



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORTAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

Anosognosia per emiplegia:
studio del deficit in pazienti con lesioni all'emisfero
destro e sinistro

RELATRICE:

Prof.ssa GANDOLA MARTINA

CORRELATRICE:

Prof.ssa BOTTINI GABRIELLA

Tesi di Laurea di
Valeria Feline
Matricola: 522348

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

ABSTRACT	1
1. ICTUS	3
1.1 I disturbi neuropsicologici legati all'ictus	8
1.1.1 Neglect.....	8
1.1.2 Aprassia.....	10
1.1.3 Disturbi della Memoria	11
1.1.4 Afasia.....	12
1.1.5 Somatoparafrenia.....	13
1.1.6 Decadimento cognitivo e demenza.....	13
2. L'ANOSOGNOSIA	15
2.1 Definizione di anosognosia	15
2.1.1 Anosognosia per l'emiplegia (AHP)	16
2.1.2 Anosognosia per emianestesia (AHA)	17
2.1.3 Anosognosia per l'emianopsia	18
2.2 Modelli neuropsicologici per l'anosognosia	19
2.2.1 Modelli neuropsicologici per l'anosognosia per l'emiplegia (AHP)	19
2.3 Correlati neurali dell'anosognosia per emiplegia	29
2.4 Anosognosia per emiplegia nei pazienti con danno all'emisfero sinistro	43
2.5 Protocollo clinico sperimentale per la valutazione dell'anosognosia	46
2.5.1 Valutazione dell'anosognosia: il test VATAm	47
3. SCOPO DEL LAVORO	51
4. MATERIALI E METODI	53
4.1 Partecipanti	53
4.2 – Strumenti	54
5. RISULTATI	62
5.1 Dati clinici e demografici	62
5.3 Risultati valutazioni AHP	81
5.4 Analisi lesionale	83
5.4.1 Overlay Plots	84
5.4.2 Sottrazione AHP+ vs AHP- nei pazienti con lesione destra	90

5.5 Analisi Comportamentali	96
6. DISCUSSIONE.....	98
7. CONCLUSIONI.....	101
BIBLIOGRAFIA.....	102

ABSTRACT

L'anosognosia per l'emiplegia (AHP) è la totale o parziale mancanza di consapevolezza rispetto a un deficit motorio causato da una lesione cerebrale (Gainotti, 2019). La letteratura scientifica indica un ruolo predominante dell'emisfero destro nella consapevolezza motoria; di conseguenza, l'AHP è principalmente associata a lesioni di tale emisfero, mentre è meno frequentemente diagnosticata in seguito a danni all'emisfero sinistro. Recentemente è avanzata l'ipotesi che sostiene che tale discrepanza sia dovuta alle difficoltà nel valutare pazienti con disturbi del linguaggio (afasia).

Il presente studio si pone l'obiettivo di approfondire le caratteristiche neuroanatomiche dell'AHP in pazienti con lesioni emisferiche destre e sinistre. A tale scopo, abbiamo reclutato un campione di 23 pazienti plegici o paretici, di cui 8 hanno raggiunto punteggi sopra soglia ai test di misurazione dell'AHP. Abbiamo utilizzato le immagini morfologiche delle lesioni cerebrali dei pazienti per verificare qual è l'incidenza, spesso sottostimata, della AHP nei pazienti con lesioni sinistre (Marcel et al., 2004) e quali sono le aree maggiormente lese nei pazienti con AHP; inoltre, abbiamo testato l'efficacia degli strumenti basati su materiale visivo non verbale (VATAm) nella valutazione dei pazienti con disturbi del linguaggio. Il test VATAm ha confermato quanto sostenuto da Della Sala et al. (2009) in merito alla sua maggiore efficacia e sensibilità nella valutazione di pazienti con danno cerebrale sinistro, permettendoci di individuare segni di AHP in un paziente con lesione all'emisfero sinistro.

Dai risultati è emerso che le aree più frequentemente associate all'AHP coinvolgono una rete piuttosto ampia che comprende le regioni frontali e temporali, l'opercolo rolandico, l'insula, il giro occipitale medio, il giro angolare, il putamen e il giro temporale medio. Questi risultati sono in linea con la letteratura. Inoltre, nel nostro campione le lesioni nel gruppo di pazienti destri si presentano significativamente più estese rispetto a quelle dei pazienti con lesioni cerebrali sinistre, più focali.

ABSTRACT

Anosognosia for hemiplegia (AHP) is the total or partial lack of awareness regarding a motor deficit caused by a brain lesion (Gainotti, 2019). Scientific literature indicates a predominant role of the right hemisphere in motor awareness; consequently, AHP is primarily associated with lesions in this hemisphere, while it is less frequently diagnosed following damage to the left hemisphere. Recently, it has been hypothesized that this discrepancy is due to the difficulties in assessing patients with language disorders (aphasia).

The present study aims to investigate the neuroanatomical characteristics of AHP in patients with right and left hemispheric lesions. To this end, we recruited a sample of 23 plegic or paretic patients, 8 of whom scored above the threshold on AHP measurement tests. We used morphological images of patients' brain lesions to verify the often-underestimated incidence of AHP in patients with left hemisphere lesions (Marcel et al., 2004) and to identify the areas that are most frequently lesioned in patients with AHP. Furthermore, we tested the effectiveness of tools based on non-verbal visual material (VATAm) in assessing patients with language disorders. The VATAm test confirmed what was suggested by Della Sala et al. (2009) regarding its higher efficacy and sensitivity in evaluating patients with left brain damage, allowing us to identify signs of AHP in a patient with a left hemisphere lesion.

The results showed that the most frequently areas associated with AHP involve a rather extensive network that includes the frontal and temporal regions, the Rolandic operculum, insula, the middle occipital gyrus, the angular gyrus, the putamen, and the middle temporal gyrus. These findings are in line with the literature. Moreover, in our sample, the lesions in the group of patients with right hemisphere damage are significantly more extensive compared to those with left brain lesions, which are more focal.

1. ICTUS

Nel 1970 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito l'ictus come una *“improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, localizzati o globali di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto non attribuibile ad altra causa apparente se non vasculopatia cerebrale”* (World Health Organization, WHO, Aho et al., 1980).

Tale definizione include le emorragie intracerebrali, le emorragie subaracnoidee, gli ictus ischemici e la trombosi dei seni venosi cerebrali (Alrabghi et al., 2018); tuttavia, bisogna riconoscere che la definizione dell'OMS, seppure ancora ampiamente utilizzata, è basata esclusivamente sui sintomi clinici ed è già considerata obsoleta.

Dati i significativi progressi in merito alla conoscenza della natura, della tempistica e del riconoscimento clinico dell'ictus e delle sue conseguenze, nonché nell'ambito del neuroimaging, è necessario un aggiornamento della definizione originale.

Nel 2013 American Heart Association e l'American Stroke Association hanno aggiornato la definizione dell'OMS, includendo l'elemento della patologia “silente”, quindi gli infarti cerebrali, spinali e retinici. Gli infarti sono classificati come “silenti” quando vengono rilevati tramite l'imaging cerebrale ma non presentano sintomi simili a quelli dell'ictus, infatti, tali sintomi vengono spesso ignorati, soprattutto in pazienti con deterioramento cognitivo o reticenti alle visite mediche. La prevalenza di infarti cerebrali silenti (8%–28%) aumenta con l'età ed è maggiore nei soggetti con una storia di ictus o demenza. La presenza di infarti cerebrali silenti aumenta il rischio di ictus successivo e aumenta significativamente il rischio di deterioramento cognitivo (Saini et al., 2012). Questo aggiornamento ha incrementato il valore dei referti neuroradiologici di infarti e/o emorragie (Coupland et al., 2017), oggi considerati indispensabili per la diagnosi.

L'ictus è al terzo posto tra le cause di morte a livello globale. La sua incidenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, raddoppiando dopo i 55 anni; tuttavia, i dati relativi all'insorgenza della patologia in soggetti di età compresa tra i 20 e i 54 anni sono allarmanti, poiché l'incidenza è aumentata dal 12,9% nel 1990 al 18,6% nel 2016.

Sembra, inoltre, esistere una correlazione tra genere ed età nella prevalenza dell'ictus. Dai dati più recenti emerge che per le donne, rispetto agli uomini, vi è una maggiore probabilità di

incorrere in un ictus in età precoce; questa differenza deriva dall'uso di contraccettivi, di terapie ormonali o di preeclampsia. Inoltre, alcuni cambiamenti fisiologici che si verificano durante la gravidanza sembrerebbero associati all'ictus; in particolare i cambiamenti nel sistema emodinamico/vascolare, nel sistema di coagulazione e nel sistema immunitario. Tutti questi fattori predispongono le donne a maggiori probabilità di sviluppare un ictus in giovane età (Yoon & Bushnell, 2023); infatti, alcune indagini epidemiologiche rivelano uno spostamento di tendenza che dimostra un aumento dell'incidenza di ictus nelle donne giovani (≤ 55 anni e 64 anni) in contrasto con la stabilità dei tassi di incidenza nelle donne anziane (Thomas et al., 2021). Al contrario, per gli uomini è lievemente più probabile sviluppare un ictus in età avanzata. Nonostante ciò, i dati presenti in letteratura sostengono una maggiore prevalenza (del circa 41%) di ictus negli uomini rispetto alle donne, con un'età media di 68.6 anni negli uomini e di 72,9 anni nelle donne (Appelros et al., 2009).

Il *National Institute of Health Stroke* ha messo a disposizione una scala, *The National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), per definire la gravità della condizione con punteggi in fasce da 0 (no stroke), a 1-4 (minor stroke), a 5-15 (moderate stroke), a 15-20 (moderate/severe stroke), a 21-42 (severe stroke). Sulla base di questa scala, la gravità media dell'esito di stroke per le donne è stimata a 10 punti, mentre per gli uomini è di 8.2 punti (Kuriakose & Xiao, 2020).

I principali fattori di rischio non modificabili che espongono all'insorgenza dell'ictus sono l'età, il sesso, l'etnia, gli attacchi ischemici transitori (TIA) e i fattori ereditari.

L'attacco ischemico transitorio (TIA) è una patologia cerebrovascolare con sintomi clinici simili a quelli dell'ictus. Il TIA si presenta come un'insufficienza vascolare che provoca una perdita temporanea delle funzioni cerebrali, con un recupero funzionale totale entro 24 ore. Solitamente il TIA dura meno di trenta minuti ed è caratterizzato dall'assenza di segni postumi all'esame clinico; pertanto, la diagnosi si basa esclusivamente sull'anamnesi.

È importante riconoscere e diagnosticare i TIA, poiché essi sono un segnale di allarme dell'imminenza di una patologia più grave (come un ictus) e perché senza un adeguato trattamento si può andare incontro a morte per infarto cardiaco entro cinque anni dall'insorgenza (FitzGerald et al., 2012).

Alcuni fattori di rischio modificabili importanti sono l'ipertensione, la diagnosi di diabete mellito, la mancanza di esercizio fisico, l'abuso di alcool e droghe, alti livelli di colesterolo, una dieta sbilanciata e diversi fattori genetici predisponenti. La letteratura dimostra che alcuni trattamenti farmaceutici (con calcio-antagonisti diidropiridinici come la Nitrendipina) possono

abbassare i livelli di ipertensione nei soggetti di età superiore a 60 anni (Staessen et al., 1997), riducendo l'incidenza di sintomi da ictus dal 36% al 42% in quel cluster demografico.

La presenza di diabete mellito aumenta le probabilità di insorgenza di stroke di circa il 50% e aumenta il tasso di mortalità del 20%. Questo significa che, per un soggetto con diabete mellito, l'insorgenza di ictus potrebbe avere un decorso peggiore e in alcuni casi fatale rispetto a un soggetto senza diabete.

Anche l'uso frequente di alcool e droghe può aumentare il rischio di stroke, così come il fumo e la carenza di attività fisica, in associazione a una dieta squilibrata. Regolare le abitudini disfunzionali può, però, portare a una graduale diminuzione del pericolo. (Kuriakose & Xiao, 2020)

Ci possono essere diversi tipi di sintomi conseguenti all'ictus e dipendono dall'estensione e dalla localizzazione della lesione (FitzGerald et al., 2012). Le due principali tipologie di ictus sono quello ischemico e quello emorragico.

L'**ictus ischemico** si verifica per la restrizione o l'occlusione di un vaso cerebrale, causante il blocco dell'afflusso sanguigno al cervello. Le principali cause che determinano questo tipo di ictus sono la trombosi, l'ipoperfusione e l'embolia.

Col termine "*ipoperfusione*" ci si riferisce ad una riduzione del flusso sanguigno causato dall'ostruzione delle arterie extra e intracraniche. La prolungata assenza di ossigeno portato dal sangue al tessuto cerebrale provoca la morte cellulare (Caplan et al., 2006).

L'embolia cerebrale avviene nel momento in cui un coagulo parte dal cuore o dalle arterie del collo e si sposta verso il cranio, ocludendo i vasi nel sito dell'ischemia (Caplan et al., 2006).

Anche nel caso della trombosi, l'ischemia si verifica a causa di un coagulo di sangue (trombo) che provoca un'interruzione del flusso sanguigno al cervello; ma, se nell'embolia il coagulo migra partendo da altri organi, nella trombosi il coagulo si forma all'interno dell'arteria stessa (National Heart, Lung, and Blood Institute 2023).

Rispetto all'ictus emorragico, i cui sintomi si presentano in maniera repentina, nell'ictus ischemico si ha un'evoluzione più lenta e graduale, che si sviluppa nel corso di diverse ore e può portare a un quadro più o meno grave (Alrabghi et al., 2018). Questo tipo di stroke rappresenta l'80% delle vasculopatie cerebrali acute e si può presentare in quattro diverse forme cliniche: l'attacco ischemico transitorio (TIA), totalmente reversibile nell'arco di 24 ore; il *Reversible Ischemic Neurological Deficit* (RIND), con durata massima di 48 ore e successivo

ritorno alla normalità entro tre settimane; l'ictus progressivo, il quale presenta una sintomatologia clinica inaggravante, che peggiora entro 24-48 ore, e deficit funzionali persistenti; infine l'ictus completo, con un quadro clinico stabile fin dalla fase acuta, ma che può migliorare nel tempo (Guglielmi et al., 2006).

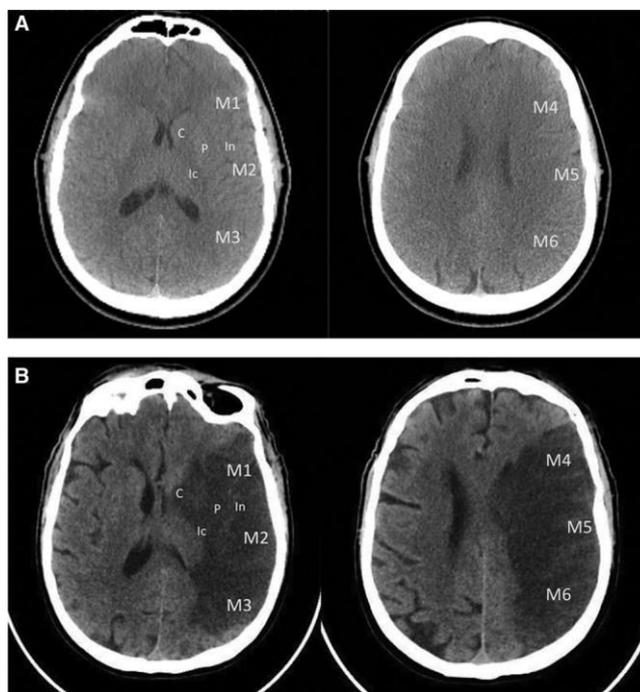


Figura 1: in alto immagine di un cervello "sano" (A); in basso immagine cervello con ictus ischemico (B) (tratta da Herpich & Rincon, 2020)

L'**ictus emorragico**, invece, si verifica in seguito alla rottura di un vaso sanguigno all'interno del parenchima cerebrale dovuta, nella maggior parte dei casi, all'ipertensione arteriosa cronica, mentre in casi meno frequenti può essere dovuta a un aneurisma o a un trauma cerebrale. I suoi sintomi hanno un esordio improvviso e si presentano nell'arco di pochi minuti (Alrabghi et al., 2018).

L'ictus emorragico è meno diffuso rispetto a quello ischemico, con una percentuale del 20% nel primo caso e dell'80% nel secondo (Alrabghi et al., 2018).

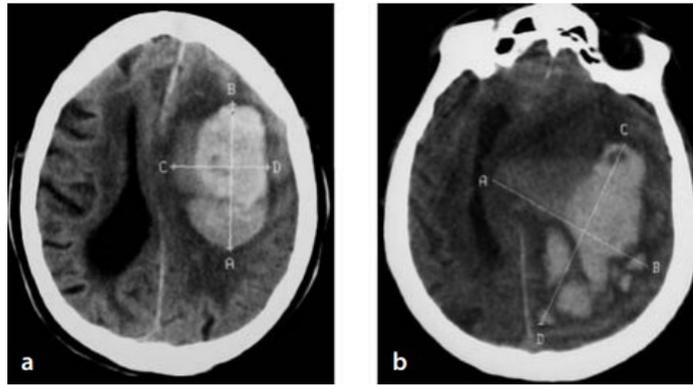


Figura 2: immagini di un ictus emorragico ottenute tramite due TC dell'encefalo effettuate a distanza di 24 h l'una (a) dall'altra (b) (tratta da Guglielmi et al., 2006)

Le manifestazioni cliniche di un ictus comprendono cefalea a esordio improvviso, vomito, sguardo fisso, alterazione dello stato di coscienza, paralisi e/o paresi e la sua prognosi può essere influenzata in maniera importante dal momento in cui avviene la diagnosi (immediata o tardiva) e dalle modalità di gestione del caso.

Affinché possa esserci una diagnosi della patologia, è fondamentale svolgere un esame di neuroimaging come la tomografia assiale computerizzata (TAC) o la Risonanza Magnetica (RM). Questi esami permettono di visualizzare l'eziologia, emorragica o ischemica, dell'ictus e di localizzare la lesione.

Il trattamento dell'ictus inizia dall'applicazione di strategie di prevenzione dei rischi e prosegue con diversi possibili metodi di intervento e gestione dell'episodio, come illustrato nel lavoro di Kuriakose e Xiao (2020).

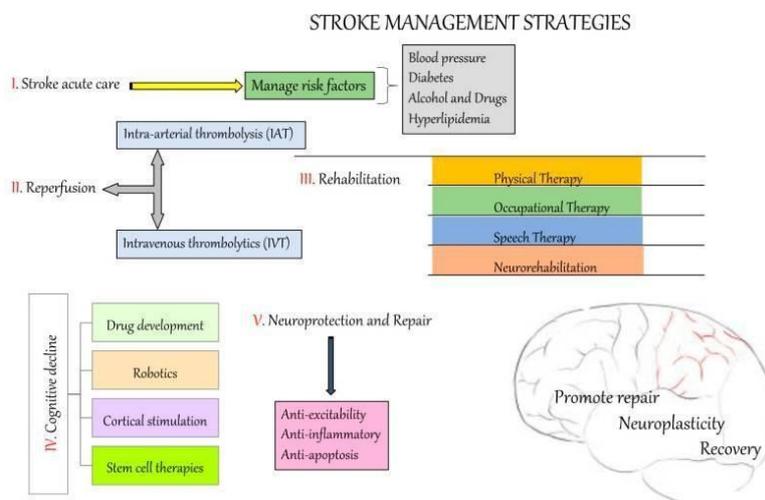


Figura 3: Strategie di gestione nello stroke (tratto da: Kuriakose & Xiao, 2020)

Le strategie di prevenzione contemplano l'eliminazione o la riduzione dei fattori di rischio che espongono all'insorgenza della malattia.

In secondo luogo, si possono applicare le strategie di riperfusione, tra cui la trombolisi per via endovenosa (IVT). Ci sono poi i trattamenti antipertensivi, la gestione del glucosio, la terapia delle cellule staminali e la riparazione del tessuto neurale. Infine, in seguito a stroke, si può attuare un percorso di riabilitazione dei sintomi e delle disabilità acquisite. Essa include attività quotidiane che mirano alla riacquisizione dell'indipendenza del soggetto come fisioterapia, giochi al computer finalizzati al recupero della funzionalità cognitiva e compiti neurobiologici per ridurre l'impatto delle disfunzioni esecutive, visuo-spaziali, attentive e indurre la plasticità sinaptica (Kuriakose & Xiao, 2020).

Una lesione cerebrale da ictus può determinare gravi deficit cognitivi, poiché il danno è solitamente esteso e coinvolge diverse aree del cervello. Di norma il recupero delle funzioni cognitive avviene nel breve termine, ma talvolta alcuni aspetti rimangono deficitari anche nelle fasi croniche (Grossi & Trojano, 2011).

1.1 I disturbi neuropsicologici legati all'ictus

Come già accennato, a seguito di un ictus si possono manifestare, a seconda dell'emisfero e dell'area cerebrale interessata, una serie di sintomi neurologici e neuropsicologici di entità variabile. In particolare, i sintomi più comuni sono: emiparesi o emiplegia, emianestesia, emianopsia, disturbi della memoria, deterioramento cognitivo, afasia, neglect, aprassia, somatoparafenìa e ulteriori problemi cognitivi.

Una recente rassegna della letteratura a cura di Cramer e colleghi (2023) afferma che molti sintomi neuropsicologici che si manifestano dopo l'insorgenza dell'ictus non si presentano in maniera isolata e/o indipendente, ma si sovrappongono (Cramer et al., 2023).

1.1.1 Neglect

La negligenza spaziale unilaterale (neglect) è una compromissione della percezione e della risposta a stimoli controlesionali. Si presenta molto frequentemente in pazienti che hanno subito un ictus all'emisfero destro e, con minore frequenza, al sinistro, prevalentemente durante la fase acuta (Esposito et al., 2021) e si può manifestare in varie forme (Cramer et al., 2023).

Sulla base delle Linee Guida per la Diagnosi e la Riabilitazione dell'Eminegligenza Spaziale (neglect) nel paziente con ictus è possibile identificare diverse tipologie di neglect, sulla base di alcuni parametri: spazio, dominio di funzione e coordinate di riferimento.

Il neglect relativo allo spazio si può dividere in neglect personale, peripersonale ed extrapersonale. Il primo si riferisce alla mancanza di attenzione e consapevolezza rispetto a stimoli presenti nello spazio personale del soggetto relativo al proprio corpo; il neglect peripersonale si riferisce alle difficoltà del soggetto nel portare all'attenzione stimoli presenti nello spazio vicino al proprio corpo, inteso come spazio raggiungibile dagli arti superiori o da strumenti che ne ampliano la portata (per esempio un bastone); il neglect extrapersonale, invece, si riferisce a deficit dell'attenzione e della consapevolezza rispetto a stimoli presenti nello spazio lontano e non raggiungibile dal proprio corpo fermo (Associazione Italiana Specialisti in Neuropsicologia Società Italiana Di Psicofisiologia e Neuroscienze Cognitive, 2024).

Le tipologie di neglect individuate sulla base delle coordinate di riferimento comprendono il neglect egocentrico e quello allocentrico. Con neglect egocentrico si intende una condizione in cui il paziente non riesce a dirigere l'attenzione verso il lato controlesionale dello spazio (con riferimento alla linea mediana del proprio corpo). Il neglect allocentrico si verifica, invece, quando il paziente non riesce a prestare attenzione al lato controlesionale di un oggetto (Demeyere & Gillebert, 2019).

Sono classificati come neglect percettivi quelli che riguardano i domini funzionali, dunque visivo, uditivo, propriocettivo e tattile. Essi si riferiscono alle difficoltà manifestate dal paziente nell'elaborazione degli stimoli sensoriali provenienti dal lato colpito del corpo nel neglect propriocettivo e dal lato opposto alla lesione nel neglect tattile, uditivo e visivo.

Infine, il neglect motorio si manifesta come la difficoltà nell'eseguire azioni che coinvolgono il lato controlesionale del corpo, mentre il neglect rappresentazionale riguarda l'incapacità di rappresentarsi mentalmente informazioni spaziali relative a un lato del corpo (se il neglect è egocentrico) o dell'ambiente circostante (se il neglect è allocentrico) (Verdon et al., 2010).

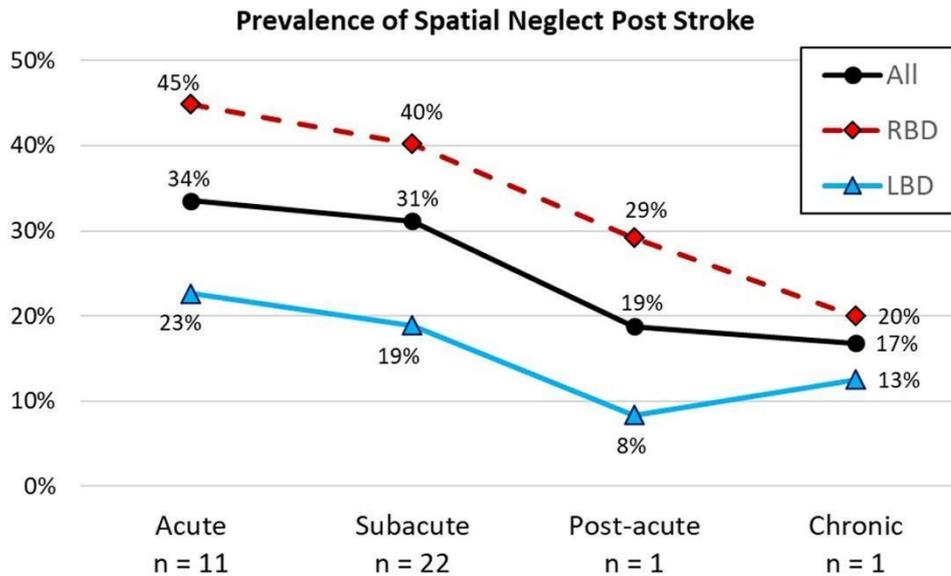


Figura 4: incidenza del neglect in seguito a stroke (tratto da: Esposito et al., 2021)

Il neglect è spesso associato all'anosognosia, ovvero alla scarsa o mancata consapevolezza del proprio disturbo motorio, sensitivo o di altra natura (Verdon et al., 2010).

1.1.2 Aprassia

Lesioni corticali possono determinare l'incapacità di eseguire gesti comuni della vita quotidiana pur in assenza di disturbi sensoriali (come quelli visivi, o della propriocezione), della forza (emiplegia o emiparesi) o della coordinazione motoria. Questo quadro clinico prende il nome di aprassia e non consiste in una difficoltà nello svolgimento di azioni motorie, ma in disturbi nella programmazione dei movimenti degli arti o del volto, o di quelli necessari per l'articolazione delle parole (Grossi & Trojano, 2011). L'aprassia è definita dal Heilman e Rothi (1993) come un disturbo neuropsicologico che comporta l'incapacità di eseguire movimenti e/o azioni volontarie, pur preservando la forza muscolare e la sensibilità. Nonostante questi deficit, il soggetto è in grado di riconoscere l'azione che sta svolgendo.

Uno dei quadri più comunemente studiati è quello dell'aprassia degli arti superiori, un cluster di disturbi motori di ordine superiore che influenzano le capacità di azione motoria del soggetto; dunque, i pazienti che soffrono di questo deficit spesso non sono in grado di portare a compimento azioni semplici come vestirsi o lavarsi. L'aprassia è spesso associata con lesioni all'emisfero sinistro e non è raro che si presenti in comorbilità con l'afasia.

Altri tipi di aprassia includono quella della marcia, un disturbo specifico del cammino, e l'aprassia bucco-facciale, che coinvolge principalmente i muscoli del volto e della bocca. In

quest'ultima i soggetti mostrano difficoltà nel masticare, nel mangiare o nel compiere altri gesti specifici del volto.

In tutti i casi di aprassia esiste una dissociazione tra movimento automatico e volontario, per cui i pazienti che ne soffrono riescono a svolgere azioni automatiche come mangiare o masticare, ma presentano difficoltà a svolgere le stesse azioni su richiesta specifica.

L'aprassia si manifesta in un range compreso tra il 30% e il 40% dei pazienti colpiti da ictus (Cramer et al., 2023).

1.1.3 Disturbi della Memoria

I disturbi della memoria si verificano in quasi la metà dei pazienti con ictus. Oltre a ledere la qualità della vita del soggetto, la compromissione della memoria sembra aumentare il rischio di sviluppare demenza in seguito a stroke (Cramer et al., 2023).

Con riferimento al modello di Atkinson e Shiffrin (1968) possiamo distinguere la memoria in tre sottosistemi: un registro sensoriale, una memoria a breve termine (MBT) e una memoria a lungo termine (MLT). Quest'ultima è stata chiamata da Tulving (1972) "memoria episodica" e riguarda il ricordo di avvenimenti della nostra vita, la sensazione di familiarità che accompagna la rievocazione e l'aspetto temporale legato all'evento in cui si è incontrata tale informazione. La memoria episodica si distingue dalla memoria semantica, che comprende forme di conoscenza generali, schematiche e collocate cognitivamente nel presente, elaborata da Collins e Quillian (1969). Esiste poi una forma di memoria che Baddeley e Hitch (1974; 2000) hanno definito "*memoria di lavoro*", che comprende elementi della MBT e aspetti di rievocazione sensoriali e caratteristiche di elaborazione e di ritenzione di informazioni per un periodo di tempo limitato. Queste informazioni possono, poi, prendere due strade opposte: da un lato possono essere integrate con i ricordi che già si possiedono tramite la trasformazione e l'aggiornamento della semantica esistente, dall'altro lato c'è l'oblio, ovvero la perdita dei ricordi, che in genere avviene in maniera molto rapida (Gatti & Vecchi, 2020).

Lugtmeijer e colleghi (2021) hanno recentemente svolto una review sistematica su pazienti con ictus valutati rispetto alla funzione di memoria di lavoro. Con riferimento al modello di Baddeley, dividiamo la memoria di lavoro in quattro sottocomponenti: circuito fonologico (trattamento dell'informazione fonetica e fonologica), taccuino visuo-spaziale (immagazzinamento informazioni visive e spaziali), esecutivo centrale (sistema di controllo dell'attenzione) e buffer episodico (responsabile del legame delle informazioni nella memoria di lavoro e del collegamento della memoria di lavoro alla percezione e alla memoria a lungo

termine). Sono stati presi in esame 3084 pazienti con ictus da 50 studi in cui la valutazione riguardava memoria di lavoro a basso carico (capacità) e ad alto carico (compiti impegnativi a livello esecutivo), raggruppati per modalità verbale e non verbale; la performance dei pazienti è stata confrontata con gruppi di controllo sani. Dall'analisi è emerso come i pazienti colpiti da ictus mostravano deficit significativi nella memoria di lavoro che rimanevano prominenti nella fase cronica dell'ictus e mostravano un peggioramento di moderata entità in tutti i sottosistemi della memoria di lavoro. Inoltre, lo studio dimostrava che una lesione nella rete fronto-parietale è associata a deficit di memoria di lavoro. Uno dei motivi per cui non esiste una chiara comprensione dei deficit di memoria di lavoro post-ictus, come riportato dagli autori, è l'eterogeneità nelle popolazioni di pazienti studiate rispetto alla localizzazione delle lesioni. Un recente studio di Karimian et al., (2018) condotto su 35 pazienti con diagnosi di ictus ischemico (Karimian et al., 2018), ha preso in esame la memoria a breve termine, la memoria a lungo termine e quella di lavoro nei domini visivo, verbale e visuo-spaziale riporta una compromissione della memoria in tutti gli aspetti valutati (Lugtmeijer et al., 2021).

Una meta-analisi condotta nel 2009 da Rothwell e Pendlebury ha valutato i rischi di demenza pre e post-ictus analizzando gli studi presenti in letteratura tra il 1950 e il 2009. Dai 73 studi selezionati, è emersa una forte correlazione tra demenza post-ictus e recidive di ictus: il 10% dei pazienti presentava una demenza prima del primo episodio di ictus, il 10% dei pazienti aveva sviluppato una demenza subito dopo il primo ictus e più di un terzo dei pazienti presentava demenza a seguito di recidiva di ictus (Pendlebury & Rothwell, 2009).

Tuttavia, alcuni studiosi sottolineano come le ricerche svolte nel campo della memoria conseguente a ictus siano scarse e diano spesso risultati contrastanti, poiché riferite a casi singoli (e, quindi, non rappresentativi della popolazione) o perché adoperano svariate metodologie valutative non comparabili tra loro (Cramer et al., 2023).

1.1.4 Afasia

Con il termine afasia si fa riferimento alla perdita o compromissione del linguaggio derivata da un danno cerebrale. L'afasia è uno dei deficit cognitivi più invalidanti e ha una serie di conseguenze negative, a partire dalle difficoltà comunicative, fino ad arrivare alla sfera dell'umore ed emotiva del paziente che ne soffre, intaccando la qualità della vita (Berthier, 2005). Si presenta nel 21-38% dei pazienti con stroke in fase acuta, ma il recupero è possibile anche nei casi gravi.

