

Università degli Studi di Ferrara
Scuola di Medicina
Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale

Landesfachhochschule für Gesundheitsberufe Bozen
Scuola Provinciale Superiore di Sanità Bolzano
Claudiana

Corso di STUDIO in Fisioterapia
Laureatsstudiengang für Physiotherapie

TESI DI LAUREA
BACHELORARBEIT

CAMBIAMENTI NEUROPLASTICI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE A
SEGUITO DELLA ROTTURA DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE
DEL GINOCCHIO: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

Relatore
Ch.mo Prof. Federico Gori

Laureando
Stefano D'Alessandro

Correlatore
Ch.mo Prof. Fabio Saviozzi

ANNO ACCADEMICO 2019 - 2020
AKADEMISCHES JAHR 2019 - 2020



**Università
degli Studi
di Ferrara**



Università degli Studi di Ferrara
Scuola di Medicina
Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale

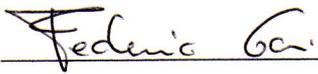
Landesfachhochschule für Gesundheitsberufe Bozen
Scuola Provinciale Superiore di Sanità Bolzano
Claudiana

Corso di STUDIO in Fisioterapia
Laureatsstudiengang für Physiotherapie

TESI DI LAUREA
BACHELORARBEIT

**CAMBIAMENTI NEUROPLASTICI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE A
SEGUITO DELLA ROTTURA DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE
DEL GINOCCHIO: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Relatore
Ch.mo Prof. Federico Gori



Correlatore
Ch.mo Prof. Fabio Saviozzi



Laureando
Stefano D'Alessandro



ANNO ACCADEMICO 2019 - 2020
AKADEMISCHES JAHR 2019 - 2020

Alla mia famiglia.

Background: Quando si parla di infortunio al legamento crociato anteriore (LCA) si pensa che la riabilitazione da un punto di vista biomeccanico sia sufficiente per un recupero funzionale in grado di sopportare le sollecitazioni a cui verrà sottoposto, anche a livello sportivo. Purtroppo l'elevata percentuale di recidiva apprezzabile con il ritorno allo sport, suggerisce al riabilitatore che vi siano altri fattori in gioco, in particolare quello neurologico.

Ipotesi: A seguito della rottura del legamento le afferenze propriocettive dello stesso vengono estinte. Questo potrebbe causare un cambiamento neuroplastico a livello cerebrale che può predisporre l'atleta a una recidiva.

Obiettivo: L'obiettivo di questa revisione sistematica è di identificare quali modificazioni si verificano a seguito della rottura del LCA e come vanno ad influenzare i sistemi di ricezione di informazioni e di attivazione muscolare.

Design dello studio: Revisione sistematica della letteratura.

Materiali e metodi: La ricerca degli studi è stata condotta su database scientifici quali PubMed, PEDro e Cochrane. Gli studi presi in considerazione dovevano (a) riferirsi a una popolazione con infortunio al LCA con o senza ricostruzione; (b) prevedere un sistema di controllo, che fosse l'arto controlaterale o un soggetto sano; (c) riportare una misura dell'attività cerebrale; (d) essere stati pubblicati negli ultimi quindici anni.

Risultati: Questa revisione rivela che in tutti e tre i tipi di indagine condotte, fMRI, EEG e TMS, sono riscontrabili differenze tra la popolazione con l'arto lesionato e i controlli sani. In particolare, nei soggetti lesi la mancanza di afferenze propriocettive provenienti dal legamento comporta lo shift da una strategia di tipo propriocettivo-motoria a una strategia visivo-motoria errata e potenzialmente pericolosa.

Conclusioni: Dai risultati ottenuti si può quindi affermare, che sono presenti dei cambiamenti neuroplastici e in particolare che un intervento importante delle funzioni neurocognitive superiori sia necessario anche per riprodurre le attività più semplici.

Key words: "brain", "neuroplasticity", "cortical", "activity", "ACL", "injury" e "reconstruction".

INDICE

1. PREMESSA	1
2. NEUROPLASTICITÀ	3
3. ANATOMIA DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE	5
4. FATTORI DI RISCHIO E TIPOLOGIA DI INFORTUNIO	8
5. MECCANOCETTORI E VIE AFFERENTI	15
6. REVISIONE DELLA LETTERATURA	22
1. ABSTRACT	22
2. INTRODUZIONE	23
3. MATERIALI E METODI	27
1. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	27
2. STRATEGIA DI RICERCA E RISULTATI	28
3. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI	29
4. TIPO DI PARTECIPANTI	30
5. OUTCOME DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE	32
6. ESTRAZIONE DEI DATI E PRESENTAZIONE	34
4. RISULTATI	35
5. DISCUSSIONE	37
1. NEUROPLASTICITÀ FUNZIONALE A SEGUITO DI INFORTUNIO AL LCA	37
2. ANALISI fMRI	38
3. ANALISI EEG	42
4. ANALISI TMS	44
6. LIMITAZIONI E POSSIBILI VARIABILI	45
7. FUTURE RACCOMANDAZIONI	45
7. MODALITÀ DI TRATTAMENTO	46
1. LA FOCALIZZAZIONE ESTERNA DI ATTENZIONE	47
2. L'APPRENDIMENTO IMPLICITO	48
3. L'APPRENDIMENTO DIFFERENZIALE	49

4. L'APPRENDIMENTO AUTO-CONTROLLATO	50
5. L'INTERFERENZA CONTESTUALE	51
8. DALL'INFORTUNIO AL RETURN-TO-PLAY	53
9. SFERA EMOTIVA	59
10. CONCLUSIONI	60
11. BIBLIOGRAFIA	
12. SITOGRAFIA	
13. IMMAGINI	
14. DICHIARAZIONE	

1. PREMESSA

Il presente elaborato ha lo scopo di illustrare la funzione del legamento crociato anteriore (LCA) del ginocchio e la comunicazione tra lo stesso e il sistema nervoso centrale (SNC) mediante i recettori e le vie afferenti.

Ho cercato di indagare come una lesione totale di questo legamento possa influire sulla neuroplasticità cerebrale, definita come la capacità del SNC di adattarsi in risposta ai cambiamenti dell'ambiente o alle lesioni.

Questo adattamento può verificarsi a livello cellulare sotto forma di cambiamento dell'eccitabilità nella membrana, di plasticità sinaptica e nella modificazione della struttura anatomica dendritica e assonale.

A livello extra cellulare, invece, vengono elaborate differenti strategie cognitive dove si creano o si riscoprono nuove interconnessioni neurali permettendo a specifiche aree cerebrali incaricate di un particolare compito di essere reclutate per nuove funzioni (Sharma, Classen & Cohen, 2013).

Ho osservato se differenze tra individui a livello cerebrale possano essere causa o conseguenza dell'infortunio, che se una volta veniva ritenuto e trattato esclusivamente dal punto di vista biomeccanico, oggi possiamo affermare abbia anche delle connotazioni neurologiche, che sono il probabile motivo dello scarso recupero funzionale post riabilitazione.

La rottura del LCA non è l'infortunio più frequente, ma risulta essere uno dei più gravi poiché:

- causa l'esclusione degli atleti dalle competizioni per lungo tempo, statisticamente a due anni dall'intervento chirurgico:
 - l'80% ritorna allo sport;
 - il 50-65% ritorna al livello pre infortunio;
 - il 25% che ritorna allo sport è soggetto a recidiva;

- Il 20% dei giovani atleti che ritorna allo sport è soggetto a recidiva a un anno dall'intervento;
- comporta elevati costi: l'onere della vita di una lesione da LCA è stato stimato tra i 7,6 e i 17,7 miliardi di dollari annui negli USA;
- riduce la qualità della vita: aumenta drasticamente il rischio di osteoartrite invalidante a lungo termine, associata a una diminuzione dell'attività fisica per tutta la vita e a una diminuzione della produttività lavorativa (Grooms, Appelbaum & Onate, 2015).

Attraverso la comprensione del meccanismo di collegamento e di influenza tra LCA e SNC si ritiene sia possibile con la prevenzione o con la riabilitazione incidere sui fattori di rischio intrinseci e permettere all'atleta di ritornare alla competizione allo stesso livello pre infortunio, limitando il rischio di recidiva.

2. NEUROPLASTICITÀ

La neuroplasticità viene definita da G. Macchi nel 1985 come “la capacità del SNC di variare stabilmente le proprietà funzionali di singoli neuroni o di aggregati neuronali in modo da adattare la sua organizzazione funzionale a nuove situazioni conseguenti sia a fattori evolutivi ed ambientali, sia a lesioni.”

A livello cellulare i circuiti neuronali sono costituiti da connessioni sinaptiche tra assoni e dendriti di diversi neuroni.

Poiché questi circuiti si estendono in tutta l'area cerebrale, c'è il potenziale per un gran numero di possibili combinazioni interattive che consentono una grande flessibilità.

Molteplici studi hanno evidenziato i substrati neuronali che sottendono le modificazioni plastiche successive all'esercizio. In seguito a un training di esplorazione tattile si è potuto osservare in più occasioni un'alterazione strutturale funzionale: l'espansione nella corteccia motoria della rappresentazione delle dita nei suonatori di piano o della corteccia sensomotoria nei soggetti ciechi lettori in Braille. Le modificazioni cerebrali a lungo termine includono la sintesi di nuove proteine e la crescita di nuove connessioni sinaptiche (Basaglia, 2019).

Quando inizia il processo di apprendimento motorio, molteplici vie neurali vengono attivate per permettere il movimento e nel processo di meccanizzazione di quest'ultimo, le connessioni neurali diminuiscono diventando più selettive e veloci. Infatti, per riprodurre una funzione nel migliore dei modi non è necessario un alto numero di connessioni, ma bensì di connessioni più efficienti.

Una volta acquisito il movimento, viene prediletta la via di trasmissione più efficace e le connessioni precedentemente formate non vengono interrotte, ma diventano silenti ovvero inattive.

La modifica dei sensori può indurre rapidi cambiamenti nelle rappresentazioni corticali attraverso vari meccanismi, tra cui lo smascheramento delle connessioni che sono silenziose nello stato nativo. Questo processo è detto unmasking o “smascheramento sinaptico”, si basa sull'apprendimento motorio e si può apprezzare

una deinibizione delle sinapsi silenti. Nell'ambito del SNC normale molte sinapsi appaiono essere inutilizzate, finché una lesione di altre vie rende necessaria la riattivazione per vicariare la funzione. Questo processo pare sia alla base dei processi di apprendimento.

D'altra parte, è possibile una vera e propria crescita o ricrescita assonale detta "sprouting" o "germogliazione", che dà la possibilità di costituire nuove connessioni. Infine, recenti studi hanno inoltre promosso l'idea che esistano delle cellule staminali neuronali nel cervello dell'adulto che possono differenziarsi in neuroni maturi funzionanti a seguito di stimolazioni locali od esterne (ambientali), costituendo un altro fattore di plasticità.

La comprensione di questi principi neuroplastici si sta evolvendo nello sviluppo di strategie più razionali, basate su ipotesi, per promuovere il recupero della funzione con lo scopo di portare miglioramenti nella cura del paziente.

3. ANATOMIA DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE

I legamenti crociati costituiscono il pivot centrale del ginocchio, sono tesi tra le aree intercondiloidee anteriore e posteriore della tibia e la fossa intercondiloidea del femore.

