

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

**Neuroplasticità e nuove strategie riabilitative
in seguito a rottura del legamento crociato anteriore:
Scoping Review**

Tesi di Laurea in Riabilitazione Speciale 2

Presentata da:

Bulzacca Paolo

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa

Deserri Deborah

Correlatore:

Dott. Fabbri Nicola

Anno Accademico 2019/2020

Sessione I

ABSTRACT

Background

La rottura del legamento crociato anteriore (LCA) è una delle lesioni al ginocchio più comuni e debilitanti che si verificano negli atleti e non. A seguito di questo insulto è possibile che si sviluppino una serie di alterazioni neuroplastiche a livello del sistema nervoso centrale (SNC). Scoprire e comprendere queste modifiche potrebbe essere essenziale per ottenere dei bersagli specifici nella riabilitazione al fine di ridurre l'incidenza e il rischio di ri-infortunio.

Obiettivo

L'obiettivo di questa *Scoping Review* è quello di ricercare le ultime evidenze riguardo le modifiche neuroplastiche osservate mediante risonanza magnetica funzionale (*fMRI*) a seguito della lesione del LCA e fornire nuovi spunti per una riabilitazione più completa ed efficace che comprenda anche il modello neurocognitivo.

Metodi

Nel periodo aprile-luglio 2020 sono state indagate le seguenti banche dati: *PubMed*, *CENTRAL (Cochrane Library)* e *PEDro*. Dalla ricerca iniziale sono stati ottenuti 26 articoli. Dopo aver escluso gli articoli che non rispettavano i criteri di eleggibilità, sono stati selezionati 6 studi. Sono stati inclusi tutti gli articoli che, utilizzando *fMRI*, rilevavano alterazioni cerebrali in soggetti con lesione del LCA.

Risultati

I risultati degli studi considerati mostrano che in seguito alla rottura del LCA è presente una maggiore attivazione della circonvoluzione linguale, dell'area somato-sensoriale secondaria posteriore, di aree motorie (primaria, supplementare, pre-motoria) e del cervelletto. Inoltre ulteriori dati suggeriscono che potrebbero essere presenti *marker* bioeurali capaci di identificare soggetti a rischio di lesione.

Conclusioni

In base ai risultati ottenuti, si può concludere che, in seguito ad una lesione del LCA, si instaurano fenomeni di neuroplasticità. Ulteriori studi dovranno chiarire in che modo zone target specifiche vengono colpite a livello del SNC e quali strategie di recupero risulteranno più appropriate per il percorso riabilitativo.

ABSTRACT

Background

Anterior cruciate ligament (ACL) tear is one of the most common and debilitating knee injuries found in athletes and non-athletes. As a result of this damage it is possible that a series of neuroplastic changes in the central nervous system (CNS) develop. Discovering and understanding these changes could be essential to have specific rehabilitation targets in order to reduce the incidence and risk of re-injury.

Objective

The aim of this Scoping Review is to research the latest evidence regarding the neuroplastic changes observed by functional magnetic resonance imaging (fMRI) following ACL injury and provide new insights for a more complete and effective rehabilitation that also includes the neurocognitive model.

Methods

From April to July 2020, the following databases were investigated: PubMed, CENTRAL (Cochrane Library) and PEDro. From the initial research, 26 articles were collected. After excluding the articles that did not meet the eligibility criteria, 6 studies were selected. All the articles which, using fMRI, detected brain changes in subjects with ACL injury, have been included.

Results

The results of the considered studies show that following an ACL tear there is a greater activation of the lingual gyrus, the posterior secondary somatosensory area, motor areas (primary, supplementary, premotor) and cerebellum. Moreover, further data suggest that there may be bioneural markers capable of identifying individuals at risk of injury.

Conclusions

On the basis of the results obtained, it can be concluded that, following an ACL tear, neuroplasticity phenomena develop. Further studies will have to clarify how specific target areas are affected at CNS level and which recovery strategies will be most appropriate for the rehabilitation process.

INDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUZIONE | 5 |
| 1. NEUROPLASTICITA' E ADATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE | 7 |
| 2. STRATEGIE NEUROCOGNITIVE E NEUROMOTORIE | 10 |
| 2.1 Focus attentivo esterno | 10 |
| 2.2 <i>Visual-Motor-Training</i> | 11 |
| 2.3 <i>Motor Learning</i> | 12 |
| 3. MATERIALI E METODI | 15 |
| 3.1 Obiettivo | 15 |
| 3.2 Strategie di ricerca | 15 |
| 3.3 Criteri di inclusione e esclusione | 17 |
| 3.4 Strumenti per la valutazione della qualità metodologica degli studi | 17 |
| 4. RISULTATI | 18 |
| 4.1 Sintesi dei risultati | 18 |
| 4.2 Descrizione degli studi | 20 |
| 4.3 Sinossi degli studi | 31 |
| 4.4 Valutazione della qualità metodologica degli studi | 34 |
| 5. DISCUSSIONE | 35 |
| 6. CONCLUSIONI | 38 |
| BIBLIOGRAFIA | 39 |
| SITOGRAFIA | 42 |
| RINGRAZIAMENTI | 43 |

INTRODUZIONE

La rottura del legamento crociato anteriore (LCA) è una delle lesioni al ginocchio più comuni e debilitanti che si verificano negli atleti. Ogni anno, negli Stati Uniti, il 50% delle lesioni totali a carico del legamento crociato anteriore, stimate tra le 80mila e le 250mila, si verificano nei giovani sportivi tra i 15 e i 25 anni.¹

Una lesione completa del LCA comporta importanti limitazioni nella vita quotidiana e una riduzione della partecipazione sportiva. A questo si associano anche sequele cliniche a lungo termine come rotture meniscali, lesioni (osteo-)condrali e un aumento del rischio di insorgenza precoce di osteoartrite.²

Le opzioni di trattamento variano dalla scelta chirurgica a quella conservativa. Nel primo caso abbiamo tre modalità principali di ricostruzione del legamento: ricostruzione con tendini del semitendinoso e gracile autologo, ricostruzione con tendine rotuleo autologo e ricostruzione con allograft.³ Qualunque sia la tecnica chirurgica utilizzata, il percorso riabilitativo conseguente è molto lungo: un percorso adeguato e soddisfacente in termini di *outcome* funzionali dovrebbe sempre attestarsi sui 9 mesi, come affermato dalla *Melbourne ACL Rehabilitation Guide 2.0* del 2019.⁴

Il desiderio di ritornare al livello pre-infortunio di partecipazione sportiva, in particolare negli sport che coinvolgono manovre di *cutting* (taglio), *pivoting* (perno), *jumping* (salto) sono una delle principali ragioni per ricorrere alla ricostruzione del LCA (ACLR).² Sebbene però l'81% degli atleti torni a praticare sport, soltanto il 65% di essi ritorna ai livelli pre-infortunio e solo il 55% ritorna a quello agonistico.² Un altro dato significativo, suggerito dalle recenti evidenze, mette in luce che circa il 23% degli atleti sotto i 25 anni, ritornando agli sport agonistici che comportano manovre dinamiche ad alta intensità, subiscono una seconda lesione del LCA, ipsilaterale o nell'arto controlaterale.⁵

È evidente quindi che, oltre al ripristino biomeccanico e biologico dell'articolazione, sia presente un terzo fattore che incide sulla lesione e sul *return-to-sport* (RTS) che, se individuato, potrebbe essere considerato la chiave di successo e di riduzione della percentuale di re-infortunio nel ritorno all'attività agonistica.

A seguito di questo pensiero è supportata anche l'idea che gli errori di coordinazione motoria possano essere causati in parte da modelli neurologici aberranti presenti già prima della lesione

che rendono il sistema nervoso incapace di mantenere e assicurare stabilità al ginocchio in situazione di alto stress.⁶

Per questo motivo, negli ultimi anni, sta prendendo piede l'ipotesi che questo fattore possa essere la neuroplasticità, visto il suo impatto sul controllo neuromuscolare nel ginocchio post-ACLR.

Infatti, sebbene ripristinare il profilo biomeccanico e la forza muscolare siano componenti vitali, così come il recupero della simmetria del ROM e del *balance*, è necessario iniziare a considerare in modo molto più ampio componenti cognitive e neurologiche nel processo riabilitativo.⁴

Considerando le alterazioni neurologiche che si verificano a seguito di una rottura del LCA che verranno riportate in questa revisione e integrandole con nuovi metodi di riabilitazione e neurocognizione, può essere possibile migliorare il trasferimento degli adattamenti sensoriali dalla clinica all'attività pratica sport-specifica sul campo, migliorando i risultati della persona e riducendo i rischi di un secondo infortunio.⁴ Infatti, la capacità neuroplastica a seguito di una lesione, durante il percorso riabilitativo, può rappresentare un'opportunità per colmare il divario tra riabilitazione e *RTS*. Inoltre, approcci alternativi e terapie aggiuntive possono aiutare ad affrontare le funzioni del sistema nervoso associate ai pattern di movimento errati alla base del rischio di re-infortunio del LCA.⁴

Negli sport di squadra, durante il *RTS*, il possesso palla, la posizione dei compagni e le azioni degli avversari impongono caos, sfide e problemi diversi da risolvere per gli atleti ACLR. Così, le capacità percettive giocano un ruolo importante in questi sport, favorendo la percezione in ambienti in rapida evoluzione. L'interpretazione corretta ed efficiente delle informazioni situazionali permette di scegliere la risposta motoria più appropriata.

L'impatto di questi ambienti caotici non dovrebbe essere ignorato quando l'obiettivo è la prevenzione di una seconda lesione LCA.

Tuttavia, le componenti neurocognitive dell'allenamento spesso non sono affrontate negli attuali programmi di riabilitazione per il ripristino del LCA.⁷

L'obiettivo e lo scopo quindi di questa *Scoping Review* è quella di riportare le ultime novità circa la neuroplasticità e gli adattamenti funzionali che si verificano a livello del sistema nervoso centrale (SNC) a seguito della rottura del LCA scoperti grazie alla risonanza magnetica funzionale (*fMRI*) e fornire nuovi spunti di riabilitazione neurocognitiva e di allenamento visuo-motorio secondo le ultime evidenze. La scelta di effettuare una *Scoping Review* è stata effettuata sulla base della recente pubblicazione degli articoli e l'assenza in letteratura di studi primari.