L'afasia si riscontra quasi esclusivamente in pazienti con lesione all'emisfero sinistro; nel caso in cui si presenti in seguito a lesione all'emisfero destro, il fenomeno viene chiamato "*crossed aphasia*".

Negli stati di afasia acuta è possibile riscontrare dei cambiamenti nell'attività funzionale del cervello sia per l'emisfero lesionato che per quello controlesionale. Questo è dovuto all'attuazione di meccanismi di compensazione che, per aggirare la compromissione delle funzioni associate alle aree danneggiate, fanno ricorso alle risorse cerebrali risparmiate per mantenere un alto grado di funzionalità.

1.1.5 Somatoparafrenia

Questo termine è descritto da Gerstmann, che parla di: "*illusioni o distorsioni riguardanti la percezione e confabulazioni o deliri riferiti ad arti malati*", e di "*elaborazione psichica specifica relativa a parti del proprio corpo che si credono o vivono come assenti*". La somatoparafrenia è spesso associata ad un altro disturbo neuropsicologico ricorrente in seguito a ictus: l'anosognosia.

La somatoparafrenia è un deficit che si presenta principalmente in pazienti con lesione all'emisfero destro, fatta eccezione per pochi casi. Questo deficit, seppure poco frequente, a livello clinico non è trascurabile; infatti, uno studio di Baier e Karnath (2008) effettuato su 79 pazienti con ictus acuto riporta che 12 di loro mostravano segni di anosognosia, e 11 di questi mostravano degli atteggiamenti anomali verso il loro arto malato. (Vallar & Ronchi, 2009).

1.1.6 Decadimento cognitivo e demenza

Il deterioramento cognitivo post-ictus comprende una serie di deficit che si possono manifestare tra i 3 e i 6 mesi successivi all'insorgenza dell'episodio. Oltre ai deficit specifici alla sede della lesione, come nel caso dell'afasia o del neglect, ce ne sono alcuni che potrebbero aver preceduto l'evento, come ad esempio le disfunzioni visuo-spaziali, attentive ed esecutive di ordine superiore. Il post stroke cognitive impairment (PSCI) è definito come l'insieme di tutte le problematiche della funzione cognitiva che si verificano in seguito a un ictus, indipendentemente dalla sua eziologia (Rost et al., 2022).

La localizzazione della lesione da sola non è in grado di predire l'esito cognitivo post-ictus, a causa dell'elevata variabilità interindividuale nel recupero e del ricorso all'euristica clinica piuttosto che ai metodi empirici. La posizione neuroanatomica di un ictus è una variabile chiave associata agli esiti a lungo termine e poiché la posizione della lesione può essere derivata da

dati clinici di neuroimaging raccolti di routine, esiste l'opportunità di utilizzare queste informazioni per fare previsioni empiricamente basate sui deficit post-ictus. Ad esempio, la localizzazione della lesione può essere confrontata con mappe multivariate statisticamente ponderate del comportamento delle lesioni delle regioni neuroanatomiche che, quando danneggiate, sono associate a deficit specifici sulla base di dati di esito aggregati provenienti da ampie coorti (Bowren et al., 2022).

In sede clinica si utilizzano il Mini Mental State Examination (MMSE) o il test di valutazione cognitiva di Montreal (Montreal Cognitive Assessment - MoCA) per avere uno screening cognitivo globale; tuttavia, questi test, seppure molto utili, non sono sensibili a problemi di attenzione e deficit di livello superiore e non comprendono misurazioni dell'umore e del comportamento che possono avere un impatto sulle attività quotidiane.

Per raggiungere una diagnosi più affidabile riguardo al decadimento cognitivo post-stroke è necessario utilizzare strumenti neuropsicologici standardizzati che comprendono sia la raccolta delle informazioni sull'orientamento spazio-temporale del paziente, sia valutazioni sulla memoria e sulle funzioni esecutive. Altrettanto importanti sono le tecniche di neuroimaging come la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la Risonanza Magnetica (RM) che svolgono un ruolo chiave nella diagnosi (Rost et al., 2022).

2. L'ANOSOGNOSIA

2.1 Definizione di anosognosia

Con il termine anosognosia si intende la totale o parziale mancanza di consapevolezza rispetto a uno specifico deficit sensoriale, motorio, percettivo o cognitivo dovuto a una lesione cerebrale (Gainotti, 2019). La scoperta di questo fenomeno è comunemente attribuita al neurologo francese Joseph Babinski, che nel 1914 ne conì il termine. Egli però non fu il primo a osservare tale fenomeno: già Von Monakow nel 1885 e Vialet nel 1893 ne avevano dato una prima definizione facendo riferimento ad alcuni pazienti che presentavano “cecità corticale”. I due autori però, non avevano allora distinto la mancata consapevolezza del deficit dai restanti sintomi clinici.

Nel 1899 Gabriel Anton osservò e descrisse alcuni pazienti con cecità e sordità corticali e fu il primo a considerare questi deficit a carico della consapevolezza indipendenti rispetto alle altre disfunzioni cerebrali. Fu, però, Babinski a dare il nome a questo fenomeno, definendolo anosognosia (a = *senza*; noso = *malattia*; gnosis = *consapevolezza*) (Gainotti, 2019).

L'anosognosia può variare nella sua gravità, andando da una leggera minimizzazione del disturbo o del deficit sviluppato, fino a raggiungere una completa negazione dello stesso (Mograbi & Morris, 2018). Babinski, però, si riferiva al termine anosognosia come la mancanza di consapevolezza rispetto ai soli deficit motori, (anosognosia per l'emiplegia), una condizione molto comune, che riguarda circa il 20-30% dei pazienti con stroke acuto (Vuilleumier, 2004).

Da Babinski in avanti, questo termine ha continuato a descrivere il sintomo in una vasta gamma di popolazioni cliniche, tra cui la demenza, l'ictus, la corea, sclerosi multipla e traumi cerebrali; ma anche sintomi più specifici come amnesia, afasia, cecità e sordità corticale, emianopsia, emianestesia ed emiplegia. In particolare, sembra essere molto comune in soggetti con demenza di Alzheimer, presentando un'incidenza che va dal 20% all'80%.

È interessante sottolineare che la persona che presenta questo deficit potrebbe mostrare anosognosia per alcuni aspetti della patologia, ma risultare completamente consapevole di altri.

Secondo Fowler, l'anosognosia rappresenta un deficit metacognitivo, che sussiste unicamente in relazione a una compromissione primaria, poiché, afferma l'autore, non è possibile ignorare un sintomo di cui non si è affetti (Fowler et al., 2018).

È importante anche distinguere l'anosognosia dall'anosodiaforia, termine che indica una condizione di apatia e/o mancanza di preoccupazione rispetto ad una determinata condizione

clinica. Tuttavia, è possibile riscontrare delle sovrapposizioni tra i due fenomeni: ad esempio, molti soggetti che non mostrano consapevolezza del deficit o della patologia hanno risposte emotive ridotte nei suoi confronti; allo stesso modo, è possibile che l'anosognosia sia accompagnata da reazioni emotive al deficit (Mograbi & Morris, 2018).

2.1.1 Anosognosia per l'emiplegia (AHP)

L'essere umano dispone, normalmente, di una notevole consapevolezza di sé e del suo stato motorio e mantiene un costante monitoraggio delle sue azioni programmate ed eseguite. Tuttavia, alcuni pazienti colpiti da ictus che riportano un deficit motorio controlaterale alla lesione cerebrale (emiplegia), negano o non riferiscono la presenza di tale deficit. Essi mantengono tale convinzione anche quando, alla richiesta di muovere l'arto malato, non riescono a farlo, sostenendo di aver effettivamente compiuto l'azione (Berti et al., 2007; Berti & Pia, 2006).

La sintomatologia clinica dell'AHP non si presenta allo stesso modo in tutti i pazienti; ad esempio, può variare la gravità del deficit, che per alcuni pazienti risulta in una compromissione totale della consapevolezza della plegia, mentre altri pazienti lo riconoscono, ma solo parzialmente (Jenkinson et al., 2009). Per esempio, possono sostenere di avere "qualche difficoltà" a compiere movimenti specifici con un braccio o una gamba plegici.

Questo fenomeno non è stato studiato estensivamente, perché per molto tempo è stata accettata l'interpretazione dell'anosognosia per l'emiplegia come una negazione della propria condizione, giustificata dallo stress provocato dalla malattia (Jenkinson & Fotopoulou, 2010).

L'interesse per l'anosognosia in generale e per l'AHP in particolare è incrementato nel secolo scorso, in particolar modo grazie ad una pubblicazione di Bisiach e Geminiani che, nel 1991, mettono in discussione le interpretazioni psicodinamiche del disturbo (Bisiach et al., 1986) che avevano precedentemente dominato la scena, impedendo di considerare l'anosognosia per l'emiplegia come conseguenza di un deficit di tipo cognitivo. I due autori, sulla base di osservazioni cliniche, dimostrarono che l'anosognosia non poteva essere spiegata come una reazione emotiva alla malattia, poiché ne seguiva il corso opposto: difatti, l'anosognosia appariva più di frequente nella fase acuta dell'ictus e diminuiva, fino a scomparire, nella fase cronica. Un meccanismo di difesa, al contrario, dovrebbe presentarsi con più frequenza in fase cronica, nella misura in cui il tempo è necessario a stabilire la reazione psicodinamica. Inoltre, l'anosognosia risultava essere maggiormente collegata a lesioni all'emisfero destro e poteva essere attenuata tramite la somministrazione della stimolazione calorica vestibolare (CVS)

(Bisiach et al., 1986): questo dimostrava che non si trattava unicamente di una reazione psicodinamica alla malattia, perché in quel caso non ci sarebbero state differenze basate sulla sede del danno cerebrale, né i suoi sintomi avrebbero potuto essere attenuati da una manipolazione fisiologica (Spinazzola et al., 2008).

2.1.2 Anosognosia per emianestesia (AHA)

L'anosognosia per l'emianestesia (AHA) è un fenomeno meno studiato rispetto all'anosognosia per emiplegia. Il primo a introdurre il concetto di "*inconsapevolezza rispetto a deficit sensoriali*" fu Levine in un lavoro del 1990. L'autore propose un'ipotesi interpretativa dei deficit di consapevolezza nei pazienti con emiplegia ed emianestesia, assumendo che l'interruzione di una via sensoriale non fosse associata ad alcuna esperienza sensoriale immediata che potesse spiegare in maniera univoca il deficit (Spinazzola et al., 2008). Secondo questa ipotesi, il paziente che sperimenta un'improvvisa perdita somatosensoriale può riferire di non percepire la presenza degli arti colpiti, oppure può avvertire che essi si trovino in una posizione nello spazio e/o in uno stato di movimento che non corrispondono alla realtà. Dato che non si ha una conoscenza immediata della perdita somatosensoriale, l'individuo affetto sarà influenzato da suggestioni riguardanti la posizione e il movimento degli arti colpiti (Levine, 1990).

Spinazzola (2008) riferisce come in alcuni studi la AHA risultava più frequente rispetto all'AHP, con casi di doppia dissociazione tra i due fenomeni. In particolare, in uno studio di Marcel (2004), 18 dei 42 pazienti con lesione all'emisfero destro erano consapevoli della propria attività motoria, ma non della loro perdita sensoriale, mentre un paziente presentava AHP ma non AHA (Marcel et al., 2004). Nonostante la peculiarità dei risultati, gli autori non hanno approfondito i test in merito alla AHA sul campione.

Nella sua revisione della letteratura, Spinazzola riporta un modello neuropsicologico dell'anosognosia per l'emianestesia (Berti & Pia, 2006) sostenendo che, come nell'anosognosia per emiplegia, una consapevolezza motoria "non veridica" è determinata dall'impossibilità di distinguere tra un "movimento intenzionale puro" e la sua reale esecuzione, possiamo dire che anche i pazienti con AHA producono risultati "non veridici" di consapevolezza sensoriale a causa di un'esperienza illusoria derivante dall'incapacità di distinguere tra una sensazione di movimento immaginaria e una reale.

Pertanto, le osservazioni condotte da Spinazzola e colleghi confermano che la consapevolezza del deficit, sia sensoriale che motorio, dipende dal funzionamento del sistema di automonitoraggio dei processi che, quando è danneggiato da una lesione cerebrale, causa

disturbi di consapevolezza domino-specifici. Inoltre, i circuiti cerebrali dei processi di automonitoraggio per le funzioni sensoriali e motorie primarie risultano essere localizzate in diverse aree del cervello, coinvolte sia nell'esecuzione delle funzioni primarie che nella consapevolezza di tali funzioni.

Il modello di Spinazzola rafforza l'idea che l'autoconsapevolezza non sia una funzione di un sistema esecutivo centrale gerarchicamente sovrapposto agli altri sistemi di elaborazione delle informazioni, ma una funzione implementata all'interno delle stesse reti neurali coinvolte nei processi che devono essere monitorati, come già sostenuto da Berti e colleghi in relazione all'AHP (Berti 2005; Spinazzola et al., 2008).

2.1.3 Anosognosia per l'emianopsia

Con il termine anosognosia per l'emianopsia s'intende la mancanza di consapevolezza della perdita della vista in un emicampo o in un emiquadrante visivo, conseguentemente a una lesione cerebrale. Non è raro riscontrare il deficit di anosognosia per l'emianopsia in concomitanza con altri deficit neuropsicologici, così come per gli altri tipi di anosognosia; tuttavia, alcuni studi dimostrano che l'anosognosia per l'emianestesia, l'anosognosia per l'emianopsia e il neglect possono presentarsi isolatamente. Questa dissociazione indica l'indipendenza dei fenomeni descritti l'uno dall'altro (Celesia et al., 1997).

Anche Bisiach e colleghi (1985) hanno trovato che la prevalenza dell'anosognosia per l'emianopsia risulta maggiore rispetto a quella dell'anosognosia per l'emiplegia. Inoltre, gli autori hanno evidenziato una doppia dissociazione tra anosognosia per l'emianestesia e neglect; in particolare, la co-occorrenza di anosognosia per l'emianestesia e neglect è risultata minore in pazienti con neglect personale rispetto a pazienti con neglect extra-personale.

Gli autori riportano il caso di M. T., una paziente di 78 anni che, dopo aver subito un ictus ischemico destro, negava in maniera risoluta di avere una patologia, nonostante presentasse una forte emiparesi e una emianopsia e malgrado i tentativi dell'esaminatore di dimostrarle la presenza dei deficit. Questi dati si rivelarono sorprendenti per quel periodo, poiché gli studi sull'anosognosia erano ancora scarsi. Gli studi di Bisiach, pur avendo un campione molto limitato, dimostravano che l'anosognosia per l'emianestesia non ha associazioni con il neglect unilaterale, ma mostra forti associazioni con l'anosognosia per l'emiplegia (Bisiach et al., 1986).

2.2 Modelli neuropsicologici per l'anosognosia

Alcuni modelli neuropsicologici considerano l'anosognosia una conseguenza di un deficit cognitivo più ampio ma, sebbene sia stata descritta una relazione tra deficit cognitivo globale (valutato tramite Mini Mental State Examination, MMSE) e anosognosia, alcuni dati recenti dimostrano che la presenza di un deficit cognitivo non è necessaria affinché si verifichi il deficit di consapevolezza.

Alcuni ricercatori hanno focalizzato l'attenzione su deficit cognitivi specifici. Starkstein, ad esempio, nel 1992 ha ipotizzato che il deficit di consapevolezza possa essere secondario ai disturbi mnesici. Marcel et al., (2004) invece, sostengono che l'anosognosia derivi da un fallimento nel trasferimento di nuove informazioni nella memoria di lavoro e, in particolare, alla memoria a lungo termine. L'ipotesi è che si trovi difficoltà nell'integrare nuovi dati nell'immagine corporea di sé, immagazzinata nella memoria a lungo termine; infatti, i ricercatori affermano che vi sia una dissociazione tra queste componenti della memoria che *“non permette alle acquisizioni di essere trasformate in conoscenza”* (Marcel et al., 2004).

2.2.1 Modelli neuropsicologici per l'anosognosia per l'emiplegia (AHP)

Nel corso degli anni, i ricercatori che si sono interessati all'anosognosia per l'emiplegia hanno cercato di comprendere e ricostruire il fenomeno attraverso modelli neuropsicologici che spiegassero il deficit.

Come già accennato, le prime teorie che hanno cercato di dare una spiegazione al fenomeno della AHP erano di inquadramento psicodinamico. Tra queste spicca la *“Teoria motivazionale”* di Weinstein e Kahn, sviluppata nel 1955. Gli autori, in contrasto con le teorie neuropsicologiche, descrivevano il deficit di consapevolezza della malattia come una reazione psicologica (o meccanismo di difesa) alla condizione stressante che da essa deriva.

Sulla base delle loro osservazioni, Weinstein e Kahn (1955), ipotizzarono che elementi della personalità già presenti in fase pre-morbosa potessero essere, in qualche modo, coinvolti nella comparsa dell'anosognosia. Infatti, nella loro ricerca, i due autori avevano riscontrato segni di anosognosia in pazienti con particolari caratteristiche di personalità, che consideravano la malattia come una sorta di imperfezione; pertanto, l'anosognosia era interpretata dagli autori come una *“pulsione a stare bene”*, un mezzo di protezione contro il riconoscimento di un difetto. L'ipotesi di Weinstein e Kahn sosteneva, inoltre, che l'anosognosia per emiplegia si verificasse, solitamente, per la presenza contemporanea di più deficit.

Anche Goldstein (1939, 1942) spiegò l'anosognosia per emiplegia all'interno di un quadro psicodinamico, definendola “*una reazione biologica abbastanza normale ad un deficit molto grave*”. La mancanza di consapevolezza sarebbe dunque una strategia di coping per evitare una condizione di forte ansia per la malattia.

Ancora, Guthrie e Grossman nel 1952 definirono l'anosognosia un adattamento rispetto allo stress che i pazienti si trovano ad affrontare dinanzi a una “disorganizzazione interna” e all'incapacità di superarla.

Le concettualizzazioni di carattere psicodinamico, però, sono state oggetto di molteplici critiche. Il primo motivo di critica risiedette in un caso riportato da Stengel e Steele nel 1946, rispetto ad un paziente paraplegico che aveva cominciato a mostrare segnali di anosognosia solo anni dopo l'episodio di emorragia cerebrale da cui era stato colpito, nonostante fosse stato consapevole della sua condizione per molto tempo. Se l'AHP fosse stato totalmente spiegabile dai fattori di personalità, ci si sarebbe aspettati che il paziente avrebbe negato la malattia già dal suo esordio e non molti anni dopo.

Una seconda critica al modello è relativa al fatto che uno stesso soggetto avrebbe plausibilmente utilizzato la stessa strategia di coping per tutti i deficit gravi, e non solo per alcune condizioni specifiche (McGlynn & Schacter, 1989).

In terzo luogo, la teoria motivazionale di Kahn e Weinstein non teneva in considerazione la significatività della correlazione tra sede del danno cerebrale e anosognosia, poiché, se l'AHP avesse potuto essere spiegata esclusivamente in qualità di risultato delle strategie di coping, allora non avrebbe dovuto avere alcuna correlazione con la sede del danno cerebrale.

Un'ulteriore osservazione è che l'anosognosia, nella maggior parte dei casi, si verifica immediatamente dopo il danno cerebrale (fase acuta), e scompare nelle ore o giorni successivi (fase cronica). Se si trattasse di un puro meccanismo di difesa, ci si aspetterebbe che il grado della negazione aumentasse gradualmente con la consapevolezza della malattia, e non il contrario, come normalmente avviene.

Infine, la teorizzazione psicodinamica non spiega come sia possibile che a seguito di stimolazione vestibolare calorica (CVS) l'anosognosia regredisca (McGlynn & Schacter, 1989).

Tra i primi modelli neuropsicologici della AHP c'è il modello della “*disconnessione interemisferica*” di Geschwind (1965). L'autore sosteneva l'ipotesi che la AHP fosse una

conseguenza della disconnessione tra i due emisferi. Nei pazienti che mostravano segni di AHP, l'emisfero "eloquente" (sinistro), non ricevendo alcuna informazione dall'emisfero destro, avrebbe composto delle risposte casuali rispetto alle funzioni servite dall'emisfero danneggiato. Secondo l'autore, le risposte di questi pazienti potevano essere definite come "confabulanti"; tentavano, cioè, di colmare delle lacune derivanti dalla mancanza di informazioni disponibili. In sintesi, essendo l'emisfero sinistro predominante per le funzioni linguistiche, esso non riceve alcun feedback dall'emisfero destro e interpreta questo silenzio come un'assenza di problemi di tipo motorio; questo spiegherebbe l'anosognosia per emiplegia.

Questa teoria, però, non spiega perché l'anosognosia persista anche quando ai pazienti vengono forniti appropriati feedback visivi, come ad esempio lo spostamento dell'arto malato entro il campo visivo sinistro in modo che anche questo emisfero sia consapevole del deficit, fornendogli le informazioni per formulare la risposta (Adair et al., 1997).

Una tra le più conosciute ipotesi esplicative dell'anosognosia per l'emiplegia è la "*Discovery Theory*" di Levine (1991). Per formulare tale teoria, gli autori hanno comparato pazienti con AHP conseguente a stroke destro e pazienti che avevano subito uno stroke all'emisfero destro senza anosognosia. I pazienti anosognosici presentavano anche una grave diminuzione sensoriale a sinistra e un neglect spaziale controlesionale. Inoltre, tali pazienti erano apatici, il loro pensiero mancava di direzionalità e flessibilità e mostravano segni di compromissione motoria e intellettiva. Le lesioni riportate da questi pazienti coinvolgevano il giro centrale, le connessioni talamiche e le regioni capsulari, ed era quasi sempre possibile riscontrare alcuni danni, anche se lievi, all'emisfero sinistro.

Levine ipotizzò, allora, che la patogenesi dell'AHP potesse sussistere a causa di un danno ai meccanismi propriocettivi che di norma informano l'individuo sulla posizione dei suoi arti. La premessa di base della "*Discovery Theory*" era che la perdita sensoriale non fosse fenomenicamente immediata (come lo è la sensazione tattile), ma dovesse essere scoperta, e ciò richiedesse auto-osservazione e auto-diagnosi. Pertanto, la perdita del percorso sensoriale non avrebbe dato l'immediata consapevolezza di non sentire/percepire, ma il soggetto avrebbe continuato a credere di poterlo fare fino a quando non avrebbe scoperto di non esserne più in grado (Levine et al., 1991).

L'anosognosia oggi non viene più considerata un deficit secondario ad altri disturbi neurologici o neuropsicologici (ad esempio il neglect), ma è reputata un disturbo specifico e selettivo del

controllo motorio; un deficit, dunque, di quei processi che permettono al soggetto di attuare un movimento e di verificare che questo sia stato svolto correttamente.

Per comprendere meglio i modelli neuropsicologici della AHP, prendiamo in analisi una delle più accreditate teorie nel campo, quella proposta da Heilman nel 1991 e conosciuta come “*Feedforward Hypothesis*”. Questa teoria deriva da una revisione dei precedenti modelli, che non riuscivano a spiegare l’anosognosia in modo onnicomprensivo. Heilman (1991) si focalizzò in particolare sulle aspettative che una persona si crea relativamente a un movimento, basandosi sul presupposto che una persona possa riconoscere un fallimento motorio solo se possiede delle aspettative riguardo a esso. Secondo la teoria, mentre i pazienti con deficit di movimento e senza AHP riconoscono una discrepanza tra l’intenzione di muoversi e l’effettiva prestazione motoria, nei pazienti con AHP questa discrepanza non viene rilevata (Heilman et al., 1998).

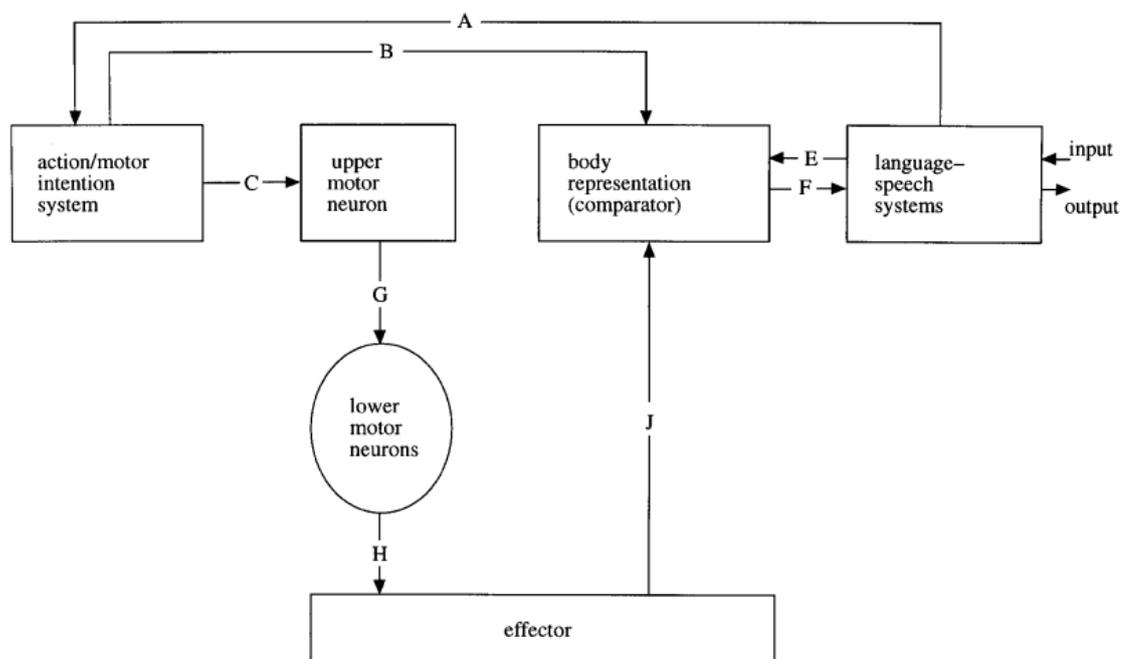


Figura 5: Feedforward model (tratto da Heilman et al., 1998)

Anche Lu e colleghi (2000), condividono l’ipotesi per cui l’anosognosia derivi da un difetto nel processo di confronto tra la pianificazione dell’azione e la sua esecuzione. La loro ipotesi è che, nei soggetti sani, la corteccia premotoria mandi una copia dell’ordine motorio sia alla corteccia motoria (che esegue il movimento), sia alla corteccia somatosensoriale e alle altre aree associative, che fungono da comparatori. Le aspettative verrebbero, dunque, confrontate con il feedback periferico durante l’esecuzione del movimento. Da qui, un mancato feedback periferico condurrebbe all’anosognosia perché le afferenze nascerebbero soltanto dalla

corteccia premotoria e, di conseguenza, il comparatore interpreterebbe la copia dell'ordine di movimento come feedback motorio, producendo così un'illusione motoria.

Questo tipo di formulazioni implicano che le strutture cerebrali superiori producono due tipi di informazioni: il *modello inverso* e il *modello diretto*. Il modello inverso concerne una specificazione della sequenza, della forza e del ritmo delle contrazioni muscolari, inclusa l'anticipazione delle conseguenze sensoriali del movimento; il modello diretto comprende l'elaborazione di una previsione della traiettoria di movimento e della posizione finale dell'arto. Un deficit nella pianificazione motoria condurrebbe, dunque, a una discrepanza tra feedback sensoriale previsto e le conseguenze sensoriali anticipate della stessa azione. Secondo il modello, sarebbe proprio questa discrepanza a generare consapevolezza motoria. Se il soggetto non è in grado di generare un programma motorio, non viene prodotto alcun modello inverso e dunque non si verifica discrepanza tra esperienze previste ed esperienze messe in atto. L'anosognosia sarebbe spiegata, dunque, come una mancanza di consapevolezza di un deficit delle funzioni superiori e non come un fallimento nella comprensione del deficit motorio (Orfei, Caltagirone, et al., 2007).

Un importante contributo alle più moderne teorizzazioni dell'anosognosia per l'emiplegia è dato dal modello computazionale sviluppato da Wolpert e conosciuto come "*Forward Model*" (1998), che valuta la funzione input-output dei segmenti corporei coinvolti nei movimenti basandosi su due funzioni principali: previsione ed elaborazione degli errori.

Secondo questo modello, durante la preparazione dei movimenti viene generata una "copia efferenziale", che rappresenta l'intenzione motoria. Questa copia viene mandata ad aree cerebrali chiamate "comparatori", che monitorano la congruenza tra la copia efferente e l'effettivo feedback sensoriale generato dal movimento.

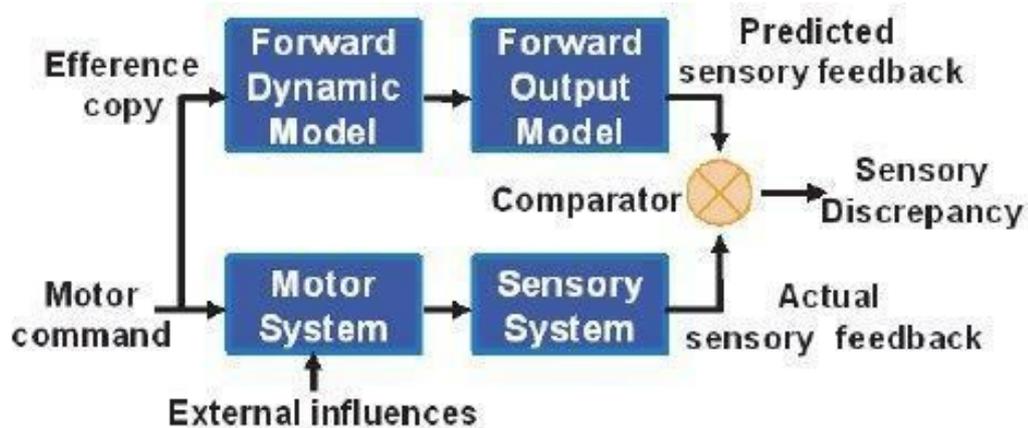


Figura 6: il “forward model” contiene un modello dinamico di previsione che predice le conseguenze dei comandi motori e un modello di output previsionale che effettua una previsione delle conseguenze sensoriali dei comandi motori, che viene confrontata con le conseguenze effettive del movimento dal sistema sensoriale (tratto da Otake et al., 2007)

Inoltre, il modello prevede un’attivazione maggiore nelle aree del comparatore nel momento in cui si verifici un errore di previsione sensoriale, ossia quando non c’è corrispondenza tra comando motorio e feedback sensoriale.

La teoria descrive, poi, il senso di *agency*, inteso come l’esperienza del controllo delle nostre azioni e, attraverso di esse, il controllo degli eventi nel mondo esterno. Questo importante processo cognitivo collega il controllo motorio alla sensazione di essere autori delle proprie azioni. Il modello comparativo dell’*agency* suggerisce che il processo sensomotorio di basso ordine, alla base del senso di *agency*, è fondato sul *forward model*: il confronto tra la previsione delle conseguenze sensoriali dell’azione e l’effettivo feedback del movimento verrebbe, quindi, usato per produrre un “errore di previsione”. Nel caso di senso di *agency* positiva, il feedback si adatta esattamente alla previsione e, dunque, l’evento risulta causato dalla propria azione; In caso contrario non ci sarebbe corrispondenza tra esito previsto ed effettivo del movimento (Welniarz et al., 2021).

Nel 2000 Wolpert, Frith e Blakmore, a partire dal “*Forward model*”, fornirono un framework rispetto a una serie di osservazioni riguardanti i disturbi della consapevolezza motoria (Wolpert & Ghahramani, 2000). In questo lavoro, gli autori affermavano l’esistenza di prove a sostegno dell’ipotesi che il sistema nervoso centrale contenesse trasformazioni e modelli interni che imitano il corpo fisico e il mondo esterno. Il loro interesse si rivolgeva in particolar modo a due tipi di modelli interni: “predittori” e “controllori” (anche conosciuti come modelli diretti e inversi). Il modello prevede che, ogni qualvolta venga eseguito un movimento, si generi un comando motorio dal sistema nervoso centrale e un predittore svolga una stima delle

conseguenze sensoriali del comando. Il controllore catturerebbe la relazione tra stato desiderato e comando motorio richiesto per raggiungere quello stato.

Predittori e controllori richiedono che almeno tre stati del sistema motorio siano rappresentati: lo stato attuale del sistema, lo stato desiderato e lo stato previsto. Secondo questa nuova interpretazione, nei pazienti con deficit di consapevolezza motoria la comparazione tra stato desiderato e stato previsto verrebbe preservata; infatti, in questi pazienti sono preservati tutti quei meccanismi che permettono di avere l'intenzione di eseguire il movimento. L'errore, invece, deriverebbe dalla mancanza di informazioni che indichino l'assenza dell'azione; non vi sono, cioè, informazioni rispetto all'effettiva posizione dell'arto (Frith et al., 2000).