Il legamento crociato anteriore (LCA) decorre dal versante laterale dell'emipiatto tibiale mediale al versante mediale del condilo femorale laterale, mentre il legamento crociato posteriore (LCP), più robusto, origina dalla fovea tibiale posteriore, decorre circa ad angolo retto rispetto al legamento crociato anteriore e si inserisce sulla superficie laterale del condilo mediale del femore (Schünke, Schulte & Schumacher, 2014).

Entrambi i legamenti crociati stabilizzano l'articolazione del ginocchio soprattutto sul piano sagittale, prevenendo la traslazione della tibia sul femore, e in ogni posizione dell'articolazione alcune parti degli stessi risultano sempre in tensione.

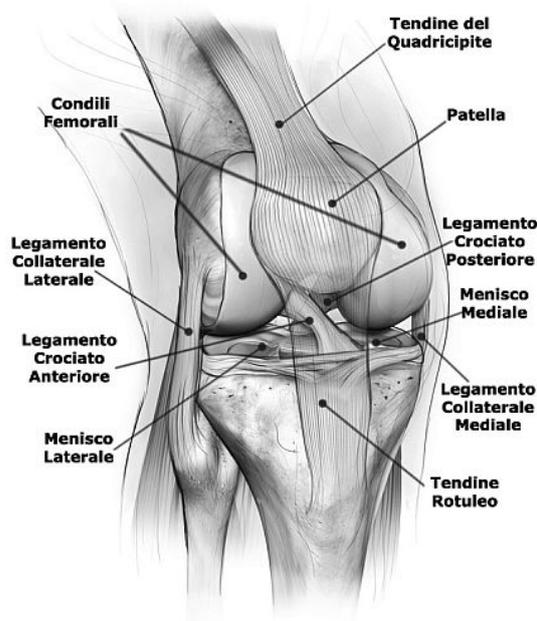


Figura 1: Anatomia del ginocchio dx frontale.

Il LCA origina davanti e lateralmente alla spina tibiale, passa sotto il legamento trasverso, si unisce in parte al corno anteriore del menisco esterno e si inserisce sul condilo femorale laterale. Ha un andamento a spiroide e forma un angolo di 110°. Questo andamento a spiroide gli fa assumere la tipica forma a “clessidra”, più stretta nel terzo medio e più ampia nei terzi alle estremità ed è giustificato dal fatto che l’inserzione del legamento si presenta sul piano pressoché sagittale sulla tibia, mentre a livello dell’inserzione femorale è orientato sul piano frontale. L’inserzione femorale, simile a un arco di cerchio, risulta essere però più debole di quella tibiale.

Il LCA ha più fasci che si tendono indipendentemente, ma in modo da tenere il legamento sempre in tensione (secondo alcuni autori ne vengono riconosciuti due, mentre secondo altri si parla anche di un fascio intermedio).

È possibile apprezzare secondo la localizzazione una banda antero-mediale, che si tensiona in flessione e una postero-laterale che si tensiona in estensione.

All’interno dei due fasci è possibile discriminare due differenti tipi di fascicoli: il primo tipo decorre longitudinalmente lungo tutto il legamento dall’inserzione femorale a quella tibiale e un altro tipo che si avvolge a questo ad andamento elicoidale a 25°. Questo tipo di disposizione garantisce una graduale messa in tensione dei fascicoli, che vengono reclutati progressivamente con l’aumento del carico aumentando la resistenza e la forza del legamento.

La tensione massima viene raggiunta durante la iperflessione o la iperestensione.

La struttura che caratterizza il legamento è dualmente diversificata: gli elementi che lo costituiscono sono fibre collagene ed elastina (10%) che lo rendono resistente fino a 2500N di tensione e gli consentono di sopportare le ordinarie sollecitazioni di circa 100N durante l’estensione passiva del ginocchio, di circa 400N durante la deambulazione fisiologica e di circa 1700N durante movimenti di accelerazione e decelerazione.

Il legamento viene vascolarizzato dall'arteria genicolata mediale a “macchia di leopardo” e in piccola parte anche dall'arteria genicolata laterale inferiore.

L'innervazione del LCA consiste nei meccanocettori (ovvero terminazioni nervose di tipo afferente) che contribuiscono al ruolo propriocettivo.

Le fibre dolorose nel LCA sono virtualmente inesistenti, questo spiega perché a seguito di una lesione il dolore sia minimo, prima dello sviluppo di un doloroso emartro.

Il LCA si oppone alla traslazione anteriore della tibia, alla intrarotazione tibiale e a sollecitazioni varizzanti; rappresenta l'86% della resistenza alla lussazione anteriore della tibia e il 30% della resistenza alla lussazione mediale (Palastanga, Field & Soames, 2006).

4. FATTORI DI RISCHIO E TIPOLOGIE DI INFORTUNIO

L'infornio al LCA non è il più frequente, ma è sicuramente uno dei più seri e la sua lesione ha cause multifattoriali di tipo anatomico, biomeccanico ed ormonale. Negli ultimi vent'anni è nata però l'ipotesi che anche il sistema nervoso possa essere un fattore importante nella manifestazione di una prima lesione e di un'eventuale recidiva, durante la riabilitazione e nell'esito funzionale finale. (Grooms, Page & Onate, 2015)

Come affermato precedentemente, le forze che vanno a stressare il legamento in condizioni fisiologiche non sono in grado di raggiungere la soglia della rottura, infatti il carico può indurre la lesione solo dalla combinazione atipica di sollecitazioni sul ginocchio. Prima che una lesione totale si verifichi, devono essere lese almeno il 20% delle fibre che compongono il legamento.

Inoltre, la rotazione interna del ginocchio comporta una riduzione della forza di tensione approssimativamente del 6%, aumentando la capacità delle forze torsionali di generare un danno.

I fattori di rischio possono essere definiti di natura intrinseca ed estrinseca. Con fattori estrinseci si intende tutto ciò che non riguarda l'individuo ma bensì, ciò che lo circonda e che non può essere controllato. (Pfeifer, Beattie, Sacko & Hand, 2018)

In particolare modo:

- la superficie su cui l'atleta pratica l'attività;
- le calzature che usa l'atleta;
- le condizioni meteorologiche;
- il livello della competizione;
- la presenza di altri giocatori/atleti nel contesto.

Con fattori di rischio intrinseci, invece, si intende ciò che caratterizza l'atleta come:

- fattori anatomici: una fossa intercondiloidea più stretta aumenta il rischio di infortunio così come un'inclinazione maggiore del piatto tibiale nella parte posteriore e laterale. Un atteggiamento in recurvatum, oltre ad aumentare l'instabilità e la lassità della capsula è strettamente legato a un'incidenza di infortunio maggiore, inoltre analizzando le caratteristiche specifiche del legamento, una larghezza ridotta, volume minore e lunghezza maggiore possono essere fattori predisponenti. I rischi relativi ai fattori anatomici non sono modificabili.
- Fattori neuromuscolari: questa categoria riguarda sia la forza muscolare che può essere espressa, sia la coordinazione tra gruppi muscolari. Deficit di forza degli abduttori e degli extrarotatori dell'anca, deficit di resistenza allo sforzo degli ischiocrurali, squilibrio tra muscolo quadricipite e ischiocrurali, incapacità di reagire a situazione inaspettate, ridotta capacità di equilibrio, ridotta capacità di assorbire carichi mediante co-contrazioni e attivazioni muscolari anticipatorie, sono tutti fattori che possono aumentare il rischio di rottura del legamento.
- Fattori fisiologici e ormonali: il rischio di lesione aumenta se il peso o Body Mass Index (BMI) del soggetto è superiore al normopeso e nel caso dei soggetti femminili se sono nel periodo post-menarca o in fase pre-ovulatoria (follicolare) del ciclo mestruale. Inoltre, individui sotto i 14 anni e di sesso femminile, sono i soggetti più a rischio.
- Fattori biomeccanici: una biomeccanica scorretta o deficitaria sta alla base di un infortunio da non contatto, un atteggiamento in valgo del ginocchio in fase di contatto al suolo aumenta le forze esercitate dal terreno sull'articolazione che possono essere pericolose, inoltre un ridotto Range of Motion (ROM) delle rotazioni dell'anca predispone l'atleta all'infortunio.

- Fattori genetici: un'alterazione della composizione del collagene che costituisce il legamento può essere associata all'infortunio. Se sono alterati i geni che codificano per metalloproteinasi, enzima che svolge un ruolo importante nel rimodellamento dei tessuti, può aumentare il rischio. Infine, uno studio ha riportato che la predisposizione dell'individuo alla lesione sia correlata alla presenza o all'assenza di polimorfismi di geni dei proteoglicani.
- Altri fattori: sesso femminile, età avanzata, una storia pregressa di infortunio al LCA, una storia di lesione al LCA in famiglia sono fattori predisponenti. Si può affermare che la gamba non dominante sia quella più soggetta a lesioni.

Fortunatamente alcuni fattori sono modificabili e si può intervenire.

È di rilevante importanza:

- aumentare la forza e l'equilibrio muscolare;
- migliorare il controllo neuromuscolare;
- ridurre la lassità e l'instabilità articolare;
- rendere più flessibili le catene muscolari;
- riscaldarsi prima dell'attività in modo appropriato;
- raggiungere un buon livello di resistenza, velocità e agilità;
- dare supporto psicologico e motivazione.

Dall'analisi dei dati proposti da Walden et al. nel 2015, l'85% degli infortuni sono causati da azioni di non contatto o di contatto indiretto, quali azioni step-stop, task di cutting, rapidi cambi di direzione, atterraggio da un salto con inadeguato controllo dell'asse dinamico dell'arto inferiore o semplicemente scarsa concentrazione dell'atleta.

I meccanismi più frequenti di lesione sono:

- sollecitazione in valgismo a ginocchio atteggiato in flessione e tibia in rotazione esterna;

- sollecitazione in varismo a ginocchio atteggiato in flessione e tibia in rotazione interna;
- sollecitazione in valgismo a ginocchio esteso;
- sollecitazione in varismo a ginocchio esteso;
- trauma in iperestensione o iperflessione;
- trauma da rotazione senza contatto.

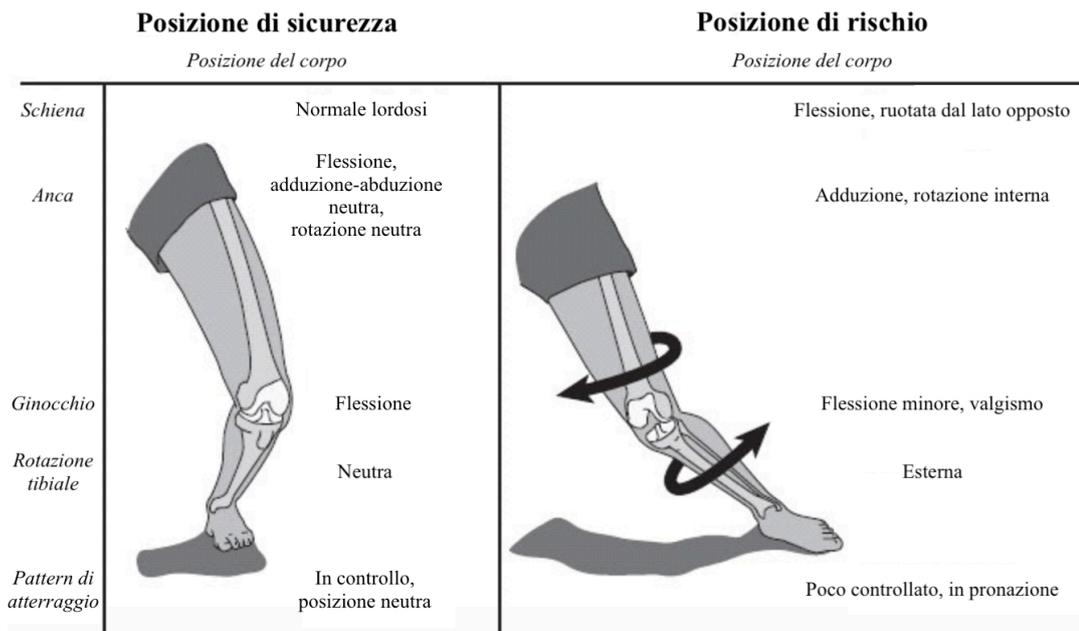


Figura 2: Meccanismo che induce il ginocchio in una posizione di rischio.