1. NEUROPLASTICITA' E ADATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La neuroplasticità (o plasticità neurale) si riferisce alla capacità del sistema nervoso centrale di adattarsi in risposta a fattori estrinseci (ambientali) o intrinseci (ad es. una lesione anatomicamente definita). Tali adattamenti possono comportare alterazioni di strategie cognitive generali, reclutamento di diversi circuiti neurali, amplificazione o riduzione del coinvolgimento di determinate connessioni o aree cerebrali.⁸

L'iniziale neuroplasticità senso-motoria dopo la lesione del LCA è probabilmente causata dalla perdita improvvisa delle connessioni con il ginocchio infortunato, che una volta forniva al sistema nervoso *feedback* continui.⁹ Le alterate informazioni afferenti propriocettive e cinestetiche in entrata sono legate alla distruzione dei meccanorecettori presenti all'interno del legamento.¹⁰

L'afferenza interrotta di questi input sensoriali combinata con un segnale nocicettivo aumentato comporta cinque disadattamenti principali:

1° Disadattamento: Gonfiore, infiammazione, versamento e dolore articolare derivati dalla lesione, combinati con la scarica afferente anomala dei recettori sensoriali del ginocchio danneggiato, creano un potente effetto sul SNC, influenzando l'eccitabilità di più vie spinali e sovraspinali (come il circuito alfa-gamma), che si combinano per limitare l'attivazione dei muscoli quadricipiti: questo processo è noto come Inibizione Muscolare Artrogenica (AMI)¹¹. È importante sottolineare che l'AMI si verifica spesso bilateralmente con deficit fino al 16-24% nell'arto illeso fino a 4 anni dopo il danno articolare.¹⁰

2° Disadattamento: Aumento dell'eccitabilità di membrana dei neuroni della corteccia motoria responsabile della contrazione muscolare volontaria dei quadricipiti. Ne segue una modifica bilaterale del sistema corticospinale che rende più difficile per l'individuo con lesione del LCA attivare quei neuroni per controllare completamente il muscolo.

Questo adattamento negativo a livello corticospinale è in risposta ai deficit afferenti ed è di natura protettiva, avendo la funzione di limitare il movimento inutile di un'articolazione ferita o dolorosa.¹²

3° Disadattamento: A livello centrale il SN deve riprogrammare l'utilizzo delle informazioni sensoriali per controllare il ginocchio infortunato e de-afferentato. Ne segue una riponderazione delle informazioni in entrata (teoria della riluttanza sensoriale¹³), con un utilizzo maggiore delle

risorse nelle aree di elaborazione visiva e di pianificazione motoria per eseguire il movimento, vista la depressione della funzione somatosensoriale.⁹

4° Disadattamento: In presenza di *feedback* afferente alterato, il piano motorio del SNC sovraregola informazioni neurosensoriali da articolazioni adiacenti integre come l'anca e il complesso articolare della caviglia. Queste modifiche consentono di continuare ad avere e preservare funzione, ma contribuiscono allo sviluppo di schemi di movimento compensativi derivanti errati.¹⁴

5° Disadattamento: La ridotta afferenza del ginocchio produce una riduzione dell'attivazione neuromuscolare, del volume delle fibre muscolari e della contrazione rapida dei muscoli quadricipite e gastrocnemio, oltre che ridurre la reattività del gruppo muscolare degli *hamstrings*. Ciò comporta un'attivazione riflessa delle fibre a contrazione lenta posturali dei muscoli postero-laterali dell'anca, aumentando il controllo indiretto sull'articolazione lesionata.⁹

Tali disadattamenti portano quindi a un pacchetto informativo errato e possono comportare alterazioni di strategie cognitive generali, reclutamento di diversi circuiti neurali o amplificazione o riduzione del coinvolgimento di determinate connessioni o aree cerebrali.¹³

Ne segue che un soggetto ACLR, se non riabilitato in modo corretto da un punto di vista neurocognitivo e neuromotorio, a livello corticale presenta un maggiore utilizzo dell'*arousal*, di risorse attentive e di *feedback* visivi, influenzando la complessa integrazione di informazioni vestibolari, visive e somatosensoriali necessarie per il controllo neuromuscolare.⁸

Questo processo porta di fatto a un sovraccarico cognitivo o "*overthinking*" nel SNC del soggetto, soprattutto nel momento del *RTS*. Infatti, le attività sportive richiedono ampia consapevolezza situazionale e attenta per monitorare continuamente l'ambiente circostante, filtrare informazioni irrilevanti ed eseguire contemporaneamente programmi motori complessi. L'aumento dell'*arousal* o dell'ansia cambia la concentrazione degli atleti, restringe il loro campo di attenzione e altera l'attività muscolare, con conseguente scarsa coordinazione e prestazioni inferiori e maggiore possibilità di infortunio.¹³

Per questo motivo è necessario costruire, soprattutto nelle ultime fasi della riabilitazione, un programma riabilitativo che stimoli il soggetto ACLR a riprogrammare il proprio SNC con meccanismi subcorticali.

Infatti, in un soggetto che a riposo o per compiti semplici ha un'elaborazione corticale maggiore, nel momento in cui torna in una situazione caotica come quella sportiva, il rischio di sovraccarico cerebrale a livello corticale è evidente, con la conseguenza diretta che si possa verificare un secondo infortunio nel ginocchio ipsi o controlaterale nel momento in cui il soggetto non riesca a gestire tutte le informazioni sensoriali in entrata.

I calcoli neurali che generano la forza visualizzata o il profilo di rischio di lesioni sono in genere esclusi dalla riabilitazione e nei criteri per stabilire il *Return-To-Play (RTP)*, limitando la nostra capacità di riabilitatori di migliorare la possibilità del paziente di superare con successo i criteri *RTS*, diminuendo l'incidenza del rischio di un secondo infortunio.¹³

2. STRATEGIE NEUROCOGNITIVE E NEUROMOTORIE

In genere, gli interventi neuromuscolari (es: pliometria, *balance*, propriocettiva e esercizi di rinforzo) nell'ambiente protetto permettono di focalizzare l'attenzione sul movimento, mentre in situazioni sportive è raro che questo accada.

Le lesioni del LCA tendono a verificarsi durante situazioni di gioco complesse, quando il giocatore deve gestire più variabili (es; palla, avversari, posizione sul campo e strategia di gioco) che richiedono piena attenzione visiva per l'ambiente, lasciando in teoria meno risorse di elaborazione cognitiva per il controllo neuromuscolare del corpo. Come detto precedentemente, queste esigenze ambientali, unite al sovraccarico cognitivo cerebrale per il controllo del ginocchio negli individui dopo lesioni del LCA, si combinano per creare uno stato di rischio più elevato per l'atleta di secondo infortunio.⁹

Il nostro obiettivo come fisioterapisti, quindi, durante tutto il percorso riabilitativo post ACLR, è quello di riprodurre caos nella sessione per cercare di riprogrammare l'elaborazione cognitiva da corticale a sub-corticale e per abituare il soggetto alle situazioni sportive dinamiche.

A seguito di questa premessa, sono elencati tre nuove modalità e strategie riabilitative neuromotorie.

2.1 Focus attentivo esterno

Il focus attentivo esterno (FE) è quella modalità riabilitativa in cui, attraverso istruzioni verbali, si concentra l'attenzione del soggetto su obiettivi esterni finali di movimento. Viceversa, nel focus attentivo interno (FI) l'istruzione verbale pone l'attenzione sui distretti corporei.¹⁵

Sebbene il FI risulti importante nelle prime fasi riabilitative o per insegnare un gesto tecnico preciso, è importante utilizzare il FE molto precocemente poiché focalizza l'attenzione sull'ambiente esterno e riduce quella sulle articolazioni e muscoli, addestrandolo il corpo a fare affidamento sul controllo motorio automatico per mantenere l'integrità articolare, riducendo quindi l'elaborazione corticale.¹⁴

Come spiegato da Gokeler A. et Al. circa il 95% dei fisioterapisti utilizza istruzioni verbali focus interno che portano a un controllo più consapevole, ma interrompe i processi di controllo automatico.

Utilizzando e indirizzando l'attenzione sull'effetto del movimento con il FE si favorisce l'utilizzo di processi inconsci o automatici.⁷

Un esempio di FI durante uno *squat* può essere: "Abbassa le anche più che puoi mantenendo i muscoli dell'anca contratti e non permettere alle ginocchia di collassare verso l'interno".

Al contrario, dal punto di vista di un FE l'istruzione verbale sarebbe "Abbassati e raggiungi le kettleball".

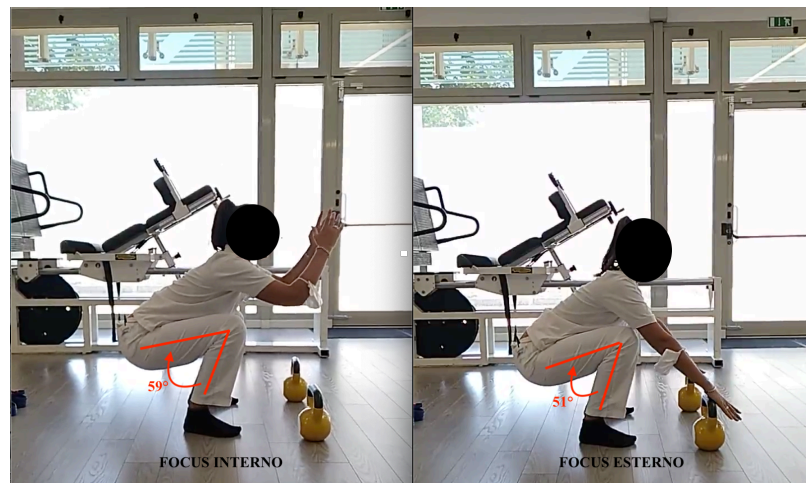


Fig. 1 - Focus Interno VS Focus Esterno

Sempre Gokeler A. et Al. hanno studiato l'efficacia dell'utilizzo di strategie FE e FI nei soggetti ACLR e il gruppo FE ha mostrato angoli e tempi di picco di flessione di ginocchio maggiori rispetto al gruppo FI.¹⁴

Ne possiamo concludere che il FE rispetto al FI riduce il sovraccarico cognitivo, migliora l'automatismo a livello motorio, oltre che aumentare la performance.

2.2 Visual-Motor-Training

Il *Visual-Motor-Training* è un metodo di riabilitazione e di allenamento con contesto variabile *multi-tasking* e stimolazioni visive multiple progressive.

Esso infatti si basa sulla teoria che aumentando progressivamente la difficoltà della sfida sensorimotoria, non solo si può facilitare la neuroplasticità per il controllo motorio, ma si migliora anche l'integrazione sensoriale e affronta l'errore di elaborazione visiva.⁹

Le variabili terapeutiche all'interno dell'esercizio possono variare dall'incorporazione di componenti di *reaction-time*, *ball-tracking*, *dual-task*, coinvolgimenti di altri giocatori, aggiunta di aspetti decisionali o anticipatori, impegnare gli arti superiori durante esercizi con arti inferiori (e viceversa) o occupare la mente con la memoria. Tutto questo per aumentare la domanda neurale e diminuire il sovraccarico cognitivo abituando il nostro cervello alle situazioni confusionarie e caotiche che si verificano in campo nel *RTS*.⁹

Queste strategie quindi possono stimolare il SNC a ri-calibrare le informazioni sensoriali e vestibolari per ridurre l'eccessiva dipendenza dal *feedback* visivo.

Altri strumenti utili nel *Visual-Motor-Training* sono l'occhiale stroboscopico, come il *Nike PARQ Sensory Training Station*, i *flashlight* ad intermittenza e il puntatore laser.

Nello specifico, l'occhiale stroboscopico ha la capacità di ostruire parzialmente la vista passando in modo intermittente dal chiaro all'opaco, consentendo manovre atletiche altamente complesse e dinamiche da eseguire in condizioni di ingresso visivo ridotto, come ad esempio durante un esercizio di *ball-tracking*, permettendo di aumentare i meccanismi *feed-forward*, aumentando l'anticipazione e riducendo la dipendenza da *feedback* visivo.⁹

Allo stesso modo funzionano i *flashlight*, o intermittenze luminose, le quali permettono al soggetto di aumentare sempre la componente anticipatoria, creando caos nell'ambiente riabilitativo dando obiettivi inaspettati.

