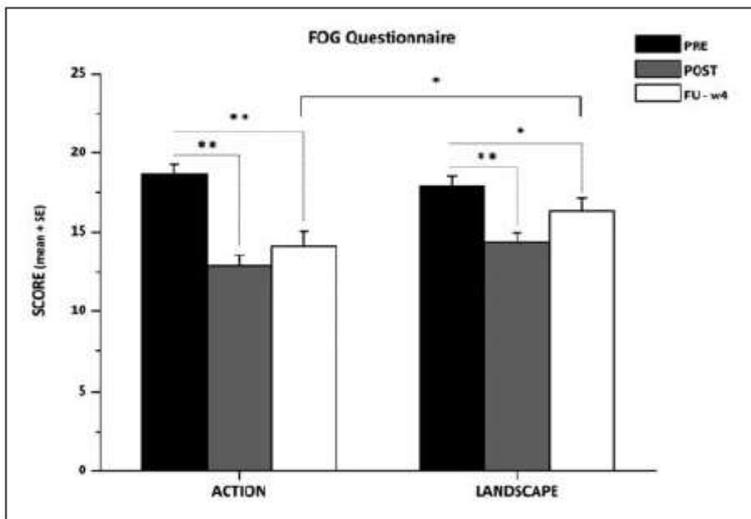
18 pazienti con Parkinson (età media 68.9)

GS (Azione): Osservazione di videoclip di movimenti finalizzati a superare il freezing, di complessità crescente, seguita da ripetizione degli stessi movimenti

GC (Panorama): Osservazione di scene naturalistiche, seguite dall'esecuzione degli stessi movimenti svolti da GS

3 sessioni a settimana, 60 min/sess., 4 settimane

Misure di outcome (Pre-, Post-, 4 follow-up): Freezing of gait (FOG) questionnaire (6 items) e FOG diary (numero di freezing/g); tests di performance del cammino (p.es. Timed Up an Go Test; 10-meter walking test)



Realtà virtuale

Da Silva Cameirao et al. 2011

Rehabilitation Gaming system. Sistema che permette la registrazione dei movimenti dell'arto superiore del soggetto e li riproduce in ambiente virtuale.

Gioco virtuale consistente nell'intercettazione di palle in arrivo con differenti velocità, tempo e intervallo tra una palla e l'altra.

Pazienti a tre settimane dallo stroke. GS esegue il RGS potendo osservare la riproduzione dei propri movimenti sullo schermo virtuale, i 2 GC fanno terapia occupazionale o un game interattivo (Wii) non basato sull'osservazione del proprio movimento.

Misure di Outcome: Fugl-Meyer Assessment e Chedoke Arm and Hand Activity Inventory, eseguite all'inizio del trattamento e a 5, 12 (fine trattamento) e 24 settimane

Maggior miglioramento del gruppo sperimentale con un andamento crescente fino alla 12° settimana.