Si possono definire distorsioni di:

- primo grado, quando avviene un allungamento con distrazione di parte di fasci dei legamenti interessati;
- secondo grado, quando il legamento viene leso parzialmente lacerando parte delle fibre;
- terzo grado, quando avviene una soluzione di contatto del legamento o tra legamento e porzione ossea.

Specialmente nelle lesioni di terzo grado, ma senza escludere quelle di primo e secondo, la forza che comporta la lesione produce una distrazione combinata di capsula e/o dei menischi.

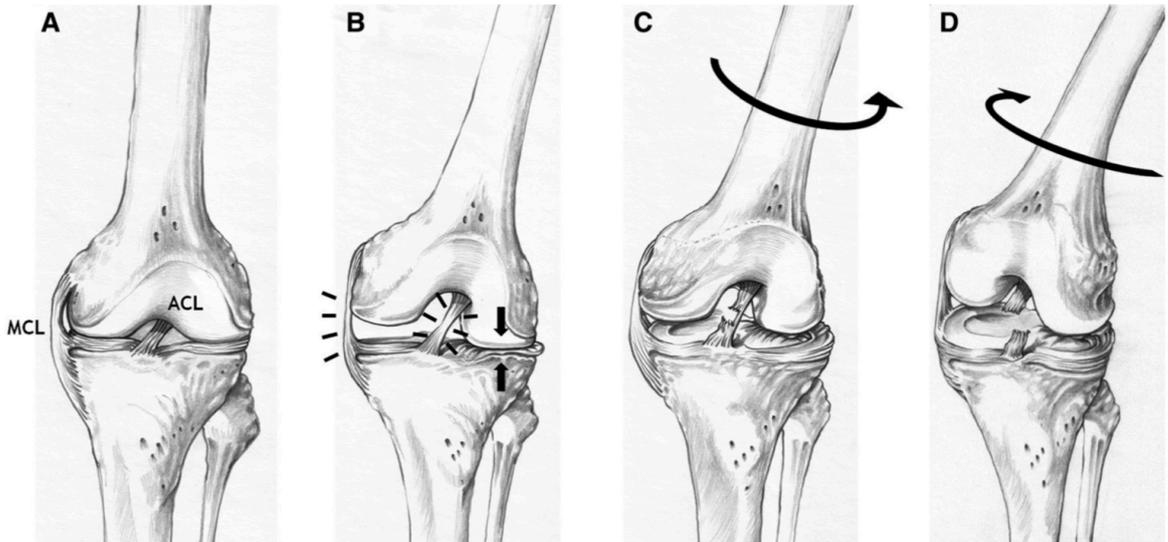


Figura 3: A) Ginocchio senza carico; B) viene applicata una forza in valgo, il legamento collaterale mediale (MCL) viene stirato, e al contempo avviene una compressione laterale; C) questo carico compressivo, insieme alla forza esercitata anteriormente dalla contrazione del muscolo quadricipite, causa uno spostamento del femore relativo alla tibia, dove il condilo laterale femorale trasla posteriormente e la tibia trasla anteriormente e ruota internamente, risultando nella rottura del LCA, D) la rottura del legamento crociato anteriore (in questo caso ACL), la tibia non ha più stabilità anteriore ciò causa uno spostamento posteriore del condilo femorale mediale, risultando in una rotazione esterna della tibia.

Dall'osservazione del movimento, che ha causato l'infortunio in 10 atleti diversi, vengono riportati in tabella la posizione del ginocchio al momento del contatto iniziale e dopo 40 millisecondi (Koga et al. 2010).

	Contatto iniziale	Dopo 40 millisecondi	Totale differenza
Angolo flessione	23° (range 11°-30°)	47°	+ 24° (19°-29°)

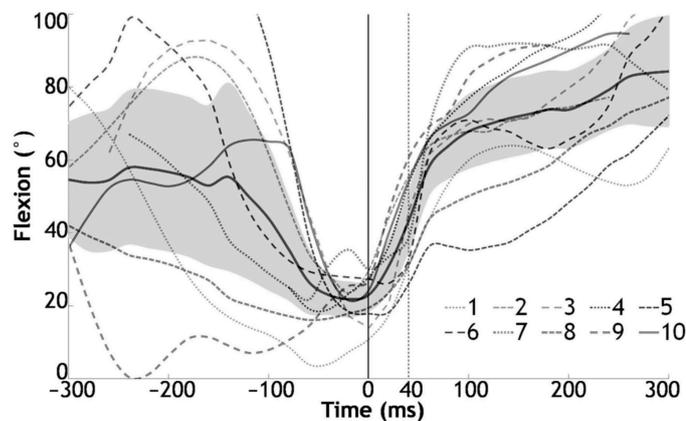


Figura 4: Grafico del momento in cui avviene la rottura del LCA, in flessione.

	Contatto iniziale	Dopo 40 millisecondi	Totale differenza
Angolo valgismo	Neutro (range 3°-22°)	12° (10°-13°)	+ 12° (10°-13°)

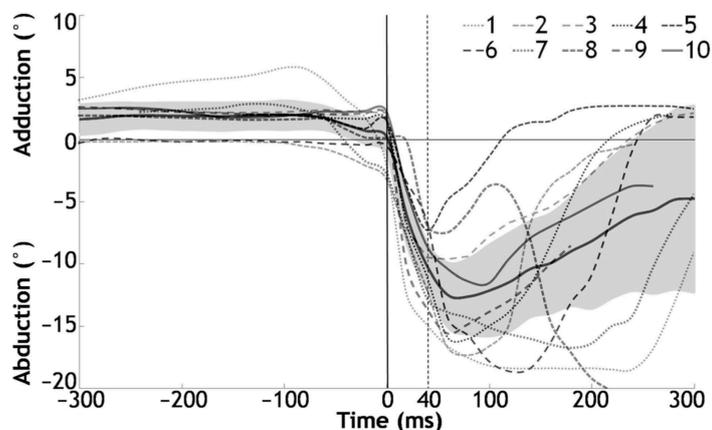


Figura 5: Grafico del momento in cui avviene la rottura del LCA, in valgismo.

	Contatto iniziale	Dopo 40 millisecondi	Totale differenza
Angolo rotazione	RE 5° (range 12°-25°)	RI 8° (range 2°-14°) → RE 17° (range 13°-22°)	+ 13° → + 25°

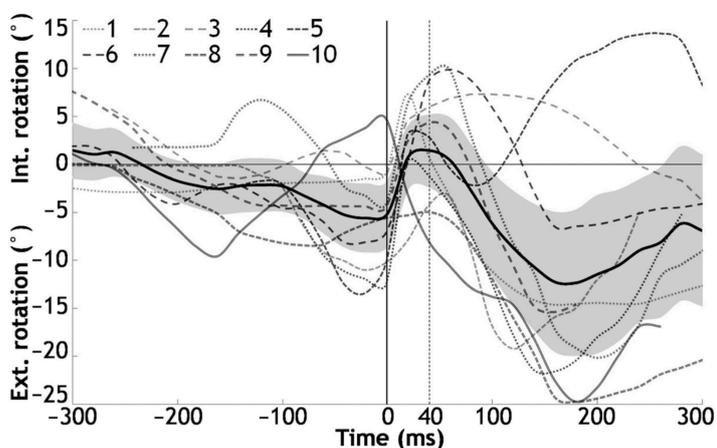


Figura 6: Grafico del momento in cui avviene la rottura del LCA, in rotazione.

Nel particolare caso della rotazione:

- al momento del primo contatto, il ginocchio era extraruotato di 5° (range 25°-12°);
- durante i primi 40 millisecondi ha ruotato internamente di 8° (95% CI, 2°-14°);
- segue una rotazione esterna di 17° (95% CI, 13°- 22°).

Dopo 40 ms viene sviluppata una forza di 3,2 volte il peso corporeo (95% CI, 2,7-3,7).

Tra i casi analizzati i pattern cinematici risultanti sono conformi, in quanto tutti hanno dimostrato un movimento di flessione del ginocchio, varizzazione della tibia e una doppia rotazione, una prima rotazione interna che ha causato la lacerazione del legamento e una esterna, probabilmente dopo che il LCA era già stato lacerato.

Yasuda et al. (1993), in un'analisi delle tempistiche di reazione, ci spiega come la prima risposta a un allungamento dinamico del legamento impiega almeno 35 ms per esprimere una contrazione e come il sistema cognitivo impiega fino a 500 ms per elaborare un errore nella coordinazione.

In conclusione, considerato che la lesione del legamento avviene all'incirca nella misura di 40 ms, si può senz'altro affermare come le strategie di stabilizzazione dinamica possano essere insufficienti e il minimo squilibrio muscolare, la mancanza di coordinazione, un errore nella programmazione del movimento o semplicemente la stanchezza dell'atleta possano essere determinanti nella lesione.

5. MECCANOCETTORI E VIE AFFERENTI

Con il termine “propriocezione” si intende una variante specifica del tatto composta da due elementi: una componente di riconoscimento statico e dinamico della posizione dell’articolazione e una componente di attività efferente ad anello chiuso, con funzione regolatoria muscolare come esito di una risposta riflessa. L’unità funzionale della propriocezione è il propriocettore, un particolare tipo di meccanocettore. È una struttura sensorialmente pluriinnervata alla quale Abbott, Saunders e Dec (1944) hanno attribuito la funzione di prima stazione funzionale del meccanismo della catena cinetica, che permette l’apprezzamento consapevole dell’arto nello spazio (Dhillon, Bali & Prabhakar, 2012).

Questo stratagemma sensoriale gioca un ruolo fondamentale nella stabilità e nel movimento controllato del ginocchio.

A differenza di ciò che si pensava in precedenza, strutture passive come i legamenti non avevano solo una funzione di tipo meccanico, volte a resistere a stiramenti anomali, ma bensì sono la fonte, insieme a muscoli e tendini, degli input propriocettivi (Solomonov & Kraagsgard, 2001).

I propriocettori del ginocchio hanno dimostrato, infatti, di essere fondamentali per le afferenze propriocettive ovvero le informazioni relative alle alterazioni di tensione del legamento, di velocità, accelerazione e direzione del movimento dell’arto che vengono trasmesse al sistema nervoso centrale. È stata riscontrata una correlazione positiva tra la quantità dei propriocettori e l’accuratezza nella percezione della posizione dell’articolazione, nel senso che una maggiore densità di propriocettori nel LCA riesce a produrre un’afferenza più efficace, rendendo la rilevazione della posizione dell’articolazione del ginocchio nello spazio più accurata (Dhillon et al. 2012; Adachi et al. 2002).

Il corretto funzionamento dei propriocettori, inoltre, è necessario anche al fine di prevenire lesioni e una futura insorgenza di osteoartrite (Dhillon et al.; Kosy & Mandalia, 2018).