In ultimo, il puntatore laser, comandato dal fisioterapista, permette di focalizzare l'attenzione sulla componente luminosa, mentre si eseguono altri esercizi, sviluppando allo stesso modo i miglioramenti precedentemente detti.

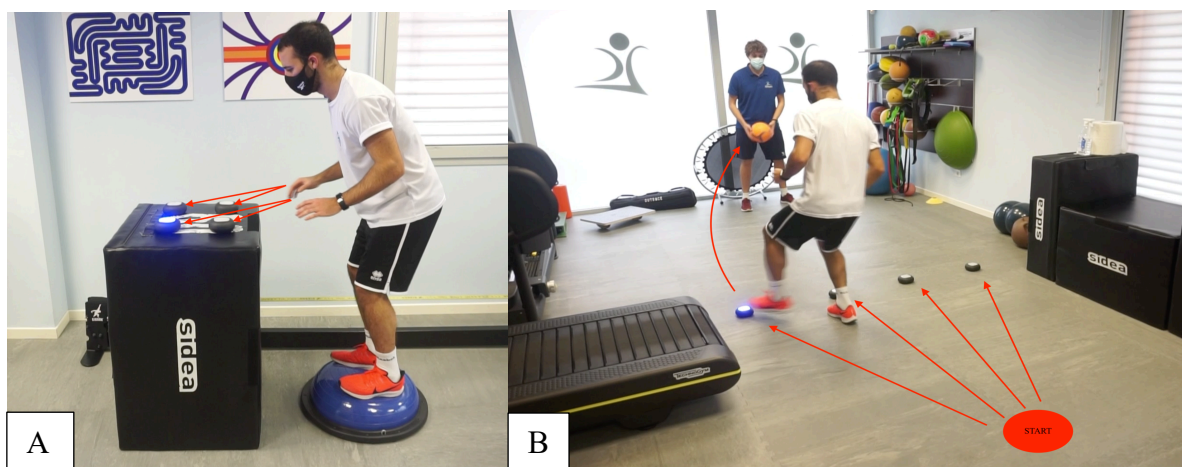


Fig. 2 – Esempi di *Visual-Motor-Training* con *flashlight* per una fase iniziale (A) e per una fase di *RTS* (B)

2.3 Motor Learning

Il *Motor Learning* è definito come il processo di capacità di un individuo di acquisire capacità motorie con un cambiamento relativamente permanente delle prestazioni in funzione della pratica o dell'esperienza.² La lingua d'istruzione ha ruolo fondamentale sulle prestazioni di movimento, così come sui risultati di apprendimento motorio.

Per acquisire esperienza e indurre un adattamento sul SNC, un'abilità deve essere ripetuta più volte, tuttavia ci sono molte variabili da considerare nella strutturazione del modo in cui dovrebbe procedere la pratica incluso come viene fornita, in che modo e il programma da seguire.¹⁵

La progettazione delle migliori pratiche non dovrebbe limitarsi a promuovere gli effetti immediati delle prestazioni, ma dovrebbe garantire l'apprendimento a lungo termine promuovendo il mantenimento e trasferimento di competenze.

I concetti chiave che possono migliorare la riabilitazione e preparare il paziente alla reintegrazione nello sport post ACLR nel modo più sicuro possibile sono: il Focus Esterno (Vedi Par. 2.1), l'apprendimento implicito, l'apprendimento differenziale e l'apprendimento *self-controlled* e l'interferenza casuale.

L'*implicit learning* (o apprendimento implicito, IL) ha lo scopo di minimizzare la quantità di conoscenze dichiarative (esplicite) sull'esecuzione del movimento durante l'apprendimento. A tal fine esso si basa sul fornire analogie piuttosto che istruzioni esplicite durante l'acquisizione di abilità motorie. L'analogia, o descrizione metaforica dell'azione, si connette con un'immagine visiva per aiutare la persona a sentire il movimento.

L'IL ha l'obiettivo di ridurre la dipendenza dalla memoria di lavoro e promuove maggiormente il processo automatico, rendendosi più efficace nei compiti e in ambiti più complessi. Uno degli aspetti principali dell'IL è la sua connessione con l'anticipazione e il processo decisionale, fondamentale per un'atleta che dovrebbe essere progressivamente esposto a stress fisici ambientali e psicologici paragonabili alla gara durante la riabilitazione, così da riportarlo gradualmente alla fase di *RTS* senza conseguenze negative.¹⁵

Un esempio di come l'apprendimento implicito può essere indotto fornendo analogie può essere: "immagina di dover atterrare sulle uova e non doverle rompere" durante l'esecuzione di un *vertical squat jump*.⁷ Questo ha l'obiettivo di ridurre la *ground reaction force* nell'atterraggio e promuovere un atterraggio più morbido. Inoltre, l'acquisizione di conoscenze implicite comporta la riorganizzazione delle vie corticomotorie e l'automaticità dell'azione ha come vantaggio principale quello di permettere di utilizzare risorse cognitive per altri aspetti della prestazione per mantenere il controllo motorio dell'articolazione lesionata.¹⁵

Per quanto riguarda il *differential learning* (apprendimento differenziale, DL), esso suggerisce che facendo eseguire agli atleti una varietà di pattern di movimento, viene avviato un processo di apprendimento auto-organizzato.

Attraverso queste sperimentazioni multiple i soggetti imparano una soluzione motoria individualizzata che funziona meglio per sé stessi dato il contesto ambientale e i vincoli del proprio corpo. Il concetto è che la pratica dovrebbe comportare l'esposizione a più combinazioni diverse all'interno di una classe di competenze possibili. In questo modo l'atleta

impara a modificare una strategia di movimento per ottenere un particolare risultato in condizioni diverse. I modelli di attivazione del cervello hanno indicato processi somatosensoriali di memoria di lavoro più rapidi, poiché rinforzando questa traccia nella memoria in diversi modi, essa rimane più stabile e meno influenzabile da disturbi interni ed esterni.

La traduzione nella clinica è che i soggetti post-ACLR avrebbero a disposizione risorse attentive maggiori, anticipando situazioni ad alto rischio, utilizzando meccanismi *feed-forward* e pre-attivando il sistema neuromuscolare.¹⁵

Infine, il *self-controlled learning* (apprendimento auto-controllato) è un metodo attraverso il quale si fornisce alle persone una possibilità di scelta di un esercizio per ogni sessione di riabilitazione.

In questo modo la persona non sarebbe più un soggetto passivo della seduta terapeutica, ma diventerebbe un partecipante molto più attivo con migliori influenze comportamentali come la motivazione intrinseca, l'interesse e il divertimento.¹⁵

In ultima analisi osserviamo l'interferenza contestuale, la quale utilizza tre modalità di somministrazione dell'esercizio:

- Costante: ripetizione dello stesso esercizio più volte, nessun tipo di variabilità;
- In serie: certa serie di compiti ripetuti e praticati;
- Causale: pratica di più abilità in ordine causale.

Senza dubbio la pratica in condizioni di elevata interferenza contestuale (causale) degrada le prestazioni, ma porta a un maggior apprendimento motorio rispetto alle prime due. Questo sarebbe spiegato dal potenziamento di aree cerebrali legate alla preparazione motoria del movimento, al sequenziamento e alla selezione più rapida della risposta più efficiente.¹⁵

3. MATERIALI E METODI

3.1 Obiettivo

L'obiettivo di questa *Scoping Review* è stato quello di ricercare le ultime evidenze riguardo le modifiche neuroplastiche osservate mediante risonanza magnetica funzionale a seguito della lesione del LCA.

3.2 Strategie di ricerca

Nel periodo aprile-luglio 2020 sono state indagate per la ricerca degli articoli le seguenti banche dati: *PubMed*, *CENTRAL (Cochrane Library)* e *PEDro*. Attraverso il sistema *proxy home based* dell'Università di Bologna sono stati ottenuti gli articoli in formato *full-text*.

La ricerca più recente è stata effettuata a luglio 2020.

L'obiettivo prefissato era di individuare studi che rilevassero o meno alterazioni cerebrali in soggetti con lesione del legamento crociato anteriore attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale.

La ricerca su *PUBmed* è stata effettuata utilizzando gli operatori booleani AND e OR con le seguenti parole chiave:

“fMRI” ; “Neuroimaging” ; “Anterior Cruciate Ligament” ; “Neuroplasticity” ; “Neural Activity” ; “Central Nervous System”

Queste parole sono state poi combinate in una stringa di ricerca:

“(fMRI OR Neuroimaging) AND Anterior Cruciate Ligament AND (Neuroplasticity OR Neural Activity OR Central Nervous System)”

I risultati ottenuti sono stati 18 articoli. Non sono stati aggiunti filtri alla stringa di ricerca. Attraverso il titolo e l'abstract sono stati esaminati gli articoli attraverso cui è stata effettuata una prima selezione. Sono stati scartati 12 articoli per la non pertinenza con l'argomento, la lingua dell'articolo (tedesco e cinese) e i duplicati.

In seguito a un'attenta lettura, sono stati selezionati 6 articoli considerati pertinenti con l'argomento considerato.



Fig. 3 - Ricerca su *Pubmed* con la stringa “(fMRI OR Neuroimaging) AND Anterior Cruciate Ligament AND (Neuroplasticity OR Neural Activity OR Central Nervous System)”

Su *CENTRAL*, il database di *Cochrane Library*, è stata utilizzata la seguente stringa di ricerca attraverso l’utilizzo della modalità “*Search Manager*”:

“(fMRI OR Neuroimaging) AND Anterior Cruciate Ligament AND (Neuroplasticity OR Neural Activity OR Central Nervous System)”

La ricerca, senza aggiunta di ulteriori filtri, ha prodotto 0 risultati.

Su *PEDro* invece è stata utilizzata la “*advanced search*”: nel box “*Abstract And Title*” è stato inserito il termine “*fMRI*”, in seguito è stato selezionato nel box “*Body Part*” il termine “*Lower leg or Knee*”.

La ricerca ha evidenziato 5 risultati, nessuno dei quali si dimostrava pertinente con l’obiettivo di ricerca.

La ricerca è stata effettuata anche cambiando nel box “*Abstract And Title*” il termine “*fMRI*” con “*Neuroimaging*” o “*Neuroplasticity*”, ma i risultati prodotti sono stati insufficienti. Nel primo caso si sono evidenziati 2 risultati, entrambi non pertinenti, nel secondo caso 1 solo risultato, anche in questo caso non pertinente.



Fig. 4 - Ricerca avanzata con *PEDro* con il termine “fMRI”



Fig. 5 - Ricerca avanzata con *PEDro* con il termine “Neuroimaging”



Fig. 6 - Ricerca avanzata con PEDro con il termine “Neuroplasticity”

3.3 Criteri di inclusione e esclusione

Per lo sviluppo di questa *Scoping Review* sono stati considerati tutti gli articoli di studi primari e secondari pubblicati entro luglio 2020.

Si è scelto di utilizzare una *Scoping Review* per poter utilizzare tutti i tipi di studi presenti in letteratura visto che l’argomento è molto recente.