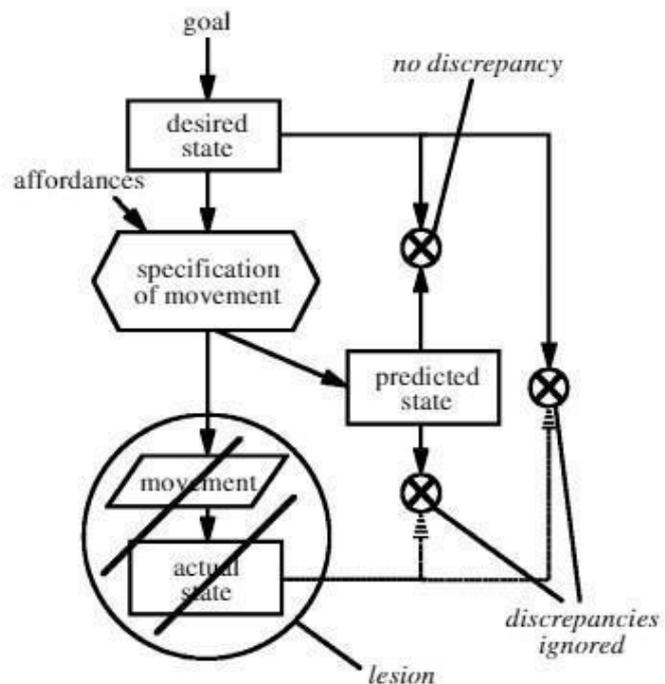


Figura 7: “Il disturbo che porta all'anosognosia. Il paziente formula l'azione necessaria per realizzare la sua intenzione ed è consapevole che l'azione intrapresa è appropriata. Non è disponibile alcuna informazione sulla posizione effettiva dell'arto che indichi che non si sia effettivamente verificata alcuna azione” (tratto da Frith et al., 2000)

Un adeguato funzionamento di predittori e controllori darebbe, quindi, al paziente la sensazione di avere iniziato il movimento. Questo meccanismo, che produce una “falsa esperienza di movimento”, deriva dal fatto che i controllori inviano effettivamente un comando motorio corretto e appropriato, ma a causa della condizione del paziente non si verifica alcun movimento e il paziente non è consapevole dell'effettiva posizione del suo arto (Frith et al., 2000).

Tale modello, come successivamente suggerito da Berti e colleghi (2006), implicherebbe che, ogni volta che facciamo previsioni sensoriali su un certo movimento programmato, potremmo costruire la convinzione che quel movimento sia stato effettivamente eseguito; ci sarebbe un

comparatore che verifica la congruenza tra consapevolezza del movimento previsto e la rappresentazione dello stato effettivo del sistema. Quando l'azione effettivamente eseguita corrisponde alla rappresentazione del movimento previsto, la consapevolezza motoria è costruita in modo veridico; quando invece l'evento periferico non corrisponde alla previsione, il comparatore dovrebbe rilevare la discrepanza. Questo avviene nei pazienti emiplegici che non presentano segni di AHP; infatti, essi riconoscono il loro fallimento motorio e sono in grado di rilevare la discrepanza tra previsione e risultato finale, e possiedono una buona consapevolezza motoria. Al contrario, i pazienti AHP sarebbero ancora in grado di programmare i movimenti e fare previsioni, ma potrebbero non essere in grado di monitorare la discrepanza tra la previsione e l'effettiva esecuzione a causa del fallimento del comparatore, che controlla la congruenza tra i due. Questo condurrebbe alla costruzione di una consapevolezza motoria illusoria, non veridica (Berti & Pia, 2006).

All'interno della stessa cornice teorica, Berti e Pia (2006., 2007) conducono le loro analisi a partire da un importante studio di Libet et al., che nel 1983 aveva dimostrato come i soggetti diventano consapevoli dell'esecuzione di un'azione volontaria tra i 50 e gli 80 ms precedenti all'effettivo inizio del movimento. Libet aveva, inoltre, individuato il cosiddetto "giudizio W", l'urgenza o l'intenzione cosciente del movimento, che precede di circa 200 ms il movimento effettivo. Questi risultati dimostrano come la consapevolezza motoria non venga soltanto costruita a partire da feedback di tipo sensoriale, ma emerge prima dell'afferenza degli input sensoriali propriocettivi.

Nel loro studio, Berti e Pia hanno indagato la presenza dell'intenzione di muoversi in un paziente con AHP tramite l'elettromiografia (EMG) dell'attività dei muscoli motori. L'ipotesi di partenza era che, quando ai soggetti viene richiesto di condurre un movimento con gli arti superiori, l'intenzione si manifesta nell'attivazione dei muscoli prossimali, innervati bilateralmente; questo presupposto dovrebbe essere presente anche nei pazienti anosognosici, in cui l'intenzione di movimento sarebbe preservata ma con mancanza di consapevolezza rispetto all'incapacità del corpo di eseguire quelle azioni. Lo studio è stato svolto su due pazienti con danno all'emisfero destro e conseguente emiplegia e un soggetto di controllo. Dei due pazienti con emiplegia, uno presentava una condizione di grave anosognosia mentre l'altro risultava completamente consapevole della sua condizione clinica. I risultati della ricerca, seppur ottenuti su un caso singolo, hanno confermato la previsione. Tutti i soggetti, anche quello con AHP, nel momento in cui veniva richiesto loro di eseguire movimenti con entrambi

gli arti, attivavano i corrispondenti muscoli prossimali rispetto alla condizione di riposo, anche quando, l'azione non poteva essere eseguita a causa dell'emiplegia sinistra (Berti et al., 2007).

Dunque, Berti e colleghi, sulla base del modello "*Feedforward model*" di Frith et al. e altri studi presenti in letteratura, suggeriscono che l'integrità del comparatore sia determinante per rilevare la discrepanza tra previsione del movimento e feedback dell'azione e che la sua inefficacia porti alla costruzione della falsa convinzione di poter eseguire il movimento nei pazienti plegici.

Sulla base degli studi condotti da Haggard e Magno (1999), che avevano riscontrato un'attivazione di aree comprese tra la corteccia premotoria e la corteccia primaria in relazione alla consapevolezza motoria, è possibile designare le stesse aree come basi neurali del comparatore. Tale affermazione è supportata dal fatto che le stesse aree neurali sono danneggiate nei pazienti con AHP e spiegherebbe anche il miglioramento nei pazienti con AHP sottoposti a stimolazione calorica vestibolare (CVS), che riesce a produrre una consapevolezza di breve durata nel paziente (Berti et al., 2007).

Di seguito viene riportata una tabella riassuntiva dei modelli neuropsicologici menzionati:

<p>TEORIA MOTIVAZIONALE</p>	<p>Weinstein e Kahn (1955)</p>	<p>teoria psicodinamica: anosognosia come meccanismo di difesa e negazione della malattia</p>
<p>DISCONNESSIONE INTEREMISFERICA</p>	<p>Geschwind (1965)</p>	<p>Disconnessione interemisferica= l'emisfero destro controlla la parte sinistra del corpo; dunque, l'emisfero destro sarebbe a conoscenza della paralisi dell'arto sinistro.</p> <p>Se l'emisfero sinistro (dominante per il linguaggio) non è a conoscenza di queste informazioni, allora l'autovalutazione può indicare che non c'è nulla di sbagliato nel braccio sinistro.</p>

DISCOVERY THEORY	Levine (1991)	anosognosia= deficit somatosensoriale e propriocettivo, caratterizzato dall'incapacità di monitorare lo spostamento dell'arto. Il paziente non può percepire sé stesso, né scoprire la propria condizione fisica mediante l'auto-osservazione a causa della perdita della propriocezione, ma non può nemmeno interpretare questo danno fisico a causa di una perdita generale delle capacità cognitive e dell'inflessibilità mentale.
FEEDFORWARD MODEL	Heilman (1991)	l'anosognosia = assenza dell'intenzione di muoversi (mancanza del “feed-forward”). Se il paziente non presenta l'intenzione di muoversi, non viene generata alcuna aspettativa, dunque la successiva mancanza di movimento non crea una discrepanza tra le informazioni sensoriali previste e quelle effettive e pertanto il deficit motorio non viene rilevato
FEEDBACK HYPOTHESIS	Wolpert (1998)	pazienti AHP hanno intenzioni motorie intatte e possono formare previsioni sensoriali ma vi è una mancata individuazione della discrepanza tra stato predetto e stato attuale.
COMPARATOR IMPAIRMENT HYPOTHESIS	Berti, Pia e colleghi (2007)	Anosognosia = deficit nella componente del comparatore del forward model che non rileva il mismatch tra la previsione e il feedback motorio dell'azione (non distingue tra movimento puramente intenzionale e movimento reale). Questo costruisce la credenza non-veridica del movimento.

Tabella 1: principali teorie neuropsicologiche dell'anosognosia per emiplegia

2.3 Correlati neurali dell'anosognosia per emiplegia

La patogenesi dell'anosognosia per l'emiplegia rimane ancora oggi poco chiara; tuttavia, le recenti evidenze scientifiche sostengono che si tratti di lesioni che coinvolgono diversi network modulari.

I casi di AHP persistente sembrerebbero essere più ricorrenti in pazienti con una lesione o un trauma cranico collocato nell'emisfero destro, con una conseguente emiplegia del lato sinistro del corpo (Bakchine et al., 1997). Questi dati sostengono l'idea che l'emisfero destro possieda un ruolo fondamentale nel determinare la consapevolezza corporea (Pia et al., 2004). Tuttavia, come affermato precedentemente, questa disparità emisferica potrebbe essere dovuta alle complicanze che si possono incontrare nel testare pazienti con danno cerebrale sinistro a causa delle frequenti difficoltà del linguaggio (Pia et al., 2004).

Nonostante la rilevanza neuropsicologica del deficit, solo pochi studi hanno affrontato la questione del substrato anatomico del disturbo. Inoltre, è difficile raggiungere un accordo circa la localizzazione intra-emisferica del danno, poiché le regioni coinvolte, sia corticali che sottocorticali, sono molteplici (Pia et al., 2004).

Pia e colleghi (2004) hanno svolto una metanalisi rispetto all'anatomia dell'AHP, riportando come nelle prime descrizioni del disturbo, tra il 1924 e 1925, Pötzl e Barkman riscontrarono frequenti lesioni del lobo parietale destro e del talamo ottico destro nei pazienti con AHP e ne conclusero che tali lesioni fossero un requisito fondamentale per l'anosognosia. Questo dato fu confermato da Nielsen nel 1938, mentre altri ricercatori smentirono la necessità di lesione in quelle stesse aree che, in diversi pazienti, erano state risparmiate.

Studi più recenti concordano che la AHP sia associata sia a lesioni superficiali, sia a lesioni più profonde; ne è un esempio lo studio di Bisiach e colleghi del 1986, in cui gli autori sostengono che l'anosognosia è frequentemente associata a lesioni che coinvolgono regioni inferiori e posteriori e/o profonde, come il talamo e i gangli della base, per quanto i pazienti testati mostrassero lesioni più frontali (Pia et al., 2004).

Nel 1997 Small ed Ellis (1997) hanno condotto uno studio su trenta pazienti con AHP e neglect, confrontandoli con un gruppo di controllo con emiplegia e negligenza visuo-spaziale sinistra, ma senza anosognosia.

Le tomografie assiali computerizzate (TAC) hanno rivelato che le lesioni corticali coinvolte nella AHP comprendevano aree frontali, temporali, parietali e occipitali, mentre le aree

sottocorticali comprendevano la sostanza bianca profonda, il talamo e i gangli della base, per un totale di 41 siti cerebrali separati. L'analisi è stata svolta tramite la valutazione dettagliata sulle scansioni di templates di sezioni assiali, su ciascun paziente, in cui sono stati tracciati i siti lesionati in base alla presenza/assenza di tessuto infartuato nelle 41 aree cerebrali, e non riportava differenze sostanziali nei due gruppi rispetto alle lesioni cerebrali.

Le uniche differenze significative sono state riscontrate rispetto ai gangli della base, lesionati nel 70% dei pazienti con anosognosia, ma solo nel 30% dei pazienti con plegia, ma senza segni di anosognosia. Le lesioni ai gangli della base sono associate a disturbi nel movimento e ad alterazioni delle funzioni intellettive, della personalità e dell'umore (Ellis & Small, 1997).

Nonostante ancora oggi risulti difficile riuscire a localizzare con precisione le basi neurali dell'anosognosia per emiplegia, la metanalisi di Pia e colleghi (2004) ha fatto luce sull'argomento. Comparando un totale di 23 studi, gli autori hanno riportato 83 casi di AHP, selezionati indipendentemente dal lato e dall'eziologia della lesione. 44 pazienti avevano un danno al lobo frontale, 31 al lobo temporale e 12 al lobo occipitale; in 23 casi la lesione era delimitata a un solo lobo: in 8 pazienti al lobo frontale, in 6 pazienti al lobo parietale, in 9 al lobo temporale. In 6 dei 23 pazienti il danno si estendeva a strutture sottocorticali. I dati hanno dimostrato che tutte queste lesioni possono ugualmente portare alla AHP, seppure solo 17 pazienti avessero sviluppato sintomi di AHP in seguito a una lesione confinata a una singola struttura corticale. Inoltre, gli autori hanno riscontrato un'elevata frequenza di associazione tra il danno frontale e il danno parietale, il che potrebbe indicare una correlazione tra presenza di neglect unilaterale e anosognosia. In alternativa, il danno al lobo temporale potrebbe essere associato ad un vincolo spaziale intrinseco imposto, dalla corteccia parietale, al sistema di monitoraggio motorio. In questa prospettiva, l'anosognosia, come il neglect, sarebbe una conseguenza di una lesione al circuito fronto-parietale per le rappresentazioni dello spazio d'azione. Danni a carico di questo circuito comune possono contribuire allo sviluppo di disturbi della consapevolezza selettivi e dello spazio.

Nonostante lo studio di Pia et al. (2004) documenti una forte associazione tra anosognosia e neglect, è importante sottolineare che quest'ultimo si può manifestare anche in modo isolato e che non è possibile spiegare l'anosognosia unicamente come un fallimento nella rilevazione di stimoli controlaterali.

A livello neuroanatomico, le lesioni corticali più frequenti in pazienti con AHP riguardano aree fronto-temporo-parietali e fronto-parietali (Pia et al., 2004). Su un totale di 83 pazienti

analizzati, 34 pazienti presentavano una lesione sottocorticale ai gangli della base (22 pazienti) al talamo (7 pazienti) o ad altre strutture, tra cui la capsula interna, l'insula, il corpo calloso e la corona radiata.

Il 32,3% dei pazienti considerati dalla metanalisi di Pia e colleghi presentava anosognosia con plegia controlaterale; inoltre, non sono state trovate differenze significative relative al genere. Infine, il deficit non risultava correlato all'età avanzata, poiché l'età media dei soggetti di riferimento era di 66,8 anni.

Il coinvolgimento di reti premotorie fronto-posteriori e parietali nei processi di consapevolezza motoria è supportato da evidenze ottenute tramite l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS). In alcuni di questi studi, svolti su pazienti sani, si dimostra come l'interruzione dell'attività della corteccia motoria primaria sinistra (M1) ritarda in maniera sostanziale le risposte della mano destra, ma ha scarsi effetti sulla consapevolezza di tale ritardo (Haggard & Magno., 1999). Con una stimolazione in aree frontali più anteriori, invece, si ottiene un minore ritardo nella risposta della mano, ma un maggiore ritardo nella consapevolezza legata al tempo di risposta, abilità associata alla consapevolezza motoria (Bolognini et al., 2016).

Uno studio di Bottini et al. (2005) ha permesso di distinguere i correlati neurali dell'anosognosia per emiplegia da quelli della rete parieto-temporale associata alla negligenza spaziale unilaterale. In particolare, lo studio di correlazione anatomo-clinica ha sottolineato l'importanza delle aree motorie e premotorie, in particolare l'area 6 di Broadmann, e seppur meno frequentemente, delle aree prefrontali e sottocorticali (area 46 di Broadmann, insula), nella AHP.

Le aree premotorie e la corteccia motoria primaria si attivano nella fase di preparazione motoria e durante l'immaginazione motoria; infatti, numerosi studi di neuroimaging dimostrano un'equivalenza funzionale tra la generazione dell'azione, la sua simulazione e la verbalizzazione (Berti et al., 2005). Anche l'interpretazione dell'azione degli altri sembrerebbe legata all'attività dei neuroni delle aree 6 e 16, 17 della corteccia premotoria (Berti et al., 2005).

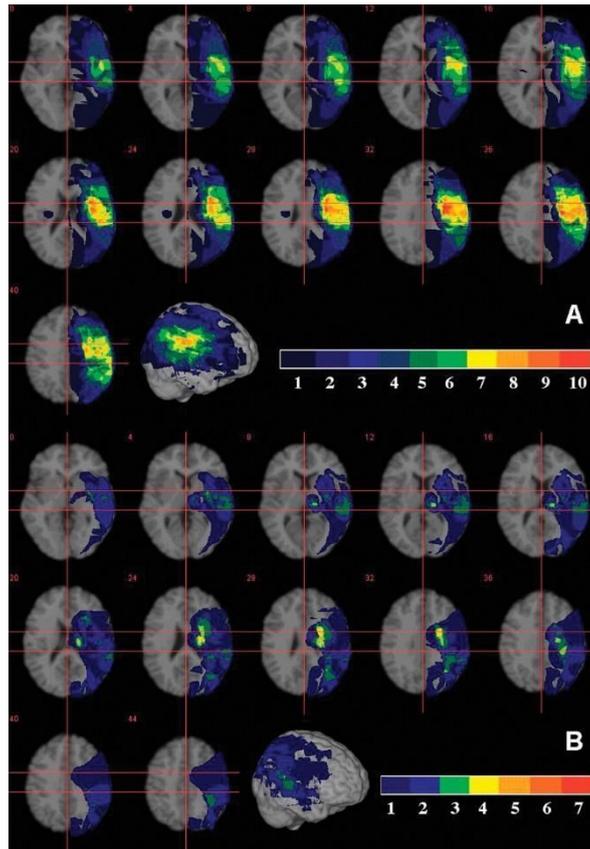


Figura 8 (A) Distribuzione delle lesioni regionali nei pazienti con emiplegia, negligenza spaziale e anosognosia. La frequenza delle lesioni cerebrali in ciascuna area dell'emisfero destro è espressa secondo la scala dei colori indicata in basso a destra. (B) Distribuzione delle lesioni regionali nei pazienti con emiplegia, negligenza spaziale e senza anosognosia. Le lesioni individuali sono state sovrapposte (overlayed) su un cervello standard conforme allo spazio stereotassico. (da Berti et al., 2005)

Nello studio di Berti e colleghi sono stati valutati 30 pazienti con emiplegia sinistra, divisi in base all'assenza o alla presenza di AHP e neglect: 17 pazienti presentavano sia AHP che neglect (AHP+; N+), 12 pazienti presentavano neglect ed emiplegia, ma non anosognosia (AHP-; N+). Nei pazienti AHP+; N+ la massima sovrapposizione delle lesioni cerebrali si trovava al livello della corteccia premotoria dorsale, nello specifico nell'area 6 di Broadmann, che risultava lesionata nel 94% dei pazienti. A seguire si trovavano l'area 44 di Broadmann e l'area somatosensoriale primaria, danneggiate nell'88% dei pazienti; infine, la corteccia motoria primaria era coinvolta nell'82% dei soggetti. Altre strutture implicate, in minor misura, nella AHP erano l'area 46 di Broadmann e l'insula. La sola lesione differenziale trovata tra i due gruppi era la sostanza bianca assonale del tratto corticospinale, situato nella profondità del centro semiovale. Nei pazienti che presentano neglect, ma non AHP (AHP-; N+), c'è un maggiore coinvolgimento delle aree sottocorticali rispetto alle lesioni corticali; questo confermerebbe che la consapevolezza del deficit risiede proprio nelle aree corticali, che invece risultano danneggiate nei pazienti con deficit di anosognosia per emiplegia (AHP+; N+) (Berti et al., 2005).

Uno studio più recente di Gandola e colleghi (2014) ha indagato l'attività neurale dei pazienti con danni all'emisfero destro del cervello che presentavano deficit di anosognosia per emiplegia. Nella ricerca sono stati inclusi 5 pazienti con danno all'emisfero destro con neglect e AHP (gruppo sperimentale) e 6 pazienti con danno all'emisfero destro, neglect ma senza AHP (gruppo di controllo). Due pazienti del gruppo AHP e tre pazienti del gruppo non AHP sono stati esaminati per il loro modello di lesione ma sono stati esclusi da ulteriori analisi dei dati fMRI a causa di artefatti nelle scansioni fMRI. I pazienti del gruppo di controllo (AHP-) hanno dato un contributo allo studio delle basi neurologiche della consapevolezza motoria nei pazienti con ictus acuto.

Le attivazioni neurali venivano registrate durante l'esecuzione di un compito motorio semplice, seguito dalla richiesta di un feedback sull'avvenuto compimento dell'atto motorio. Dunque, questo compito permetteva di valutare i pazienti con AHP in azione, mentre affermavano di aver compiuto un movimento con l'arto paralizzato.

Le lesioni dei pazienti AHP si sovrapponevano nei gangli basali e nel talamo destri, nelle corteccie premotorie ventrali destre (BA6 e 44) e nell'insula. Un'analisi per sottrazione dei pattern delle lesioni (Rorden & Karnath, 2004) ha mostrato che la lesione di queste aree era almeno il 50% più frequente nei pazienti con AHP. Viceversa, lo stesso è stata osservata una proporzione differenziale nel giro precentrale (BA2 e 3), nel giro sopramarginale e nella corteccia premotoria dorsale quando si confrontavano i pazienti non-AHP con i pazienti AHP, come illustrato nella figura 9.

Inoltre, dalla ricerca è emerso che la convinzione non-veridica di aver compiuto un movimento era preceduta dall'attivazione di regioni corticali implicate nel controllo motorio nell'emisfero sinistro sano e nelle regioni motorie risparmiate dell'emisfero destro; i pazienti senza AHP non presentavano le stesse attivazioni. In particolare, i pazienti con AHP mostravano una notevole attivazione delle corteccie motorie e premotorie risparmiate dei lobi frontali e parietali in seguito alla richiesta di muovere la loro mano sinistra paralizzata; osservazione evidente in una serie di analisi degli effetti fissi a livello di gruppo, analisi congiunte degli effetti individuali indipendenti o nell'esplorazione dei singoli dati fMRI. Gli stessi dati non sono stati riscontrati nei pazienti non-AHP (Gandola et al., 2014).

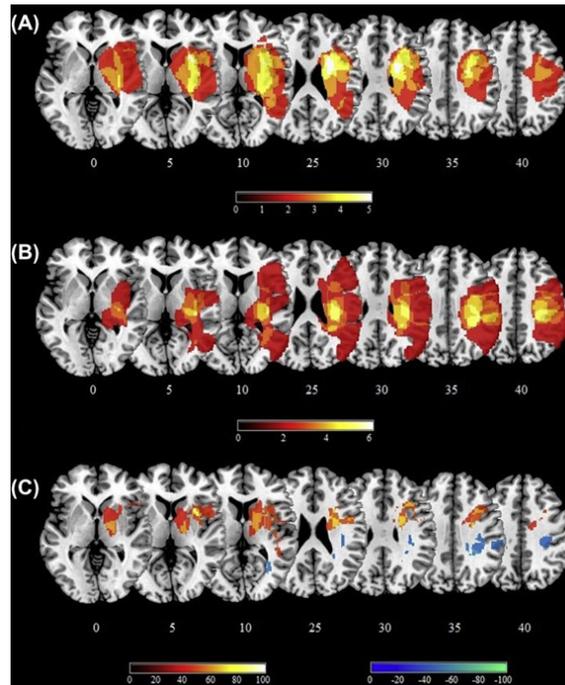


Figura 9: Grafico di comparazione delle lesioni dei pazienti AHP rispetto ai pazienti non AHP. (A) Sovrapposizioni del grafico delle lesioni dei cinque pazienti con AHP. Il numero delle lesioni sovrapposte è illustrato utilizzando colori diversi che vanno dal rosso (lesione in due pazienti) al bianco (lesione in cinque pazienti). (B) Sovrapposizioni del grafico delle lesioni dei sei pazienti senza AHP. Il numero di lesioni sovrapposte è illustrato utilizzando colori diversi che vanno dal rosso (lesione in due pazienti) al bianco (lesione in sei pazienti). (C) Analisi di sottrazione: i pazienti che mostrano AHP ($n = 5$) meno i pazienti senza AHP ($n = 6$). Regioni spesso danneggiate i pazienti con AHP ma risparmiati nei pazienti non-AHP sono illustrati con colori caldi, dal rosso scuro al bianco. Vengono segnalate solo le regioni che sono state danneggiate; almeno il 40% in più nel gruppo AHP rispetto al gruppo non AHP. I colori freddi, dal blu scuro al blu chiaro, illustrano le regioni danneggiate più frequentemente nei pazienti non AHP rispetto ai pazienti AHP. Sono riportate solo le regioni che sono state danneggiate almeno il 40% in più nel gruppo non-AHP rispetto ai pazienti del gruppo AHP. Vengono fornite le coordinate MNI z di ciascuna sezione trasversale (da Gandola et al., 2014).

Dunque, i dati fMRI dimostrano la mancanza di esplicite prove neurofisiologiche dell'attivazione di specifiche cortecce motorie in associazione con la consapevolezza non-veridica che il movimento si sia verificato in pazienti con AHP (la componente positiva di AHP: Bottini et al., 2009). Inoltre, i risultati emersi dallo studio supportano l'ipotesi che i pazienti AHP, che credono erroneamente di aver mosso l'arto paralizzato, abbiano risparmiato l'intenzionalità motoria per l'arto sinistro. Infatti, il confronto con i pazienti non-AHP suggerisce che la presenza dell'intenzionalità motoria, insieme ad uno specifico pattern lesionale, potrebbe essere un fattore importante che facilita la manifestazione di questa consapevolezza non veridica del movimento (Gandola et al., 2014).

Karnath, Baier e Nagele (2004) hanno focalizzato l'attenzione sul coinvolgimento dell'insula posteriore destra nell'AHP in pazienti colpiti da ictus. L'insula posteriore sembrerebbe collegata alle cortecce somatosensoriali, a quella prefrontale e premotoria, alle cortecce temporali, ai gangli della base e al talamo. A supportare l'ipotesi, studi precedenti (Mesulam e Mufson, 1985; Augustine, 1996) già suggerivano che l'insula posteriore rappresentasse un'area

di associazione somatosensoriale. Inoltre, in accordo con i risultati della ricerca di Karnath e colleghi, i dati di neuroimmagine funzionale nei soggetti sani hanno rivelato un'attivazione dell'insula nel momento in cui i soggetti riconoscevano aspetti di sé stessi (come riconoscere il proprio volto, descrizioni verbali di se stessi o quando attribuivano un'azione a sé); questo dimostrerebbe come l'insula potrebbe ricoprire un ruolo significativo nell'integrazione di segnali di input legati alla consapevolezza di sé (Karnath et al., 2005).

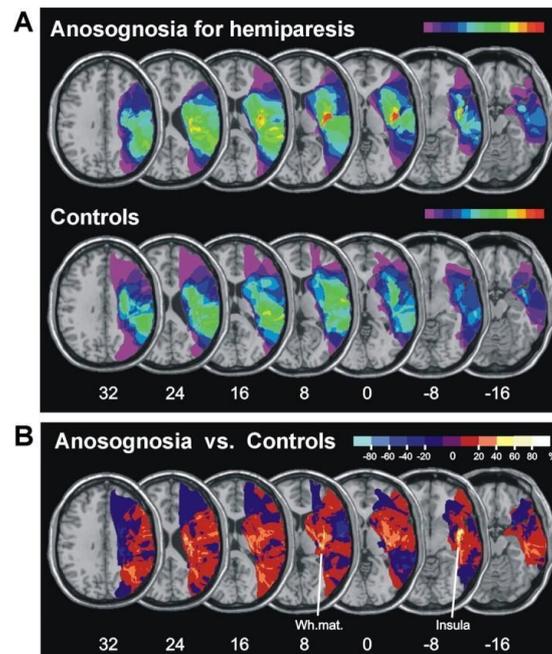


Figura 10: **A**, Sovrapposizione (overlay) delle lesioni di pazienti con anosognosia per l'emiparesi ($n=14$) e pazienti con lesioni cerebrali destre, senza anosognosia (controlli; $n=13$). Il numero di sovrapposizioni per ogni area lesionata è illustrato dall'uso di colori diversi che codificano frequenze crescenti.

Figura 10 **B**: Overlay plot della sottrazione delle lesioni dei pazienti con anosognosia per l'emiplegia/emiparesi e del gruppo di controllo. La percentuale di lesioni sovrapposte nei pazienti con anosognosia è illustrata dall'uso di colori diversi che codificano frequenze crescenti. Ogni colore rappresenta incrementi del 20%. (tratto da Karnath et al., 2005)

Dal lavoro di Karnath e colleghi si può dunque concludere che lesioni all'insula posteriore possono aumentare le probabilità di sviluppare un deficit nell'integrazione di stimoli legati all'autoconsapevolezza e, più in generale, che l'insula sia compresa tra le strutture implicate nell'anosognosia per emiplegia (Karnath et al., 2005).

Il ruolo dell'insula nella AHP viene più tardi indagato anche in uno studio di Vocat et al. (2010) in cui gli autori valutano una coorte di 58 pazienti con ictus emisferico destro e conseguente emiplegia sinistra. L'esame, svolto in fase acuta, in fase subacuta e in fase cronica (circa sei mesi dopo l'evento), trova una maggiore presenza di AHP nella fase acuta, che si riduce di quasi la metà nella fase subacuta e si preserva raramente in fase cronica.

Dalle analisi VLSM (*voxel-based lesion-symptom mapping*) emerge che lesioni alla corteccia precentrale motoria e alla parte anteriore della capsula interna sono positivamente associate alla gravità del deficit, sia nella fase acuta che nella fase subacuta. In fase acuta si ha un coinvolgimento di più aree cerebrali: le porzioni anteriore e inferiore dell'insula, la capsula interna anteriore, il nucleo caudato rostrale e la materia bianca paraventricolare dell'emisfero destro. In fase subacuta, invece, sono state individuate lesioni in altre regioni nella corteccia premotoria, nel cingolato dorsale, nella giunzione parieto-temporale, nell'ippocampo e nell'amigdala.

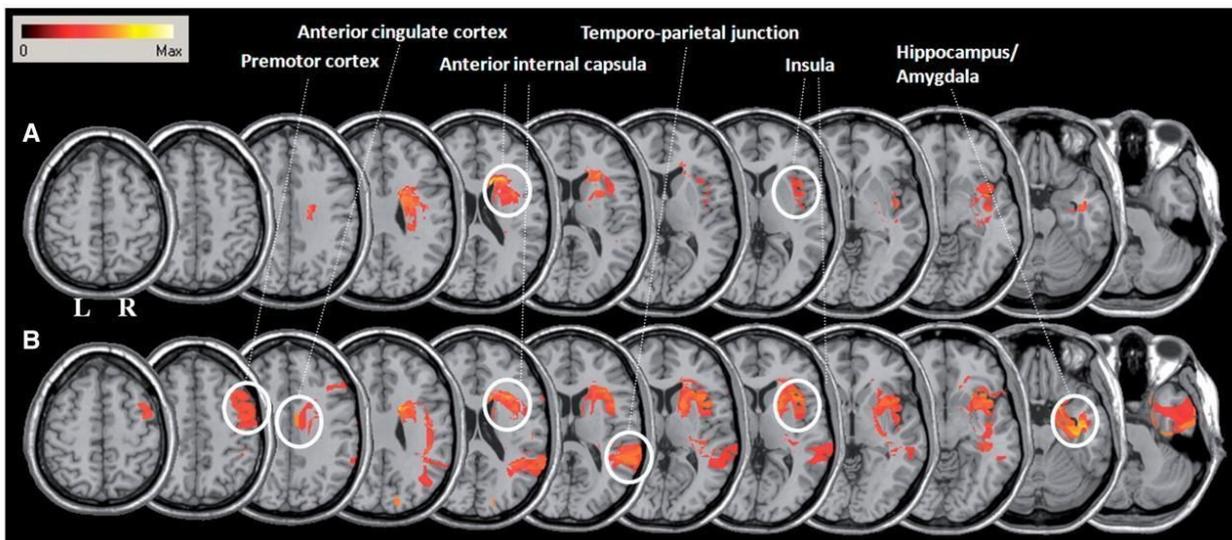


Figura 11: Mappatura delle lesioni (VLSM) che mostra le regioni cerebrali il cui danno è significativamente correlato alla gravità della AHP nella fase acuta (A) e in fase subacuta (B) (da Vocat et al., 2010)

I risultati dello studio di Vocat e colleghi provano che l'anosognosia per emiplegia è un fenomeno multi-componenziale e che potrebbe richiedere la compresenza di diverse lesioni affinché si presenti. Inoltre, è interessante sottolineare come l'anosognosia sia molto rara nella fase cronica, difatti un solo paziente mostrava ancora segni di AHP nel follow up a sei mesi dall'ictus (Vocat et al., 2010).