Freeman e Wyke (1967) hanno disposto una classificazione di quattro sottotipi di meccanocettori che sono collocati nelle vicinanze di determinate terminazioni nervose all'interno del ginocchio:

- fibre di grande diametro, ad alta velocità di conduzione, associate alla conduzione afferente dei meccanocettori;
- fibre di diametro minore, a lenta velocità di conduzione, associate alla nocicezione;
- fibre vasomotorie simpatiche;

Classificazione delle terminazioni nervose di Freeman e Wyke (1967)				
Tipo	Morfologia	Locazione	Diametro fibre (µm)	Caratteristiche funzionali
I	Corpuscoli globulari o ovoidali, capsula fine, a grappoli di 3-6	Capsula fibrosa	5-8 poco mielinizzate	Meccanocettori a bassa soglia di attivazione e a lento adattamento (Ruffini, Golgi, Meissner)
II	Corpuscoli cilindrici o conici, capsula spessa, in gruppi di 2-3	Capsula fibrosa	8-12 mediamente mielinizzate	Meccanocettori a bassa soglia di attivazione e a veloce adattamento (Pacini, Golgi, Meissner)
III	Corpuscoli fusiformi	Legamenti e tendini	13-17 molto mielinizzate	Meccanocettori ad alta soglia di attivazione e ad adattamento molto lento (Golgi)
IV	Terminazioni nervose non mielinizzate	Multiple	<2 amielinizzate	Nocicettori

Tabella: classificazione terminazioni nervose (Dean, Gwilym, Carr, 2013).

Le tipologie più comuni di meccanocettori trovate all'interno del ginocchio sono le terminazioni nervose libere, seguite dai corpuscoli di Ruffini e da terminazioni simili agli organi del Golgi (Kosy & Mandalia, 2018).

I corpuscoli Paciniani sono terminazioni a bassa soglia in grado di adattarsi velocemente e sono ritenuti responsabili degli input relativi alla fase dinamica della propriocezione dell'articolazione (chinestesia), segnalandone l'accelerazione e la decelerazione (Freeman & Wyke, 1967; Çabuk, H. & Çabuk, F., 2016; Kosy & Mandalia, 2018).

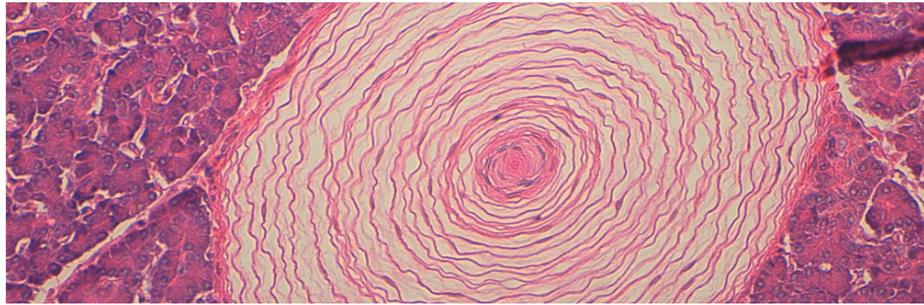


Figura 7: *Corpuscolo di Pacini.*

Gli organi del Golgi sono situati nelle articolazioni più voluminose e hanno la capacità di rilevare i cambiamenti dell'articolazione nella porzione finale del movimento.

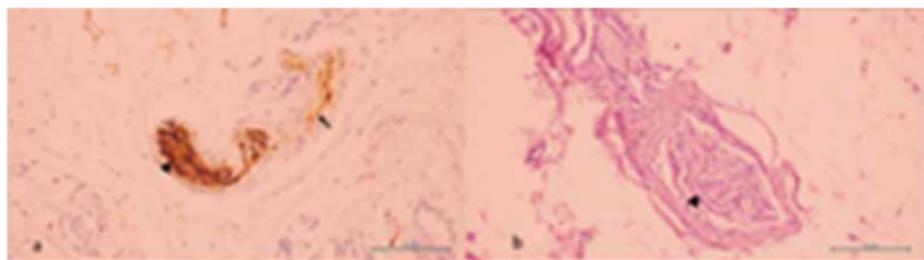


Figura 8: *Organo del Golgi con numerose terminazioni nervose (freccetta nera).*

I corpuscoli di Ruffini, invece, hanno maggiore sensibilità nel percepire carichi assiali e di trazione e sono fondamentali nel regolare i muscoli stabilizzatori dell'articolazione. Questi propriocettori sono entrambi caratterizzati da un lento adattamento e hanno una funzione di maggiore importanza nella fase statica dell'articolazione.

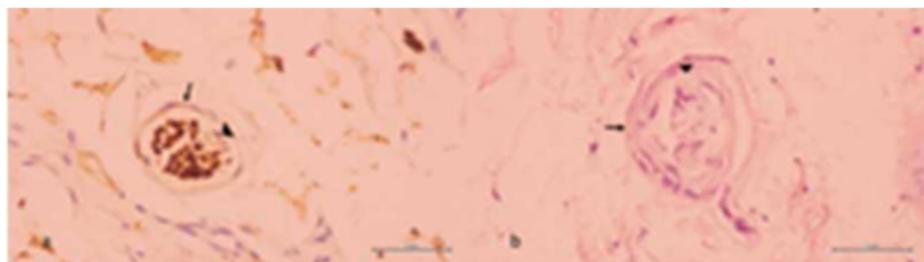


Figura 9: *Corpuscolo di Ruffini (freccetta nera) con una capsula fine.*

Infine, negli spazi interfascicolari del legamento e nelle vicinanze dei vasi sanguigni si possono apprezzare le terminazioni nervose libere. Fibre amielinizzate alle quali è stata attribuita la funzione vasomotoria e nocicettiva, che in condizioni ordinarie è inattiva, ma che viene innescata in seguito a deformazioni meccaniche o alterazioni chimiche.



Figura 10: Una terminazione nervosa libera (freccetta nera) localizzata vicino a dei vasi sanguigni.

Le zone di densità maggiore sono i siti di inserzione femorale e tibiale del LCA e in questo modo sono in grado di percepire immediatamente i cambiamenti di tensione e comunicare l'impulso ai centri superiori; infatti, mediante l'utilizzo di potenziali evocati somatosensoriali è stato osservato come l'impulso viene condotto dalle colonne posteriori del midollo spinale fino alla corteccia cerebrale. Tuttavia sappiamo, che le informazioni afferenti vengono elaborate a tre differenti livelli del SNC ovvero midollo spinale, tronco cerebrale e corteccia motoria, ma non è stato identificato in modo preciso tutto il percorso neurale interposto tra LCA e corteccia cerebrale (Bin Park et al. 2005; Kapreli et al. 2009).

In uno studio animale di Bin Park et al. (2005) si è cercato, mediante l'utilizzo del virus pseudorabbia (PRV), di identificare il tratto di comunicazione mancante intermedio. Il virus iniettato non è però in grado di discriminare tra fibre nocicettive e meccanocettive, ma ci può comunque fornire un'idea di un ipotetico percorso e delle decussazioni e proiezioni delle fibre.

Benché nello studio sia stato utilizzato un ratto per la mappatura, le radici nervose nella regione lombosacrale risultano quasi analoghe a quelle umane.

Analisi quantitativa dei neuroni PRV-immunoreattivi nel midollo spinale, nel tronco encefalico e nell'encefalo.

	Segmento o nucleo	Lato iniettato	Lato non iniettato
Midollo spinale	Cervicale	+	-
	Toracico	+++	++
	Lombare	++	+
Tronco encefalico	MRN	+++	+++
	MARN	+++	++
	PGi	+++	++
	Gi	+++	+
	NTS	+	+
	LC	++	++
	POR	++	++
	Encefalo	AVPV	+
AHN	+	+	
LHA	+	+	
SPFT	+	+	
PAG	+	+	
PVN	++	++	

Tabella: livello di risposta dei neuroni PRV-immunoreattivi.

Intensità segnale:

- = negativo, nessuna cellula segnata per sezione;

+ = scarso, 1-10 cellule segnate per sezione;

++ = moderato, 10-20 cellule segnate per sezione;

+++ = forte, >20 cellule segnate per sezione;

MRN = Nucleo mesencefalo reticolare; MARN = Nucleo magnocellulare reticolare; PGi = Nucleo paragigantocellulare reticolare; NTS = Nucleo tractus solitarius; LC = Locus ceruleus; POR = Nucleo periolivare; AVPB = Nucleo periventricolare anterolaterale; AHN = Nucleo ipotalamo anteriore; LHA = Nucleo ipotalamo laterale; SPFT = Nucleo talassico sbparafascicolare; PAG = Grigio periacqueduttale; PVN = Nucleo paraventricolare.

In particolare, quattro nuclei della formazione reticolare sono risultati positivi: Nucleo mesencefalico reticolare (MRN), Nucleo magnocellulare reticolare (MARN), Nucleo paragigantocellulare reticolare (PGi) e Nucleo gigantocellulare reticolare (Gi).

Osservando i dati raccolti, si può capire come la formazione reticolare svolga un ruolo di fondamentale importanza nella percezione delle vie afferenti. Questa struttura del tronco encefalico presenta infatti questi “nuclei”, ovvero agglomerati neurali con specifiche funzioni, quali modulare tono posturale, riflessi muscolari e la nocicezione.

É stato osservato, che una riduzione nella propriocezione, la cascata infiammatoria e il versamento articolare possono perturbare l'ingresso di input al sistema nervoso centrale. Ciò può indurre cambiamenti del controllo neuromuscolare, rendendo necessario un intervento di compensazione del sistema nervoso sensoriale-motorio.

A seguito dell'infortunio e del processo infiammatorio, si può verificare un fenomeno di adattamento spinale, detto inibizione artrogenica del muscolo, che in questo particolare caso è il quadricipite. Questo comporta una riduzione della contrazione massimale del muscolo e una riduzione nel senso di posizione articolare del ginocchio, influenzando negativamente l'equilibrio e predisponendo il soggetto a un elevato rischio di infortuni futuri (Woo An et al., 2018). Il grado della lesione influisce sull'entità dell'inibizione, e più una lesione è complessa, più sarà difficile riabilitare in seguito la forza.

Individui con lesione completa al LCA, hanno dimostrato una diminuzione della propriocezione apprezzabile sia nel riconoscimento della posizione dell'arto sia nel movimento articolare. Non solo viene influenzato l'arto leso, ma è nata l'ipotesi che afferenze alterate possano influire sul funzionamento dei fusi neuromuscolari dell'arto sano controlaterale, avendo un effetto negativo anche sul senso di stabilità controlaterale (Kim, Lee J. & Lee D., 2017).

Si ritiene, che questa interruzione parziale o totale di input da parte del LCA al sistema neuromuscolare impedisca il processo di programmazione ed esecuzione di un'attività muscolare coordinata volta alla stabilizzazione del ginocchio, sfociando nella cosiddetta "instabilità funzionale".

A seguito di una lesione completa del LCA non è stata osservata alcuna correlazione tra durata della lesione, ovvero il tempo trascorso tra l'infortunio e l'operazione di reinnesto, e la presenza di meccanocettori vitali utili alla reinnervazione del nuovo legamento. Sia per rendere la chirurgia più semplice, sia per evitare un'insorgenza precoce di osteoartrite, il moncone di legamento viene asportato. Se però il moncone venisse conservato verrebbe favorita la proliferazione cellulare e un apporto vascolare più rapido, andando ad assicurare una forza biomeccanica maggiore con conseguente raggiungimento del ripristino della stabilità e mobilità articolare in tempi più brevi (Nayak et al. 2018).