Gli articoli prevedevano alcuni criteri di inclusione tra cui:

- ◇ Tutti i disegni di studio
- ◇ Lingua inglese
- ◇ I soggetti dello studio dovevano aver subito una lesione del LCA
- ◇ Utilizzo della *fMRI*

Sono stati esclusi articoli per i seguenti criteri:

- ◇ I soggetti dello studio non avevano subito lesioni del LCA
- ◇ Non era stata utilizzata la *fMRI*
- ◇ Lingua diversa dall’inglese

3.4 Strumenti per la valutazione della qualità metodologica degli studi

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi è stata utilizzata la scala *STROBE Statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, Allegato I)*, visto che tutti gli articoli selezionati ricadevano nell’ambito degli articoli osservazionali.

La scala si compone di 22 *items* riguardanti il titolo, il sommario, l’introduzione, la selezione dei metodi, i risultati e la discussione dell’articolo. 18 *items* si applicano a tutti gli articoli osservazionali, mentre 4 sono specifici per gli studi di coorte, caso-controllo e trasversali.

4. RISULTATI

4.1 Sintesi dei risultati

La selezione degli studi pertinenti per la redazione di questa *Scoping Review* è stata effettuata attraverso una prima selezione leggendo titolo e abstract. Una volta che titolo e abstract potevano essere pertinenti con l'argomento selezionato è stato letto dettagliatamente il *full-text* dell'articolo selezionato. Se il *full-text* non era disponibile, è stato contattato direttamente l'autore dello studio.

La ricerca condotta sulle tre banche dati ha quindi portato a 26 risultati, dei quali sono stati selezionati 6 articoli totali.

I 6 articoli considerati per questa *review*, rispettivamente in ordine cronologico, sono:

- **Studio 1:** Kapreli E., Athanasopoulos S., Gliatis J., Papathanasiou M., Peeters R., Strimpakos N., Van Hecke P., Gouliamos A., Sunaert S. “*Anterior cruciate ligament deficiency causes brain plasticity: A functional MRI study*”. Am J Sports Med. 2009 Dec.¹⁶
- **Studio 2:** Grooms D.R., Page S.J., Onate J.A. “*Brain Activation for knee movement measured days before second anterior cruciate ligament injury: Neuroimaging in musculoskeletal medicine*”. J Athl Train. 2015 Oct.¹⁷
- **Studio 3:** Grooms D.R., Page S.J., Nichols-Larsen D.S., Chaudhari A.M., White S.E., Onate J.A. “*Neuroplasticity associated with anterior cruciate ligament reconstruction*”. J Orthop Sports Phys Ther. 2017 Mar.¹⁸
- **Studio 4:** Diekfuss J.A., Grooms D.R., Yuan W., Dudley J., Barber Foss K.D., et al. “*Does brain connectivity contribute to musculoskeletal injury? A preliminary prospective analysis of a neural biomarker of ACL injury risk*”. J Sci Med Sport. 2019 Feb.⁶
- **Studio 5:** Diekfuss J.A., Grooms D.R., Nissen K.S., Schneider D.K., Barber Foss K.D., et al. “*Alterations in knee sensorimotor brain functional connectivity contributes to ACL injury in male high-school football players: A prospective neuroimaging analysis*” Braz J Phys Ther. 2019 Jul.¹⁹
- **Studio 6:** Criss C.R., Onate J.A., Grooms D.R. “*Neural activity for hip-knee control in those with anterior cruciate ligament reconstruction: a task-based functional connectivity analysis*”. Neurosci Lett. 2020 Jun.¹³

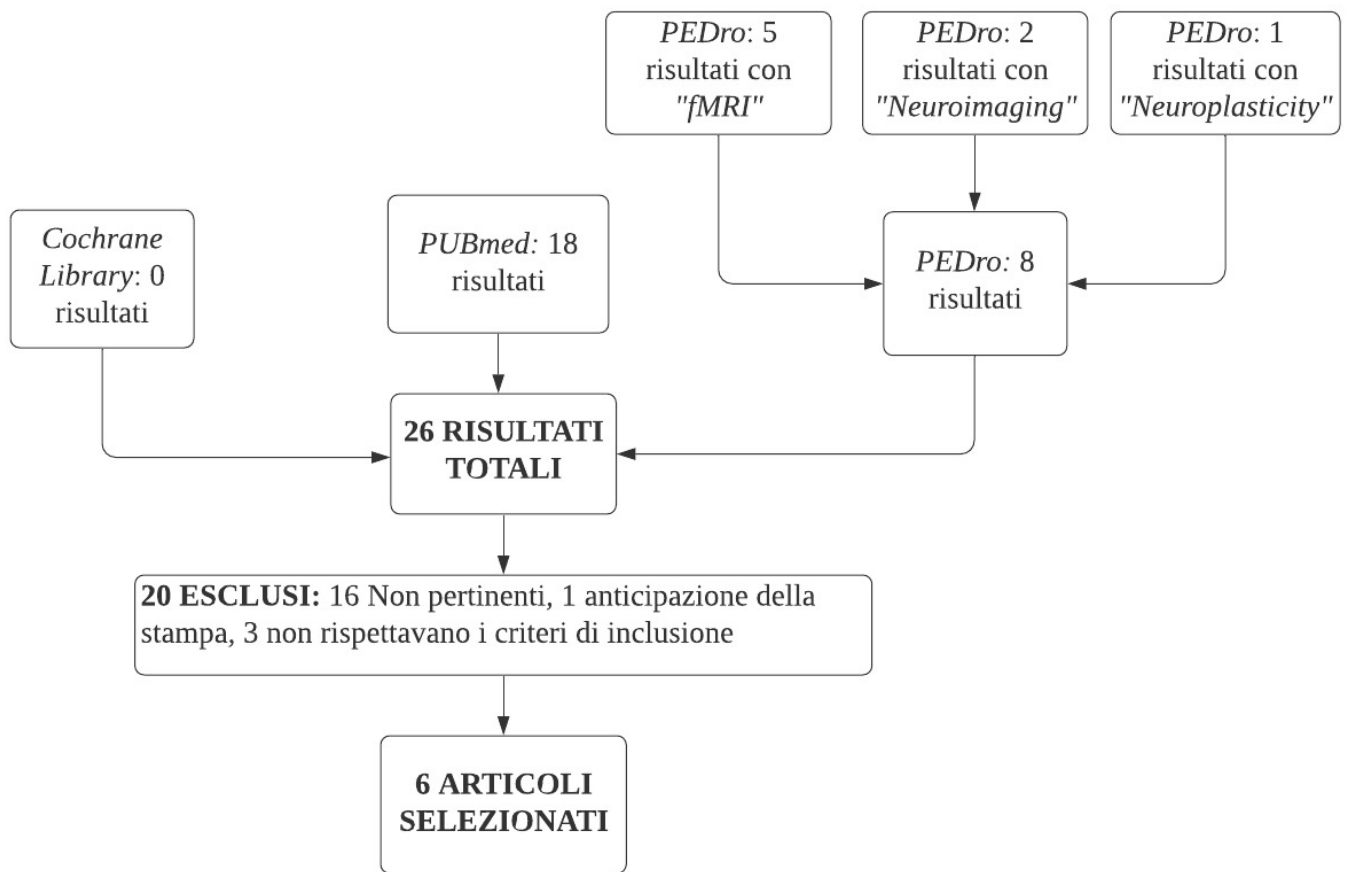


Fig. 7 - Diagramma di flusso per la ricerca degli articoli

4.2 Descrizione degli studi

Studio 1

Obiettivo e disegno dello studio

L'obiettivo dello studio è indagare l'attività cerebrale in pazienti con rottura completa del LCA rispetto a un gruppo di controllo abbinato per mostrare una possibile riorganizzazione cerebrale a seguito della lesione. Caso-Controllo.

Partecipanti

Sono stati arruolati 18 partecipanti volontari sani (uomini, età 27 ± 5 anni, *range* 22-35) e 17 partecipanti con lesione unilaterale destra del LCA (uomini, età 25.5 ± 5 anni, *range* 19-35 anni) selezionati dal *database* del Dipartimento di Ortopedia dell'Ospedale Universitario di Rio (Patrasso, Grecia). Tutte le lesioni LCA sono state confermate dalla *MRI* e dall'esame di un chirurgo ortopedico. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a uno *screening* verbale per garantire i criteri di ammissione per la *fMRI*.

I partecipanti sono stati abbinati ai controlli per caratteristiche somatometriche, livello di attività fisica e piede dominante (*footedness*).

Criteri di inclusione:

- ◇ Rottura completa LCA destro cronica (>6 mesi)
- ◇ Classificazione *non-copers* (confermato dall'esame di *screening* descritto da Fitzgerald et Al.)
- ◇ Soddisfazione di almeno 1 dei seguenti criteri: (1) *Global Rating Question Score* <60%, (2) 1 episodio di cedimento del ginocchio dopo l'infortunio (escluso il cedimento al momento della lesione) fino al momento della visita di *screening*, (3) Scala ADL con punteggio <80%
- ◇ No sport o attività fisica abituale (Questionario di *Baecke*)
- ◇ Dominanza arto inferiore destro (*Waterloo Footedness Questionnaire-Revised WFQ-R*)
- ◇ No dolore o ROM limitato

Criteri di esclusione:

- ◇ Precedente lesione in entrambi gli arti inferiori
- ◇ Lesioni concomitanti con la lesione LCA (lesione meniscale no criterio di esclusione a meno che non portasse a dolore o riduzione del ROM)

Criteri di esclusione *fMRI*:

- ◇ Storia di malattie neurologiche o cardiovascolari
- ◇ Medicazioni
- ◇ Impianti cocleari, *pacemaker* cardiaci o neurali o altri oggetti metallici nel corpo

Intervento

I partecipanti hanno eseguito un movimento unilaterale di flesso-estensione del ginocchio destro. Erano posti supini all'interno dello scanner della RM con le gambe posizionate su un cuscino personalizzato che limitava il *range* in flessione del ginocchio a 45°.

I movimenti del corpo erano limitati da cinghie, mentre uno *splint* immobilizzava il complesso caviglia-piede, così da isolare ulteriormente l'articolazione del ginocchio durante le sessioni.

Ogni movimento unilaterale è durato 25'' (che corrispondevano a 10 immagini dell'intero cervello) ed era attivato da un metronomo che consentiva un numero uguale di cicli in tutte le condizioni. (72 battiti/min = 1.2Hz).

Prima della scansione, ogni partecipante ha fatto una prova del movimento, così da garantire livelli di prestazioni stabili e precisi in tutte le condizioni.

Misure di Outcome

Tutti i partecipanti hanno eseguito 4 test funzionali: *single-leg hop test for distance (SHD)*, *triple hop test for distance (THD)*, *cross-over hop test for distance (CHD)* e il *6M hop test for time (SMHT)*. È stato valutato anche l'indice in percentuale di simmetria dell'arto (LSI)

Risultati

Il livello di significatività è stato impostato a $P < 0.05$ in tutte le analisi.

Tra i due gruppi è stata riscontrata omogeneità per quanto riguarda le caratteristiche somatometriche, l'attività fisica e il piede dominante. Al contrario, i due gruppi hanno presentato una diversa capacità funzionale statisticamente significativa nei 4 test, in particolare il gruppo di pazienti LCA lesionati ha mostrato risultati peggiori.