I correlati neurali individuati in questi studi sono in accordo con l'analisi più recente di Moro e colleghi (2016), che si erano preposti di esaminare in un campione relativamente ampio (n=70) i pattern di lesioni associati alla AHP e la loro specificità rispetto all'emiplegia o ad altri disturbi concomitanti legati alla sensazione di appartenenza corporea (DSO). Gli autori hanno, inoltre, analizzato la durata dei sintomi di AHP.

I risultati ottenuti indicavano che nella fase acuta dello stroke, la AHP è accompagnata da numerosi danni corticali e sottocorticali, con il coinvolgimento dell'insula e di tre aree corticali

principali attorno al giro subcentrale: l'opercolo Rolandico, il giro di Heschl e il giro temporale superiore. Anche i gangli della base risultavano associati alla AHP, mentre per la sostanza bianca lesioni significative erano rappresentate dalla corona radiata superiore, dalla capsula esterna, dal tratto cortico-spinale e dal segmento anteriore del fascicolo arcuato.

Nella fase acuta i danni all'insula e ai gangli della base risultavano cruciali; mentre per la persistenza dei sintomi in fase cronica, oltre 40 giorni dall'episodio, sembrava necessario un danno più ampio che coinvolgesse tratti più lunghi della sostanza bianca e la corteccia fronto-temporale (Moro et al., 2016).

		AHP vs HP alls (25 vs 28)		AHP _{acute} vs HP (6 vs 28)		AHP _{chronic} vs HP (14 vs 28)	
		N > 0	(x, y, z)	N > 0	(x, y, z)	N > 0	(x, y, z)
AAL	Frontal inf opercularis	3	(39,9,11)				
	Rolandic operculum	164	(38,-6,20)			44	(39,-10,21)
	Insula	237	(29,-16,19)	127	(34,26,6)	27	(29,-19,19)
	Caudate	24	(22,3,21)	3	(22,3,21)		
	Putamen			109	(28,9,9)		
	Thalamus					4	(20,-19,13)
	Heschl	15	(41,-20,6)			17	(43,-20,7)
JHU	Temporal sup.	6	(42,-24,6)			21	(42,-31,15)
	Body of corpus callosum					2	(17,8,29)
	Anterior limb of int capsule	10	(20,-2,18)				
	Post. limb of internal capsule					7	(20,-19,13)
	Ant. corona radiate			8	(24,15,11)		
	Sup. corona radiate	268	(29,-16,19)	3	(22,3,21)	103	(29,-14,19)
	Post. corona radiate					17	(26,-34,21)
Nat BrainLab	External capsule	25	(30,-10,18)	50	(28,9,9)	5	(32,-41,16)
	Sup. longitudinal fasciculus	37	(31,0,19)			17	(40,-30,-6)
	Internal capsule	66	(30,-12,19)	25	(25,13,11)	12	(30,-12,19)
	Cortico spinal tract	235	(29,-16,19)			108	(29,-14,19)
	Cortico_Ponto_Cerebellum	7	(27,-11,20)			23	(20,-19,13)
	Arcuate_Anterior_Segment	302	(38,-8,20)			68	(33,-31,21)
	Long_Segment	3	(31,-15,22)			1	(33,-31,22)
	Arcuate_Posterior_Segment	2	(35,-45,24)			1	(33,-32,21)
	Corpus_Callosum	2	(20,3,24)			30	(16,-1,28)
	Inf_Occipito_Frontal_Fasciculus			49	(31,14,-5)		

Figura 12: voxel significativi risultati dalla comparazione delle lesioni di tutti i pazienti con AHP (prima colonna), nei pazienti che avevano recuperato consapevolezza entro 40 giorni dall'evento vascolare (colonna centrale) e nei pazienti che non avevano recuperato consapevolezza entro 40 giorni dall'evento vascolare (colonna a destra), comparati con pazienti HP di controllo. (from Moro et al., 2016)

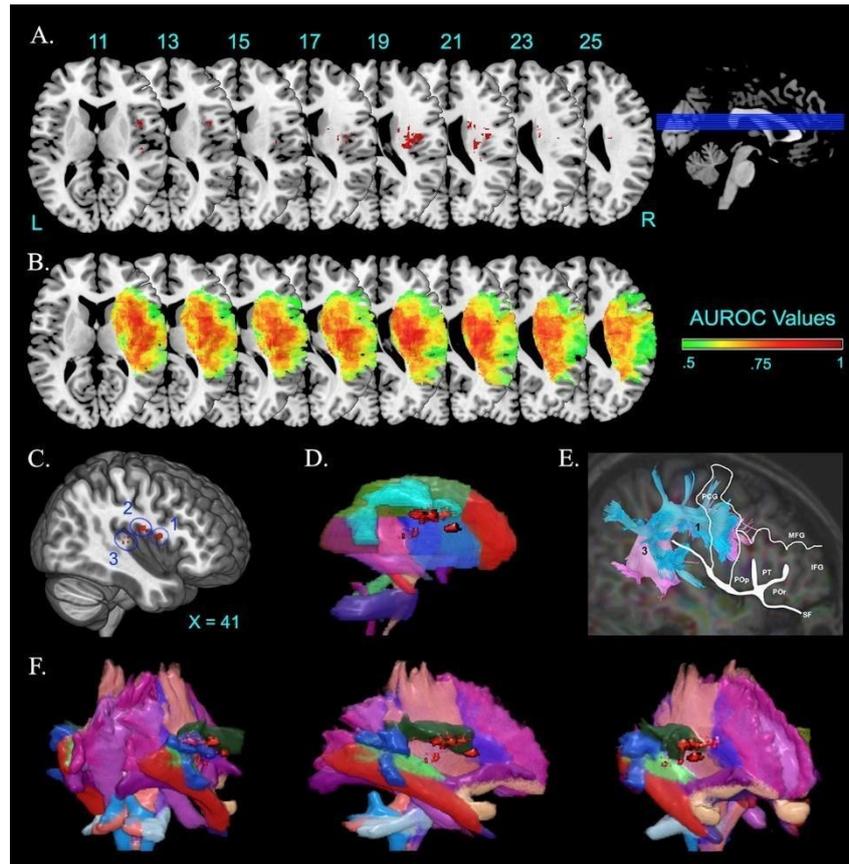


Figura 13: Lesioni associate a pazienti con AHP comparati con pazienti epileptici. Vi sono le aree significativamente associate all'AHP nel confronto tra i gruppi AHP e HP. I numeri indicano le coordinate assiali MNI corrispondenti (tratta da Moro et al., 2016)

Questi risultati concordano con altri studi presenti in letteratura, svolti su campioni più piccoli (Moro et al., 2016).

Mograbi e Morris (2013 e poi Fotopolou (2014) hanno avanzato un'ipotesi, per cui l'AHP deriverebbe da una disconnessione funzionale tra le aree che processano le informazioni *top-down* relative a sé e quelle che elaborano gli errori *bottom-up* rispetto allo stato attuale del corpo. L'ipotesi, non esplorata fino al 2019 a causa delle piccole dimensioni dei campioni reclutati negli studi, viene analizzata da Fotopoulou e colleghi (2019) su una coorte di 174 pazienti, di cui 94 con emiplegia e anosognosia e 79 pazienti con emiplegia ma senza AHP (soggetti di controllo). Gli autori utilizzano un innovativo metodo in grado di generare una mappa probabilistica delle disconnessioni della lesione cerebrale in ciascun paziente allo scopo di identificare le disconnessioni associate a determinati deficit neuropsicologici a livello di gruppo. Partendo dall'ipotesi che l'anosognosia per l'emiplegia non fosse dovuta alle sole lesioni della sostanza grigia, ma anche a lesioni nella sostanza bianca e in particolare a tratti associati al monitoraggio sensomotorio e all'auto-riflessione, gli autori sostengono che la consapevolezza motoria potrebbe derivare dall'attivazione integrata di reti separate.

Lo studio trova, quindi, un importante ruolo della disconnessione della sostanza bianca nella AHP. Se combinata alle lesioni nella sostanza grigia, il quadro lesionale dimostra che l'AHP è una sindrome di disconnessione tripartita che comprende interruzioni nei tratti di sostanza bianca e strutture cerebrali appartenenti a tre sistemi: il circuito premotorio, il sistema limbico e la rete attenzionale ventrale (Pacella et al., 2019). La consapevolezza motoria richiede l'integrazione di più processi cognitivi e non è solo una funzione di monitoraggio puramente motorio, poiché un danno all'integrazione di uno dei network in essa coinvolti ostacola l'aggiornamento delle credenze riguardanti il sé corporeo nei compiti motori (Pacella et al., 2019).

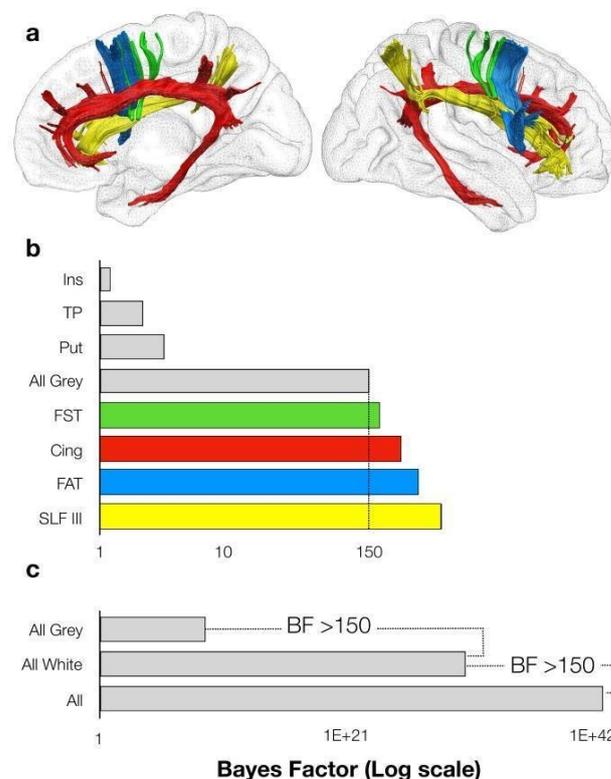


Figura 14: Rete della consapevolezza motoria. (a) vista mediale dell'emisfero destro (sinistra) vista laterale dell'emisfero destro (destra). Ins: insula; TP: polo temporale; Put: Putamen; FST: tratto fronto-striatale; Cing: Cingolo; FAT: tratto obliquo frontale; SLF III: terzo ramo del fascicolo longitudinale superiore (tratta da Pacella et al., 2019.)

Considerando i dati a disposizione in letteratura, l'unica ipotesi ad oggi sostenibile è che la consapevolezza del deficit motorio sia il risultato del lavoro di una rete neurale complessa e vasta, e non è possibile identificare una singola area come responsabile dell'anosognosia per l'emiplegia (Orfei, Robinson, et al., 2007).

Monai e colleghi (2020) hanno studiato i correlati neurali della AHP sia in termini topografici, sia in termini di disconnessione della sostanza bianca, tramite una revisione sistematica della

letteratura. Gli autori hanno confrontato pazienti con AHP a un gruppo di controllo, pazienti che in seguito a ictus avevano sviluppato una severa compromissione motoria, ma che non presentavano segni di anosognosia. La distribuzione delle lesioni nei due gruppi era simile e coinvolgeva lobi frontali, temporali e parietali, ma anche la corteccia insulare e le regioni sottocorticali dei gangli della base e del talamo.

Nel gruppo di controllo (HP) il centro del danno coincideva con i gangli della base e la sostanza bianca centrale, mentre nel gruppo AHP il focus era più diffuso, con lesioni più frequenti nella sostanza bianca frontale e parietale (Monai et al., 2020).

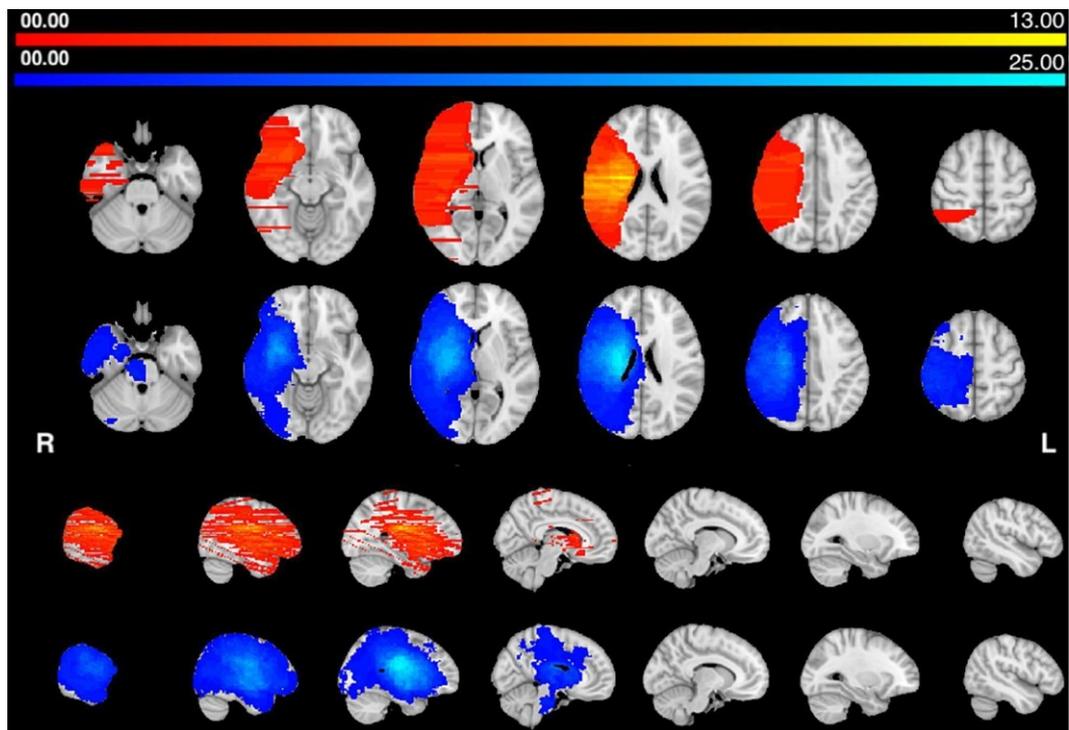


Figura 15: voxel lesion overlap nei pazienti AHP (arancione-giallo) e HP (blu-verde acqua). La scala con i colori indica il numero massimo di pazienti con lesioni in un voxel (da Monai et al., 2020)

In entrambi i gruppi i pazienti mostravano disconnessione nelle vie dorsali della sostanza bianca discendente, a partire dalla corteccia motoria, premotoria e parietale fino alla capsula interna e al peduncolo cerebrale. Era inoltre presente il coinvolgimento di tratti della sostanza bianca frontale e temporale, talamo-corticale e di tratti corticali dei gangli della base.

Nei pazienti HP si poteva riscontrare una maggiore disconnessione della sostanza bianca dorsale controlaterale sottostante la corteccia premotoria e motoria e i tratti cortico-spinali. Nei pazienti con AHP, invece, si trovava una più diffusa disconnessione della sostanza bianca nell'emisfero ipsilesionale, che raggiungeva la corteccia prefrontale (PFC) mediale bilaterale,

la corteccia premotoria laterale, la giunzione temporo-parietale, il lobulo parietale inferiore e superiore e il putamen.

I tratti di sostanza bianca associati includono i fascicoli longitudinali superiori (SLF III), che connettono la giunzione temporo-parietale e il lobulo parietale inferiore alla corteccia ventrale frontale; il fascicolo arcuato, che connette la corteccia temporale alla corteccia frontale; i tratti fronto-insulari, che connettono l'insula con il lobo frontale inferiore a breve distanza; il fascicolo longitudinale frontale inferiore all'interno del lobo frontale (Monai et al., 2020).

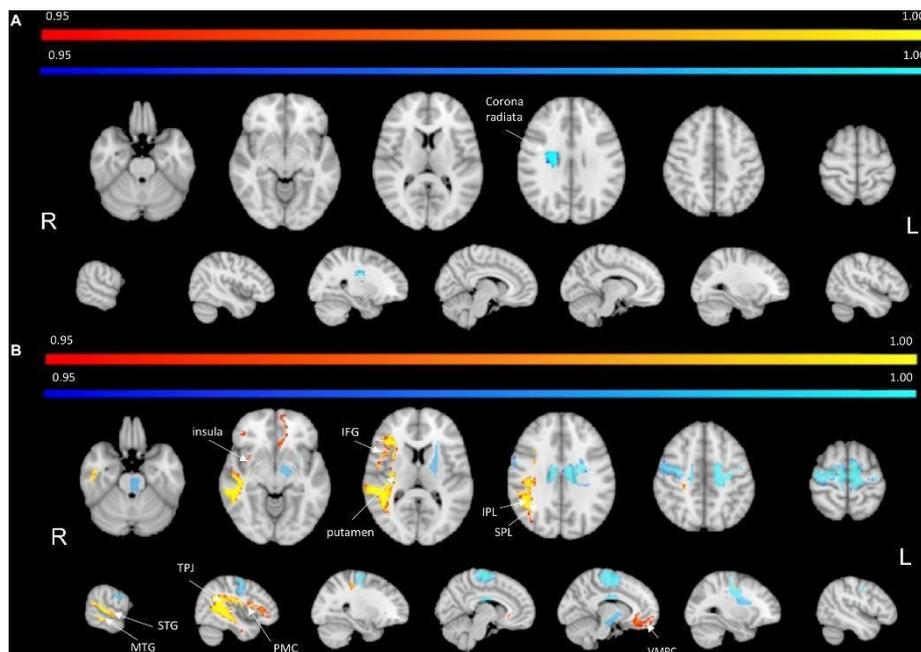


Figura 16: Mappa delle lesioni vs disconnessioni. (A) Mappa lesionale che evidenzia i voxel significativi nelle lesioni HP>AHP ($p < 0.05$) (B) Mappa disconnessionale che evidenzia i voxel significativi nella disconnessione della sostanza bianca HP > AHP ($p < 0.05$) (azzurro) e AHP > HP ($p < 0.05$) (giallo) (tratta da Monai et al., 2020).

Questo studio è a prova dell'ipotesi che l'anosognosia per l'emiplegia non possa essere individuata in una singola regione cerebrale, ma coinvolge diversi network (area fronto-temporo-parietale, sostanza bianca sottocorticale) legati al monitoraggio del corpo e del suo movimento, ma anche a processi attentivi e auto-referenziali (Monai et al., 2020).

Nella tabella riportata di seguito vengono riassunti gli studi neurali citati:

AUTORI	ANNO	RISULTATI EMERSI DALLE ANALISI DEI CORRELATI NEURALI
Pötzl; Barkman	1924; 1925	Lobo parietale destro e del talamo ottico destro

Small ed Ellis	1997	Analisi lesionale TAC: aree frontali, temporali, parietali e occipitali. Zone sottocorticali: sostanza bianca profonda, il talamo e i gangli della base
Pia e colleghi	2004	Meta-analisi, comparazione di 23 studi: 83 casi di pazienti AHP: le lesioni più frequenti riscontrate nei pazienti erano in aree fronto-temporo-parietali e fronto-parietali. 34 di 83 pazienti presentavano anche una lesione sottocorticale
Karnath, Baier e Nagele	2004	Indagine sul ruolo dell'insula posteriore nella consapevolezza corporea
Bottini e colleghi	2005	Studio di correlazione anatomo-clinica: sottolinea importanza delle aree motorie e premotorie, in particolare l'area 6 di Broadmann, e delle aree prefrontali e sottocorticali (area 46 di Broadmann, insula)
Berti e colleghi	2005	Analisi lesioni cerebrali: corteccia premotoria dorsale, nello specifico nell'area 6 di Broadmann, l'area 44 di Broadmann e l'area somatosensoriale primaria, a corteccia motoria primaria, infine l'area 46 di Broadmann e l'insula.
Vocat	2010	Analisi VLSM: fase acuta ictus: porzioni anteriore e inferiore dell'insula, la capsula interna anteriore, il nucleo caudato rostrale e la materia bianca paraventricolare dell'emisfero destro. Fase subacuta: corteccia premotoria, nel cingolato dorsale, nella giunzione parieto-temporale, nell'ippocampo e nell'amigdala.

Gandola e colleghi	2014	Analisi fMRI e subtraction plot: gangli basali e nel talamo destri, nelle corteccie premotorie ventrali destre (BA6 e 44) e nell'insula.
Moro e colleghi	2016	Analisi dati VLSM: danni corticali e sottocorticali, con il coinvolgimento dell'insula e di tre aree corticali principali attorno al giro subcentrale: l'opercolo Rolandico, il giro di Heschl, il giro temporale superiore ed anche i gangli della base. Per la sostanza bianca: lesioni significative della corona radiata superiore, capsula esterna, dal tratto cortico-spinale e dal segmento anteriore del fascicolo arcuato.
Mograbi e Morris; Fotopolou; Pacella	2013;2014; 2020	Ipotesi della disconnessione funzionale tra le aree che processano le info top-down relative al sé e quelle che processano le info bottom-up rispetto allo stato attuale del corpo. Studio con mappa probabilistica delle disconnessioni della lesione cerebrale nei pazienti: quadro lesionale dimostra che AHP è una sindrome di disconnessione tripartita con interruzioni nei tratti di sostanza bianca e strutture cerebrali appartenenti a tre sistemi: il circuito premotorio, il sistema limbico e la rete attenzionale ventrale.
Monai e colleghi	2020	Review sistematica di confronto con gruppi HP e AHP: lesioni simili nei due gruppi: nei lobi frontali, temporali e parietali, ma anche la corteccia insulare e le regioni sottocorticali dei gangli della base e del talamo. Nel gruppo HP centro del danno coincideva con gangli della base e sostanza bianca centrale; nel gruppo AHP lesioni più frequenti nella sostanza bianca frontale e parietale.

Tabella 2: principali studi sui correlati neurali dell'AHP

2.4 Anosognosia per emiplegia nei pazienti con danno all'emisfero sinistro

Tutti gli studi fino a ora condotti affermano che la AHP conseguente ad un danno all'emisfero sinistro sia rara e che l'emisfero destro abbia il dominio sui processi di consapevolezza corporea e che, di conseguenza, la AHP consegua principalmente a lesioni destre. Alcuni studi hanno

utilizzato la procedura WADA per confermare il maggiore coinvolgimento dell'emisfero destro nella consapevolezza del deficit: il test consiste nell'iniezione di barbiturici all'interno di un'arteria carotidea. La sostanza anestetizza l'emisfero cerebrale interessato, causando un'emiparesi transitoria nel lato opposto del corpo (Vallar et al., 2003). Dopo l'esecuzione di tale procedura i soggetti, quando ricevevano l'iniezione di barbiturici nell'arteria carotidea destra, riportavano in frequenza maggiore una condizione di anosognosia per l'emiplegia. Infatti, dei 39 soggetti testati da Gilmore e colleghi (1995), a cui erano state chieste delle informazioni sulla consapevolezza della loro emiplegia dopo l'iniezione sia nell'emisfero destro che nel sinistro, essi negavano più frequentemente l'emiplegia sinistra causata dall'anestesia nell'emisfero destro rispetto a quanto negassero l'emiplegia destra causata dall'anestesia dell'emisfero sinistro (Gilmore et al., 1995). I risultati ottenuti confermano l'ipotesi di dominanza dell'emisfero destro nei processi di consapevolezza corporea; tuttavia, i pazienti in cui veniva anestetizzato l'emisfero sinistro non erano in grado di comunicare, poiché la finta lesione era associata ad afasia globale (Vallar et al., 2003).

Negli ultimi anni è stata avanzata l'ipotesi che quella della dominanza dell'emisfero destro per la consapevolezza corporea sia una supposizione derivata dal bias per le difficoltà che si incontrano nel testare pazienti con una disfunzione del linguaggio, sia nella comprensione che nella produzione. La reale prevalenza dell'anosognosia sarebbe dunque oscurata dal deficit di afasia. Questo dato sembrerebbe confermato da una ricerca condotta da Della Sala e colleghi, che nel 2009 hanno utilizzato un test per l'anosognosia contenente illustrazioni in concordanza alle domande verbali. Il test in questione è il *Visual Analogue Test for Anosognosia for Motor Impairment* (VaTam, Cocchini et al., 2009). Dalla ricerca è emerso che il 40% dei pazienti testati con questo strumento mostrava evidenze di anosognosia; in contrasto, solo il 10% dei pazienti appariva anosognosico quando testato solo con intervista strutturata. Inoltre, quando veniva utilizzata soltanto l'intervista strutturata gli autori si sono trovati ad escludere una percentuale relativamente alta di pazienti con un danno all'emisfero sinistro (circa il 52%), mentre il tasso di esclusione scendeva considerevolmente (28,6%) quando veniva utilizzato il VATAm.

I risultati dello studio sostengono l'ipotesi che la AHP in pazienti con danno emisferico sinistro si verifichi più frequentemente di quanto riportato dalla letteratura. Inoltre, lo stesso studio, che ha preso in considerazione per la maggior parte pazienti in fase cronica e subacuta, sottolinea come l'anosognosia nelle fasi non acute non sia un fenomeno tanto raro quanto sostenuto in precedenza (Cocchini et al., 2009).

Uno studio condotto partendo da quest'ipotesi da Baier et al., (2014) ha analizzato quale fosse il ruolo dell'emisfero sinistro nei processi di consapevolezza delle azioni motorie, considerando la possibilità di una sottostima di tale ruolo da parte della letteratura fino ad allora pubblicata. Gli autori hanno svolto le analisi funzionali di risonanza magnetica (fMRI) su pazienti che avevano subito un ictus all'emisfero sinistro. L'esame strumentale mirava ad analizzare se i pazienti con AHP mostrassero una normale lateralizzazione del linguaggio o se questa fosse invertita.

Solo il 2% dei 44 pazienti testati, ovvero un singolo soggetto (Z.R.) mostrava AHP. Le aree interessate erano il giro temporale superiore, il giro angolare, il giro frontale inferiore, l'opercolo, il giro post-centrale e l'insula.

Dalle analisi fMRI del paziente Z.R. è emerso come alcune componenti del sistema del linguaggio fossero situate nell'emisfero opposto, in quello destro. Nella paziente, quindi, l'emisfero destro coordinava le funzioni linguistiche, mentre l'emisfero sinistro aveva una dominanza per i processi di consapevolezza e di attenzione spaziale.

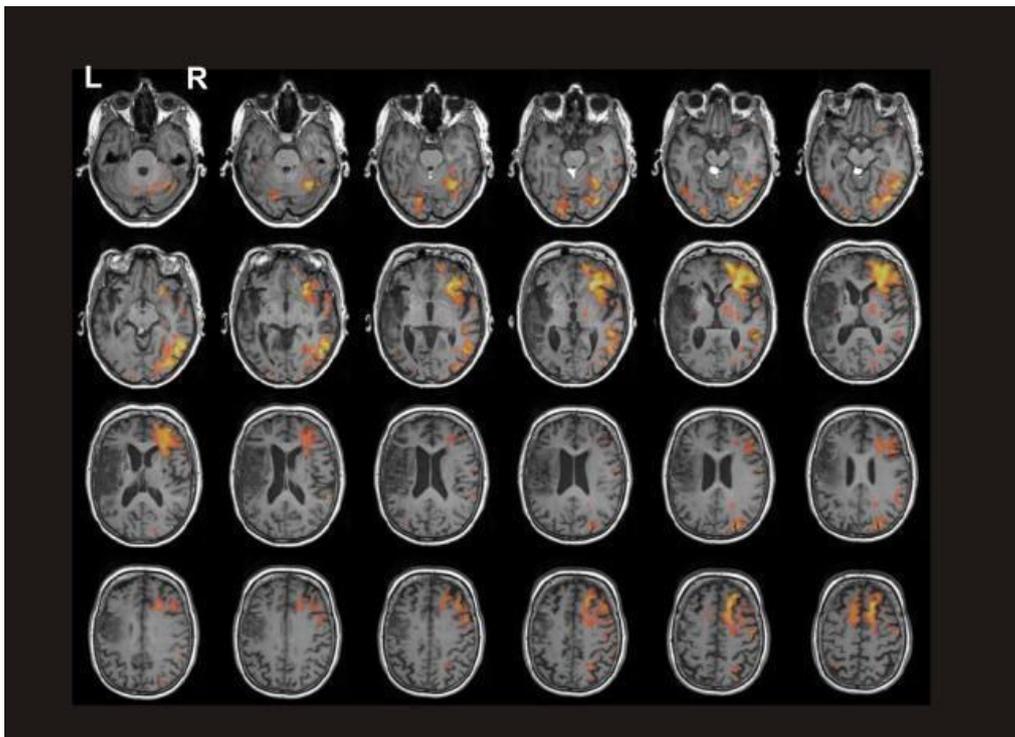


Figura 17: Cluster di attivazione BOLD indotti dal compito linguistico. Si osserva che l'attivazione è apparsa quasi esclusivamente nell'emisfero destro, indicando che le funzioni del linguaggio erano lateralizzate nell'emisfero destro del paziente ($p < 0,01$ non corretto). (tratto da Baier et al., 2014)

Baier e colleghi ne conclusero che l'emisfero sinistro non gioca un ruolo fondamentale nella consapevolezza del movimento degli arti, ma piuttosto la lateralizzazione delle funzioni

cerebrali tipicamente associate ai due emisferi può essere invertita, determinando una compromissione atipica in seguito a lesione unilaterale (es: “*crossed aphasia*”). In alcuni casi di *crossed aphasia* sono stati riscontrati segni di anosognosia per l'emiplegia, il che confermerebbe il ruolo predominante dell'emisfero destro nella consapevolezza motoria. È, tuttavia, importante sottolineare che lo studio descrive un *single case*; pertanto, le conclusioni sono limitate (Baier et al., 2014).

Lo stesso studio di Baier (2014) riporta alcune eccezioni in letteratura, come il single case di Ronchi e colleghi (2013), che dimostrano come la consapevolezza motoria e funzioni linguistiche possano coesistere nello stesso emisfero. Il paziente oggetto dell'analisi presentava lesioni a livello del giro temporale superiore, del giro angolare, dell'insula, del giro frontale inferiore e del giro post-centrale in seguito a ictus cerebrale sinistro. Il paziente mostrava una severa forma di AHP, neglect, una lieve afasia e una grave aprassia (Baier et al., 2014).

In generale, dunque, è possibile affermare che, seppure l'emisfero destro risulti maggiormente coinvolto nei casi di anosognosia per l'emiplegia conseguente a ictus, è possibile rintracciare in letteratura studi relativi a pazienti con AHP conseguente a danno all'emisfero sinistro a possibile conferma dell'ipotesi di un coinvolgimento di tale emisfero nella consapevolezza motoria e nella genesi dei suoi disturbi. Possiamo, allora, ipotizzare che gran parte di pazienti con AHP in seguito a lesioni all'emisfero sinistro vengano esclusi dalle ricerche a causa delle loro difficoltà di comunicazione. Pertanto, è importante utilizzare i corretti strumenti per la valutazione dell'anosognosia per l'emiplegia anche in presenza di deficit linguistici.

2.5 Protocollo clinico sperimentale per la valutazione dell'anosognosia

Nel corso degli anni sono stati ideati una serie di test neuropsicologici che permettono di valutare la presenza di anosognosia per emiplegia e il livello di gravità del deficit. La quasi totalità di questi test è strutturata sotto forma di questionario e per tanto richiede che il paziente risponda verbalmente alle domande che gli vengono sottoposte.

Questi test sono:

- *Questionario per la valutazione dell'Anosognosia* (Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A, 1986). Un questionario composto da 4 domande che valutano l'anosognosia per l'emiplegia per arti inferiori e superiori in una scala da 0 a 4: 0 punteggio che indica che il paziente riferisce spontaneamente il deficit di forza o lo fa dopo una domanda generale riguardo i suoi problemi di

salute; 1 il paziente riconosce il deficit di forza quando viene fatta una domanda generale riguardo agli arti; 2 il paziente riconosce il deficit solo dopo una domanda specifica relativa alla forza e agli arti controlesionali; 3 il paziente riconosce il deficit all'arto controlesionale solo dopo che gli è stato dimostrato mediante esame neurologico (Mingazzini/Barrè); 4 il paziente non riconosce il deficit di forza. Il questionario si avvale di ulteriori 3 domande per la valutazione dell'anosognosia per emianestesia di arti superiori e 3 domande per gli arti inferiori e altre 3 domande per la valutazione dell'anosognosia per emianopsia. Entrambe le condizioni vengono valutate in una scala di punteggio che va da 0 (paziente che riferisce spontaneamente il deficit) a 4 (il paziente non riconosce il deficit).