Secondo i dati di Lee et al. (2009) è possibile apprezzare come il gruppo, che ha preservato il residuo del moncone di legamento, abbia raggiunto risultati significativamente migliori nella propriocezione e nell'esito funzionale.

6. REVISIONE DELLA LETTERATURA

6.1 ABSTRACT

La seguente revisione ha la funzione di raccogliere ed analizzare diversi studi che si sono occupati di indagare le alterazioni nell'attività cerebrale a seguito di una lesione al LCA. La ricerca è stata condotta su database scientifici quali PubMed, PEDro e Cochrane, utilizzando le parole chiavi quali "brain", "neuroplasticity", "cortical", "activity", "ACL", "injury" e "reconstruction".

Gli studi presi in considerazione dovevano rispettare i seguenti criteri:

- riferirsi a una popolazione con infortunio al LCA con o senza ricostruzione;
- prevedere un sistema di controllo, che fosse l'arto controlaterale o un soggetto sano;
- riportare una misura dell'attività cerebrale;
- essere stati pubblicati negli ultimi quindici anni.

6.2 INTRODUZIONE

Per garantire un adeguato equilibrio, controllo e stabilità è necessaria una coordinata ed efficace ricezione ed integrazione degli stimoli da parte del SNC dai tre sistemi afferenti primari:

- vestibolare;
- visivo;
- somatosensoriale.

L'interdipendenza degli ultimi due in particolare è necessaria per preservare l'integrità neuromuscolare, regolando l'atto motorio e l'interazione con l'ambiente esterno.

Le informazioni vengono gestite con un sistema ad anello chiuso, dove la continua elaborazione di feedback sensoriali permette l'esecuzione di un output valido. Modifiche che occorrono al feedback del sistema visivo o somatosensoriale sono la causa di un controllo neuromuscolare alterato durante il movimento. (Grooms et al. 2015)

Da ciò ne consegue che da un infortunio al LCA, che causa:

- la perdita del segnale somatosensoriale;
- un'elevata risposta dolorifica da parte del sistema nocicettivo con conseguente cascata infiammatoria;
- instabilità articolare;
- riduzione del tonus muscolare, in particolare del m. Quadricipite;
- modifiche meccaniche e sviluppo di movimenti compensatori (carico controlaterale, strategie di anca o caviglia);

e da un processo chirurgico che estingue completamente le afferenze rimaste dai monconi del legamento, si sviluppano delle modifiche neuroplastiche, che si esprimono in una attività efferente neuromuscolare imprecisa.

Una perturbazione dei motoneuroni gamma (neuroni che innervano le fibre contrattili intrafusali e ne permettono la contrazione) porta a una ridotta contrazione massimale dei quadricipiti e a una risposta elevata di ritiro dei flessori, causando un maggiore squilibrio dell'attività neuromuscolare. La corretta attività del motoneurone gamma deve essere quindi supportata da un meccanismo supplementare del SNC, che interviene con una radicale integrazione del feedback visivo (Neto et al. 2019).

In un'articolazione come quella del ginocchio, che necessita di strategie di attivazione muscolari rapide e precise e che fa degli stabilizzatori dinamici un sistema indispensabile per mantenere la sua integrità, un output motorio alterato si traduce in un enorme fattore di rischio.

Uno studio longitudinale prospettico è riuscito a osservare, mediante la risonanza magnetica funzionale (fMRI), l'attività cerebrale prima e dopo la lesione del LCA. Dai risultati ottenuti, seppur di un campione molto ristretto, si può apprezzare come negli atleti infortunati ci fosse una connessione funzionale ridotta tra la corteccia sensoriale primaria sinistra S1 (che permette l'elaborazione dei segnali sensoriali necessari per guidare le successive azioni motorie) e il lobo posteriore destro del cervelletto Lobulo XIIB (imprescindibile nella stabilità posturale e coordinazione), rispetto ai controlli sani.

Osservato che la scarsa coordinazione biomeccanica è legata a una futura lesione del LCA, si può affermare che la ridotta connessione tra S1 e Lobulo XIIB possa indicare un possibile errore neuromotorio alla base del rischio.

Questi dati preliminari suggeriscono che particolari modelli di connessione cerebrale funzionale possano predisporre l'atleta alla lesione (Diekfusset al. 2018).

Inoltre, gli atleti che hanno sviluppato la lesione hanno ottenuto risultati significativamente minori nei quattro sottotest dell'Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT) ossia:

- il tempo di reazione;

- la velocità di elaborazione;
- la memoria visiva;
- la memoria verbale comparata ai controlli corrispondenti;

suggerendo una predisposizione all'infornuto anche di tipo neurocognitivo.

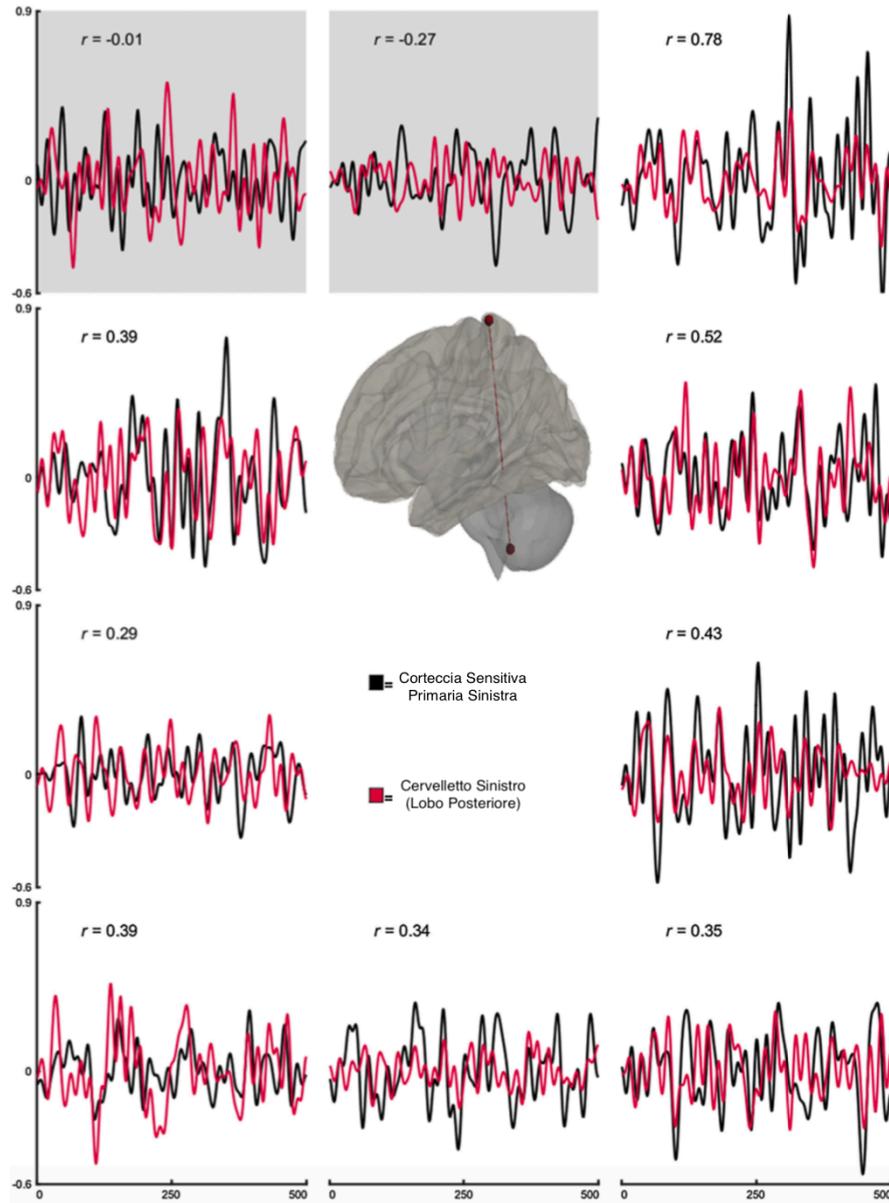


Figura 11: Ogni pannello corrisponde a un soggetto, indicando la connessione tra corteccia sensitiva primaria sinistra e il lobo posteriore del cervelletto sinistro. La r indica il coefficiente di correlazione tra il segnale BOLD e le regioni di interesse. È stata riscontrata una connettività significativamente maggiore per gli otto partecipanti al controllo rispetto a due partecipanti che hanno poi sperimentato una rottura dell'ACL (pannello grigio). L'asse y è il segnale di BOLD e l'asse x è il volume.

È stato osservato, che per le azioni che richiedono solo la dimensione spaziale l'attività cerebellare è assente, mentre le azioni che richiedono dimensioni spaziali e temporali necessitano di un'attivazione maggiore delle aree sensoriali e cerebellari. Come definito nel capitolo "4. FATTORI DI RISCHIO E TIPOLOGIE DI INFORTUNIO" il movimento che provoca la lesione avviene in una determinata dimensione spaziale e con una tempistica ben precisa. Questo studio ci fornisce dunque una prova preliminare di biomarcatore neurale, che predispone l'atleta all'infortunio e dà al riabilitatore un possibile campo di intervento (Diekfuss et al. 2018).

L'elaborato ci permette di capire come particolari connessioni neurali cerebrali preesistenti possano essere causa di un primo infortunio. La revisione sistematica della letteratura sotto riportata andrà invece ad illustrare quelle che sono le conseguenze di un infortunio al LCA e come vanno ad influenzare il SNC.

A seguito della ricostruzione del LCA, della riabilitazione e del return-to-play, alterazioni neurologiche nel controllo motorio del ginocchio persistono.

Lesioni al LCA e la fase di recupero è possibile che inducano dei cambiamenti specifici nel pattern di elaborazione di impulsi sensoriali-visivi-motori da integrare.

Il primo infortunio al LCA innesca una reazione a catena di alterazioni neuromuscolari che hanno il compito di controllare la stabilità del ginocchio e influenzano il rischio di un secondo infortunio bilateralmente.

6.3 MATERIALI E METODI

6.3.1 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Gli studi presi in considerazione dovevano rispettare i seguenti criteri:

- riferirsi a una popolazione con infortunio al LCA con (ACLR) o senza ricostruzione (ACLD);
- contenere un sistema di controllo, che sia l'arto controlaterale o un soggetto sano;
- riportare una misura dell'attività cerebrale;
- essere stati pubblicati negli ultimi quindici anni (dal 2005 al 2020).