Il confronto tra i gruppi ha rivelato che i controlli han mostrato una maggiore variazione del segnale MRI rispetto ai pazienti LCA lesionati nel talamo controlaterale, nella corteccia post-parietale, nell'area senso-motoria primaria (SM1), nel globo pallido dei gangli basali esterni, nell'area somatosensoriale secondaria (SII), nell'area motoria cingolata (CMA), nella corteccia pre-motoria e nel cervelletto ipsilaterale (verme e lobo anteriore).

I pazienti LCA lesionati hanno mostrato una maggiore variazione del segnale MRI rispetto ai controlli nell'area motoria controlaterale pre-supplementare (pre-SMA), nell'area somatosensoriale secondaria posteriore controlaterale (SIIp) e nella circonvoluzione temporale postero-inferiore ipsilaterale (pITG).

I risultati dello studio rivelano che sono presenti fenomeni neuroplastici a seguito della rottura del LCA.

Studio 2

Obiettivo e disegno dello studio

Lo scopo è quello di descrivere l'attivazione cerebrale del ginocchio ACLR misurata dopo la ricostruzione iniziale (ACL-POST-R) e 26 giorni prima di una lesione al LCA controlaterale (ACL-PRE-I). Caso-Controllo.

Partecipanti

Un uomo di 25 anni con lesione LCA Sx (h= 1.83m, massa=73.4 kg, Scala Tegner= 9), laureato, mano e gamba destra dominante e attivo nel football è stato abbinato con un partecipante di controllo sano (26 anni, h= 1.80m, massa= 83.9 kg, Scala Tegner= 9), laureato, mano e gamba destra dominante, attivo e con storia di attività nel football.

Intervento

Ogni partecipante ha eseguito 4 serie di movimenti unilaterali di flessione-estensione del ginocchio per 30'' innescati da un metronomo uditivo impostato a 1.2Hz.

Erano posti supini all'interno dello scanner della RM con gli arti inferiori su un cuscino personalizzato che limitava la flessione del ginocchio a 45°. I movimenti del corpo e della testa erano limitati da cinghie e imbottiture, mentre una stecca immobilizzava il complesso caviglia-piede. La sessione era composta da 30'' di riposo, 30'' di movimento e ulteriori 30'' di riposo.

Risultati

Il livello di significatività è stato impostato a $P < 0.01$.

Rispetto al ginocchio del controllo sano abbinato:

- Il ginocchio ACL-POST-R (sx) ha mostrato una maggiore attivazione della circonvoluzione linguale, del cervelletto, dell'area pre-motoria controlaterale e della corteccia somatosensoriale secondaria ipsilaterale e una minore attivazione del cervelletto ipsilaterale;
- Il ginocchio ACL-PRE-I (dx) ha dimostrato una maggiore attivazione del cervelletto ipsilaterale, della circonvoluzione linguale ipsilaterale e della corteccia primaria sensoriale controlaterale e una minore attivazione dell'area motoria supplementare e dell'area primaria motoria controlaterali.

I risultati mostrano un aumento dell'attivazione della circonvoluzione linguale, dell'area somatosensoriale secondaria e dell'area pre-motoria, indicando un'elaborazione senso-motoria adattata, forse con una maggiore dipendenza dal *feedback* visivo per eseguire i movimenti del ginocchio.

Studio 3

Obiettivo e disegno dello studio

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare le differenze di attivazione cerebrale durante l'attività di flesso-estensione del ginocchio in pazienti ACLR e un gruppo di controllo abbinato. Caso-Controllo.

Partecipanti

Sono stati arruolati 15 partecipanti che avevano subito ricostruzione del LCA sinistro (38.13 ± 27.16 mesi dopo l'intervento) e 15 controlli per età, sesso, altezza, massa, dominanza degli arti, livello di istruzione, partecipazione sportiva, storia di attività fisica e livello attuale, compresa la partecipazione sportiva specifica per livello e anni di partecipazione. I partecipanti sono stati selezionati dall'Università locale e dalle cliniche ortopediche.

Sono stati esaminati 131 individui ACLR e 371 controlli. I soggetti ACLR erano impegnati in un programma di riabilitazione standardizzato (forza, articularità, agilità etc).

Criteria di inclusione:

- ◇ Lesione LCA sinistro (Scala *Tegner* > 5)
- ◇ *Compliance* alla RM
- ◇ Partecipazione alle attività di corsa e cambi di direzione per almeno una volta alla settimana sulla scala di *Marx*
- ◇ Gruppo ACLR da 6 mesi a 5 anni dopo l'intervento, autorizzati per il pieno ritorno all'attività dal proprio medico e impegnati in attività fisica regolare

Criteria di esclusione:

- ◇ Precedente lesione in entrambi gli arti inferiori o lesione LCA destra
- ◇ Restrizioni RM (impianti metallici, lavori dentali in metallo)
- ◇ Mancata soddisfazione dei criteri di corrispondenza per i controlli

Intervento

Ogni partecipante era posizionato supino all'interno dello scanner, con le gambe poste su un cuscino personalizzato che limitava la flessione del ginocchio a 45°.

Ogni partecipante eseguiva ciclicamente flesso-estensioni con il ginocchio sinistro partendo da 45° di flessione fino alla massima estensione.

Il movimento era innescato da un *prompt* visivo di 2'' e stimolato con un metronomo uditivo impostato a 1.2 Hz.

La sessione era composta da 4 blocchi di movimento del ginocchio per 30'' intervallati da 5 blocchi di riposo di 30''. Il movimento del corpo era limitato da un'imbottitura (per la testa) e da cinghie (coscia, bacino, tronco). Uno *splint* limitava il movimento della caviglia e del piede. Prima di effettuare la sessione ne veniva effettuata una di prova.

Misure di *Outcome*

Tutti i partecipanti hanno completato l'*International Knee Documentation Committee (IKDC) Questionnaire* per valutare la funzione soggettiva del ginocchio e una breve indagine riabilitativa.

Risultati

Il livello di significatività è stato impostato a $P < 0.01$.

Il gruppo ACLR aveva un punteggio *IKDC* significativamente inferiore (88 ± 8.1) rispetto al gruppo di controllo (98 ± 2.1 , $P < 0.001$)

Il gruppo ACLR ha dimostrato una maggiore attivazione della corteccia motoria primaria controlaterale, della circonvoluzione linguale e della corteccia somatosensoriale secondaria ipsilaterali, e una minore attivazione della corteccia motoria e del verme del cervelletto ipsilaterali, rispetto ai controlli.

Lo studio mostra differenze di attivazione cerebrale tra individui con una storia di ACLR e controlli sani abbinati. Anche a seguito del periodo riabilitativo, un movimento semplice del ginocchio richiede una maggiore attivazione delle aree motorie, visive e sensoriali secondarie del cervello.

Studio 4

Obiettivo e disegno dello studio

Lo scopo di questo studio è quello di fornire dati neurologici prospettici per i partecipanti con lesione del LCA. L'ipotesi è che chi subisce una lesione del LCA presenti alterazioni cerebrali funzionali rispetto a chi non fa esperienza di rottura. Caso-Controllo longitudinale prospettivo.

Partecipanti

72 partecipanti di sesso femminile sono state incluse in questo studio arruolate da due scuole superiori locali. In seguito, 15 sono state escluse (ortodonzia metallica), lasciando un totale di 57 atlete. 2 atlete (ACLI; n= 2, 16±0 anni, 169±2.8cm, 60.1±8.3kg) hanno sperimentato una rottura *non-contact* completa del LCA durante la stagione e sono state abbinate a 8 atlete (CON; n= 8, 15.9±0.8 anni, 164.0±4.9cm, 58.3±7,6kg) che non hanno subito infortunio del LCA.

La partecipante 1 ha subito l'infortunio (LCA sinistro) due settimane dopo il test e la partecipante 2 ha subito l'infortunio (LCA destro) circa 3,5 mesi dopo il test.

Intervento

Tutte le 57 atlete hanno effettuato i test con la *fMRI pre-season*.

Ogni atleta era posizionata supina all'interno dello scanner, con le gambe poste su un cuscino personalizzato che limitava la flessione del ginocchio a 45°. Ogni partecipante eseguiva ciclicamente flessione-estensioni complete con il ginocchio sinistro, partendo da 45° di flessione. Il movimento era stimolato con un metronomo uditivo impostato a 1.2 Hz.

La sessione era composta da 4 blocchi di movimento del ginocchio per 30'' intervallati da 5 blocchi di riposo di 30''. Il movimento del corpo era limitato da un'imbottitura (per la testa) e da cinghie (coscia, bacino, tronco). Uno *splint* limitava il movimento della caviglia e del piede. Prima di effettuare la sessione ne veniva effettuata una di prova.

Sono state selezionate 25 ROI (regioni cerebrali di interesse per il ginocchio) per ogni partecipante, derivate da studi precedenti.

Risultati

Il livello di significatività è stato impostato a $P < 0.05$.

I risultati hanno rivelato connessioni significativamente maggiori tra la corteccia sensoriale primaria sinistra e il lobo posteriore destro del cervelletto per il gruppo CON rispetto alle ACLI. Nonostante numerosi limiti, questo studio fornisce un potenziale biomarcatore neurale per clinici e ricercatori che sviluppano metodi di prevenzione delle lesioni del LCA.

Studio 5

Obiettivo e disegno dello studio

Lo scopo di questo studio è di utilizzare un set di dati prospettici per esaminare alterazioni cerebrali funzionali di atleti delle scuole superiori che successivamente hanno subito un infortunio del LCA rispetto ai loro coetanei sani. Caso-Controllo longitudinale prospettivo.

Partecipanti

62 giocatori di football delle scuole superiori (30 il primo anno, 32 il secondo anno) si sono iscritti a un primo *screening* che esaminava impatti cerebrali, poi è stato effettuato un test di *fMRI* prima e dopo ogni stagione regolare di football. 2 sono stati esclusi per ortodonzia metallica e ansia.

Dei 60 partecipanti rimasti, 3 hanno subito rottura completa del LCA ($n=3$; 16.33 ± 0.58 anni, 181 ± 10.97 cm, 107.93 ± 20.42 kg). 2 partecipanti hanno subito la rottura durante la prima stagione (partecipante 1 e 2), mentre l'infortunio del partecipante 3 è avvenuto nella *pre-season* della seconda stagione. Tutti e 3 hanno subito una rottura del LCA sinistro *non-contact* senza altri danni significativi, confermato da risonanza magnetica.

I 3 partecipanti sono stati abbinati a 12 controlli per scuola, età, altezza, peso e anno scolastico ($n=12$; 16.83 ± 0.39 anni, 181.75 ± 4.54 cm, 102.97 ± 13.69 kg).

Intervento

Sono state effettuate due sessioni *fMRI* della durata di 5' ciascuna e concatenate temporalmente. Ogni partecipante era posizionato supino all'interno dello scanner, con le gambe poste su un cuscino personalizzato che limitava la flessione del ginocchio a 45°.

Ogni partecipante eseguiva ciclicamente flessione-estensioni complete con il ginocchio sinistro, partendo da 45° di flessione. Il movimento era stimolato con un metronomo uditivo impostato a 1.2 Hz.