- *Nimmo-Smith* (Nimmo-Smith, 2005 modificato da Marcel et al., 2004): questionario rivolto al paziente per autovalutare le proprie abilità di compiere compiti uni e bimanuali eseguibili con due mani come pettinarsi i capelli o fare un nodo. Al paziente viene richiesto quanto, nelle attuali condizioni, rispetto alle sue normali abilità riesce a svolgere le diverse attività e di indicare in una scala da "10" (riuscirebbe a farlo come al solito) a "0" (non riuscirebbe);
- *Tapping*: al paziente viene richiesto di svolgere alcuni semplici movimenti che consistono nel toccare con il pollice le altre dita, una dopo l'altra (pollice-indice, pollice-medio, pollice-anulare, pollice-mignolo). Questo movimento viene richiesto in maniera randomica e non sequenziale per un totale di 8 volte. Successivamente al paziente viene richiesto di giudicare le sue performance in due condizioni: prima e dopo averle svolte. Vi è la condizione ad occhi chiusi in cui al paziente viene prima richiesto se nelle sue attuali condizioni riuscirebbe a svolgere quel movimento e successivamente di farlo ad occhi chiusi; nella seconda condizione viene richiesto il medesimo task ma ad occhi aperti.

2.5.1 Valutazione dell'anosognosia: il test VATAm

I classici questionari di valutazione per l'anosognosia per emiplegia, come detto in precedenza, si basano su interviste o auto-report dei pazienti.

Entrambi gli strumenti forniscono informazioni importanti sulla condizione del paziente, ma fanno affidamento, principalmente, sulle capacità di autovalutazione e sull'integrità del

linguaggio. Per questo motivo tali strumenti sono soggetti a bias e rendono difficile la valutazione in pazienti con disturbi del linguaggio.

Lo strumento più comune per la valutazione della AHP è l'intervista strutturata, nella quale al paziente vengono poste domande circa la sua condizione. Tale metodo fornisce informazioni importanti, ma solo da un punto di vista qualitativo, e tiene conto soltanto della percezione soggettiva del paziente.

In valutazioni più sistematiche si chiede al paziente di valutare la sua capacità nell'eseguire diverse azioni che prevedono l'utilizzo di arti inferiori e superiori. Questi metodi forniscono una valutazione quantitativa delle abilità residue che può essere ripetuta nelle fasi cliniche successive; tale valutazione, tuttavia, presenta dei limiti, poiché può essere applicata solo a pazienti che presentano una plegia completa. Si arriva, quindi, a una diagnosi dicotomica che non fornisce indicazioni rispetto agli stadi intermedi della patologia.

Con questo presupposto, Della Sala, Cocchini, Beschin e Cameron (2009) hanno ideato un nuovo strumento per la valutazione esplicita dell'anosognosia per la plegia in pazienti con deficit linguistici. Questo strumento è conosciuto come VATAm (*Visual Analogue Test for Anosognosia for Motor Impairment*) ed è un questionario che valuta le capacità motorie residue comparando l'auto-valutazione del paziente e la valutazione oggettiva da parte di un giudice (un caregiver o un medico). Oltre ad essere altamente affidabile, il VATAm può essere somministrato a pazienti con disturbi del linguaggio, poiché le 16 domande vengono poste verbalmente mostrando altrettante vignette in cui vengono raffigurate le azioni indagate. Questo procedimento permette una migliore comprensione di termini che possono risultare difficili a seguito di lesioni all'emisfero sinistro.

Delle 16 domande, 8 valutano l'abilità del paziente a utilizzare entrambe le mani (es: applaudire), 4 valutano le sue abilità a utilizzare entrambi i piedi (es: salire le scale) e 4 sono domande di controllo, cioè domande a cui si può dare una sola risposta logica (es: "Sarebbe in grado di saltare un camion?"); di queste ultime, 2 domande riguardano gli arti superiori e 2 gli arti inferiori. Le domande di controllo non sono contate nel punteggio totale e la risposta errata a una o più di esse comporta l'invalidazione della prova, poiché si suppone che il paziente non sia in grado di comprendere il test.

Al paziente viene richiesto di attribuire un punteggio che può andare da 0 (nessuna difficoltà) a 3 (problemi considerevoli) rispetto alla sua capacità di svolgere l'azione in questione, in quel determinato momento e senza tentare di muoversi. Il punteggio totalizzato dal paziente viene,

poi, sottratto al punteggio attribuito alle stesse abilità da parte del giudice; punteggi più alti indicano un maggiore livello di anosognosia. In una condizione di perfetto accordo tra paziente e giudice il punteggio è pari a 0 (nessuna discrepanza tra le due valutazioni); un valore positivo (da 1 a 36) è indice di anosognosia (il paziente sopravvaluta le proprie abilità); mentre un risultato negativo (da -1 a -36) indica che i pazienti sottovalutano le proprie capacità rispetto alla valutazione del giudice.

Sempre nello stesso studio, Della Sala e colleghi (2009) riportano le norme per il test VATAm che indicano che una discrepanza tra il caregiver pari o superiore a 6,3 dovrebbe essere considerata un indicatore di inconsapevolezza. Una discrepanza compresa tra 6,3 e 12,0 (dunque con discrepanza media per ciascuna domanda non superiore a 1 punto di valutazione) è considerata prova di "lieve anosognosia"; un valore compreso tra 12,1 e 24,0 (ovvero, discrepanza media per ogni domanda tra 1 e 2 punti di valutazione) ha indica "moderata anosognosia" e un valore compreso tra 24,1 e 36 (quindi discrepanza media per ciascuna domanda tra 2 e 3 punti di valutazione) indica "anosognosia grave" (Cocchini et al., 2009).

Si nota come il livello di compromissione motoria sia un predittore del grado di consapevolezza della compromissione stessa (Della Sala et al., 2009). Infatti, un soggetto con una lieve compromissione motoria ha, solitamente, una discrepanza giudice-paziente minore rispetto a pazienti con deficit più severi.

Inoltre, il VATAm permette di distinguere la valutazione per gli arti inferiori da quella per gli arti superiori e, quindi, di rilevare la presenza di anosognosia selettiva.

Fin dalle sue prime applicazioni, il VATAm è risultato uno strumento valido e affidabile, che permette di valutare il grado di anosognosia per il deficit motorio e fornisce dati normativi per escludere i falsi positivi. Le analisi statistiche confermano la validità dello strumento con un'elevata correlazione test/re-test, che suggerisce il 93% dei pazienti e il 99% dei giudici forniscono punteggi affidabili coerentemente alla loro valutazione (Della Sala et al., 2009).

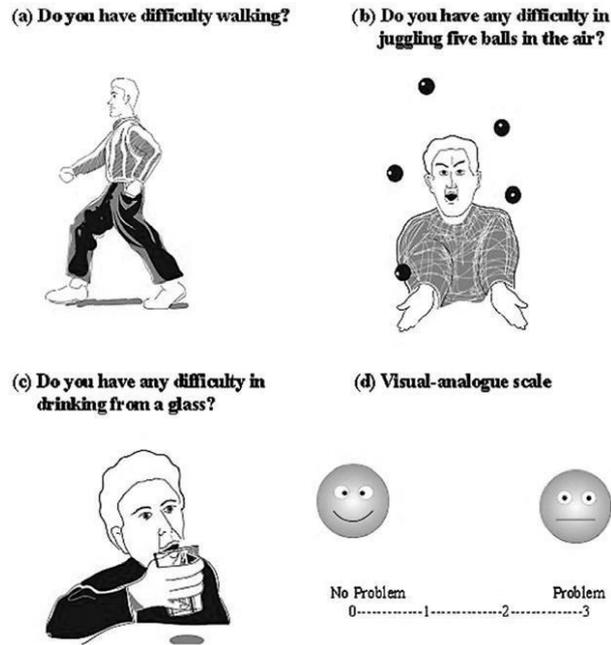


Figura 18: Esempi di domande del VATAm la scala alagogica visiva (VAS). (tratto da Della Sala et al., 2009)

Un limite osservato nell'applicazione del VATAm riguarda alcune domande proposte, quelle il cui contenuto è più simile a quello dell'intervista strutturata o di una conversazione generica, che risultano associate a più scarse capacità di previsione della non-consapevolezza del deficit. Alcuni pazienti, dopo essere stati esposti a un numero di commenti e/o domande specifiche sul loro deficit motorio, potrebbero ricorrere a una sorta di "risposta appresa", non basata sulle proprie credenze o esperienze vissute, ma sulle informazioni rilevate dall'esterno (Cocchini et al., 2010).

3. Scopo del lavoro

Come è noto, la letteratura scientifica indica una maggiore incidenza di AHP nei pazienti con lesione all'emisfero destro (Orfei et al., 2007). Numerosi studi hanno indagato i correlati neurali del deficit e hanno individuato le aree correlate alla presenza di AHP nell'emisfero destro del cervello, confermando l'ipotesi di una predominanza di tale emisfero nella consapevolezza motoria e sensoriale (Pötzl & Barkman., 1925; Small & Ellis., 1997; Pia et al., 2004., Karnath et al., 2004; Bottini et al., 2005; Vocat., 2010; Gandola et al., 2014; Moro et al., 2016; Mograbi, Morris & Fotopolou., 2013, 2014, 2020; Monai et al., 2020).

Nonostante la rilevanza e significatività di tali risultati, è possibile individuare in letteratura casi di AHP in pazienti con danno all'emisfero sinistro e conseguente emiplegia al lato destro del corpo. Ciò ha portato all'ipotesi per cui la presenza del deficit sia sottostimata a causa dei disturbi del linguaggio che frequentemente co-occorrono ad un danno all'emisfero sinistro, che ha un ruolo predominante per tale funzione.

Le più recenti evidenze scientifiche e teorie neuropsicologiche sostengono l'ipotesi che il deficit di consapevolezza motoria non sia secondario ad altri disturbi, ma che si tratti di un deficit specifico e selettivo del controllo motorio. Infatti, è possibile inquadrare i recenti modelli neuropsicologici della AHP all'interno dei modelli di controllo motorio (Wolpert, 1998). Questi modelli propongono che, nel momento in cui il soggetto è intenzionato a compiere un'azione, seleziona i comandi motori necessari ad eseguirla sulla base delle differenze tra lo stato attuale e lo stato desiderato. Contemporaneamente, viene prodotto il "*forward model*", un modello anticipato delle conseguenze dell'azione a livello sensoriale. Quando l'azione viene compiuta, lo stato del sistema è aggiornato sulla base dei feedback sensoriali e dei comandi motori implementati. Dal confronto delle rappresentazioni si produce un segnale di errore che serve a ottimizzare il controllo motorio e le prestazioni.

Nel modello dell'AHP teorizzato da Frith e colleghi (2000), il confronto tra stato previsto e stato desiderato non risulterebbe danneggiato, al contrario del processo di rilevazione della discrepanza tra le conseguenze previste e quelle effettive del sistema, così come le possibilità di aggiornare e ottimizzare i modelli di previsione sulla base dei feedback sensoriali relativi alla posizione attuale dell'arto - poiché questi ultimi mancano nei pazienti con deficit di consapevolezza motoria. (Frith et al., 2000).

Al modello di Frith, Berti e colleghi (2006), hanno aggiunto un'importante componente, ovvero l'esperienza non veridica di movimento. Gli autori affermano che, a causa del danno al sistema

del comparatore, il paziente non riesce a notare il *mismatch* tra lo stato desiderato e lo stato attuale del sistema; tuttavia, la sua intenzione di compiere quel movimento è totalmente preservata, insieme alla capacità di attuare un programma motorio. Questo produrrebbe nel soggetto una convinzione non veridica di aver cominciato l'azione (Berti & Pia, 2006).

Inoltre, è fondamentale il contributo apportato dagli studi dei correlati anatomici dell'AHP. Infatti, ad oggi, si è raggiunta la consapevolezza di non poter indicare una sola area cerebrale come sede della consapevolezza del movimento, ma si parla più di network e vari siti cerebrali che, in seguito a lesione cerebrale, possono portare alla AHP. Tra le aree corticali più rilevanti sono state individuate quelle fronto-temporo-parietali, mentre le strutture sottocorticali più coinvolte sono la capsula interna, l'insula, il corpo calloso e la corona radiata (Pia et al., 2004).

Berti e colleghi sostengono che l'AHP sia associata a lesioni delle aree di Broadmann premotorie 6 e 44, l'area motoria 4 e la corteccia somatosensoriale. Queste associazioni suggeriscono che la funzione motoria potrebbe essere implementata dallo stesso network corticale che è responsabile del suo monitoraggio (Berti et al., 2005).

Il presente studio ha l'obiettivo di approfondire le caratteristiche neuroanatomiche dell'anosognosia per l'emiplegia (AHP) nei pazienti con lesioni emisferiche destre e sinistre. A tale scopo, abbiamo utilizzato la mappatura e l'analisi computerizzata delle lesioni cerebrali dei pazienti per verificare qual è l'incidenza della AHP nei pazienti con lesioni sinistre, spesso sottostimata (Marcel et al., 2004), e quali sono le aree più frequentemente lese nei pazienti con AHP. Inoltre, vogliamo indagare la potenzialità dei test basati su materiale visivo non verbale (VATAm) e la loro capacità di ottenere risultati più affidabili rispetto ai questionari classici nell'assessment dei pazienti con disturbi del linguaggio.

Questa indagine è fondamentale per ottimizzare la gestione clinica dei pazienti con ictus, in quanto una riduzione della consapevolezza del disturbo si associa a un peggior decorso della patologia e a maggiori difficoltà nella compliance a livello riabilitativo.

4. Materiali e Metodi

4.1 Partecipanti

Abbiamo reclutato 23 pazienti (7 donne) dal reparto *Stroke Unit* dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano in un periodo di 15 mesi (febbraio 2023 - maggio 2024). Di questi, 10 pazienti hanno riportato una lesione emisferica sinistra e 13 una lesione emisferica destra.

Lo studio prevedeva l'inclusione di pazienti con una lesione cerebrale destra o sinistra causata da ictus ischemico o emorragico e con conseguente emiplegia o emiparesi.

All'interno del progetto di ricerca sono previsti alcuni criteri di esclusione:

- Epilessia;
- Declino Cognitivo;
- TIA o minor stroke;
- Lesione Bilaterale;
- Recidiva di ictus;
- Disturbi psichiatrici o neurologici.

Il campione ha un'età media di 63,2 anni (33 - 87 anni) e comprende 16 uomini e 7 donne, con una scolarità media di 11,3 anni. Nelle tabelle di seguito riportate è possibile individuare le caratteristiche dei pazienti oggetto di studio: nella tabella 1 sono presenti i pazienti con lesione emisferica a sinistra e nella tabella 2 i pazienti con lesione a destra. Ciascuno dei gruppi è ulteriormente suddiviso in due sottogruppi: pazienti che presentano anosognosia per l'emiplegia (AHP+) e pazienti che non la presentano (AHP-).

GRUPPO DESTRI	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P 8	P9	P10	P11	P12	P13
Genere	M	F	M	M	F	M	M	M	M	M	M	F	M
Età	68	82	61	78	37	56	75	48	63	67	42	63	71
Scolarità	13	13	13	5	18	18	6	13	8	8	13	13	13

Tabella 3: Dati anagrafici gruppo pazienti con lesione emisferica destra

GRUPPO SINISTRI	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23
Genere	M	F	M	M	M	M	F	F	M	F
Età	86	64	86	49	70	33	57	76	53	68
Scolarità	8	13	8	13	13	8	11	5	13	13

Tabella 4: Dati anagrafici e scolarità pazienti con lesione emisferica sinistra

4.2 – Strumenti

L'assessment neuropsicologico si compone di una serie di test standardizzati per la popolazione italiana, che permette di determinare il funzionamento neurologico e neuropsicologico del paziente.

- *Oldfield Edinburgh Inventory* (Oldfield, 1971): questionario utilizzato per valutare la dominanza manuale del paziente, tramite dieci domande che indagano le abitudini del soggetto a svolgere compiti quotidiani utilizzando le mani; più due domande di controllo relative alla dominanza del piede e dell'occhio.
- *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975): questo test permette di verificare il funzionamento cognitivo generale del paziente, valutando la memoria, le funzioni attentive, le abilità di linguaggio e di calcolo e l'orientamento spazio-temporale. Il test viene valutato su un punteggio complessivo di 30 punti e successivamente corretto per età e scolarità del soggetto secondo la taratura di Measso (1993).
- *Esame Neurologico Standardizzato* (Bisiach, Cappa, & Vallar, 1983): include la valutazione neurologica dei deficit motori (plegia), tattili e somatosensoriali (anestesia) e visivi (anopsia) del paziente allettato.

Per l'EON motorio il punteggio che va da 0 (assenza di deficit motori) a 3 (arto ricade entro 5 secondi - plegia completa). L'esame consiste nel chiedere al paziente di mantenere la posizione Mingazzini I per gli arti superiori e II per gli arti inferiori. Viene assegnato un punteggio di 0 quando il paziente riesce a mantenere la posizione per 30 secondi; 1 quando si verifica l'adduzione dita e/ pronazione dell'avambraccio e/o slivellamento dell'arto superiore senza sfioramento del piano del letto entro 15 secondi; 2 quando si verifica lo sfioramento del piano del letto entro 15 secondi e infine 3 nel momento in cui l'arto ricade entro 15 secondi.

Anche nel test per la sensibilità, l'esame viene svolto sia per gli arti superiori che per quelli inferiori e consiste nel somministrare stimoli tattili unici e doppi con i polpastrelli delle dita dell'esaminatore appoggiati leggermente e per il minor tempo possibile sul dorso delle mani e dei piedi del paziente, che viene avvertito che la stimolazione può essere uni- o bilaterale. Gli stimoli vengono somministrati secondo una randomizzazione fissa. Il punteggio va da 0 che indica che alla doppia stimolazione, lo stimolo somministrato alla mano controlaterale al lato della lesione (controlesionale) viene avvertito 10 o 9 o 8 volte su 10 stimoli correttamente percepiti dalla mano ipsilaterale al lato della lesione (ipsilesionale); lo stimolo singolo viene percepito adeguatamente dalla mano controlesionale (10/10); a 3 in cui da 3 a 0 stimoli singoli su 10 vengono avvertiti dalla mano controlesionale. Lo stimolo singolo viene percepito adeguatamente dalla mano ipsilesionale (10/10).

Infine, viene svolto l'esame per il campo visivo in cui la scala da 0 (assenza di deficit, tutti gli stimoli vengono percepiti dai quadranti visivi) a 3 (da 3 a 0 stimoli avvertiti nell'emicampo controlesionale). L'esame viene condotto con la tecnica del "confronto", mediante stimoli singoli e doppi, simmetrici e contemporanei, costituiti dal rapido movimento di uscita dell'indice dal pugno dell'esaminatore, nel settore più periferico del campo visivo. L'esaminatore si dispone di fronte al paziente, ponendosi alla distanza di circa 1 metro, in modo che le posizioni degli occhi siano coincidenti. L'esaminatore porta in avanti le mani in modo che si trovino a metà strada tra l'esaminatore e il paziente e controlla di poter vedere le proprie mani, mentre fissa il naso del paziente, che deve fissare, per tutta la durata della prova, il naso dell'esaminatore. Per esaminare i quadranti superiore e inferiore, le mani vengono tenute circa 15 cm sopra o sotto il piano orizzontale passante per gli occhi. L'esame viene condotto per il quadrante inferiore e superiore.

- *Questionario per la valutazione dell'Anosognosia* (Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A, 1986): è composto da 4 domande che valutano la AHP per gli arti inferiori e superiori in una scala da 0 a 4 (0: paziente riferisce spontaneamente il deficit di forza o lo fa dopo una domanda generale riguardo i suoi problemi di salute; 1: il paziente riconosce il deficit di forza quando viene fatta una domanda generale riguardo agli arti; 2: il paziente riconosce il deficit solo dopo una domanda specifica relativa alla forza e agli arti controlesionali; 3: il paziente riconosce il deficit all'arto controlesionale solo dopo che gli è stato dimostrato mediante esame neurologico - Mingazzini/Barrè - ; 4: il paziente non riconosce il deficit di forza). Il questionario si avvale di ulteriori 6

domande per la valutazione dell'anosognosia per l'emianestesia per gli arti superiori e inferiori e di 3 domande per la valutazione dell'anosognosia per emianopsia. Entrambe le condizioni vengono valutate in una scala di punteggio che va da 0 (paziente che riferisce spontaneamente il deficit) a 4 (il paziente non riconosce il deficit).

- *Test per la somatoparafrenia (Bisiach, et al., 1986)*: L'esaminatore porta la mano plegica davanti al viso del paziente ad occhi chiusi. Gli chiede di aprire gli occhi e gli domanda: "Di chi è questa mano?". Anche in questo test il punteggio va da 0 a 3: 0 indica che il paziente identifica prontamente la mano indicata come propria; 3 indica che il paziente identifica la mano indicata come appartenente a qualcun altro anche dopo che l'esaminatore ha fatto presente che la mano appartiene al paziente stesso.
- *Valutazione della propriocezione*: l'esaminatore valuta la capacità del paziente di percepire la posizione nello spazio dei suoi arti superiori e inferiori. Nella prima parte del test, l'esaminatore muove il braccio o la gamba sana del paziente, che tiene gli occhi chiusi, in diverse posizioni. Il paziente deve indicare verbalmente in che posizione si trova l'arto. Nella seconda parte del test, lo stesso task viene ripetuto con l'arto plegico del paziente, che deve descrivere verbalmente la posizione in cui si trova e imitarla con l'arto sano. Nella terza parte del test, l'esaminatore muove il dito indice destro e sinistro del paziente verso l'alto, il basso o al centro e gli chiede di indicare verbalmente la posizione del dito.

Il punteggio assegnato è di 0 per le risposte sbagliate e 1 per quelle corrette.

- **Assessment per la valutazione del *Neglect*:**

- *Negligenza personale unilaterale (Bisiach)*: Il paziente giace supino con gli arti superiori ai lati del tronco. L'esaminatore, indicando la mano sana del paziente, gli dice: "Con questa mano, tocchi la mano sinistra/destra (controlesionale)"; il punteggio si estende in una scala da 0, assegnato quando il paziente raggiunge prontamente la mano controlesionale, a 3, quando il paziente non esegue alcun movimento.
- *Comb and Razor test (Versione Beschin et al., 1997)*: il test prevede due compiti: il *Comb Task*, in cui si chiede al paziente di mimare l'atto di pettinarsi, e il *Razor Task* (o *Make-up Task* per le donne), in cui viene chiesto di mimare la rasatura o il l'applicazione del trucco. Il tempo a disposizione per ogni compito è di 30 secondi. Viene assegnato un punto per ogni colpo dato dal soggetto a destra,

a sinistra o al centro (colpi ambigui); si usa poi una formula per calcolare il bias verso il lato ipsilesionale.

- *Albert Cancellation Test* (Figura 1): al paziente viene presentato un foglio con dei segmenti orientati in varie direzioni e raggruppati in colonne che si dividono in tre parti: al centro (18 stimoli), a destra (4 stimoli) e a sinistra (18 stimoli). Il paziente deve cancellare tutti i segmenti con la penna. Il punteggio massimo è di 36, assegnato quando il paziente riesce a individuare tutti gli stimoli.
- *Test di Bisezione di Linee*: al paziente vengono presentate 5 linee della lunghezza di 15 cm in orizzontale e 5 linee in verticale e gli viene chiesto di bisecare ogni linea. La valutazione avviene misurando la distanza tra la metà esatta della linea presentata e il segno indicato dal paziente. Se il segno del paziente si trova più a destra rispetto alla metà della linea, verrà assegnato il punteggio con il segno “+” seguito dal numero di cm di discrepanza, mentre se il segno del paziente si trova più a sinistra, il punteggio verrà indicato con il segno “-” e il numero della distanza tra la metà della linea e il segno indicato dal paziente. Allo stesso modo, con le linee verticali, dopo aver chiesto al paziente di bisecare nella metà la linea, se il suo segno sarà più in alto rispetto alla metà dello stimolo, il punteggio assegnato verrà indicato con il segno “+”, mentre il segno del paziente si trova più in basso rispetto alla metà della linea verticale, il punteggio sarà contrassegnato dal simbolo “-” e il numero di cm di discrepanza.
- *Test di cancellazione di lettere* (Diller et al., 1980) (Figura 2): al paziente viene presentato un foglio in formato A3 con una serie di lettere disposte su cinque righe di un foglio e richiede di barrare tutte le lettere “H” presenti.
- *Test di Cancellazione delle V*: il test, come in quello di cancellazione di lettere precedentemente descritto, richiede al paziente di cancellare in questo caso tutte le lettere “V” che sono presenti sul foglio che gli viene consegnato (in questo caso si tratta di un foglio A4). Lo scoring prevede un punteggio totale di 54 *hits* a destra e a sinistra del foglio

(segni corretti). Per la correzione viene utilizzata la taratura di Toraldo. (Toraldo et al., 2017)

- *Test di copia del disegno* (Gainotti et al., 1972) (Figura 3): al paziente viene chiesto di copiare un disegno presentato sulla parte superiore del foglio raffigurante una casa e degli alberi disposti a coppie alle estremità destra e sinistra del disegno. Se il paziente riesce a copiare tutti gli elementi presentati, non presenta neglect.
- *Disegno spontaneo*: al paziente viene chiesto di disegnare un fiore nel modo che preferisce. Se il disegno è sufficientemente simmetrico, il paziente non presenta neglect.

Di seguito sono riportate alcune immagini esempio dei principali test somministrati:

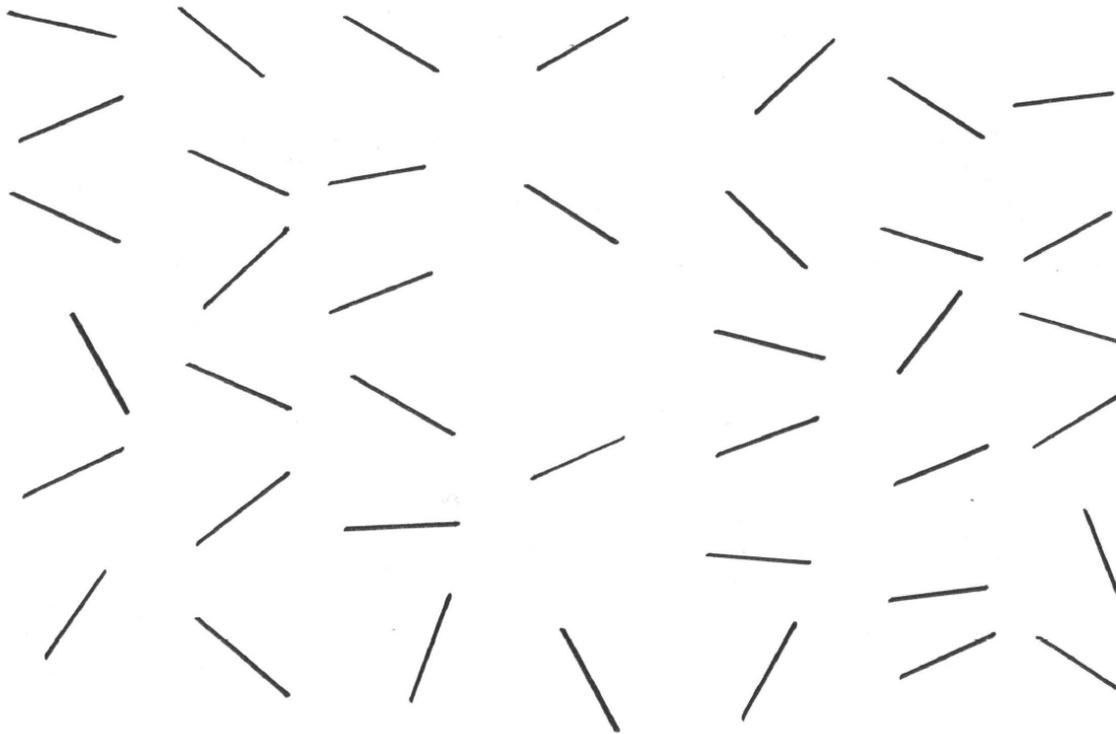


Figura 19: Albert Cancellation Test

BHDFCHCFHG | HCH | HBDACHCFBHDEHDAFH | CHFHB AFHEHFHCBDFHFGEE
 HEGHFEHDHFHCFBFHADHCEH | HGDHCEBHEGH | HCHEHFC | HEBHGFDHBE
 HBHAEHBHCF AHFHGHCGDHCB AHGDEHCHBEHDGHDAFH B | FHEBHDHEHG

H DGAHCHFBHAFHEBFHCDHFHGEHBHDHFACHCHF D | HCB | HBHACHDHF B
 EHBHGB | HCEHAFH | HEBHGFBHFAHEBCHGFEHDBHBHCFHADCHE | HFHG
 HDCBHEDGHADFH BH | GEHGHDEHCGHDHEBAHFBHCD AHGBHCHDFHCA | H

Figura 20: Test di cancellazione di Lettere

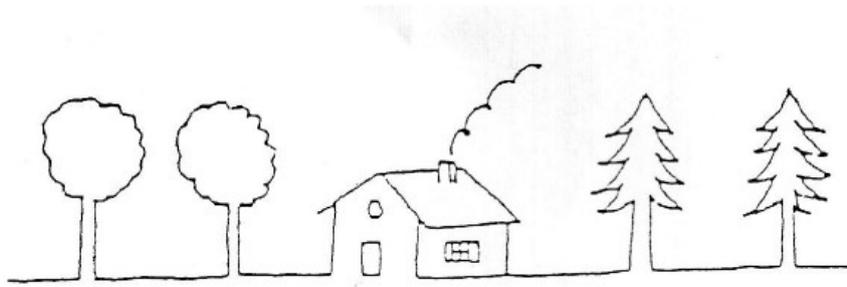


Figura 21: Test di copia del disegno

Successivamente all'assessment, vengono somministrati i test di valutazione per l'anosognosia: il test di Nimmo-Smith, il test del tapping e il VATAm, che sono stati precedentemente descritti. Tutte le prestazioni ai test neuropsicologici somministrati sono sottoposte alla procedura di correzione per scolarità ed età.

Di seguito riporto la scansione di alcuni dei test svolti dai pazienti.