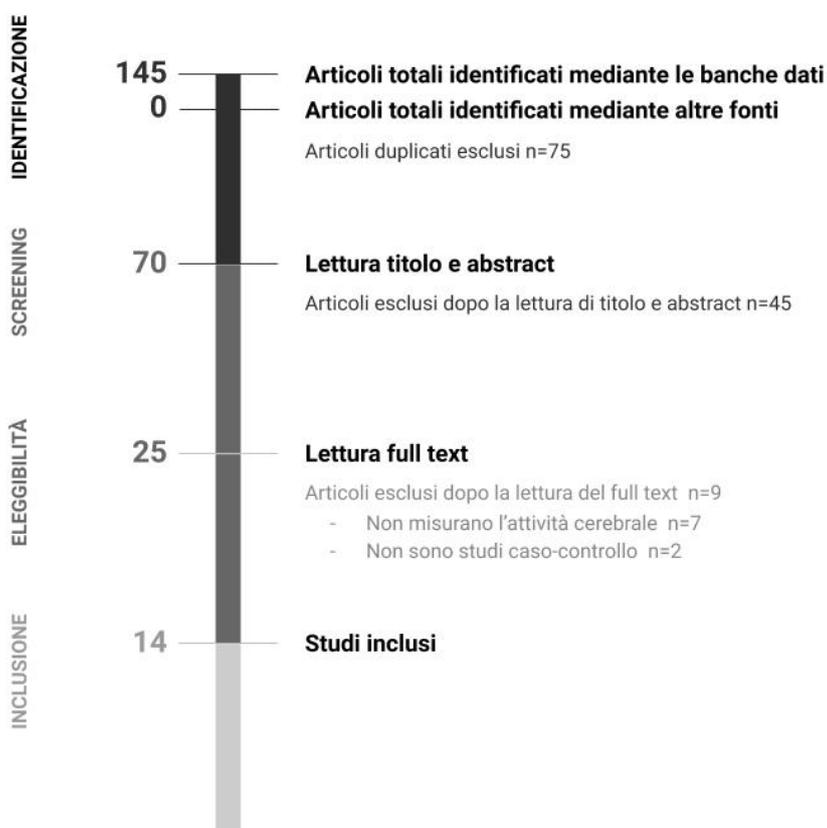
Non sono stati considerati gli studi che presentano come outcome dell'EEG il potenziale somatosensoriale evocato (SEP), poiché è un dato ottenuto in condizioni passive e statiche dell'arto e in letteratura sono riportati pareri discordanti sull'abilità di riprodurre uno stimolo ascendente alla corteccia somatosensoriale in una popolazione di pazienti con lesione e/o ricostruzione del LCA.

Per questa revisione sistematica non è possibile indicare una popolazione precisa, poiché gli studi riguardanti la tematica non sono numerosi e a loro volta non hanno definito in maniera chiara e univoca una popolazione target.

6.3.2 STRATEGIA DI RICERCA E RISULTATI

La ricerca è stata svolta interamente ed esclusivamente dal sottoscritto nell'intervallo di tempo da Gennaio 2020 ad Aprile 2020. La ricerca è stata condotta sui Database di "Pubmed", "Cochrane" e "PEDro" senza restrizione della lingua della pubblicazione, ma con data successiva al 2005 e di tipo caso-controllo. Una progressiva scrematura degli studi è avvenuta mediante la lettura dei titoli e degli abstract, seguita dalla lettura dei full-text degli articoli selezionati. Le parole chiave utilizzate per la ricerca su tutte le banche dati sono: "brain", "neuroplasticity", "cortical", "activity", "ACL", "injury" e "reconstruction".

La presentazione degli articoli viene riportata nel flow-chart proposto secondo il metodo PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche.



Flow chart: selezione studi secondo il metodo PRISMA.

6.3.3 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

Grazie ai livelli di evidenza scientifica è possibile stilare una classificazione degli studi ed avere una misura oggettiva della loro efficacia. Secondo la tipologia di studio, infatti, si possono classificare da 1 a 5, dove il primo livello rappresenta la miglior evidenza scientifica e il quinto la più scarsa. Secondo la “Evidence Based Medicine” di Oxford, le gerarchie vengono così definite:

Livello di evidenza		Tipo di studio
1	a	Revisioni sistematiche (con omogeneità) di studi randomizzati controllati
	b	Studi randomizzati controllati individuati (con intervallo di confidenza ristretto)
	c	Studi randomizzati controllati All or None
2	a	Revisione sistematiche (con omogeneità) di studi di coorte
	b	Studi di coorte individuali o studi randomizzati controllati di scarsa qualità
	c	Ricerche di outcome, studi ecologici
3	a	Revisioni sistematiche (con omogeneità) di studi caso-controllo
	b	Studi caso-controllo individuali
4		Case series (o studi caso-controllo e di coorte di scarsa qualità)
5		Opinione di esperti, case report di un singolo soggetto

Tabella: classificazione riportata da “Evidence Based Medicine” di Oxford.

Di seguito sono stati riportati i quattordici studi con i relativi livelli di evidenza:

AUTORE	ANNO	TIPO DI STUDIO	LIVELLO DI EVIDENZA
E. Kapreli et al.	2009	Caso-controllo	3b
D. R. Grooms et al.	2017	Caso-controllo	3b
D. R. Grooms et al.	2015	Caso-controllo	3b
J. Baumeister et al.	2011	Caso-controllo	3b
X. Miao et al.	2017	Caso-controllo	3b
J. Baumeister et al.	2008	Caso-controllo	3b
Yong Woo An et al.	2018	Caso-controllo	3b
B. G. Pietrosimone et al.	2015	Caso-controllo	3b
A. S. Lepley et al.	2014	Caso-controllo	3b
A. S. Lepley et al.	2015	Caso-controllo	3b
C. M. Kuenze et al.	2015	Caso-controllo	3b
G. E. Norte et al.	2019	Caso-controllo	3b
G. E. Norte et al.	2018	Caso-controllo	3b
S. H. Ward et al.	2016	Caso-controllo	3b

Tabella: classificazione degli studi utilizzati nella revisione.

6.3.4 TIPO DI PARTECIPANTI

La popolazione campionata è di 613 partecipanti, 1 studio non riporta la divisione per sesso, negli altri il campione maschile rappresenta il 52.2% con 302 pazienti e il campione femminile rappresenta il 47.8% della popolazione totale con 277 pazienti. L'età media dei pazienti con ACLD e ACLR è 24.5 ± 7.5 anni, mentre quella dei controlli sani è 23.7 ± 4.8 anni.

AUTORE	ANNO	CAMPIONE	CASO				CONTROLLO			
			TOT	M	F	ETÀ	TOT	M	F	ETÀ
E. Kapreli	2009	35	17	17	0	25.5 ± 5.0	18	18	0	27.0 ± 5.0
D. R. Grooms	2017	30	15	7	8	21.7 ± 2.7	15	7	8	23.2 ± 3.5
D. R. Grooms	2015	2	1	1	0	25	1	1	0	26
J. Baumeister	2011	18	9	7	2	25 ± 5	9	7	2	24 ± 3
X. Miao	2017	31	16	16	0	26.4 ± 6.3	15	15	0	26.2 ± 3.8
J. Baumeister	2008	22	10	7	3	27 ± 5	12	9	3	25 ± 3
Yong Woo An	2018	34	17	-	-	22.3 ± 3.8	17	-	-	26.9 ± 5.6
B. G. Pietrosimone	2015	57	28	9	19	21.3 ± 2.7	29	9	20	21.5 ± 2.7
A. S. Lepley	2014	58	29	9	20	21.2 ± 3.7	29	9	20	21.5 ± 2.7
A. S. Lepley	2015	40	20	9	11	20.9 ± 4.4	20	9	11	21.7 ± 3.7
C. M. Kuenze	2015	46	22	12	10	22.5 ± 5.0	24	12	12	21.7 ± 3.6
G. E. Norte	2019	102	72	32	40	26.0 ± 9.3	30	12	18	22.7 ± 4.6
G. E. Norte	2018	102	72	32	40	26.0 ± 9.4	30	12	18	22.7 ± 4.6
S. H. Ward	2016	36	18	12	6	29.6 ± 8.4	18	12	6	29.2 ± 6.8
TOTALI		613	346	170	159	-	267	132	118	-
MEDIE						24.5 ± 7.5				23.7 ± 4.8

Tabella: dati anagrafici dei soggetti.

Dei 14 studi selezionati, 12 studi hanno analizzato pazienti con una ricostruzione del LCA (popolazione ACLR), mentre 2 studi hanno analizzato pazienti con il LCA ancora lesionato senza ricostruzione (popolazione ACLD). Considerata la popolazione ACLD l'intervallo di tempo medio trascorso dall'infortunio allo studio è di 17.9 ± 19.2 mesi. Mentre per la popolazione ACLR l'intervallo di tempo medio trascorso dall'infortunio all'intervento chirurgico è di 36.0 ± 46.7 mesi.

5 studi non hanno definito la modalità di intervento, mentre nei 9 rimanenti il tipo di innesto utilizzato è stato il seguente:

- Ischiocrurali 56.77%;
- Legamento patellare 30.45%;
- Allograft 12.78%.

AUTORE	ANNO	ACLR	ACLD	TEMPO DALL'INTERVENTO	TEMPO DALL'INFORTUNIO	GRAFT		
						ISCHIOCRURALI (IS)	LEG. PATELLARE (LP)	ALLOGRAFT
E. Kapreli	2009	-	✓	-	26.2 ± 23.0 mesi	-	-	-
D. R. Grooms	2017	✓	-	38.1 ± 27.2 mesi	-	13	2	0
D. R. Grooms	2015	✓	-	4 mesi	-	0	1	0
J. Baumeister	2011	✓	-	12.0 ± 4.7 mesi	-	18	0	0
X. Miao	2017	-	✓	-	9.0 ± 7.0 mesi	-	-	-
J. Baumeister	2008	✓	-	12.5 ± 4.6 mesi	-	22	0	0
Yong Woo An	2018	✓	-	3.48 ± 2.06 anni	-	-	-	-
B. G. Pietrosimone	2015	✓	-	48.1 ± 36.2 mesi	-	14	2	2
A. S. Lепley	2014	✓	-	48 ± 36 mesi	-	-	-	-
A. S. Lепley	2015	✓	-	1) 37.1 ± 15.3 giorni; 2) 15.9 ± 2.4 giorni; 3) 28.3 ± 2.9 sett.	-	9	11	0
C. M. Kuenze	2015	✓	-	IS 37.3 ± 26.3 mesi; LP 24.5 ± 15.6 mesi	-	12	10	0
G. E. Norte	2019	✓	-	46.5 ± 58.0 mesi	-	34	29	9
G. E. Norte	2018	✓	-	46.5 ± 58.0 mesi	-	29	26	23
S. H. Ward	2016	✓	-	69.5 ± 42.5 giorni	-	-	-	-
TOTALI		12	2	-	-	151	81	345
MEDIE				36.0 ± 46.7 mesi	17.9 ± 19.2 mesi			

Tabella: dati relativi alle tempistiche dall'infortunio o intervento e della tipologia di chirurgia.

6.3.5 OUTCOME DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE

Gli studi presi in considerazione ci propongono misure dell'attività cerebrale dei soggetti durante lo svolgimento di un esercizio dinamico, secondo protocolli e metodi di indagine differenti:

- risonanza magnetica funzionale o fMRI;
- elettroencefalografia o EEG;
- stimolazione magnetica transcranica o TMS.

fMRI:

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) è una delle tecniche più recenti di imaging neuronale. Ci consente di osservare, a seguito di una specifica richiesta motoria, la risposta emodinamica dell'organismo mediante le variazioni di ossigeno nei tessuti che vengono reclutati.

L'emoglobina degli eritrociti ha proprietà diamagnetica quando trasporta l'ossigeno, mentre ha proprietà paramagnetica quando l'ossigeno viene rilasciato. Un'attività neurale maggiore comporta un consumo di ossigeno più elevato e sulla base di ciò è possibile affermare che con degli impulsi specifici, quali il sistema di contrasto Blood Oxygenation Level (BOLD), la fMRI è in grado di discriminare aree con diversi livelli di concentrazione dell'emoglobina. Un marcato segnale BOLD viene associato a un'elevata attività di una specifica area cerebrale, che può essere ricondotta a una ridotta efficienza di attivazione delle aree corticali in un paziente con LCA lesa. Per osservare un cambiamento vengono confrontati i risultati ottenuti durante una condizione di riposo e durante l'esecuzione dell'esercizio ("Risonanza magnetica funzionale", n.d.).