La sessione era composta da 4 blocchi di movimento del ginocchio per 30'' intervallati da 5 blocchi di riposo di 30''. Il movimento del corpo era limitato da un'imbottitura (per la testa) e da cinghie (coscia, bacino, tronco). Uno *splint* limitava il movimento della caviglia e del piede. Prima di effettuare la sessione ne veniva effettuata una di prova.

Sono state selezionate 25 ROI (regioni cerebrali di interesse per il ginocchio) per ogni partecipante, derivate da studi precedenti.

Risultati

Il livello di significatività è stato impostato a $P < 0.05$. I dati per il confronto per i partecipanti 1 e 2 sono stati quelli della stagione 1 *pre-season* (57 e 67 giorni tra test e infortunio), per il partecipante 3 sono stati usati i dati della stagione 1 *post-season* (243 giorni tra test e infortunio).

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative di connettività tra i partecipanti con lesione del LCA e i controlli nella corteccia somatosensoriale secondaria sinistra e in tutti gli altri ROI target. Le analisi post-hoc hanno rivelato una significativa diminuzione della connettività tra la corteccia somatosensoriale secondaria sinistra e l'area motoria supplementare di sinistra tra LCA-lesionati e controlli.

Questi dati preliminari suggeriscono che erano presenti potenziali alterazioni nelle reti sensorio-motorie *pre-season* negli atleti che hanno subito un infortunio del LCA.

Studio 6

Obiettivo e disegno dello studio

Lo scopo di questo studio è quello di confrontare l'attivazione cerebrale di soggetti ACLR durante un doppio compito di movimento poli-articolare ginocchio-anca con controlli sani. Caso-Controllo.

Partecipanti

Sono stati inclusi in questo studio 15 partecipanti ACLR e 15 controlli sani. Soggetti ACLR e controlli sani con precedenti storie di altre lesioni agli arti inferiori sono stati esclusi.

I partecipanti ACLR (7 maschi, 8 femmine, 20.94 ± 2.68 anni, 1.73 ± 0.09 m, 72.14 ± 16.16 kg, *Tegner activity level* 7.0 ± 2.14 , IKDC 82.1 ± 1.0 , 43.33 ± 33.14 mesi post-chirurgia) e i controlli sani (7 maschi, 8 femmine, 22.53 ± 2.47 anni, 1.75 ± 0.09 m, 72.17 ± 15.14 kg, *Tegner activity level* 7.4 ± 1.06 , IKDC 93.8 ± 3.2) sono stati abbinati per altezza, massa, dominanza degli arti, storia e livello di attività fisica attuale. 14 pazienti con ACLR avevano subito la ricostruzione con innesto degli *hamstrings*, 1 con il tendine rotuleo. Tutti gli ACLR erano dell'arto inferiore sinistro.

Intervento

Ogni partecipante era posizionato supino all'interno dello scanner. Ogni partecipante eseguiva cicli ripetuti di flessione-estensione del complesso anca-ginocchio, facendo scivolare il tallone su una panca di legno. Il movimento era stimolato con un metronomo uditivo impostato a 1.2 Hz. La sessione era composta da 4 blocchi di movimento per 30s intervallati da 5 blocchi di riposo di 30s. Il movimento del corpo era limitato da un'imbottitura (per la testa) e da cinghie (coscia, bacino, tronco). Uno *splint* limitava il movimento della caviglia e del piede.

Prima di effettuare la sessione ne veniva effettuata una di prova e se fossero stati osservati altri movimenti ad eccezione dell'anca e del ginocchio, l'esperimento sarebbe stato ripetuto.

Risultati

Il livello di significatività è stato impostato a $P < 0.05$.

Non vi sono differenze statisticamente significative tra i partecipanti ACLR e i controlli per età, altezza, peso e *Tegner activity level*, tranne per il punteggio IKDC (controlli > ACLR).

I partecipanti ACLR hanno mostrato una maggiore attivazione statisticamente significativa in 3 *cluster*: (1) nella corteccia intracalcarea bilaterale e nella circonvoluzione linguale, (2) nella circonvoluzione fusiforme occipitale sinistra e nella radiazione ottica della materia bianca, (3)

nella corteccia occipitale laterale sinistra, nella circonvoluzione angolare e nel lobulo parietale superiore. Non erano presenti differenze statisticamente significative sia escludendo il partecipante con innesto rotuleo e sia considerando i movimenti relativi della testa.

I risultati evidenziano che l'attivazione cerebrale per il movimento combinato del ginocchio e dell'anca è alterata nei pazienti ACLR rispetto ai controlli sani.

4.3 Sinossi degli studi

Si riporta di seguito la tabella sinottica degli studi analizzati.

| STUDIO | SCOPO | PARTECIPANTI | INTERVENTO | RISULTATI |
|-----------------|---|---|---|--|
| Studio 1 | Valutare l'attività cerebrale tra lesionati LCA e sani. | 35 (18 lesione LCA, 17 controlli sani) | Utilizzo <i>fMRI</i> durante flex-ext del ginocchio | <p>Il gruppo LCA-feriti ha mostrato una maggiore variazione del segnale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nell'area motoria controlaterale pre-supplementare (pre-SMA); - Nell'area somato-sensoriale secondaria controlaterale posteriore (SIIp); - Nella circonvoluzione temporale postero-inferiore ipsilaterale (pITG) <p>Il gruppo di controllo ha mostrato una maggiore variazione del segnale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nel talamo controlaterale; - Nella corteccia post-parietale - Nell'area sensori-motoria primaria (SM1); - Nel globo pallido dei gangli basali esterni; - Nell'area somatosensoriale secondaria (SII); - Nell'area motoria cingolata (CMA); - Nella corteccia pre-motoria; - Nel cervelletto ipsilaterale (verme e lobo anteriore). |
| Studio 2 | Descrivere l'attivazione cerebrale tra lesionato LCA e sano | 2 (1 lesione LCA sx e dx, 1 controllo sano) | Utilizzo <i>fMRI</i> durante flex-ext del ginocchio | <p>Il ginocchio ACL-POST-R Sx attivava maggiormente rispetto al controllo sano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La circonvoluzione linguale (CL) controlaterale - Il cervelletto controlaterale - L'area pre-motoria controlaterale (pM) - La corteccia somatosensoriale secondaria (CSS) ipsilaterale <p>E attivava in modo ridotto il cervelletto ipsilaterale</p> |

| | | | | |
|-----------------|---|--------------------------------------|---|--|
| | | | | <p>Il ginocchio ACL-PRE-I Dx attivava maggiormente rispetto al controllo sano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il cervelletto ipsilaterale - La circonvoluzione linguale ipsilaterale - La corteccia primaria sensoriale controlaterale <p>E attivava in modo ridotto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'area motoria supplementare controlaterale - L'area primaria motoria controlaterale |
| Studio 3 | Confrontare le differenze di attivazione cerebrale tra lesionati LCA e sani | 30 (15 ACLR Sx, 15 controlli sani) | Utilizzo <i>fMRI</i> durante flex-ext del ginocchio | <p>Il gruppo ACLR punteggio IKDC < gruppo di controllo.</p> <p>Il gruppo ACLR ha mostrato maggiore attivazione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corteccia motoria primaria controlaterale - Circonvoluzione linguale ipsilaterale - Corteccia somatosensoriale secondaria ipsilaterale <p>E una minore attivazione della corteccia motoria e del verme del cervelletto ipsilaterali</p> |
| Studio 4 | <p>Fornire dati neurologici prospettici.</p> <p>Dimostrare una differenza di connettività funzionale tra lesionati LCA e sani</p> | 72 (2 lesioni LCA, 8 controlli sani) | Utilizzo <i>fMRI</i> durante flex-ext del ginocchio | <p>Connettività significativamente maggiore tra la corteccia sensoriale primaria e il lobo posteriore destro del cervelletto per il gruppo CON rispetto alle ACLI.</p> |

| | | | | |
|-----------------|---|---------------------------------------|---|--|
| Studio 5 | Esaminare differenze di connettività funzionale tra lesionati LCA e sani. | 62 (3 lesioni LCA, 12 controlli sani) | Utilizzo <i>fMRI</i> durante flex-ext del ginocchio | <p>Differenze significative di connettività nella corteccia somatosensoriale secondaria sinistra e in tutti gli altri ROI target.</p> <p>Significativa diminuzione della connettività tra la corteccia somatosensoriale secondaria sinistra e l'area motoria supplementare di sinistra.</p> |
| Studio 6 | Valutare l'attivazione cerebrale di soggetti ACLR durante un doppio compito di movimento. | 30 (15 ACLR Sx, 15 controlli sani) | Utilizzo <i>fMRI</i> durante movimenti ripetuti di flex-ext del complesso anca-ginocchio, facendo scivolare il tallone. | <p>No differenze statistiche tra i partecipanti per età, altezza, peso e <i>Tegner activity level</i>. Il gruppo ACLR punteggio IKDC < controlli.</p> <p>I partecipanti ACLR hanno mostrato maggiore attivazione statisticamente significativa in 3 <i>cluster</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corteccia intracalcarea bilaterale e circonvoluzione linguale - Circonvoluzione fusiforme occipitale sinistra e nella radiazione ottica della materia bianca - Corteccia occipitale laterale sinistra, Circonvoluzione angolare e nel lobulo parietale superiore. <p>No differenze significative nel movimento assoluto e relativo della testa.</p> |

Tab. 1 – Tabella sinottica degli studi analizzati

4.4 Valutazione della qualità metodologica degli studi

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi osservazionali inclusi in questa revisione d'ambito è stata utilizzata la *STROBE Statement*.

Criterio soddisfatto: “Si”

Criterio non soddisfatto: “No”

Si riporta di seguito la tabella con la valutazione degli studi inclusi.

| <i>Items STROBE Statement</i> | Studio 1 | Studio 2 | Studio 3 | Studio 4 | Studio 5 | Studio 6 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| I | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| II | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| III | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| IV | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| V | Si | Si | Si | Si | Si | No |
| VI | Si | No | Si | No | Si | Si |
| VII | Si | Si | Si | No | Si | No |
| VIII | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| IX | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| X | No | No | Si | Si | No | No |
| XI | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XII | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XIII | No | No | Si | Si | No | No |
| XIV | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XV | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XVI | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XVII | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XVIII | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XIX | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| XX | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| Punteggio totale | 20/22 | 19/22 | 22/22 | 20/22 | 20/22 | 18/22 |

Tab. 2 - Valutazione degli studi utilizzati per la revisione

5. DISCUSSIONE

Come descritto nei capitoli precedenti, questa tesi nasce con l'obiettivo di analizzare le ultime evidenze in tema di neuroplasticità, ponendo l'accento su possibili adattamenti funzionali che si verificano a livello del SNC a seguito di una rottura del LCA, oltre a fornire nuovi spunti di attività riabilitative da inserire nei programmi riabilitativi classici di recupero post-ACLR.