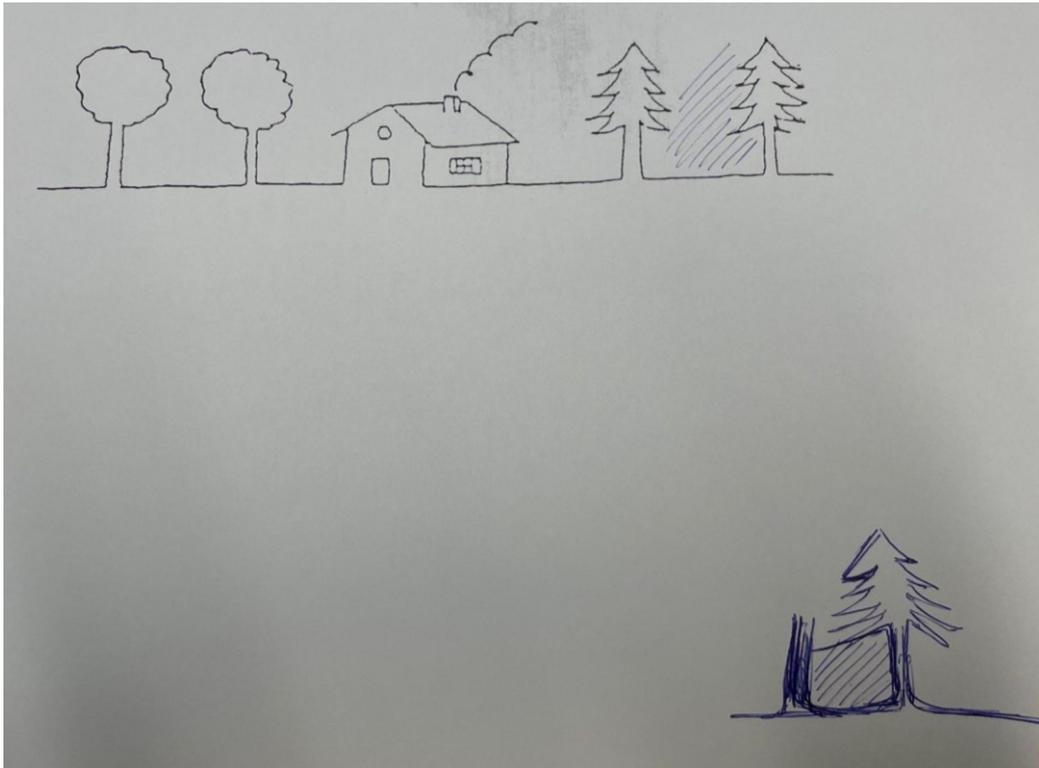


Figura 22: Test di Copia del disegno P4 con Neglect (N+)

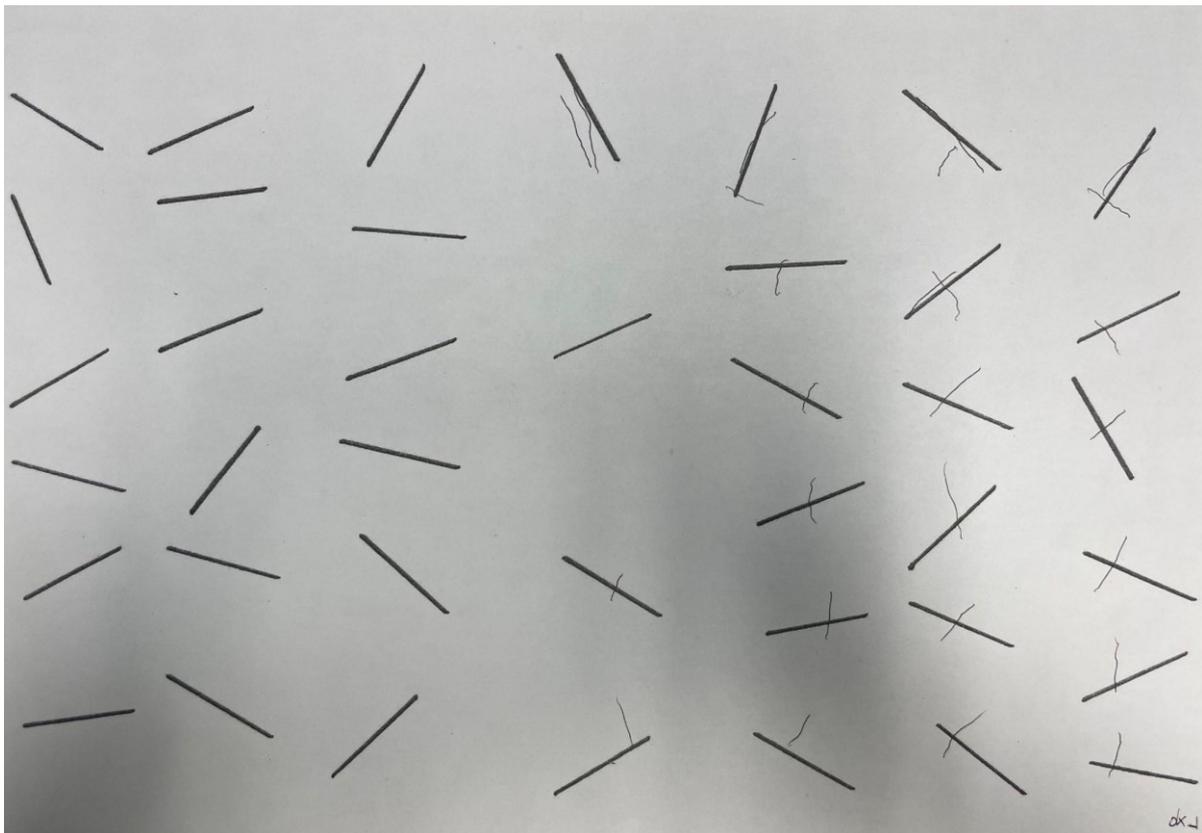


Figura 23: Albert Cancellation Test P2 con neglect (N+) per il test di Albert

Inoltre, sono state condotte alcune analisi statistiche per verificare se ci fossero correlazioni significative nei pazienti AHP+ e AHP- nei principali test che valutano il neglect e quelli per la sensibilità tattile e visiva. In particolare, sono stati svolti i test del chi quadro e test di Fisher

per EON sensibilità tattile per arti superiori e arti inferiori, EON visiva, copia del disegno, test di cancellazione di lettere e test delle V. Tutte le analisi statistiche sono state condotte sulla piattaforma Jasp (Jasp., 2024).

- **Immagini strumentali**

Per i dati anatomici si fa riferimento alle immagini delle TC o delle RM ottenute a scopo clinico durante la degenza del paziente. Le immagini sono state mappate e analizzate utilizzando il metodo lesionale; per tale procedimento ci siamo avvalsi di un software di mappatura semi-automatica (Clusterize SPM). Le immagini sono state successivamente normalizzate nello spazio stereotassico (Clas et al., 2012; de Haan et al., 2015). I dati lesionali sono stati analizzati qualitativamente tramite il metodo della sottrazione utilizzando il software MRICron (Rorden & Brett, 2000) ed è stato applicato il chi-quadro per trovare le aree statisticamente significative per l'AHP.

Le aree statisticamente significative sono state individuate tramite la descrizione anatomica delle lesioni fornita dal template aal (automated anatomical labelling) di mrico (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Questa funzione permette di caricare l'immagine della lesione o della somma o sottrazione delle lesioni (in formato VOI) e tramite la funzione *Descriptives* visualizzare le aree lese, il numero di voxel totali dell'area e quanti voxel sono danneggiati in quella particolare area cerebrale.

5. Risultati

5.1 Dati clinici e demografici

Il t-test a campioni indipendenti indica che non vi sono differenze significative tra il gruppo dei pazienti con lesioni destre e il gruppo con lesioni sinistre per età o per scolarità

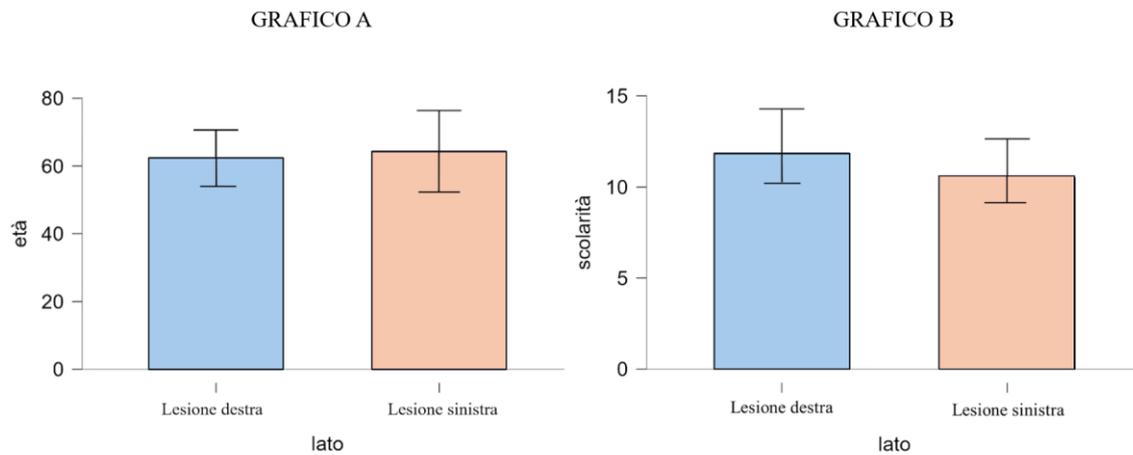


Figura 24: Dati demografici: età media dei pazienti con lesione emisferica destra e sinistra (GRAFICO A); Bar plots del t-test a campioni indipendenti confrontato per scolarità tra pazienti destri e sinistri.(GRAFICO B).

Come si evince dal bar plot del grafico A (Figura 1), in cui i due gruppi sono stati confrontati per età anagrafica, non vi sono differenze significative tra pazienti con lesione destra e pazienti con lesioni sinistra ($p = 0.766$ e $t = -0.302$). Nel grafico B, i gruppi dei pazienti destri e sinistri vengono confrontati per scolarità; i risultati non mostrano alcuna significatività ($t = 0.882$; $p = 0.388$).

MMSE

Del totale dei 23 pazienti, 20 hanno completato il Mini Mental State Examination (MMSE).

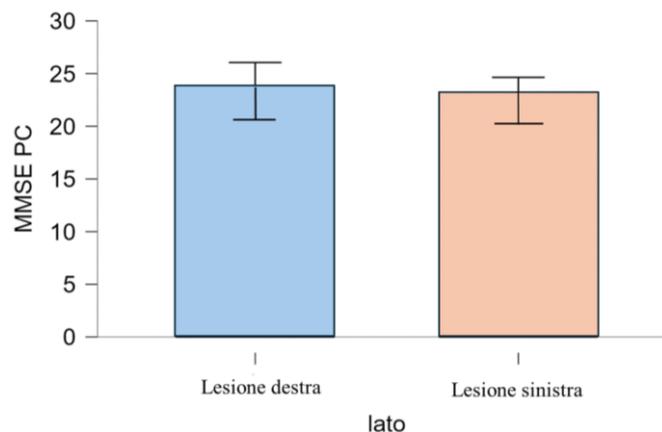


Figura 25: Bar plots del t-test a campioni indipendenti confrontato per MMSE PC (punteggio corretto) tra pazienti destri e sinistri

Anche nel punteggio del MMSE i due gruppi non mostrano differenze significative statisticamente ($t = 0.406$ e $p = 0.690$).

Dati clinici del gruppo di pazienti con lesione destra

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Eziologia	I	E	I	I	I	I	I	E	I	I	E	E	I
Deficit motorio AS (/3)	3	3	3	1	3	3	3	1	3	3	3	3	2
Deficit motorio AI (/3)	1	3	3	0	0	3	1	1	3	1	1	3	0
Oldfield	100	100	100	100	100	100	100	100	100	30	80	100	100
MMSE	25.2	17.1	20	NA	26.1	20	26.7	24	22	26	21.9	27.5	28.9
AHP Bisiach AS (/4)	1	3	4	4	3	4	2	1	0	0	1	0	0
AHP Bisiach AI (/4)	3	4	4	0	2	4	2	3	0	0	0	0	0
VATAm	16	25	36	NA	NA	NA	NA	3	NA	NA	2	-2	4
Neglect	N+	N+	N+	N+	N+	N+	N-	N-	N+	N+	N-	N+	N-
Somatoparafrenia (/3)	0	1	0	0	3	0	1	0	0	0	0	3	0

Tabella 5: Dati clinici nei pazienti con lesione destra **ischemica (I)** o **emorragica (E)**: in ordine i test somministrati: **Test EON Moto per Deficit arti superiori (AS)** e **deficit arti inferiori (AI)**, test per la manualità (**oldfield**); **Mini Mental State Examination (MMSE)**; **test di valutazione anosognosia per emiplegia (AHP Bisiach AS e AI)**; **Visual Analogue test anosognosia for motor impairment (VATAm)**; **Copia del disegno (Neglect)**; Test per la **valutazione della somatoparafrenia di Bisiach**.

Dati clinici dei pazienti con lesione sinistra

	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23
Eziologia	I	E	I	E	E	I	E	I	E	I
Deficit motorio AS (/3)	3	3	2	2	3	3	3	0	3	3
Deficit motorio AI (/3)	2	3	0	3	3	1	3	0	2	3
Oldfield	100	80	60	100	40	100	100	100	100	60
MMSE	NA	22.5	23.4	25.9	23.7	22.5	20	23.7	NA	24.2
AHP Bisiach AS (/3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AHP Bisiach AI (/3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VATAm	8	4	6	1	NA	1	0	NA	1	NA
Neglect	NA	NA	N-	NA	N-	N-	N-	N-	NA	N-
Somatoparafrenia (/3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabella 6: Dati clinici nei pazienti con lesione sinistra: Con **eziologia** (I= ischemica; E= emorragica); **Deficit Motorio** (0= no plegia; 1= plegia moderata; 2 = plegia severa; 3 = plegia); **AS** = arti superiori, **AI** = arti inferiori; **Oldfield** (-100 = sinistroide; 100 = destrimane); **MMSE**: punteggio corretto con taratura di Measso; **AHP scala di Bisiach** (0= no anosognosia; 1= lieve anosognosia; 2= anosognosia moderata; 3= anosognosia grave); **VATAm** (< 6.2 = no anosognosia, 6.3 – 12 = anosognosia lieve, 12.1 – 24 = anosognosia moderata, 24.1 – 36.0 = grave anosognosia); **Neglect** (N+ presenza di Neglect; N- = assenza di neglect); **Somatoparafrenia** (1 = presenza di anosognosia; 0 = assenza di somatoparafrenia).

Tutti i pazienti presentavano una condizione di paresi o plegia per l'arto superiore controlaterale.

Otto dei pazienti sottoposti alla valutazione neuropsicologica hanno mostrato anosognosia ad almeno uno dei test somministrati. Tra di essi, sette pazienti riportavano un danno all'emisfero destro, documentato dall'esame di neuroimaging (TC). Questi risultati confermano quanto riportato in scala più grande in letteratura: l'anosognosia per emiplegia sembra essere associata prevalentemente ad un danno all'emisfero destro. Tuttavia, un paziente del gruppo di cerebrolesi sinistri ha riportato un punteggio di 8 al VATAm superiore al cutoff (6/36). Come affermato dagli autori (Della Sala et al., 2009), il test sembra essere più sensibile rispetto ai questionari utilizzati per valutare l'AHP nei pazienti con lesione destra.

Di seguito verrà fornita una breve descrizione dei pazienti che hanno presentato vari gradi di anosognosia per il deficit motorio.

PZ 1

Paziente di 68 anni, ricoverato nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda a seguito di un ictus ischemico destro. Durante la prima valutazione neurologica, il paziente presentava una buona comprensione e produzione verbale ed era emiplegico.

Valutazione Neuropsicologica

Il paziente è destrimane (*Oldfield*: +100), con una scolarità pari a 13 anni.

Nei test di valutazione del deficit motorio, il paziente presentava emiplegia all'arto superiore (AS) (deficit motorio AS: 3/3) e ipostenia all'arto inferiore (AI) (deficit motorio AI: 1/3) sinistri. Il paziente non mostrava deficit di ipoestesia per gli arti controlesionali (deficit sensoriale AS e AI: 0/3). P1 presentava emianopsia lieve per il campo visivo superiore (1/3) e moderata per quello inferiore (2/3).

Il paziente, inoltre, ha ottenuto punteggi sopra il cutoff ai test per l'emiplegia, rilevata con il test di Bisiach e il VATAm.

Secondo la scala di Bisiach, P1 presentava un AHP lieve per l'arto sinistro superiore (1/4) ed elevata per l'arto superiore (3/4).

Al VATAm il paziente ha totalizzato un punteggio di 16/36 come discrepanza giudice paziente.

P1 non presentava neglect personale (scala di Bisiach: 0), nè peri-personale (omissioni a sinistra nel test di Albert: 0/18; errore medio nella bisezione della linea orizzontale: + 0,52 che indica una discrepanza tra l'esatta metà della linea e il segno prodotto dal paziente di 0,52 cm nella bisezione); tuttavia, ha mostrato segni di neglect nella Copia di figura e nel Disegno Spontaneo (N+).

Neuroimmagine TC

La TC è stata eseguita lo stesso giorno del ricovero e documenta una sfumata perdita dell'interfaccia bianca-grigia nella porzione anteriore dell'insula e del nucleo caudato a destra.

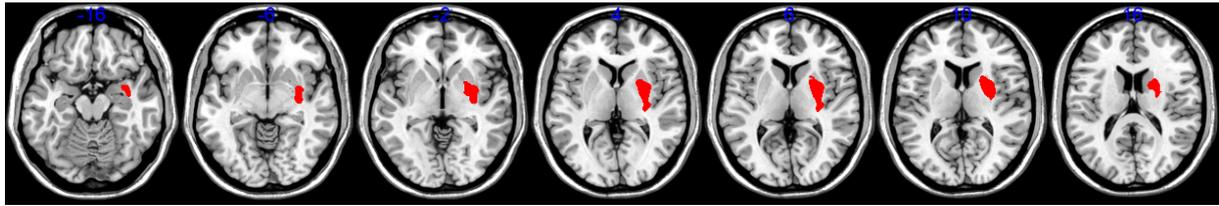


Figura 26: mappatura lesionale paziente 1

AREA	Voxel Lesi
Insula	88
Ippocampo	56
Amigdala	61
Caudato	341
Putamen	3983
Globo Pallido	602

Tabella 7: aree lese nel paziente 1 e numero di voxel lesi nell'area corrispondenti

PZ 2

Paziente di 82 anni, ricoverata nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda a seguito di un ictus emorragico destro. Durante la prima valutazione neurologica, la paziente appariva vigile, orientata nello spazio e nel tempo e con la testa deviata a destra, ma si girava a sinistra se chiamata. L'eloquio spontaneo era intatto nella forma e nel contenuto e aveva mantenuto una buona comprensione del linguaggio. P2 presentava emiplegia all'arto sinistro e ipoestesia per l'arto superiore e inferiore controlesionali. Inoltre, manifestava Neglect con estinzione al doppio stimolo tattile.

Valutazione neuropsicologica

La valutazione neuropsicologica è stata effettuata 2 giorni dopo l'insorgenza dell'ictus.

P2, destrimane (*Oldfield*: +100), ha ottenuto un punteggio al MMSE di 17,86. Nell'assessment del deficit motorio, la paziente presentava grave emiplegia per l'arto superiore (3/3) e per l'arto inferiore (3/3) sinistri, ipoestesia per l'arto superiore (3/3) e per l'arto inferiore (2/3) ed emianopsia per il campo visivo superiore e inferiore (3/3).

I punteggi relativi alla AHP erano soprasoglia sia al test di Bisiach (per l'arto superiore: 4/4; per l'arto inferiore: 4/4) che al VATAm (25/36). In quest'ultimo test, la AHP risultava grave sia l'arto superiore sinistro (18/24) che per l'arto inferiore sinistro (7/12).

Inoltre, P2 presentava una lieve negligenza personale (scala di Bisiach: 1; Comb and Razor: +4,4) e una grave negligenza peri-personale (omissioni a sinistra nel test di Albert: 18/18; omissioni a sinistra nel test di Cancellazione delle V: 54/54; errore medio nella bisezione della linea orizzontale: + 1,3; Copia di figura e disegno spontaneo N+).

Neuroimmagine TC

La TC, eseguita 1 giorno dopo l'esordio, documentava un ematoma in sede parasagittale fronto-parietale destra, con moderato edema perilesionale ed effetto compressivo sul ventricolo laterale.

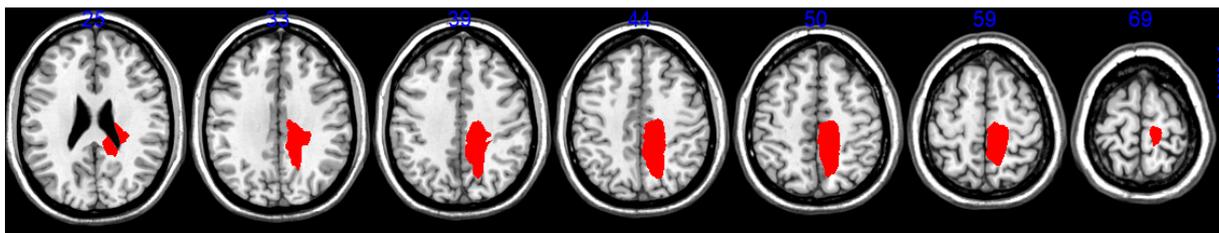


Figura 27: mappatura lesionale paziente 2

AREA	VOXEL LESI
Giro Precentrale	769
Area Motoria Supplementare	1534
Giro del Cingolo medio	4607
Giro del Cingolo posteriore	271
Cuneo	249
Giro Occipitale Superiore	132
Giro Postcentrale	1095

Giro Parietale Superiore	768
Precuneo	7831
Lobulo Paracentrale	2737
Caudato	36
Talamo	7

Tabella 8: aree lese nel paziente 2 e numero di voxel lesi nell'area corrispondente

PZ 3

Il paziente è un uomo di 61 anni, ricoverato nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda a seguito di un ictus ischemico destro. Nella prima valutazione neurologica, il paziente presentava una discreta comprensione ed esecuzione verbale ed una condizione di emiplegia sinistra.

Valutazione Neuropsicologica

Il paziente, destrimane (*Oldfield*: +100), presentava una scolarità pari a 13 anni.

Nei test di valutazione del deficit motorio, il paziente presentava forte emiplegia sia per l'arto superiore (3/3) che per l'arto inferiore (3/3) sinistro. Il paziente riportava, inoltre, deficit di sensibilità per gli arti superiori e inferiori controlesionali (3/3); la condizione di emianopsia si presentava moderata per il campo visivo superiore (2/3), ma non è stato possibile svolgere il test per l'emicampo visivo inferiore, poiché il paziente manteneva lo sguardo fisso verso l'alto.

P3 mostrava AHP al test di Bisiach (per l'arto sinistro superiore: 4/4; per l'arto inferiore: 4/4) e al VATAm (36/36), indice di anosognosia grave per l'arto superiore e inferiore controlesionali. Non è stato possibile completare la valutazione per la negligenza spaziale unilaterale.

Neuroimmagine TC

La TC riportava una occlusione “tandem” della carotide interna destra poco dopo l’origine e della terminazione intracranica omolaterale.

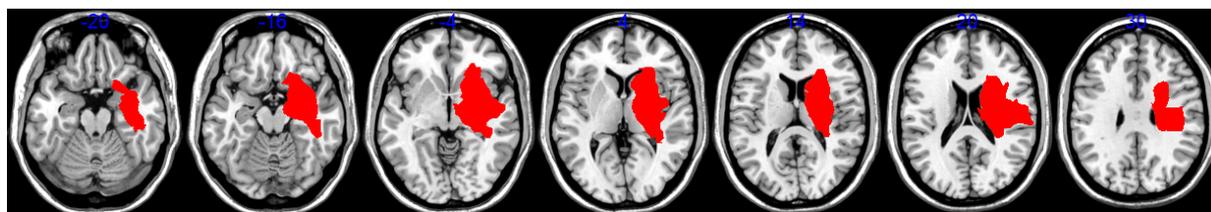


Figura 28: mappatura lesionale paziente 3

Le aree lese nel paziente 3 erano:

AREA	voxel lesi
Giro Precentrale	73
Giro Frontale Superiore	281
Giro Frontale Medio	26
Giro Frontale Inferiore, parte Opercolare	269
Giro Frontale Inferiore, parte Triangolare	147
Giro Frontale Inferiore, parte Orbitale	488
Opercolo Rolandico	2937
Corteccia Olfattiva	594
Giro Retto	393
Insula	6470
Ippocampo	6024

Giro Paraippocampale	966
Amigdala	1602
Giro Fusiforme	2054
Giro Postcentrale	196
Giro Sopramarginale	470
Caudato	4739
Putamen	8469
Talamo	3421
Giro di Heschl	301
Giro Temporale superiore	2380
Polo Temporale Superiore	354
Giro Temporale Medio	79
Giro Temporale Inferiore	2174

Tabella 9: aree lese nel paziente 3 e numero di voxel lesi nell'area corrispondente

PZ 4

Il paziente è un uomo di 78 anni, ricoverato nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda a seguito di un ictus ischemico destro. Durante la prima valutazione neurologica, il paziente presentava un eloquio spontaneo intatto nella forma e nel contenuto, con una buona comprensione ed esecuzione dei comandi verbali. Il paziente presentava una condizione di lieve emiplegia e di grave ipoestesia per l'arto superiore controlesionale.

Valutazione Neuropsicologica

Il paziente è destrimane (*Oldfield*: +100), con una scolarità di 5 anni.

Nei test di valutazione del deficit motorio, il paziente presentava ipostenia (EON moto AS= 1/3) ed emianestesia (EON tattile AS= 3/3) per l'arto superiore controlesionale e ipoestesia per

l'arto inferiore sinistro (EON tattile AI= 1/3). La condizione di emianopsia si mostrava solo per il campo visivo superiore (2/3).

Il paziente mostrava una forte AHP per l'arto superiore al test di Bisiach (4/4).

Il paziente non presentava neglect peri-personale (nessuna omissione a sinistra nel test di Albert; errore medio nella bisezione della linea orizzontale: + 0,48; assenza di neglect nella Copia di figura e nel Disegno spontaneo).

Neuroimmagine TC

La TC non documentava emorragie intracraniche. Dal referto emergeva sfumata ipodensità insulare e fronto-opercolare e lungo il decorso del tratto M1 dell'arteria cerebrale media.

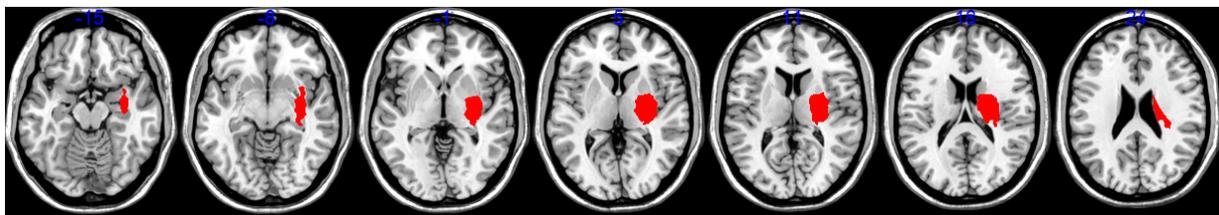


Figura 29: mappatura lesionale paziente 2

Le aree maggiormente lese nel paziente erano:

AREA	voxel lesi
Opercolo Rolandico	164
Insula	1527
Ippocampo	1118
Amigdala	70
Caudato	704
Putamen	2768
Globo Pallido	528

Talamo	1056
Giro di Heschl	14

Tabella 10: aree lese nel paziente 4 e numero di voxel lesi nell'area corrispondente

PZ 5

La paziente è una donna di 37 anni, ricoverata nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda a seguito di un ictus ischemico destro. Alla prima visita neurologica, l'eloquio era intatto nella forma e nel contenuto. La paziente presentava emiplegia sinistra e ipoestesia per l'arto superiore, ma non per quello inferiore, e neglect con estinzione al doppio stimolo tattile.

Valutazione neuropsicologica

La valutazione neuropsicologica è stata effettuata tre giorni dopo l'insorgenza dell'ictus.

La paziente, destrimane (*Oldfield*: +100), ha ottenuto un punteggio al MMSE di 26,1.

All'EON motorio, P5 mostrava grave emiplegia per l'arto superiore (3/3), ma non per l'arto inferiore (0/3) sinistro; inoltre, aveva una ipoestesia di grado elevato per l'arto superiore (3/3) e di grado lieve per l'arto inferiore (1/3). L'emianopsia era presente per il campo visivo inferiore (3/3), ma non per il campo superiore (0/3).

P5 mostrava anosognosia per l'emiplegia al test di Bisiach sia per l'arto sinistro superiore (3/4) che per l'arto inferiore (2/4). Non è stato possibile somministrare il VATAm.

P5 aveva una moderata negligenza personale (scala di Bisiach: 2; Comb Razor: +5,13) e una grave negligenza peri-personale (omissioni a sinistra nel test di Albert: 18/18; omissioni a sinistra in la prova V: 54/54; bisezione media della linea orizzontale: + 4,26; Copia di figura e disegno spontaneo).

La paziente era somatoparafrenica alla scala di Bisiach (3/3).

Neuroimmagine TC

La TC, eseguita 1 giorno dopo l'esordio, documentava estese lesioni ischemiche nelle regioni temporo-occipitale e fronto-parietale destre, oltre a piccoli focolai sfumatamente ipodensi in sede nucleo-capsulare destra.

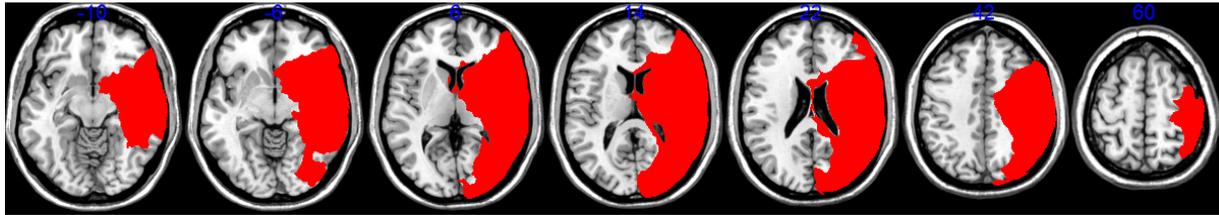


Figura 30: mappatura lesionale paziente 3

Le lesioni della paziente P5 erano molto estese:

AREA	voxel lesi
Giro Pre centrale	19443
Giro Frontale, Superiore	232
Giro Frontale medio	12674
Giro Frontale Inferiore, Opercolare	11174
Giro Frontale Inferiore, parte Triangolare	15853
Giro Frontale Inferiore, parte Orbitale	5715
Opercolo Rolandico	10733
Area Supplementare Motoria	218
Corteccia Olfattiva	494
Insula	13413
Cingolo Anteriore	183
Cingolo Medio	1789
Cingolo Posteriore	369
Ippocampo	5260
Giro Para-ippocampale	2186
Amigdala	1014

Area Calcarina	5945
Cuneo	5143
Area Linguale	1520
Giro Occipitale Superiore	10049
Giro Occipitale Medio	16367
Giro Occipitale Inferiore	2796
Giro Fusiforme	6788
Giro Postcentrale	19447
Giro Parietale Superiore	2545
Giro Parietale Inferiore	9891
Giro Sopra Marginale	15760
Giro Angolare	13525
Precuneo	978
Caudato	6215
Putamen	8486
Globo Pallido	2188
Talamo	5047
Giro di Heschl	1936
Giro Temporale Superiore	25005
Polo Temporale Superiore	8402
Polo Temporale Medio	34861
Giro Temporale Inferiore	28468

Tabella 11: aree lese nel paziente 5 e numero di voxel lesi nell'area corrispondente

PZ 6

Il paziente 6 è un uomo di 56 anni, ricoverato nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda a seguito di un ictus ischemico destro. Durante la prima valutazione neurologica, il paziente mostrava un buon eloquio e comprensione ed esecuzione verbale nella norma. Egli presentava una condizione di grave emiplegia sinistra.

Valutazione neuropsicologica

Il paziente è destrimane (*Oldfield*: +100), con una scolarità pari a 18 anni.

Nei test di valutazione del deficit motorio, era stata rilevata una forte emiplegia sia per l'arto superiore (3/3) che per l'arto inferiore (3/3) sinistri. P6 riportava, inoltre, deficit di sensibilità per gli arti controlesionali (AS e AI: 3/3). L'emianopsia era grave per il campo visivo superiore e per quello inferiore (3/3).

E' stata rilevata una AHP di grado severo al test di Bisiach (grave per l'arto sinistro superiore e inferiore: 4/4).

Il paziente non presentava neglect personale (test di Bisiach 0/3); al contrario, aveva un forte neglect peri-personale (omissioni a sinistra nel test di Albert: 18/18; bisezione media della linea orizzontale: + 2,4) e copia paesaggio (N+) ma non nel disegno spontaneo (N-).

Neuroimaging CT

La TC rivelava uno sfumato focolaio ipodenso in sede fronto-opercolare e temporo-insulare destra.

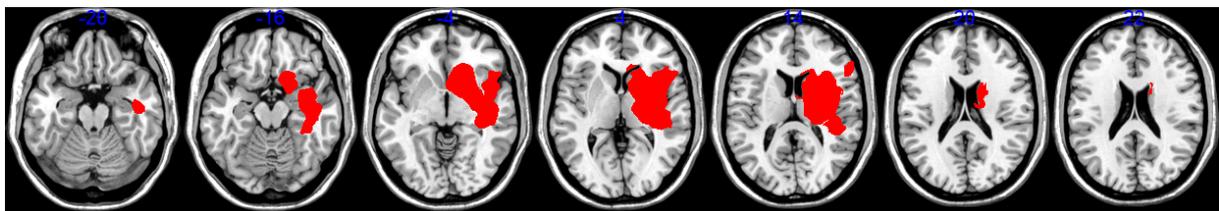


Figura 31: mappatura lesionale paziente 6

Le aree lese nel paziente 6 erano:

AREA	voxel lesi
Giro Frontale Superiore, parte orbitale	128

Giro Frontale Inferiore, parte Opercolare	1988
Giro Frontale Inferiore parte Triangolare	1824
Giro Frontale Inferiore, parte Orbitale	189
Opercolo Rolandico	1561
Corteccia Olfattiva	1313
Giro Retto	639
Insula	9256
Cingolo Anteriore	72
Ippocampo	2146
Area Para-ippocampale	423
Amigdala	647
Giro Fusiforme	1226
Caudato	4902
Putamen	8232
Globo Pallido	8232
Talamo	2756
Giro di Heschl	965
Giro Temporale Superiore	4532
Polo Temporale Superiore	282

Giro Temporale Medio	704
Giro Temporale Inferiore	507

Tabella 12: aree lese nel paziente 6 e numero di voxel lesi nell'area corrispondente

PZ 7

Il paziente 7 è un uomo di 75 anni, ricoverato nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda dopo aver subito un ictus ischemico destro. Durante la prima valutazione neurologica, il paziente presentava un buon eloquio e una buona comprensione ed esecuzione verbale dei comandi. P7 aveva una grave emiplegia sinistra.

Valutazione neuropsicologica

Il paziente è destrimane (*Oldfield*: +100), con una scolarità di 6 anni.

All'EON motorio, il paziente mostrava emiplegia grave per l'arto superiore (3/3) e lieve per l'arto inferiore (1/3) sinistri. P7 aveva lievi deficit di sensibilità per gli arti superiori e inferiori controlesionali (1/3) ed emianopsia lieve per il campo visivo superiore (1/3 - inferiore: 0/3).

P7 aveva una lieve AHP rilevata con il test di Bisiach (per l'arto superiore: 2/4; per l'arto inferiore: 2/4).