EEG:

Con l'elettroencefalografia (EEG) viene misurata l'attività cerebrale. L'attività del singolo neurone ha una potenza troppo bassa per essere rilevata, ma la somma di agglomerati neurali sono in grado di dare un risultato apprezzabile. Con l'ausilio di

elettrodi (tra i 10 e i 20) posti sullo scalpo si è in grado di misurare l'attività elettrica dell'encefalo.

L'analisi spettrale viene definita da molteplici tipi di frequenza corrispondenti a un differente livello di attivazione delle aree corticali:

- in una situazione di soggetto sveglio a riposo
 - alfa lento (8-9 Hz)
 - alfa intermedio (9-11.5 Hz)
 - alfa rapido (11.5-13 Hz)
- in una situazione dove il soggetto elabora una qualsiasi informazione
 - beta lento (13.5-18 Hz)
 - beta rapido (18.5-30 Hz)
- in un soggetto in fase di preaddormentamento
 - theta lento (4-6 Hz)
 - theta rapido (6-7.5 Hz)
- in un soggetto in fase REM del sonno
 - delta (0.5-4 Hz)
 - gamma (30-80 Hz).

In particolare, valori elevati della frequenza Theta nell'area frontale suggeriscono un pattern di lavoro diverso dell'attenzione e della memoria di lavoro; mentre tra un'elevata frequenza Alpha e l'attivazione neurale vige una relazione inversamente proporzionale, suggerendo una deattivazione dell'area somatosensoriale ("Elettroencefalografia", n.d.).

TMS:

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) si basa sul principio dell'induzione elettromagnetica, dove vengono posizionati dei magneti prossimali alla cute del capo. Viene generato un campo magnetico in grado di interferire con la normale attività neurale per un tempo inferiore al secondo. È una tecnica che viene utilizzata per la mappatura corticale e in particolare, con la stimolazione della corteccia nell'area motoria specifica può indurre una risposta muscolare. In questo studio

viene presa in considerazione l'intensità minima necessaria per produrre una contrazione, quindi individuare lo stimolo in grado di superare la soglia di attivazione del muscolo. Questa soglia è inversamente proporzionale all'eccitabilità della corteccia motoria. Una riduzione nell'eccitabilità della corteccia motoria può essere la causa di un output inefficace ("Stimolazione magnetica transcranica", n.d.).

6.3.6 ESTRAZIONE DEI DATI E PRESENTAZIONE

I dati ricercati ed analizzati sono i seguenti:

- autore ed anno di pubblicazione;
- tipo di studio e livello di evidenza scientifica;
- tipo di popolazione;
- intervallo di tempo trascorso tra l'infortunio e la ricostruzione chirurgica nella popolazione ACLR;
- intervallo di tempo trascorso tra l'infortunio e lo studio nella popolazione ACLD;
- analisi strumentali utilizzate per gli outcome cerebrali;
- azioni svolte dal paziente durante l'analisi cerebrale.

Dopo l'estrazione i dati sono stati riportati in tabella.

6.4 RISULTATI

Autore	Anno	Popolazione (n, sesso, età)	Tipo di intervento; tempo dall'intervento o dall'infartu	Outcome	Posizionamento; Movimento	Risultati
E. Kapreli	2009	ACLD (n = 17, m = 17, f = 0; età 25,5 ± 5,0) Controlli (n = 18, m = 18, f = 0; età 27,0 ± 5,0)	26.2 ± 23.0 mesi dopo l'infartu	fMRI	Paziente supino nello scanner; cicli di 45° di flessione-estensione del ginocchio (1.2 Hz) in 25s	I soggetti ACLD hanno mostrato un'attivazione minore di talamo, PP, PM, cervelletto, iSMI, eSMI, BG GPe e CMA e un'attivazione maggiore di pre-SMA, SIp e pITG
D. R. Grooms	2017	ACLR (n = 15, m = 7, f = 8; età 21.7 ± 2.7) Controlli (n = 15, m = 7, f = 8; età 23.2 ± 3.5)	13 ischioerurali; 2 legamenti patellari; 38.1 ± 27.2 mesi dopo l'intervento	fMRI	Paziente supino nello scanner; 4 x 30 s cicli di 45° di flessione-estensione del ginocchio	I soggetti ACLR hanno mostrato un'attivazione minore di iMC e cervelletto e un'attività maggiore di eMC, giro linguale e iSII
D. R. Grooms	2015	ACLR (n = 1; età 25) Controlli (n = 1; età 26)	4 mesi dopo l'intervento; 1 legamento patellare	fMRI	Paziente supino nello scanner; 4 x 30 s cicli di 45° di flessione-estensione del ginocchio (1.2 Hz)	I soggetti ACLR hanno mostrato un'attivazione maggiore nel giro linguale, area premotoria e SII
J. Baumeister	2011	ACLR (n = 9, m = 7, f = 2; età 25 ± 5) Controlli (n = 9, m = 7, f = 2; età 24 ± 3)	9 ischioerurali; 12.0 ± 4.7 mesi dopo l'intervento	EEG, analisi spettrale	Estensione del ginocchio al 50% del massimale	Nei soggetti ACLR il segnale Theta è significativamente maggiore
X. Miao	2017	ACLD (n = 16, m = 16, f = 0; età 26,4 ± 6,3) Controlli (n = 15, m = 15, f = 0; età 26,2 ± 3,8)	9,0 ± 7,0 mesi dopo l'intervento	EEG, analisi spettrale	EEG misurata in: camminata a una velocità normale 20m; Corretta 20m; Fase di atterraggio da 25cm	Nei soggetti ACLD il segnale in tutte le bande di frequenza è significativamente più alto.
J. Baumeister	2008	ACLR (n = 10, m = 7, f = 3; età 27 ± 5) Controlli (n = 12, m = 9, f = 3; età 25 ± 3)	10 ischioerurali; 12.5 ± 4,6 mesi dopo l'intervento	EEG, analisi spettrale	Riproduzione di un angolo di 40° con il ginocchio	Nei soggetti ACLR il segnale Theta e Alpha-2 è significativamente più alto
Yong Woo An	2018	ACLR (n = 17) Controlli (n = 17)	3,48 ± 2,06 anni dopo l'intervento	EEG, analisi spettrale	Paziente supino; cicli di flessione-estensione del ginocchio tra 20°-35°	Nei soggetti ACLR il segnale Alpha-2 è significativamente più alto
B. G. Pietrosimone	2015	ACLR (n = 28, m = 9, f = 19; età 21,3 ± 2,7) Controlli (n = 29, m = 9, f = 20; età 21,5 ± 2,7)	14 ischioerurali, 12 legamenti patellari, 2 allograft; 48,1 ± 36,2 mesi dopo l'intervento	TMS-AMT	Contrazione del m. Vasto mediale al 5% del massimale	Il segnale AMT dell'arto lesso della popolazione ACLR è significativamente maggiore sia rispetto all'arto sano che ai controlli

Tabella: Sommario studi inclusi nella revisione.

Autore	Anno	Popolazione (n, sesso, età)	Tipo di intervento; tempo dall'intervento o dall'infartuino	Outcome	Posizionamento; Movimento	Risultati
A. S. Lepley	2014	ACLR (n = 29, m = 9, f = 20; età 21.2 ± 3.7) Controlli (n = 29, m = 9, f = 20; età 21.5 ± 2.7)	48 ± 36 mesi dopo l'intervento	TMS-AMT	Contrazione del m. Vasto mediale e m. Vasto laterale al 5% del massimale	La popolazione ACLR produce un segnale-AMT significativamente maggiore rispetto ai controlli
A. S. Lepley	2015	ACLR (n = 20, m = 9, f = 11; età 20.9 ± 4.4) Controlli (n = 20, m = 9, f = 11; età 21.5 ± 2.7)	9 ischiocurrali, 11 legamenti patellari; 1) 37.1 ± 15.3 giorni; 2) 15.9 ± 2.4 giorni; 3) 28.3 ± 2.9 settimane dopo l'intervento	TMS-AMT	Contrazione del m. Vasto mediale al 5% del massimale	Sia pre-intervento che due settimane dopo non c'è una differenza significativa di segnale-AMT tra popolazioni. A sei mesi dopo l'intervento sia l'arto lesso che quello sano della popolazione ACLR produce un segnale significativamente maggiore rispetto ai controlli
C. M. Kuenze	2015	ACLR (n = 22, m = 12, f = 10; età 22.5 ± 5.0) Controlli (n = 24, m = 12, f = 12; età 21.7 ± 3.6)	12 ischiocurrali 37.3 ± 26.3 mesi dopo l'intervento; 10 legamenti patellari 24.5 ± 15.6 mesi dopo l'intervento	TMS-AMT	Contrazione del m. Vasto mediale al 5% del massimale	Il segnale-AMT dell'arto lesso della popolazione ACLR è significativamente maggiore in confronto all'arto sano, ma non rispetto alla popolazione dei controlli
G. E. Norte	2019	ACLR (n = 72, m = 32, f = 40; età 26.0 ± 9.3) Controlli (n = 30, m = 12, f = 18; età 22.7 ± 4.6)	34 ischiocurrali, 29 legamenti patella, 9 allograft; 46.5 ± 58.0 mesi dopo l'intervento	TMS-AMT	Contrazione del m. Vasto mediale al 5% del massimale	Differenze in-AMT tra l'arto lesso e l'arto sano non sono significative. Tuttavia il segnale nella popolazione ACLR è significativamente maggiore rispetto ai controlli
G. E. Norte	2018	ACLR (n = 72, m = 32, f = 40; età 26.0 ± 9.3) Controlli (n = 30, m = 12, f = 18; età 22.7 ± 4.6)	29 ischiocurrali, 26 legamenti patella, 23 allograft; 46.5 ± 58.0 mesi dopo l'intervento	TMS-AMT	Contrazione del m. Vasto mediale al 5% del massimale	Differenze in-AMT tra l'arto lesso e l'arto sano non sono significative. Tuttavia il segnale nella popolazione ACLR è significativamente maggiore rispetto ai controlli
S. H. Ward	2016	ACLR (n = 18, m = 12, f = 6; età 29.6 ± 8.4) Controlli (n = 18, m = 12, f = 6; età 29.2 ± 6.8)	69.5 ± 42.5 giorni dopo l'intervento	TMS-AMT	Contrazione del m. Retto del femore al 5% del massimale	Differenze in-AMT tra l'arto lesso e l'arto sano e i controlli non sono significative

Tabella: Sommario studi inclusi nella revisione.

6.5 DISCUSSIONE

6.5.1 NEUROPLASTICITÀ FUNZIONALE A SEGUITO DI INFORTUNIO AL LCA

Dopo aver analizzato i dati estratti, si può affermare che gli studi proposti mettono in luce un cambiamento sia motorio che sensoriale dopo una lesione al LCA e le evidenze ci illustrano che, a differenza della funzione motoria, quella sensoriale non può essere ripristinata (Neto et al. 2019; Ageberg & Fridèn, 2008).

Con l'esame del modello di attivazione cerebrale dopo una lesione articolare periferica sono state ottenute informazioni preziose per quanto riguarda le strategie che sono indicate per compensare una tale lesione.

In base all'organizzazione neuronale e delle fibre nervose si sono potute differenziare regioni di corteccia cerebrale in modo ben definito. Le immagini sono state riportate al fine di poter identificare la localizzazione delle aree citate nelle analisi sotto riportate.