Gli studi 1, 2, 3, 4 e 6 sono concordi nell'affermare che, successivamente alla rottura del LCA, si verifica una modifica delle connessioni cerebrali e un aumento della connettività e dell'attivazione neuronale a livello della circonvoluzione linguale anche per *task* molto semplici (es: una flessione-estensione del ginocchio da supino). L'area è deputata principalmente all'elaborazione dei *feedback* visivi e sensoriali relativi alla posizione degli arti, all'orientamento visuo-spaziale, all'attenzione, alla memoria e alla percezione del movimento. Una maggiore attivazione di quest'area è probabilmente causata sia dalla perdita dei meccanocettori presenti nel legamento, sia dalle continue richieste motorie. Infatti, il soggetto, subendo una riduzione del *feedback* propriocettivo del ginocchio lesionato, cerca di compensare con la vista: questo porta ad un aumento dell'attivazione corticale cerebrale, che si traduce nel campo ad un sovraccarico quando compaiono maggiori richieste cognitive come quelle sport-specifiche. Per questo motivo sono state introdotte nuove modalità riabilitative per cercare di ridurre al minimo l'attivazione di quest'area e riportarla ai livelli pre-lesionali. Traducendo questo nella pratica clinica, una strategia riabilitativa prevede l'utilizzo degli occhiali stroboscopici, che riducono il *feedback* visivo, cercando di aumentare le informazioni *feed-forward* e propriocettive. Spesso, inoltre, si ricorre al *Visual-Motor-Training*, con l'intento di diminuire la dipendenza visiva sul controllo del ginocchio ricostruito e aumentare l'automaticità e la sicurezza nei compiti motori sport-specifici e non, avendo come fine ultimo la riduzione della possibilità di re-infortunio del ginocchio ipsi o controlaterale.

Gli studi 1, 2 e 3 mostrano inoltre una maggiore attivazione a livello dell'area somato-sensoriale secondaria posteriore. Essa è responsabile del processo somato-sensoriale, con la regione anteriore che integra stimoli sensoriali e quella posteriore stimoli dolorosi. Anche se i partecipanti non hanno segnalato dolore, è possibile che l'aumentata attivazione dell'area possa rappresentare un processo corticale di riorganizzazione funzionale secondario al trauma del ginocchio, aumentando l'elaborazione nocicettiva correlata al movimento che coinvolge il ginocchio lesionato. Questo, potrebbe favorire nel tempo una situazione di protezione costante, in modo inconscio, del nostro organismo nei confronti del ginocchio.

A tutto questo si collega il fatto che le connessioni visuo-motorie e l'attivazione delle aree somato-sensoriali hanno attivazioni bilaterali. Questa bilateralità si aggiunge alla diminuzione simmetrica dell'attivazione della via corticospinale e di alterazioni neuromotorie per entrambi gli arti inferiori (studio 2) e di una diminuzione dell'attività della corteccia motoria ipsilaterale (studio 3). Tutto ciò potrebbe indicare due spunti principali di riflessione: il primo, è che durante la riabilitazione spesso ci si concentra troppo sull'arto lesionato, non integrando correttamente anche il controlaterale, portando quindi a una diminuzione dell'attivazione della corteccia motoria ipsilaterale dell'arto lesionato. Il secondo, invece, farebbe riferimento al fatto che siccome abbiamo molte influenze bilaterali, non sarebbe così indicato utilizzare l'arto controlaterale "sano" per eventuali criteri di *RTS* o *RTP* di confronto, come possono essere la batteria dei *single-leg hop test* o il *Limb Symmetry Index*.

Coerentemente con la maggior attivazione delle aree visuo-motorie, gli studi 1 e 3 evidenziano che nei soggetti con lesione del LCA si ha una maggiore attivazione delle aree deputate alla pianificazione motoria (area motoria pre-supplementare, corteccia pre-motoria e motoria primaria) anche per compiti relativamente poco complessi. Questo si può sempre ricollegare a un ulteriore aumento dell'attivazione corticale e quindi a un *overthinking* nel *RTS*, con maggiore rischio di re-infortunio. Allo stesso modo, quindi, sarebbe indicato utilizzare durante la riabilitazione il *Visual-Motor-Training*, strategie di *Motor Learning* e linguaggio verbale focus esterno.

Non in un ultimo, gli studi 2, 3, 4 e 5 forniscono dati sull'attivazione del cervelletto, centro responsabile del controllo posturale, dell'equilibrio e della coordinazione. Una diminuita attività o un'attivazione combinata con l'aumento di attivazione della corteccia motoria, potrebbe indicare un incremento del controllo corticale a scapito del controllo sub-corticale/automatico. Questi dati potrebbero andare ulteriormente a supportare l'idea di un sovraccarico cognitivo nei soggetti con lesione del LCA, se non correttamente riabilitati.

Grazie agli studi 2, 4 e 5 si potrebbe anche ipotizzare un discorso più complesso su un possibile potere predittivo di *marker* bioneurali. Essi infatti sostengono che ci sarebbe una predisposizione di alcuni soggetti rispetto ad altri nello sviluppo di una lesione del legamento crociato anteriore. Questa predisposizione sarebbe spiegata da una diminuzione/depressione di connettività tra varie aree come la corteccia somato-sensoriale secondaria, il cervelletto e aree motorie e pre-motorie.

Ad esso si potrebbe aggiungere anche la differenza di sesso, la quale potrebbe incidere e pesare non poco, andando ad aumentare il rischio di lesione in favore delle donne. Questa ipotesi è affermata nello studio 5 che spiegherebbe come i maschi siano leggermente più protetti per un maggior volume di sostanza bianca a livello del SNC e di maggiori connessioni cerebrali, oltre che a una struttura corporea muscolo-scheletrica più funzionale e diversa sia strutturalmente che geneticamente.

Nonostante questo, sono diversi i limiti di questa Scoping Review.

Sicuramente gli studi presentano lacune, come l'assenza, in alcuni, di criteri di inclusione e esclusione chiari. Inoltre, considerando solo studi osservazionali, la quantità totale dei soggetti considerati non è alta, contrariamente ad un campione preso in esame con un possibile utilizzo di RCT. Oltre all'assenza di due revisori indipendenti, un altro limite poi, è l'eterogeneità dei soggetti integrati: infatti, seppur tutti i soggetti avessero subito una lesione del legamento crociato anteriore, alcune analisi sono state effettuate post ricostruzione e altre senza ricostruzione del legamento.

In aggiunta a ciò, da non escludere, anche la differenza di trattamento riabilitativo che hanno subito i soggetti ACLR nei vari studi considerati. Tutto ciò mostra, in ogni caso, che indipendentemente dal programma riabilitativo o dall'intervento chirurgico, la lesione del LCA provoca determinate alterazione neuroplastiche in determinate aree cerebrali.

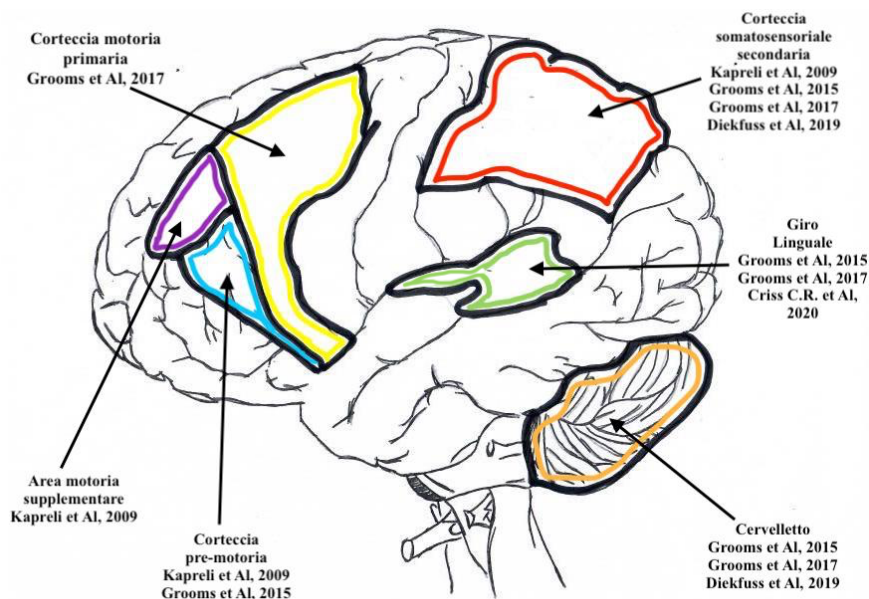


Fig. 8 - Rappresentazione grafica delle principali aree coinvolte

6. CONCLUSIONI

Dall'analisi della letteratura presa in esame, si può concludere che, in seguito alla rottura del legamento crociato anteriore, si instaurano fenomeni di neuroplasticità. Tuttavia rimangono poco chiare le aree, le dinamiche e le alterazioni che si verificano nel sistema nervoso centrale in seguito a questo tipo di insulto. Alcuni risultati hanno portato all'identificazione di zone *target* specifiche, come quelle legate alle connessioni visuo-motorie, come la circonvoluzione linguale, piuttosto che di elaborazione sensitiva, di programmazione motoria o del cervelletto.

Il campo della neuroplasticità legato a disordini muscolo-scheletrici è ancora privo di importanti studi primari, sebbene queste alterazioni potrebbero avere un ruolo sempre più cruciale in tutte le fasi della riabilitazione.

Alla luce di quanto è stato detto, è necessario approfondire con RCT questo ambito, vista l'importanza che sembra giocare la neuroplasticità nella lesione del legamento crociato anteriore e più in generale nel campo dei disturbi muscolo-scheletrici.

Ulteriori studi saranno utili per chiarire punti fondamentali relativi alla riabilitazione di una lesione di crociato anteriore. In primo luogo la mancanza di efficacia e concordanza nei criteri di *RTS* che si basano sull'utilizzo dell'arto controlaterale come controllo: i dati attualmente disponibili ci forniscono risultati poco sicuri sia a causa dell'AMI, sia per le alterazioni bilaterali. In secondo luogo, come suggerito da numerosi autori, bisognerà pensare in modo univoco da parte di tutte le figure sanitarie e non, che 6 mesi non sono sufficienti per una riabilitazione completa post ACLR.

Questa tesi nasce con l'intento di offrire spunti di riflessione applicabili nella pratica clinica quotidiana basata sui nuovi dati provenienti dal campo delle moderne neuroscienze. L'analisi degli studi presi in esame suggerisce di aggiungere alla riabilitazione classica, basata sul recupero della forza, del ROM, etc, la componente neurocognitiva, tramite l'impiego di esercizi focus esterno oppure improntati sul *Visual-Motor-Training* o sul *Motor Learning*.

È auspicabile in futuro una maggiore integrazione con le conoscenze provenienti dagli studi sulle neuroscienze per elaborare programmi riabilitativi più efficaci qualitativamente e quantitativamente in termini di riduzione dei ri-infortuni del LCA nel momento del *RTP* e del *RTS*.