Non è stato possibile somministrare tutti i test del neglect a causa di disturbi della vista del paziente; tuttavia, nei test di *copia del paesaggio* e *disegno spontaneo* non è emerso alcun tipo di neglect.

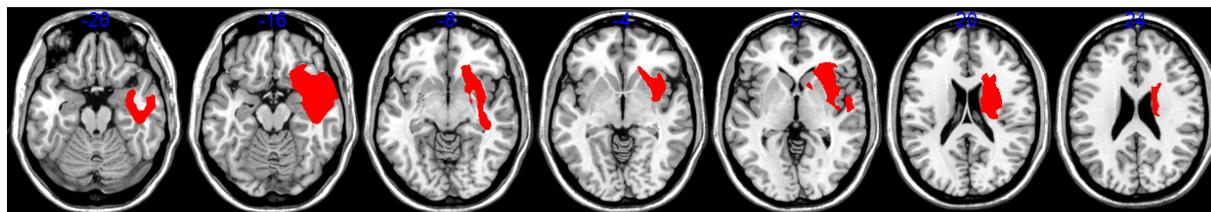


Figura 32: paziente 7 mappatura lesionale

Le aree lese nel paziente 7 sono:

AREA	voxel lesi
Giro frontale superiore, parte orbitale	199

Giro Frontale Inferiore, parte triangolare	123
Giro Frontale Inferiore, parte Orbitale	800
Opercolo Rolandico	80
Corteccia Olfattiva	217
Giro Retto	151
Insula	6055
Ippocampo	2209
Giro para-ippocampale	64
Amigdala	479
Giro Fusiforme	725
Caudato	2657
Putamen	3871
Globo Pallido	144
Talamo	68
Giro di Heschl	93
Giro Temporale Superiore	1106
Polo Temporale Superiore	1635
Giro Temporale Medio	2723
Polo Temporale Medio	1250
Giro Temporale Inferiore	4311

Tabella 13: aree lese nel paziente 7 e numero di voxel lesi nell'area corrispondente

P14

Il paziente 14 è uomo di 86 anni, ricoverato nella Stroke Unit dell'Ospedale Niguarda a seguito di un ictus ischemico sinistro, nel settembre 2023.

Il paziente è destrimane (Oldfield = +100) e ha una scolarità pari a 8 anni. P14 presentava emiplegia per l'arto superiore e inferiore controlesionale.

Valutazione Neuropsicologica

L'assessment neuropsicologico è stato eseguito a un giorno di distanza dal ricovero in reparto. Il paziente ha mostrato gravi deficit motori con un punteggio di 3/3 per l'arto superiore e 2/3 per l'arto inferiore destri all'EON motorio. Inoltre, P14 aveva deficit di sensibilità tattile all'arto superiore (2/3), ma non all'arto inferiore (0/3). Il deficit visivo era grave sia per l'emicampo superiore che per quello inferiore (3/3).

Non è stato possibile somministrare al paziente i test per la valutazione del neglect.

I test di valutazione per la AHP sono discordanti: sebbene P14 non mostri segni di AHP alla scala di Bisiach per l'arto superiore e inferiore (0/4), al VATAm ottiene un punteggio di 8/36. Questo è da considerarsi un punteggio limite, poiché si pone appena sopra il cutoff di 6.

Il paziente ha totalizzato un punteggio di 8/24 per le domande riguardanti gli arti superiori e un punteggio di 0/12 per le domande riferite agli arti inferiori. Il paziente, con una discrepanza di 8 punti, presenta un quadro di anosognosia lieve per gli arti superiori, ma nessuna anosognosia per gli arti inferiori.

ARTO SUPERIORE			
No anosognosia	Anosognosia lieve	Anosognosia moderata	Anosognosia grave
< 3.7	da 3.8 a 8.0	da 8.1 a 16.0	da 16.1 a 24.0
ARTO INFERIORE			
No anosognosia	Anosognosia lieve	Anosognosia moderata	Anosognosia grave
< 3.4	da 3.5 a 4.0	da 4.1 a 8.0	da 8.1 a 12.0

Figura 34: Tabella di correzione punteggi VATAm da protocollo clinico VATAm (da Della Sala et al., 2009)

Questo dato è molto interessante, poiché conferma quanto sostenuto nel paper dagli autori del VATAm (Della Sala, Cocchini e Beschini), in cui affermano: “Nonostante il fatto che gli altri metodi possano essere preferiti per le valutazioni qualitative, il VATAm è uno strumento più sensibile che consente all'esaminatore di valutare anche i diversi gradi di anosognosia ed è particolarmente appropriato per i pazienti in fase subacuta e cronica”. (Della Sala et al., 2009).

Neuroimaging CT

Lo studio TC documenta l'occlusione di un ramo corticale dell'arteria M3 sinistra con ipoperfusione.

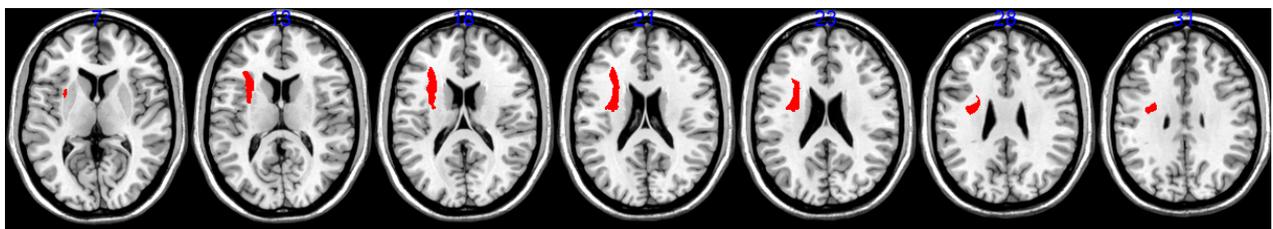


Figura 35: paziente 14 mappatura lesionale (AHP sx)

Le principali aree danneggiate nel paziente sono:

AREA	voxel lesi
Giro precentrale	30
Giro frontale inferiore, parte opercolare	3
Giro frontale inferiore, parte triangolare	68
Opercolo Rolandico	5
Insula	763
Putamen	266

Tabella 14: aree lese nel paziente 14 e numero di voxel lesi nell'area corrispondente

5.3 Risultati valutazioni AHP

8 pazienti su 23 hanno riscontrato segni di AHP. Di questi, 7 pazienti hanno subito un ictus emisferico destro e un solo paziente ha subito un ictus emisferico sinistro.

In accordo con la scala di Bisiach, sul campione totale di 23 pazienti, 7 hanno raggiunto il punteggio necessario per la rilevazione della AHP. Tutti i pazienti che hanno raggiunto un punteggio positivo al test di Bisiach presentavano una lesione unilaterale destra.

Sul totale del campione, 4 pazienti hanno raggiunto un punteggio sopra soglia al test VATAm; di questi, solo uno presentava una lesione unilaterale sinistra. I pazienti con lesione emisferica destra (RBD) hanno ottenuto una media di 12 punti (DS = 14.154); i pazienti con lesione emisferica sinistra (LBD) hanno ottenuto una media di 3 (SD = 3.055).

Gruppo RBD	Media
Arti Superiori	8,571 (SD=9,981)
Arti Inferiori	3,429 (SD=4,467)

Tabella 15: media dei pazienti con danno all'emisfero destro (RBD= right brain damage) nel test VATAm

Gruppo LBD	Media
Arti Superiori	2,571 (SD =2,760)
Arti Inferiori	0,571 (SD=1,134)

Tabella 16: media dei pazienti con danno all'emisfero sinistro (LBD= leftbrain damage) nel test VATAm

-VATAm punteggio totale

	t	df	p
Totale AHP	1.644	12	0.126

Tabella 17: Student's t-test

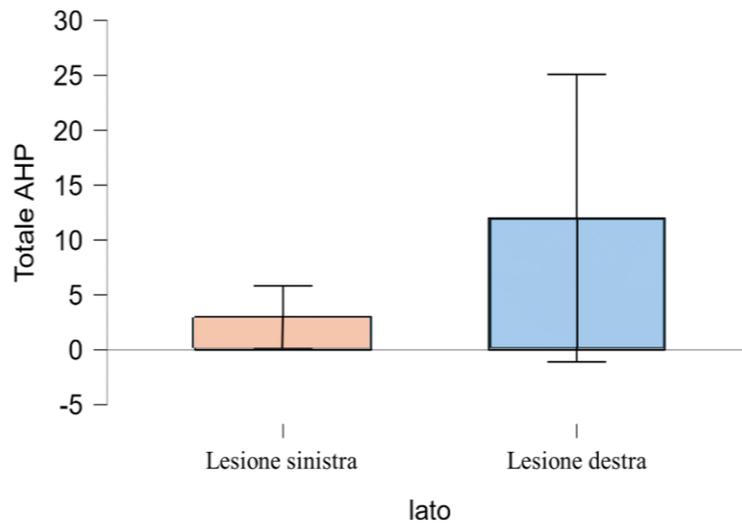


Figura 37: Confronto nei punteggi al VATAm tra pazienti con lesioni dell'emisfero destro e sinistro.

-VATAm arti superiori

	t	df	p
VATAm AS	-1.533	12	0.151

Tabella 18: Student's t-test

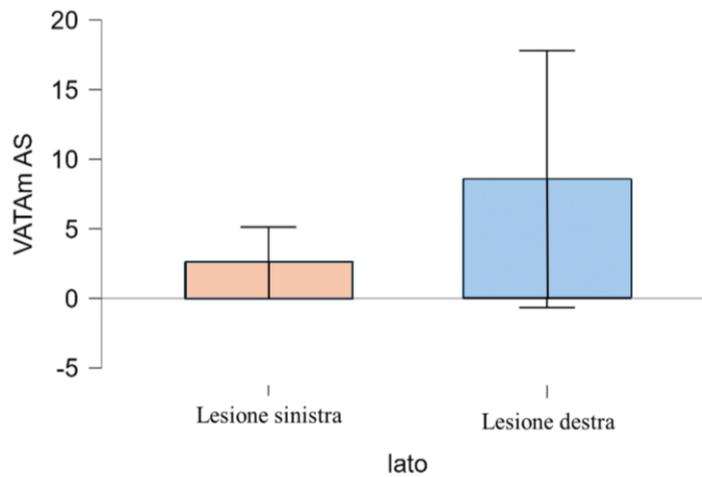


Figura 38: bar plots risultati VATAm arti superiori divisi per lato lesione

- VATAm arti inferiori

	t	df	p
VATAm AI	1.640	12	0.127

Tabella 19: Student's t-test

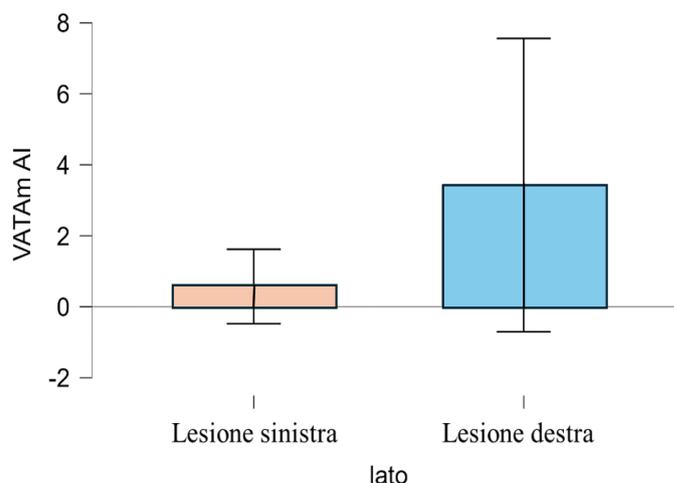


Tabella 39: bar plots VATAm arti inferiori diviso per lato lesione

Le analisi mostrano che non vi sono differenze significative tra i gruppi nei punteggi al test VATAm sia nel VATAm totale che nei punteggi VATAm per l'arto superiore ed inferiore. ($t = 1.640$, $p = 0.127$). Abbiamo svolto degli ulteriori test statistici per dimostrare che vi sia effettivamente una maggiore frequenza di pazienti AHP+ nel gruppo di pazienti con lesione emisferica destra che in quello con lesione a sinistra.

Sebbene nel test del chi quadro il valore risulti statisticamente significativo ($p=0.029$) indicando dunque, una differenza nella frequenza di AHP nei pazienti destri, che è maggiore, rispetto al gruppo dei pazienti con lesione all'emisfero sinistro, svolgendo un test di Fisher, più accurato per piccoli campioni, il valore non risulta statisticamente significativo ($p=0.074$). Questo risultato ci indica che il nostro campione è relativamente piccolo affinché si possa concludere che vi sia una differenza significativa nella frequenza di anosognosia nei pazienti con lesione unilaterale destra e sinistra.

5.4 Analisi lesionale

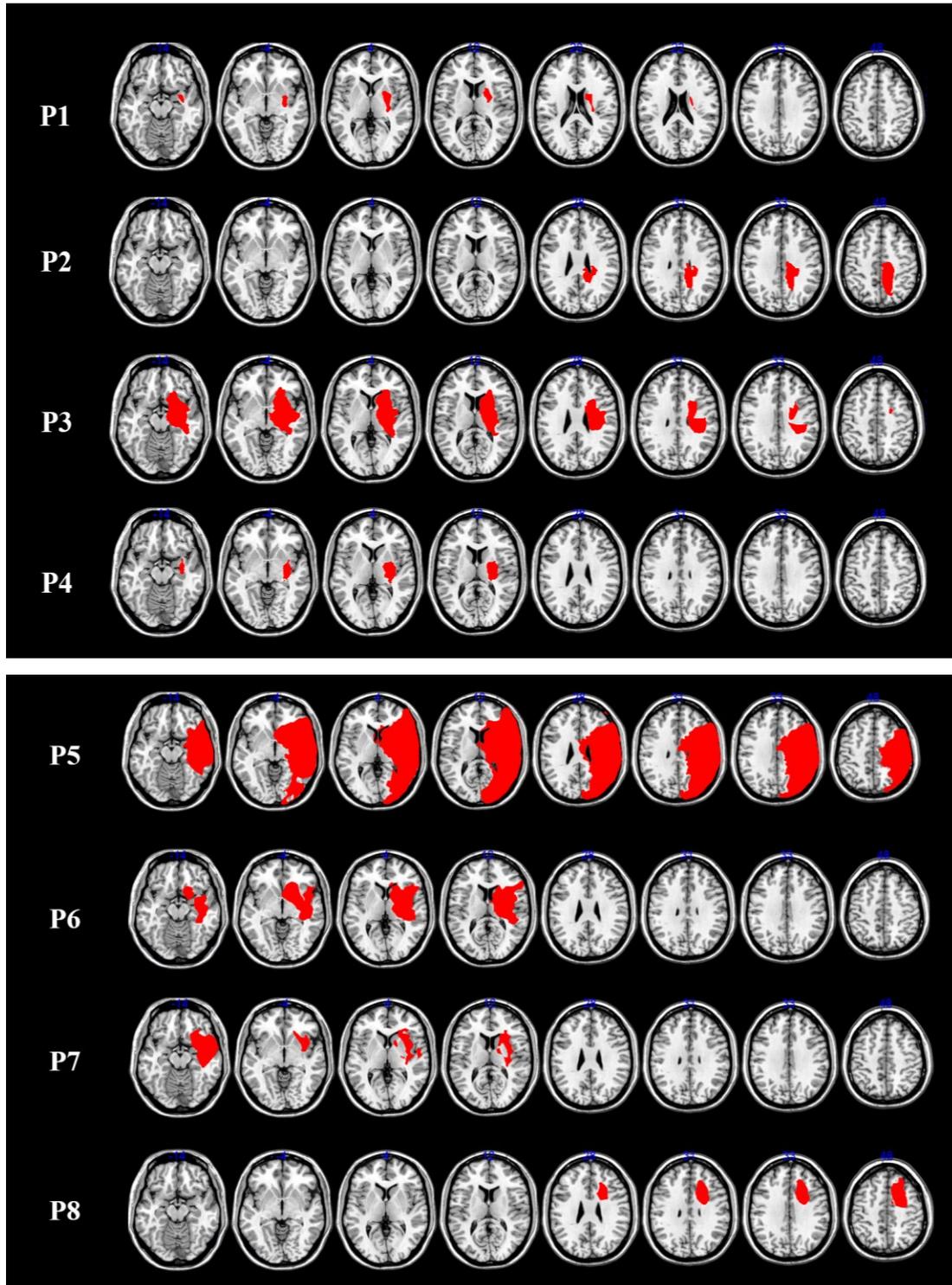
L'analisi lesionale è stata svolta attraverso la mappatura delle immagini neuroradiologiche (TC), utilizzando overlay plots e il metodo sottrattivo con il software MRIcron. Successivamente, sono state condotte analisi statistiche sulle aree cerebrali risultanti impiegando il test di Liebermeister.

Abbiamo utilizzato il tool Clusterize del software MATLAB 2018 (The MathWorks, Inc., 2018) per eseguire la mappatura delle immagini TC dei singoli pazienti, dopo di che sono state condotte le analisi di confronto tra i gruppi.

5.4.1 Overlay Plots

Pazienti con lesione emisferica destra

Nella figura 13 è possibile visionare le mappature lesionali dei singoli pazienti con lesione cerebrale destra (numero di pazienti = 13).



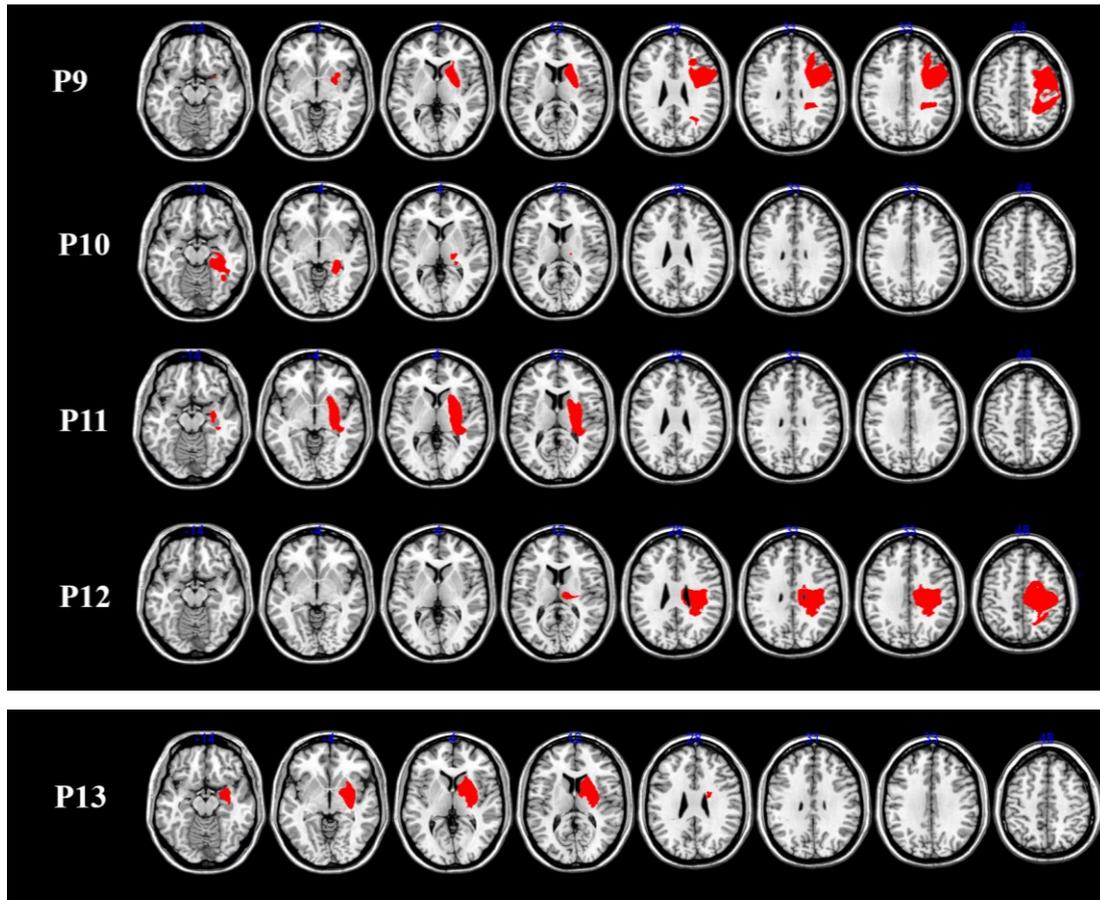


Figura 40: Mappatura lesionale pazienti destri

Le analisi di sovrapposizione delle lesioni sono state condotte su un campione di 13 pazienti con danno all'emisfero destro. Per aumentare la significatività delle aree rilevate, abbiamo preso in considerazione solo le lesioni cerebrali presenti in almeno 3 dei 13 pazienti (figura 14).

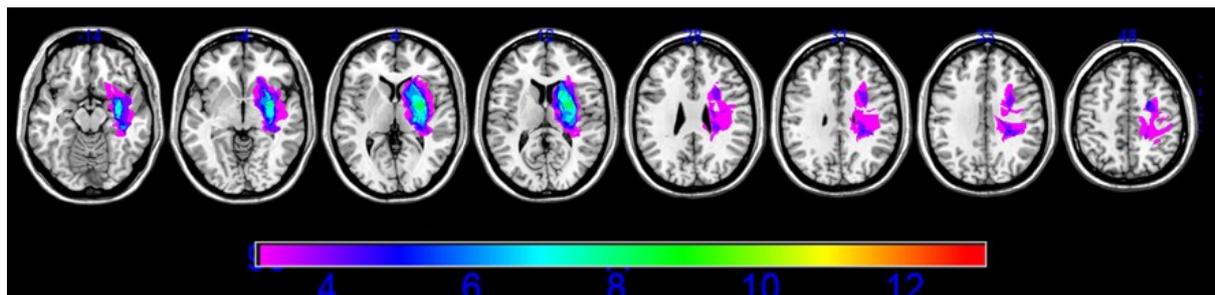


Figura 41: sovrapposizione delle lesioni in almeno tre pazienti destri: la frequenza è rappresentata da una scala cromatica in ordine crescente (da viola =3 ; a rosso = 13 ovvero zona di massima sovrapposizione)

Dall'analisi è emerso che, nel gruppo dei pazienti con lesioni dell'emisfero destro, le aree cerebrali di massima sovrapposizione si trovano nel putamen e nel nucleo caudato, aree in cui 9 pazienti su 13 presentavano una lesione. Inoltre, 8 pazienti su 13 avevano lesioni coinvolgenti l'ippocampo, l'amigdala, l'insula e il globo pallido.

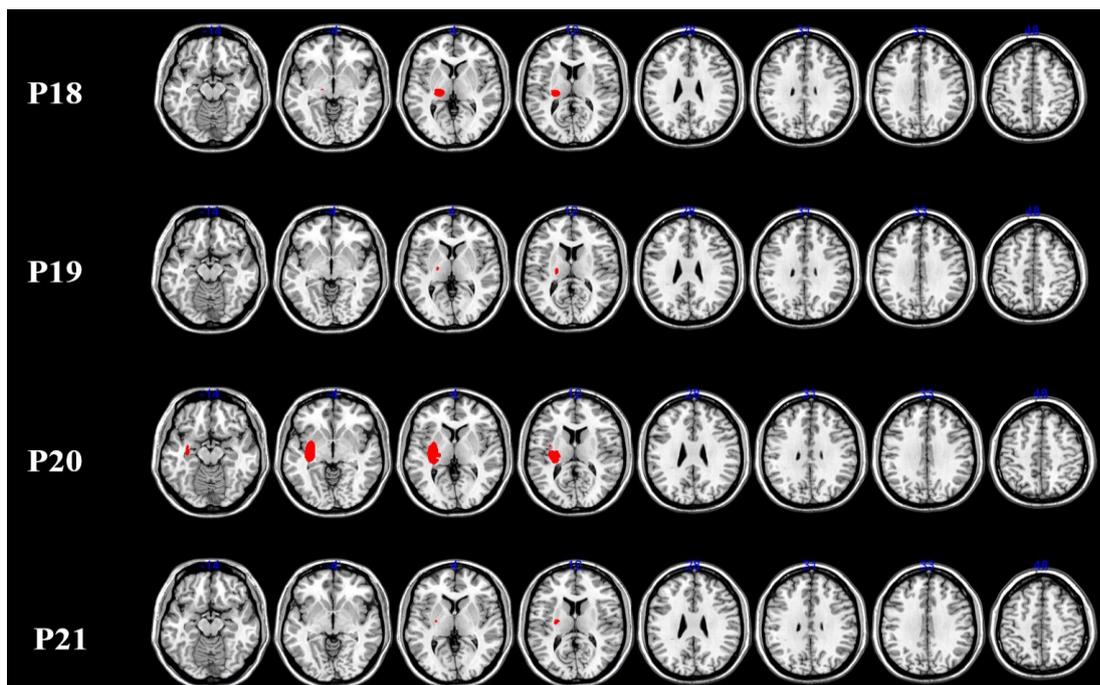
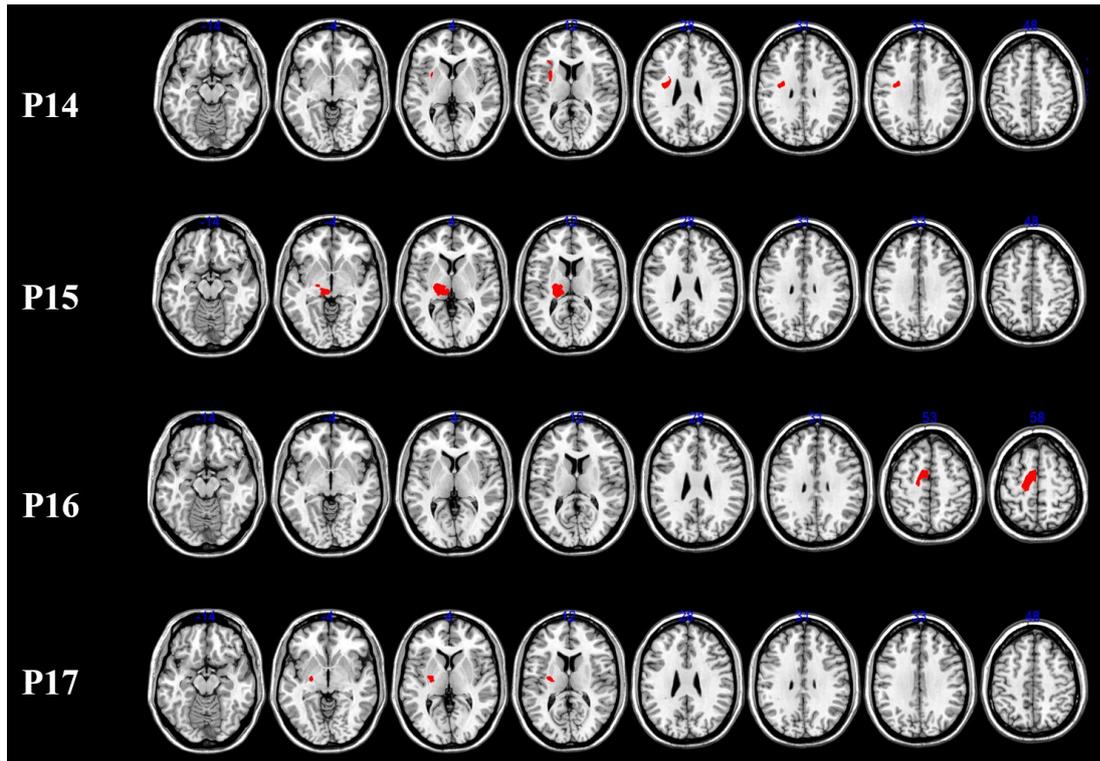
AREA	Numero di voxel lesi	Pazienti
Giro precentrale	24210	4
Giro frontale Superiore	12783	4
Giro frontale superiore, orbitale	371	4
Giro frontale medio	19706	4
Giro frontale inferiore, parte opercolare	11174	4
Giro frontale inferiore, parte triangolare	15980	4
Giro frontale superiore, orbitale mediale	6534	3
Opercolo Rolandico	10733	4
Area supplementare motoria	8627	3
Corteccia olfattiva	1569	5
Giro retto	669	4
Insula	13932	8
Giro cingolo medio e giro para-cingolo	9556	3
Ippocampo	6679	8
Para Ippocampale	3804	6
Amigdala	1639	8
Giro fusiforme	10091	6

Giro post centrale	24672	3
Giro parietale inferiore	10405	3
Giro sopra marginale	15760	3
Giro angolare	13531	3
Precuneo	8747	3
Lobulo paracentrale	3188	3
Caudato	6526	9
Putamen	8510	9
Pallido	2188	8
Talamo	5543	7
Giro di Heschl	1936	6
Giro temporale superiore	25005	4
Polo temporale: giro temporale superiore	8582	4
Giro temporale medio	34861	4
Polo temporale: giro temporale medio	7933	3
Temporale inferiore	18779	4

Tabella 20: tabella aree danneggiate in almeno tre pazienti destri

Pazienti con lesione emisferica sinistra

La stessa analisi di sovrapposizione delle lesioni è stata eseguita per i pazienti con lesione all'emisfero sinistro. Nella figura 16 è possibile visualizzare le lesioni dei singoli pazienti cerebrolesi sinistri.



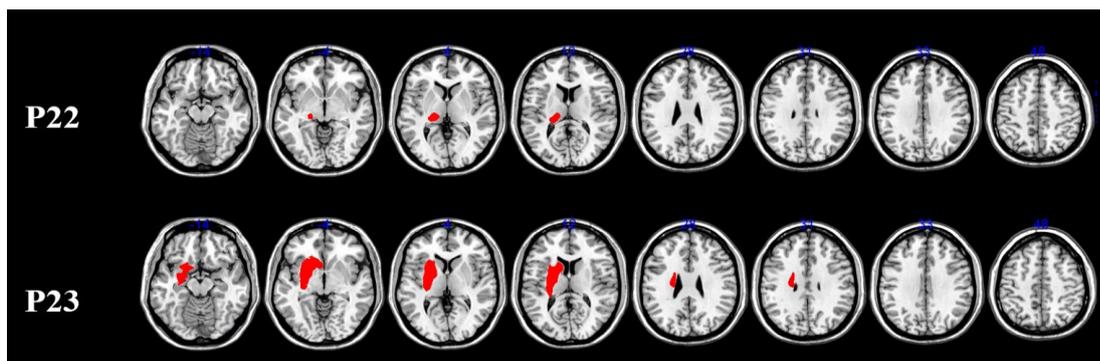


Figura 42: mappatura lesionale pazienti sinistri

Anche nel caso dei pazienti con lesione sinistra, la somma delle lesioni è stata effettuata sul totale di 10 pazienti e sono state selezionate le aree danneggiate in almeno 2 pazienti (Figura 17).

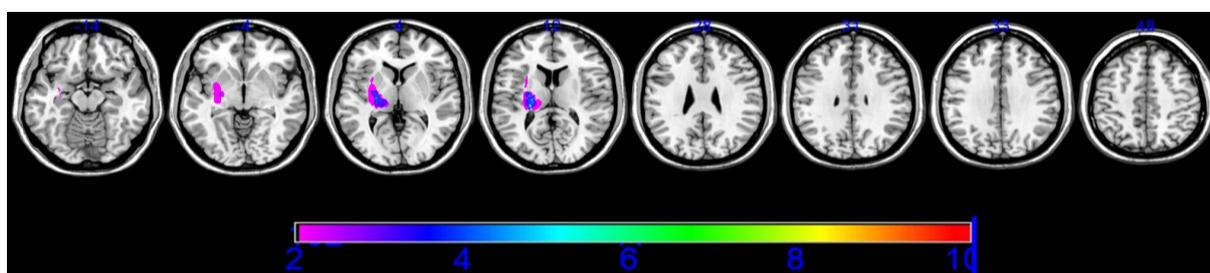


Figura 43: sovrapposizione delle lesioni in almeno due pazienti sinistri: la frequenza è rappresentata da una scala cromatica in ordine crescente (da viola =2; a rosso = 10 ovvero zona di massima sovrapposizione)

Nei pazienti LBD, le aree di massima sovrapposizione risultano essere il talamo e il putamen, lesi in 5 pazienti su 10, e il globo pallido, danneggiato in 4 pazienti. È interessante notare come nel gruppo di pazienti LBD le lesioni siano molto meno estese rispetto a quelle riportate dal gruppo di pazienti RBD (Tabella 20).

Name	Numero di voxel lesi	Picco
Insula	2485	3
Ippocampo	1720	2
Amigdala	932	2
Nucleo Caudato	4426	3
Putamen	7642	5
Globo Pallido	1684	4
Talamo	3837	5
Giro di Heschl	273	2

Tabella 21: tabella aree danneggiate in almeno due pazienti sinistri

5.4.2 Sottrazione AHP+ vs AHP- nei pazienti con lesione destra

Per comprendere quali sono le aree le cui lesioni sono più frequentemente associate alla presenza della AHP, abbiamo condotto un'analisi di sottrazione considerando le lesioni dei pazienti con lesioni destre con anosognosia (AHP+ = 7 pazienti) e quelle dei pazienti con lesioni destre che non presentavano alcun sintomo di anosognosia (AHP- = 6 pazienti).