BIBLIOGRAFIA

1. Griffin LY, Albohm MJ, Arendt EA, Bahr R, Beynon BD, DeMaio M, et al. *Understanding and Preventing Noncontact Anterior Cruciate Ligament Injuries: A Review of the Hunt Valley II Meeting, January 2005*. Am J Sports Med. Settembre 2006;34(9):1512–32.
2. Gokeler A, Neuhaus D, Benjaminse A, Grooms DR, Baumeister J. *Principles of Motor Learning to Support Neuroplasticity After ACL Injury: Implications for Optimizing Performance and Reducing Risk of Second ACL Injury*. Sports Med. Giugno 2019;49(6):853–65.
4. Cooper R, Hughes M. *Melbourne ACL Rehabilitation Guide 2.0*. Premax. 2019. P.17
5. Wiggins AJ, Grandhi RK, Schneider DK, Stanfield D, Webster KE, Myer GD. *Risk of Secondary Injury in Younger Athletes After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis*. Am J Sports Med. Luglio 2016;44(7):1861–76.
6. Diekfuss JA, Grooms DR, Yuan W, Dudley J, Barber Foss KD, Thomas S, et al. *Does Brain Functional Connectivity Contribute to Musculoskeletal Injury? A Preliminary Prospective Analysis of a Neural Biomarker of ACL Injury Risk*. J Sci Med Sport. Febbraio 2019;22(2):169–74.
8. Kakavas G, Malliaropoulos N, Pruna R, Traster D, Bikos G, Maffulli N. *Neuroplasticity and Anterior Cruciate Ligament Injury*. Indian J Orthop. Gennaio 2020;54(3):275–80.
9. Grooms D, Appelbaum G, Onate J. *Neuroplasticity Following Anterior Cruciate Ligament Injury: A Framework for Visual-Motor Training Approaches in Rehabilitation*. J Orthop Sports Phys Ther. Maggio 2015;45(5):381–93.
10. Hong AJ, Agarwalla A, Liu JN, Gowd AK, McMillan S, Sethi PM, et al. *Neurological Structures and Mediators of Pain Sensation in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction*. Ann Anat. Settembre 2019;225:28–32.

11. Rice DA, McNair PJ. *Quadriceps Arthrogenic Muscle Inhibition: Neural Mechanisms and Treatment Perspectives*. Semin Arthritis Rheum. Dicembre 2010;40(3):250–66.
12. Lepley AS, Grooms DR, Burland JP, Davi SM, Kinsella-Shaw JM, Lepley LK. *Quadriceps Muscle Function Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Systemic Differences in Neural and Morphological Characteristics*. Exp Brain Res. Maggio 2019;237(5):1267–78.
13. Criss CR, Onate JA, Grooms DR. *Neural Activity for Hip-Knee Control in Those with Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Task-based Functional Connectivity Analysis*. Neurosci Lett. Giugno 2020;730:134985.
14. Nyland J, Gamble C, Franklin T, Caborn DNM. *Permanent Knee Sensorimotor System Changes Following ACL Injury and Surgery*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. Maggio 2017;25(5):1461–74.
15. Faltus J, Criss CR, Grooms DR. *Shifting Focus: A Clinician’s Guide to Understanding Neuroplasticity for Anterior Cruciate Ligament Rehabilitation*. Curr Sports Med Rep. Febbraio 2020;19(2):76-83.
16. Kapreli E, Athanasopoulos S, Gliatis J, Papathanasiou M, Peeters R, Strimpakos N, et al. *Anterior Cruciate Ligament Deficiency Causes Brain Plasticity: A Functional MRI Study*. Am J Sports Med. Dicembre 2009;37(12):2419–26.
17. Grooms DR, Page SJ, Onate JA. *Brain Activation for Knee Movement Measured Days Before Second Anterior Cruciate Ligament Injury: Neuroimaging in Musculoskeletal Medicine*. J Athl Train. Settembre 2015;50(10):1005–10.
18. Grooms DR, Page SJ, Nichols-Larsen DS, Chaudhari AMW, White SE, Onate JA. *Neuroplasticity Associated with Anterior Cruciate Ligament Reconstruction*. J Orthop Sports Phys Ther. Marzo 2017;47(3):180–9.
19. Diekfuss JA, Grooms DR, Nissen KS, Schneider DK, Foss KDB, Thomas S, et al. *Alterations in Knee Sensorimotor Brain Functional Connectivity Contributes to ACL Injury in*

Male High-School Football Players: A Prospective Neuroimaging Analysis. Braz J Phys Ther.
Settembre 2020;24(5):415–23.

SITOGRAFIA

3. Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM., Neri MP, et al. [<http://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/ginocchio-lesione-del-legamento-crociato-anteriore>]. Accesso giugno 2020

7. Gokeler A., Benjaminse G., Benjaminse A., The Netherlands. [<https://www.aspetar.com/journal/viewarticle.aspx?id=484#.Xvn1n5Mzat8>]. Accesso giugno 2020

RINGRAZIAMENTI

Considero questa tesi come la fine di un percorso di cui sono stato estremamente orgoglioso di averne fatto parte, nonostante la burrascosa fine a causa della pandemia

In questi anni sono cresciuto molto e lo devo a molte persone: in primis alla mia famiglia, che mi ha sempre sostenuto e aiutato.

Ringrazio la mia relatrice, nonché coordinatrice della sede di Imola, Deborah, per avermi aiutato nella stesura di questo elaborato e per averci accompagnato, insieme a Sandra prima e Elena poi, in questi 3 anni.

Ringrazio Nick, un correlatore e amico speciale, che mi ha sopportato e supportato con numerosi consigli e aiuti sia durante i 3 anni, sia in questi ultimi mesi per creare questa tesi.

Ringrazio i miei compagni di corso, il mio gruppo di amici e tutte le persone che mi sono state accanto in questi anni.

Non in ultimi, tengo a ringraziare Miraglia Nicholas, ispiratore della tesi, e il Polistudio Camprini Lega che mi ha permesso di utilizzare spazi e strumenti per video e foto.

Inizio ora un percorso nuovo, spero ricco di soddisfazioni, cercando di crescere sempre, sia dal lato umano, sia da quello di nuove conoscenze utili per la mia pratica clinica e per il bene di futuri pazienti.

Allegato I

| | Numero della voce | Raccomandazione |
|------------------------------|-------------------|---|
| TITOLO e ABSTRACT | 1 | (a) Indicare il disegno dello studio nel titolo o nell'abstract con un termine usato frequentemente (b) Fornire nell'abstract un riassunto informativo ed equilibrato di ciò che è stato fatto e di ciò che è stato osservato |
| INTRODUZIONE | | |
| Premesse / Razionale | 2 | Spiegare le premesse scientifiche e il rationale della ricerca proposta per la pubblicazione |
| Obiettivi | 3 | Indicare gli obiettivi specifici, comprese tutte le ipotesi prespecificate |
| METODI | | |
| Disegno di studio | 4 | Presentare gli elementi fondamentali del disegno dello studio nella parte iniziale del lavoro |
| Contesto | 5 | Descrivere il contesto (setting), le sedi e le date rilevanti, compresi i periodi di reclutamento, d'esposizione, di follow-up e raccolta dei dati |
| Partecipanti | 6 | <i>a) Studio di coorte</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. Descrivere i metodi di follow-up <i>Studio caso-controllo</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei casi e i metodi di accertamento dei casi e di selezione dei controlli. Indicare il rationale per la scelta dei casi e dei controlli <i>Studio trasversale</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. <i>b) Studio di coorte</i> - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei partecipanti esposti e non esposti <i>Studio caso-controllo</i> - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei controlli per caso |
| Variabili | 7 | Definire in modo chiaro tutti gli esiti, le esposizioni, i fattori predittivi, i possibili fattori di confondimento e i fattori modificanti l'effetto. Indicare i criteri diagnostici, se applicabile |
| Fonti dei dati / rilevazione | 8* | Per ciascuna variabile di interesse, indicare le fonti dei dati ed esporre dettagliatamente i metodi di valutazione (rilevazione). Illustrare la comparabilità dei metodi di valutazione se vi è più di un gruppo |
| Errori sistematici (bias) | 9 | Descrivere tutti gli sforzi volti a considerare le possibili fonti di errori sistematici (bias) |
| Dimensioni dello studio | 10 | Spiegare come si è raggiunta la dimensione dello studio |
| Variabili quantitative | 11 | Spiegare come sono state gestite le variabili quantitative nelle analisi. Se applicabile, descrivere quali raggruppamenti sono stati scelti e perché |
| Metodi statistici | 12 | (a) Descrivere tutti i metodi statistici, compresi quelli usati per controllare per i fattori di confondimento (b) Descrivere i metodi usati per esaminare i sottogruppi e le interazioni (c) Spiegare come sono stati trattati i dati mancanti (d) <i>Studio di coorte</i> - Se applicabile, spiegare come è stata trattata la perdita nel corso del follow-up <i>Studio caso-controllo</i> - Se applicabile, spiegare come è stato trattato l'appaiamento dei casi con i controlli <i>Studio trasversale</i> - Se applicabile, descrivere i metodi analitici tenendo conto della strategia di campionamento (e) descrivere le eventuali analisi di sensibilità |

| RISULTATI | | |
|---------------------------|-----|---|
| Partecipanti | 13* | (a) Riportare il numero di individui in ciascuno stadio dello studio – ad es., numero di individui potenzialmente eleggibili, esaminati per l'eleggibilità, confermati come eleggibili, inclusi nello studio, che hanno completato il follow-up e che sono stati analizzati (b) Indicare le motivazioni della mancata partecipazione a ciascuno stadio (c) Considerare l'uso di un diagramma di flusso |
| Dati descrittivi | 14* | (a) Indicare le caratteristiche dei partecipanti allo studio (ad es., demografiche, cliniche, sociali) e dare informazioni sulle esposizioni e sui potenziali fattori di confondimento (b) Indicare il numero di partecipanti con dati mancanti per ciascuna variabile di interesse (c) <i>Studio di coorte</i> – Riassumere la durata del follow-up (ad es., medio e totale) |
| Dati di esito | 15* | Studio di coorte - Riportare il numero degli eventi di esito o delle misure riassuntive nel tempo Studio caso-controllo - Riportare il numero di ciascuna categoria di esposizione o le misure riassuntive di esposizione Studio trasversale - Riportare il numero degli eventi di esito o le misure riassuntive |
| Risultati principali | 16 | (a) Fornire le stime non aggiustate e, se applicabile, le stime aggiustate per i fattori di confondimento e la loro precisione (ad es., intervallo di confidenza al 95%). Chiarire per quali fattori di confondimento è stato eseguito l'aggiustamento e perché sono stati inclusi (b) Riportare i limiti delle categorie quando vengono categorizzate le variabili continue (c) Se rilevante, considerare di tradurre le stime di rischio relativo in rischio assoluto per un periodo di tempo significativo |
| Altre analisi | 17 | Riportare le altre analisi eseguite – ad es., analisi di sottogruppi e interazioni e analisi di sensibilità |
| DISCUSSIONE | | |
| Risultati principali | 18 | Riassumere i risultati principali in relazione agli obiettivi dello studio |
| Limiti | 19 | Discutere i limiti dello studio, tenendo conto delle eventuali fonti di errori sistematici (bias) o imprecisioni. Discutere sia la direzione sia le dimensioni di tutti i potenziali errori sistematici (bias) |
| Interpretazione | 20 | Fornire una prudente interpretazione globale dei risultati, tenendo in considerazione gli obiettivi, i limiti, la molteplicità delle analisi, i risultati ottenuti in studi simili e altre evidenze rilevanti |
| Generalizzabilità | 21 | Discutere la generalizzabilità (validità esterna) dei risultati dello studio |
| ALTRE INFORMAZIONI | | |
| Finanziamento | 22 | Indicare le fonti di finanziamento e il ruolo dei finanziatori nello studio attuale e, se applicabile, nello studio originale su cui si basa l'articolo attuale |