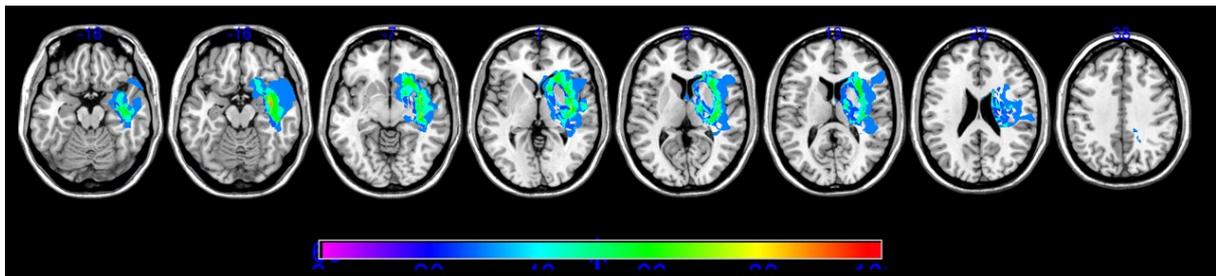


Figura 44: sottrazione pazienti anosognosici destri (AHP+) meno non anosognosici destri (AHP-)

AREA CEREBRALE	Numero di voxels lesi
Giro Precentrale	4050
Giro Frontale Superiore, Orbitale	317
Giro frontale, medio	7159
Giro Frontale inferiore, opercolare	6111
Giro Frontale Inferiore, parte triangolare	14962
Giro Frontale Inferiore, Orbitale	6534
Opercolo Rolandico	10733
Area Supplementare Motoria	197
Corteccia Olfattiva	1569
Giro frontale medio, orbitale	18
Giro Retto	669
Insula	13932
Cingolo Anteriore	235
Cingolo Medio	3007
Cingolo Posteriore	636
Ippocampo	5790
Giro para ippocampale	1354

Amigdala	1532
Area Calcarina	5945
Cuneo	5391
Area Linguale	1467
Giro Occipitale Superiore	10181
Giro Occipitale media	16367
Corteccia Occipitale inferiore	2796
Area Fusiforme	5415
Giro Post centrale	10640
Giro Parietale superiore	2689
Giro Parietale Inferiore	7371
Giro Sopra Marginale	13524
Giro Angolare	13430
Precuneo	8255
Lobulo paracentrale	1261
Caudato	6338
Putamen	7877
Pallido	1876
Talamo	4586

Giro di Heschl	1923
Giro Temporale Superiore	24993
Polo temporale superiore	8582
Giro temporale medio	34861
Polo temporale medio	7933
Giro temporale inferiore	17461

Tabella 22: Sottrazione delle aree maggiormente lese nei pazienti AHP + destri rispetto a pazienti AHP-

Dall'analisi di sottrazione tra pazienti AHP+ e pazienti AHP- destri, è emerso che le aree più significativamente associate alla AHP sono le regioni frontali e temporali.

In particolare, le aree maggiormente danneggiate sono: l'opercolo rolandico (100%), l'insula (99%), il giro occipitale medio (99%), il giro angolare (96%), il putamen (99%) e il giro temporale medio (99%).

Area cerebrale	Voxel lesi	incidenza della lesione nel campione (%)
Giro Frontale inferiore, opercolare	6111	55%
Giro Frontale Inferiore, parte triangolare	14962	87%
Giro Frontale Inferiore, Orbitale	6534	48%
Opercolo Rolandico	10733	100%
Corteccia Olfattiva	1569	69%
Insula	13932	99%
Cingolo Posteriore	636	24%
Ippocampo	5790	76%
Amigdala	1532	78%
Area Calcarina	5945	40%
Cuneo	5391	48%
Giro occipitale superiore	10181	91%
Giro Occipitale Medio	16367	99%
Giro Occipitale Inferiore	2796	35%
Giro Fusiforme	5415	27%
Giro Post centrale	10640	35%
Giro Parietale Inferiore	7371	69%

Giro Sopra Marginale	13524	86%
Giro Angolare	13430	96%
Giro Precuneo	8255	32%
Caudato	6338	80%
Putamen	7877	93%
Globo Pallido	1876	86%
Talamo	4586	55%
Giro di Heschl	1923	99%
Giro Temporale Superiore	24993	99%
Polo Temporale Superiore	8582	81%
Giro Temporale Medio	34861	98%
Polo temporale Medio	7933	84%
Giro Temporale Inferiore	17461	61%

Tabella 23: aree maggiormente lese in pazienti AHP+ vs AHP- con percentuale superiore al 23%

Nella tabella 23 sono riportate le aree di Broadmann maggiormente associate all'AHP+ nei pazienti destri. Le aree che sono risultate più significative nella nostra analisi sono l'Area 6, 4 e 7, tutte coinvolte nella pianificazione del movimento, nel controllo motorio (in particolare le aree 6 e 4) e nell'integrazione delle informazioni sensoriali visuo-spaziali legate al movimento (area 7).

Aree di Broadmann	Voxel lesi
4	34133
6	98011

7	49438
9	36227
10	37235
11	65959
17	30366
18	77215
19	82758
20	89799
21	46894
32	32053
37	81365
39	28753
40	32231
45	28499
46	28523
47	34452
48	158164

Tabella 24: : aree di Brodmann più frequentemente lese in pazienti AHP+ rispetto a pazienti AHP-

5.5 Analisi Comportamentali

Oltre alle analisi lesionali dei pazienti, abbiamo verificato se ci fossero correlazioni tra i dati comportamentali dei test per il neglect, l'EON tattile per gli arti superiori e inferiori e l'EON visivo per il quadrante superiore e inferiore. Per svolgere questa analisi abbiamo utilizzato il test del chi-quadro servendoci del software JASP (Jasp., 2024).

La prima analisi è stata condotta per verificare l'associazione tra la presenza di neglect e la manifestazione di anosognosia, suddividendo i pazienti in due gruppi: AHP+ e AHP-. Per questa analisi sono stati esclusi 4 pazienti con lesione emisferica sinistra poiché non avevano completato i test richiesti. È stata eseguita un'analisi di correlazione tra anosognosia e punteggi patologici ai test di copia del disegno e disegno spontaneo, ma l'associazione non è risultata statisticamente significativa ($X^2=1.028$, $p=0.311$).

Inoltre, sempre nel campo del neglect abbiamo svolto un test di Fisher per verificare la correlazione tra pazienti AHP+ e AHP- nel test di Alberti e in quelli di cancellazione di lettere

e test delle V. Per svolgere questa analisi abbiamo innanzitutto individuato i pazienti che avevano almeno uno tra i due test di cancellazione di lettere (*test delle V e Diller*) e, in seguito alla correzione, abbiamo assegnato il punteggio di 1 ai pazienti che presentavano neglect e 0 a quelli che non manifestavano segni del deficit al test. Lo stesso procedimento è stato svolto per il test di Albert.

I risultati emersi dal test di Fisher non hanno mostrato significatività statistica:

- *Test delle V/Diller*: con un totale di 10 pazienti (5 AHP+ e 5 AHP-) che avevano completato almeno uno dei due test, il valore della correlazione è risultato non significativo ($p = 0.167$);
- *Test di Albert*: 17 pazienti avevano svolto il test (di cui 7 AHP+ e 10 AHP-). Anche in questo caso il test di Fisher non ha dato un risultato che mostrasse significatività statistica ($p = 0.350$)

La seconda analisi della correlazione è stata effettuata tra EON tattile e AHP. Anche in questo caso non abbiamo trovato alcuna associazione significativa né per i disturbi agli arti superiori ($X^2=3.652$; $p= 0.302$), né per i disturbi agli arti inferiori ($X^2=3.540$; $p=0.316$) con la presenza di AHP.

La terza analisi riguardava i punteggi all'EON visivo. Non abbiamo riscontrato correlazioni tra i punteggi all'EON per l'emicampo superiore ($X^2=3.652$; $p= 0.302$). Anche per le analisi di correlazione tra AHP e punteggio all'EON per l'emicampo inferiore, da cui abbiamo escluso un paziente a cui è stato impossibile somministrare il test a causa di problemi visivi, non sono risultati valori significativi ($X^2=3.101$; $p= 0.376$).

6. Discussione

Gli studi finora condotti riguardo l'anosognosia per l'emiplegia sono stati svolti prevalentemente considerando pazienti con lesione all'emisfero destro a causa della complessità nella valutazione di pazienti con deficit di produzione e comprensione del linguaggio che spesso conseguono a lesioni emisferiche sinistre.

Il nostro studio si è posto come obiettivo di indagare se la discrepanza nella presenza di AHP tra i pazienti con lesione all'emisfero destro e quelli con lesione all'emisfero sinistro sia dovuta all'effettiva predominanza dell'emisfero destro nella consapevolezza motoria, oppure se tali evidenze siano legate a un bias relativo agli strumenti utilizzati per la valutazione. Pertanto, abbiamo utilizzato per la valutazione dei pazienti il Visual-Analogue test anosognosia for motor impairment (VATAm) di Della Sala, Cocchini e Beschin (Della Sala et al., 2009), uno strumento che affianca alle domande sulla percezione dell'abilità di movimento illustrazioni relative al tipo di movimento indagato e che pertanto permette di testare la consapevolezza motoria di pazienti con lesioni dell'emisfero sinistro indipendentemente dal loro deficit linguistico.

All'interno del nostro campione di 23 pazienti abbiamo individuato 8 soggetti con anosognosia per l'emiplegia, di cui 7 con lesione destra (RBD) e 1 paziente con lesione sinistra (LBD).

Le aree più frequentemente associate alla AHP coinvolgono una rete piuttosto ampia che comprende regioni frontali e temporali, coinvolgente l'opercolo rolandico, l'insula, il giro occipitale medio, il giro angolare, il putamen e il giro temporale medio.

Dal confronto con i dati presenti in letteratura abbiamo notato come i nostri risultati siano coerenti con ciò che è già stato pubblicato; ad esempio, lo studio di Moro e collaboratori (2016) afferma che la AHP sia associata a danni corticali e sottocorticali, con il coinvolgimento dell'insula, di tre aree corticali attorno al giro subcentrale - Opercolo Rolandico, giro temporale superiore, Giro di Heschl - e dei gangli della base. Queste aree rientrano tra le più frequentemente lesionate nei pazienti con AHP nel nostro campione.

È rilevante che proprio queste aree risultassero danneggiate nel paziente con lesione all'emisfero sinistro che presentava sintomi di AHP. Difatti, le lesioni del paziente risultavano essere localizzate nel giro precentrale sinistro, nella parte opercolare sinistra del giro frontale inferiore, nella parte triangolare sinistra del giro frontale inferiore, nell'opercolo rolandico sinistro, nell'insula e nel putamen. Sembrerebbe, dunque, esserci una parziale specularità nelle

lesioni dei pazienti con lesione emisferica destra e dei pazienti con lesione emisferica a sinistra che mostrano AHP.

Le aree di Brodmann, più frequentemente danneggiate nei pazienti AHP del nostro campione sono l'area 4, l'area 48 e l'area 6. Quest'ultima è stata in precedenza associata all'AHP dagli studi di Berti e colleghi (2005), Bottini e colleghi (2006) e Gandola e collaboratori (2014). In questi studi risultavano spesso lese anche le aree di Brodmann 44 e 46, che nel nostro studio figuravano tra le aree compromesse, seppure non fossero tra le principali, nei pazienti AHP+.

È interessante notare come le lesioni nei pazienti con danno all'emisfero sinistro siano significativamente più focali rispetto alle lesioni cerebrali nei pazienti con danno all'emisfero destro. Questo potrebbe essere un bias di selezione legato al fatto che lesioni più estese nell'emisfero sinistro possono generare disturbi nella comprensione e produzione del linguaggio, deficit che portano spesso ad escludere i pazienti per impossibilità di procedere con la valutazione nonostante l'utilizzo del VATAM.

L'anosognosia per l'emiplegia risulta essere un deficit complesso, che non può essere associato ad una sola area cerebrale o a una lesione focale, ma coinvolge una rete neurale molto più ampia e consegue a lesioni cerebrali estese (Monai et al., 2020).

Utilizzando il VATAM, abbiamo individuato un paziente con AHP lieve conseguente a danno all'emisfero sinistro. Il paziente non mostrava deficit al test sull'anosognosia di Bisiach. Come affermato da Della Sala e collaboratori (2019), il VATAM sembra essere più sensibile rispetto ai questionari che contengono solo domande verbali per i pazienti con lesioni sinistre.

Malgrado questa evidenza, anche nel nostro campione l'AHP è stata rilevata più frequentemente e in forma più grave nel gruppo di pazienti con danno all'emisfero destro rispetto al gruppo di pazienti con danno sinistro. Questo conferma l'ipotesi secondo cui un danno unilaterale all'emisfero destro può causare mancanza di consapevolezza del deficit motorio e, allo stesso tempo, l'emisfero sinistro possa avere un ruolo in tale consapevolezza. L'AHP appare, dunque, un deficit complesso e multifattoriale (Marcel et al., 2004; Orfei et al., 2007; Vuilleumier, 2004).

Nonostante le evidenze riscontrate con il nostro studio, esso presenta alcuni limiti. Il primo tra questi è la ridotta numerosità del campione che non ci ha consentito di svolgere un'analisi delle lesioni utilizzando i metodi statistici voxel-wise. All'interno del gruppo di pazienti con lesione all'emisfero sinistro, solo uno presentava deficit di anosognosia; pertanto, non è stato possibile

condurre su questo gruppo l'analisi sottrattiva per confrontare le aree maggiormente associate all'AHP+ rispetto a quelle associate a AHP- nei pazienti sinistri. I nostri dati potrebbero essere preliminari a uno studio più approfondito che potrà avvenire con l'ampliamento del campione.

Inoltre, le limitazioni nel coinvolgimento di pazienti con lesioni sinistre persistono malgrado l'inclusione di strumenti che non richiedono di utilizzare il linguaggio (VATAm), poiché molti pazienti riportano deficit di comprensione e produzione del linguaggio così gravi da necessitare di essere esclusi dallo studio, poiché la gravità del deficit non permette loro di comprendere le richieste minime necessarie al completamento del test o perfino a fornire il consenso informato.

Per perseguire il nostro obiettivo sarebbe comunque utile disporre di nuovi strumenti più sensibili alla valutazione dei deficit neuropsicologici, che adoperino modalità di valutazione che non si basano sulle capacità di comprensione e produzione verbale.

7. Conclusioni

Il nostro studio concorda con i dati presenti in letteratura che affermano che l'anosognosia per emiplegia è prevalente nei pazienti con danno all'emisfero destro, con un'incidenza nel nostro campione di pazienti destri del 53%; ciò a causa delle difficoltà incontrate nella valutazione di pazienti con danno all'emisfero sinistro (disturbi della comprensione e produzione del linguaggio), che invece, registrano nel nostro campione un'incidenza del 10% nel gruppo di pazienti cerebrolesi sinistri. Nonostante le limitazioni della nostra ricerca, la presenza, nel campione, di un paziente con lesione cerebrale sinistra e deficit di anosognosia per emiplegia dimostra come tale deficit possa svilupparsi anche in seguito a un danno a questo emisfero. Il paziente, in particolare, ha mostrato segni di AHP raggiungendo un risultato sopra soglia al test VATAm. Questo dato suggerisce che il VATAm è un test più sensibile e dunque più efficace rispetto ai tradizionali metodi di valutazione dell'AHP che avvengono tramite questionario verbale, in linea con quanto sostenuto in letteratura (Della Sala et al., 2009). Tuttavia, questa analisi richiede ulteriori approfondimenti attraverso studi e metodi aggiuntivi che implementino l'utilizzo di metodologie alternative a quelle verbali nella valutazione di pazienti con disturbi del linguaggio. Le nostre analisi lesionali suggeriscono, infine, che l'anosognosia per emiplegia non possa essere attribuita a una singola lesione focale, ma sia il risultato di una sindrome neurale multicomponentiale, correlata al danno di molteplici circuiti cerebrali.

BIBLIOGRAFIA

Adair, J. C., Gilmore, R. L., Fennell, E. B., Gold, M., & Heilman, K. M. (1995). Anosognosia during intracarotid barbiturate anesthesia. *Neurology*, *45*(2), 241–243. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.2.241>

Adair, J. C., Schwartz, R. L., Na, D. L., Fennell, E., Gilmore, R. L., & Heilman, K. M. (1997). Anosognosia: examining the disconnection hypothesis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *63*(6), 798–800. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.6.798>

Aho, K., Harmsen, P., Hatano, S., Marquardsen, J., Smirnov, V. E., & Strasser, T. (1980). Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization*, *58*(1), 113–130.

Alexandrov. (2023). Panoramica sull'ictus. In *Manuali MSD Edizione Professionisti*.

Alrabghi, L., Alnemari, R., Aloteebi, R., Alshammar, H., Ayyad, M., Ibrahim, M. A., Aljuwayd, H. (2018). Stroke: types and management. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20183439>

Alrabghi, L., Alnemari, R., Aloteebi, R., Alshammari, H., Ayyad, M., al Ibrahim, M., Alotayfi, M., Bugshan, T., Alfaifi, A., & Aljuwayd, H. (2018). Stroke types and management. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, *5*(9). <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20183439>

Appelros, P., Stegmayr, B., & Terént, A. (2009). Sex Differences in Stroke Epidemiology. *Stroke*, *40*(4), 1082–1090. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540781>

Baier, B., Vucurevic, G., Müller-Forell, W., Glassl, O., Geber, C., Dieterich, M., & Karnath, H. O. (2014). Anosognosia for hemiparesis after left-sided stroke. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *61*, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.017>

Bakchine, S., Crassard, I., & Seilhan, D. (1997). Anosognosia for hemiplegia after a brainstem haematoma: a pathological case. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *63*(5), 686–687. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.5.686>

Bays, P. M., & Wolpert, D. M. (2007). Computational principles of sensorimotor control that minimize uncertainty and variability. *The Journal of physiology*, 578(Pt 2), 387–396. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.120121>

Berthier M. L. (2005). Poststroke aphasia : epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs & aging*, 22(2), 163–182. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522020-00006>

Berti, A., & Pia, L. (2006). Understanding Motor Awareness Through Normal and Pathological Behavior. *Current Directions in Psychological Science*, 15(5), 245-250. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00445.x>

Berti, A., Bottini, G., Gandola, M., Pia, L., Smania, N., Stracciari, A., Castiglioni, I., Vallar, G., & Paulesu, E. (2005). Shared Cortical Anatomy for Motor Awareness and Motor Control. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5733), 488–491. <https://doi.org/10.1126/science.1110625>

Berti, A., Làdavas, E., & Della Corte, M. (1996). Anosognosia for hemiplegia, neglect dyslexia, and drawing neglect: clinical findings and theoretical considerations. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 2(5), 426–440. <https://doi.org/10.1017/s135561770000151x>

Berti, A., Spinazzola, L., & M, P. (2007). Motor awareness and motor intention in anosognosia for hemiplegia. In *Sensorimotor Foundations of Higher Cognition* (pp. 163–181). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199231447.003.0008>

Berti, A., Spinazzola, L., & M, P. (2007). Motor awareness and motor intention in anosognosia for hemiplegia. In *Sensorimotor Foundations of Higher Cognition* (pp. 163–181). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199231447.003.0008>

Bisiach, E., & Geminiani, G. (1991). Anosognosia related to hemiplegia and hemianopia. In G. P. Prigatano & D. L. Schacter (Eds.), *Awareness of deficit after brain injury: Clinical and theoretical issues* (pp. 17–39). Oxford University Press.

Bisiach, E., Vallar, G., Perani, D., Papagno, C., & Berti, A. (1986). Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia*, 24(4), 471–482. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(86\)90092-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(86)90092-8)

Bolognini, N., Zigiotta, L., Carneiro, M. I. S., & Vallar, G. (2016). “How Did I Make It?”: Uncertainty about Own Motor Performance after Inhibition of the Premotor Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(7), 1052–1061. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00950

Bowren M, Bruss J, Manzel K, Edwards D, Liu C, Corbetta M, Tranel D, Boes AD. Post-stroke outcomes predicted from multivariate lesion-behaviour and lesion network mapping [published online January 13, 2022]. *Brain J Neurol*. doi.org/10.1093/brain/awac010 .

Caplan, L. R., Wong, K. S., Gao, S., & Hennerici, M. G. (2006). Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how?. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 21(3), 145–153. <https://doi.org/10.1159/000090791>

Celesia, G. G., Brigell, M. G., & Vaphiades, M. S. (1997). Hemianopic anosognosia. *Neurology*, 49(1), 88–97. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.88>

Cocchini, G., Beschin, N., Cameron, A., Fotopoulou, A., & Sala, S. della. (2009). Anosognosia for Motor Impairment Following Left Brain Damage. *Neuropsychology*, 23(2), 223–230. <https://doi.org/10.1037/a0014266>

Cocchini, G., Beschin, N., Fotopoulou, A., & Della Sala, S. (2010). Explicit and implicit anosognosia or upper limb motor impairment. *Neuropsychologia*, 48(5), 1489–1494. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.019>

Coupland, A. P., Thapar, A., Qureshi, M. I., Jenkins, H., & Davies, A. H. (2017). The definition of stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(1), 9–12. <https://doi.org/10.1177/0141076816680121>

Cramer, S. C., Richards, L. G., Bernhardt, J., & Duncan, P. (2023). Cognitive Deficits After Stroke. In *Stroke* (Vol. 54, Issue 1, pp. 5–9). Wolters Kluwer Health. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041775>

Della Sala, S., Cocchini, G., Beschin, N., & Cameron, A. (2009). VATA-m: Visual-Analogue Test assessing Anosognosia for motor impairment. *The Clinical neuropsychologist*, 23(3), 406–427. <https://doi.org/10.1080/13854040802251393>

- Demeyere, N., & Gillebert, C. R. (2019). Ego- and allocentric visuospatial neglect: Dissociations, prevalence, and laterality in acute stroke. *Neuropsychology*, 33(4), 490–498. <https://doi.org/10.1037/neu0000527>
- Ellis, S., & Small, M. (1997). Localization of lesion in denial of hemiplegia after acute stroke. *Stroke*, 28(1), 67–71. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.1.67>
- Esposito, E., Shekhtman, G., & Chen, P. (2021). Prevalence of spatial neglect post-stroke: A systematic review. In *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* (Vol. 64, Issue 5). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.10.010>
- FitzGerald, M. J. T., Gruener, G., & Mtui, E. (2012). *Neuroanatomia con riferimenti funzionali e clinici* (VI edizione) (Elsevier, Ed.; VI).
- Fowler, E. A., Della Sala, S., Hart, S., & McIntosh, R. D. (2018). Over- and underestimation of motor ability after a stroke: Implications for anosognosia. *Neuropsychologia*, 119, 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.08.007>
- Frith, C. D., Blakemore, S. J., & Wolpert, D. M. (2000). Abnormalities in the awareness and control of action. In *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 355, Issue 1404, pp. 1771–1788). Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0734>
- Gainotti G. (2019). History of Anosognosia. *Frontiers of neurology and neuroscience*, 44, 75–82. <https://doi.org/10.1159/000494954>
- Gandola, M., Bottini, G., Zapparoli, L., Invernizzi, P., Verardi, M., Sterzi, R., Santilli, I., Sberna, M., & Paulesu, E. (2014). The physiology of motor delusions in anosognosia for hemiplegia: Implications for current models of motor awareness. *Consciousness and Cognition*, 24, 98–112. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2014.01.001>
- Gatti Daniele, & Vecchi Tomaso. (2020). *Memoria Dal ricordo alla previsione* (Carocci Editore, Ed.; 1st ed.).
- Heilman, K. M., Barrett, A. M., & Adair, J. C. (1998). Possible mechanisms of anosognosia: A defect in self-awareness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 353(1377), 1903–1909. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0342>

Herpich, Franziska MD1,2; Rincon, Fred MD, MSc, MB.Ethics, FACP, FCCP, FCCM1,2. Management of Acute Ischemic Stroke. *Critical Care Medicine* 48(11):p 1654-1663, November 2020. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000004597

JASP Team. (2024). JASP (Version 0.18.3.0) [Computer software]. <https://jasp-stats.org/>

Jenkinson, P. M., & Fotopoulou, A. (2010). Motor awareness in anosognosia for hemiplegia: experiments at last! *Experimental Brain Research*, 204(3), 295–304. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1929-8>

Jenkinson, P., Edelstyn, N. M. J., & Ellis, S. J. (2009). Imagining the impossible : motor representations in anosognosia for hemiplegia. *Neuropsychologia*, 47(2), 481-488. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.004>

Karnath, H. O., Baier, B., & Nägele, T. (2005). Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *Journal of Neuroscience*, 25(31), 7134–7138. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1590-05.2005>

Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 20, pp. 1–24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>

Levine, D. N. (1990). Unawareness of visual and sensorimotor defects: A hypothesis. *Brain and Cognition*, 13(2), 233–281. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(90\)90052-P](https://doi.org/10.1016/0278-2626(90)90052-P)

Levine, D. N., Calvanio, R., & Rinn, W. E. (1991). The pathogenesis of anosognosia for hemiplegia. *Neurology*, 41(11), 1770–1781. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.11.1770>

Linee Guida per la Diagnosi e la Riabilitazione dell'Eminegligenza Spaziale (neglect) nel paziente con ictus Associazione Italiana Specialisti in Neuropsicologia Società italiana di Psicofisiologia e Neuroscienze Cognitive. (2024).

Lugtmeijer, S., Lammers, NA, de Haan, EHF *et al.* Disfunzione della memoria di lavoro post

ictus: una meta-analisi e una revisione sistematica. *Neuropsychol Rev* **31** , 202–219 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s11065-020-09462-4>

Marcel, A. J., Tegnér, R., & Nimmo-Smith, I. (2004). Anosognosia for plegia: specificity, extension, partiality and disunity of bodily unawareness. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *40*(1), 19–40.
[https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70919-5](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70919-5)

McGlynn, S. M., & Schacter, D. L. (1989). Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. In *Journal of clinical and experimental neuropsychology : official journal of the International Neuropsychological Society* (Vol. 11, Issue 2, pp. 143–205).
<https://doi.org/10.1080/01688638908400882>

Mograbi, D. C., & Morris, R. G. (2018). Anosognosia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *103*, 385–386.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.04.001>

Monai, E., Bernocchi, F., Bisio, M., Bisogno, A. L., Salvalaggio, A., & Corbetta, M. (2020). Multiple Network Disconnection in Anosognosia for Hemiplegia. *Frontiers in systems neuroscience*, *14*, 21. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00021>

Moro, V., Pernigo, S., Tsakiris, M., Avesani, R., Edelstyn, N. M., Jenkinson, P. M., & Fotopoulou, A. (2016). Motor versus body awareness: Voxel-based lesion analysis in anosognosia for hemiplegia and somatoparaphrenia following right hemisphere stroke. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *83*, 62–77.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.07.001>

Nation Heart, Lung, and Blood Institute (2023). *Stroke Causes and Risk Factors*.

Orfei, M. D., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2007). I disturbi della consapevolezza nelle malattie neuropsichiatriche (Vol. 15). Springer Milano.

Orfei, M. D., Robinson, R. G., Prigatano, G. P., Starkstein, S., Rüşch, N., Bria, P., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2007). Anosognosia for hemiplegia after stroke is a multifaceted phenomenon: a systematic review of the literature. *Brain : a journal of neurology*, *130*(Pt 12), 3075–3090. <https://doi.org/10.1093/brain/awm106>

- Otake, M., Arai, K., Kato, M., Maeda, T., Ikemoto, Y., Kawabata, K., Takagi, T., & Asama, H. (2007). Experimental Analysis of the Attribution of Own Actions to the Intention of Self or Others by the Multiple Forward Models. *Journal of Robotics and Mechatronics*, 19(4), 482–488. <https://doi.org/10.20965/jrm.2007.p0482>
- Pacella, V., Foulon, C., Jenkinson, P. M., Scandola, M., Bertagnoli, S., Avesani, R., Fotopoulou, A., Moro, V., & Thiebaut de Schotten, M. (2019). Anosognosia for hemiplegia as a tripartite disconnection syndrome. *eLife*, 8, e46075. <https://doi.org/10.7554/eLife.46075>
- Pendlebury, S. T., & Rothwell, P. M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 8(11), 1006–1018. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)
- Petreska, B., Adriani, M., Blanke, O., & Billard, A. G. (2007). Apraxia: a review. *Progress in brain research*, 164, 61–83. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)64004-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)64004-7)
- Pia, L., Neppi-Modona, M., Ricci, R., & Berti, A. (2004). The Anatomy of Anosognosia for Hemiplegia: A Meta-Analysis. *Cortex*, 40(2). [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70131-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70131-X)
- Rolls, E. T., Huang, C.-C., Lin, C.-P., Feng, J., & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, 206, 116189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116189>
- Rost, N. S., Brodtmann, A., Pase, M. P., van Veluw, S. J., Biffi, A., Duering, M., Hinman, J. D., & Dichgans, M. (2022). Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circulation research*, 130(8), 1252–1271. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
- Saini, M., Ikram, K., Hilal, S., Qiu, A., Venketasubramanian, N., & Chen, C. (2012). Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*, 43(11), 3102–3104. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.666461>
- Spinazzola, L., Bellan, G., Pia, L., & Berti, A. (n.d.). Unawareness of Motor and Somatosensory deficits after stroke (UMAS): Validity and Reliability of UMAS Questionnaire.
- Spinazzola, L., Pia, L., Folegatti, A., Marchetti, C., & Berti, A. (2008). Modular structure of awareness for sensorimotor disorders: evidence from anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianaesthesia. *Neuropsychologia*, 46(3), 915–926. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.015>

Staessen, J. A., Fagard, R., Thijs, L., Celis, H., Arabidze, G. G., Birkenhäger, W. H., Bulpitt, C. J., de Leeuw, P. W., Dollery, C. T., Fletcher, A. E., Forette, F., Leonetti, G., Nachev, C., O'Brien, E. T., Rosenfeld, J., Rodicio, J. L., Tuomilehto, J., & Zanchetti, A. (1997). Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension.

The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet (London, England)*, 350(9080), 757–764. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)05381-6)

The MathWorks, Inc. (2018). MATLAB (Version R2018a) [Software]. Natick, MA: The MathWorks, Inc.

Thomas, Q., Crespy, V., Duloquin, G., Ndiaye, M., Sauviant, M., Béjot, Y., & Giroud, M. (2021). Stroke in women: When gender matters. *Revue neurologique*, 177(8), 881–889. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.01.012>

Toraldo, A., Romaniello, C., & Sommaruga, P. (2017). Measuring and diagnosing unilateral neglect: a standardized statistical procedure. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(6–7), 1248–1267. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1349181>

Vallar, G., & Ronchi, R. (2009). Somatoparaphrenia: A body delusion. A review of the neuropsychological literature. *Experimental Brain Research*, 192(3), 533–551. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1562-y>

Vallar, G., Bottini, G., & Sterzi, R. (2003). Anosognosia for left-sided motor and sensory deficits, motor neglect, and sensory hemiattention: is there a relationship? (pp. 289–301). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)42020-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)42020-7)

Verdon, V., Schwartz, S., Lovblad, K.-O., Hauert, C.-A., & Vuilleumier, P. (2010). Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain*, 133(3), 880–894. <https://doi.org/10.1093/brain/awp305>

Vocat, R., Staub, F., Stroppini, T., & Vuilleumier, P. (2010). Anosognosia for hemiplegia: A clinical-anatomical prospective study. *Brain*, 133(12), 3578–3597. <https://doi.org/10.1093/brain/awq297>

Vuilleumier, P. (2004). Anosognosia: The Neurology of Beliefs and Uncertainties. *Cortex*, 40(1), 9–17. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70918-3](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70918-3)

Welniarz, Q., Worbe, Y., & Gallea, C. (2021). The Forward Model: A Unifying Theory for the Role of the Cerebellum in Motor Control and Sense of Agency. *Frontiers in systems neuroscience*, 15, 644059. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.644059>

Yoon, C. W., & Bushnell, C. D. (2023). Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. *Journal of stroke*, 25(1), 2–15. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.03468>

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare la professoressa Martina Gandola e la dott.ssa Fabiola Caprino per avermi dato la possibilità di partecipare a questo importante progetto di ricerca in collaborazione con l'Ospedale Niguarda di Milano e la professoressa Bottini che con il suo contributo e la sua esperienza è stata fondamentale per la realizzazione del progetto.

In particolare, mi sento di esprimere profonda gratitudine alla mia tutor, la dottoressa Caprino, per avermi accompagnata passo passo nell'intero percorso, insegnandomi ogni aspetto che risultava fondamentale per il lavoro e la professoressa Gandola per la sua immensa disponibilità e gentilezza nel venirmi incontro e fornire supporto e consigli per l'intera durata del lavoro.