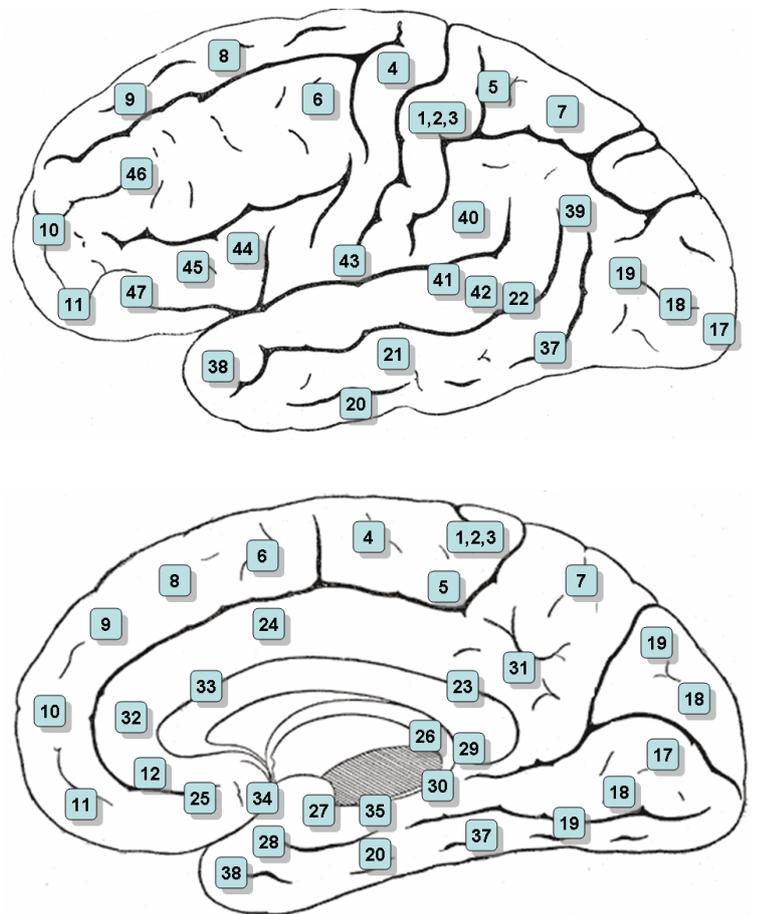


Figura 12-13: le Aree di Brodman (visione esterna ed interna dell'encefalo).

6.5.2 ANALISI fMRI:

AUTORE	ANN O	SEGNALE AUMENTATO	SEGNALE DIMINUITO
E. Kapreli	2009	Controlaterale: - Area motoria presupplementare (pre-SMA); - Area somatosensoriale secondaria posteriore (SIIp). Ipsilaterale: - Giro temporale inferiore posteriore (pITG).	Controlaterale: - Talamo; - Corteccia postparietale; - Area sensomotoria primaria (SM1); - Globo pallido esterno; - Area motoria cingolata; - Corteccia premotoria. Ipsilaterale: - Cervelletto; - Area sensomotoria primaria (SM1).
D. R. Grooms	2017	Controlaterale: - Corteccia motoria; - Giro linguale. Ipsilaterale: - Area somatosensoriale primaria.	Ipsilaterale: - Corteccia motoria; - Cervelletto.
D. R. Grooms	2015	- Giro linguale - Area premotoria - Corteccia somatosensoriale secondaria (SII)	

Tabella: risultati studi fMRI.

Ogni specifica area dell'encefalo ha una funzione e analizzando le strutture in direzione fronto-occipitale possiamo osservare che:

l'area premotoria (area 6 di Brodmann) è parte della corteccia nel lobo frontale e insieme alla corteccia motoria supplementare costituisce la corteccia motoria secondaria ed è situata in prossimità della corteccia motoria primaria. La corteccia premotoria si modula con la percezione degli stimoli esterni e rappresenta l'insieme degli atti motori e le concatenazioni di meccanismi che porteranno a un movimento volontario. Si connette in via afferente ed efferente con la corteccia motoria primaria, l'area motoria supplementare, la corteccia parietale superiore e inferiore e la corteccia prefrontale e mediante i motoneuroni entra in comunicazione diretta con gli

organi. Un'attività elevata sta ad indicare la necessità di reclutare controlli cervicali di ordine superiore per controllare il movimento.

Se la corteccia premotoria si occupa quindi dello schema motorio, la corteccia motoria primaria M1 (area 4 di Brodmann) controlla l'esecuzione del movimento. Un'attività maggiore della corteccia motoria primaria controlaterale ci indica un probabile shift verso una strategia errata visivo-motoria e dimostra che è necessaria una maggiore attivazione per permettere una risposta motoria. D'altra parte una ridotta attivazione della corteccia motoria ipsilaterale può essere conseguente al lungo periodo di riabilitazione unilaterale.

L'area motoria presupplementare viene attivata prima dell'area motoria primaria e ci permette di programmare e coordinare movimenti più complessi, ovvero quelli composti da più azioni e quelli degli arti distali. Più un movimento è complesso più quest'area viene reclutata.

Il segnale ottenuto dall'analisi ci mostra come sia necessario un suo intervento anche per un gesto meccanico semplice di flessione-estensione, suggerendo che a seguito dell'infortunio, anche un gesto elementare comporta una maggior difficoltà nel programmare il movimento.

Oltrepassando il solco centrale si transita dall'area motoria del giro precentrale a quella sensitiva del giro postcentrale. L'area somestesica primaria S1 (area 1, 2, 3 di Brodmann) è deputata all'individuazione dello stimolo periferico, alla determinazione dell'intensità di questo, al riconoscimento dell'oggetto e soprattutto alla ricezione dell'impulso propriocettivo. In particolare l'area 3, si può suddividere in:

- 3A, che riceve informazioni propriocettive dalle articolazioni e dai fusi neuromuscolari e proietta fibre efferenti alla M1, permettendo al sistema

motorio di integrare le informazioni della volontà del movimento con quelle della propriocezione;

- 3B, deputata agli stimoli sensoriali quali tatto, temperatura, pressione e dolore che comunica con area 1 e 2 per l'elaborazione delle caratteristiche dell'oggetto. Una maggiore attività può rappresentare la necessità della corteccia di percepire al meglio gli input propriocettivi afferenti. Inoltre, è possibile che nell'area somatosensoriale primaria a seguito dell'infortunio e dell'intervento si sia abbassata la soglia nocicettiva. Un segnale aumentato ipsilateralmente è indicatore di una possibile riorganizzazione funzionale di entrambi i sistemi dell'emisfero destro e sinistro.

Spostando l'attenzione sull'opercolo parietale troviamo l'area somatosensoriale secondaria S2. La S2 è responsabile della ricezione di molteplici stimoli quali vibrazioni, informazioni termiche, olfattive e del gusto ed indagini recenti affermano che la SII possa essere suddivisa in anteriore (SIIa) e posteriore (SIIp) con il compito di ricevere rispettivamente stimoli somatosensoriali e nocicettivi. Un segnale elevato della SIIp ci informa che la percezione di instabilità della tibia sul femore possa innescare tramite il movimento un meccanismo dolorifico.

Il giro temporale inferiore posteriore (pITG) si trova nella regione più caudale, tra la corteccia temporale e occipitale.

Un segnale aumentato del pITG è causato dalla necessità di integrare feedback visivi come risultato di informazioni propriocettive ridotte. La collocazione nella corteccia visiva infatti gli permette di elaborare stimoli visivi, di riconoscere i movimenti, di far fronte alle difficoltà dei compiti percettivi e dà la consapevolezza spaziale. Ulteriori studi hanno evidenziato come le connessioni neurali che comprendono quest'area potrebbero delucidare il complesso rapporto della corteccia temporale inferiore e la memoria.

Infine, posteriormente al di sotto della scissura calcarina si trova il giro linguale. Denominato così dalla forma che ricorda una lingua, è localizzato nel lobo occipitale, contiene parte della corteccia visiva e si occupa di posizionamento dell'arto, esplorazione spaziale sensorio-visiva, attenzione, memoria e nella ricognizione del movimento. Un'attivazione maggiore supporta l'ipotesi che il soggetto sia propenso sempre più ad utilizzare una strategia che comprende la capacità visiva per assistere il movimento. ("Corteccia cerebrale", n.d.)

6.5.3 ANALISI EEG:

AUTORE	ANNO	SEGNALE AUMENTATO NEI ACLR/ACLD RISPETTO AI CONTROLLI
J. Baumeister	2011	- Theta nella corteccia frontale - Alpha-2 nella corteccia somatosensoria parietale in modo non significativo
X. Miao	2017	- Alpha - Beta - Delta - Theta
J. Baumeister	2008	- Theta, sia nell'emisfero controlaterale alla lesione che ipsilaterale
Yong Woo An	2018	- Alpha-2

Tabella: risultati studi EEG.

I risultati ottenuti dalle misurazioni con EEG sono tra di loro congruenti.

Dagli studi è stato registrato nella corteccia frontale un elevato segnale di theta. Un'alterazione di theta in questa regione ci suggerisce un'aumentata attività delle funzioni di memoria lavorativa che include processi di memoria, elaborazione di informazioni e attenzione in attività cognitive e sensomotorie. Quando si parla di memoria lavorativa si intende una capacità del SNC di ricevere e mantenere informazioni sensoriali per un tempo limitato. L'assimilazione di queste informazioni supporta il processo di pensiero che collega percezione, memoria a lungo termine e l'azione, mettendo in comunicazione la regione frontale e parietale dell'encefalo.

Evidenze scientifiche affermano che durante le attività che richiedono un particolare focus, l'intervento della corteccia anteriore del cingolo (CAC) abbia un ruolo fondamentale. Il CAC (area di Brodman 24, 32 e 33) è il principale sistema di attenzione utilizzato nella selezione di un target motorio, come detentore di errori e come monitor di performance. Inoltre a livello inconscio, elabora i possibili pericoli e problemi, rappresentando un possibile sistema d'allarme. Un segnale di theta elevato pare derivare anche da una sovraeccitazione del CAC.

Nel gruppo ACLR il segnale aumentato è stato registrato in entrambi gli emisferi, suggerendo che la lesione, la ricostruzione o la riabilitazione abbiano influenzato anche l'arto controlaterale.

D'altra parte il segnale alpha, la frequenza dominante nell'encefalo umano, si pensa nasca da un'interazione tra aree differenti della corteccia in particolare cortico-corticale e talamo-corticale.

Un segnale di alpha elevato è stato osservato nelle aree momentaneamente non utili e correlate al compito che il soggetto è impegnato a svolgere. Infatti il segnale alpha porta alla soppressione di informazioni non necessarie allo svolgimento del movimento, supportando l'attenzione selettiva.

Alpha-2, o alpha rapido, risulta aumentato nella corteccia somatosensoriale parietale, area che proietta i segnali neurali correlati alla propriocezione all'area frontale dove verranno elaborati da funzioni superiori.

La combinazione tra il segnale aumentato di theta nella corteccia frontale e di alpha nella corteccia parietale sono stati descritti in funzioni cognitive e visivomotorie.

Il sistema neurale fronto-parietale è considerato il responsabile dei processi cognitivi e delle decisioni mirate nell'attivazione del controllo neuromuscolare.

Questo sistema di collegamento potrebbe essere un sistema compensatorio protettivo causato dall'adattamento neurale a seguito di una riduzione delle afferenze e potrebbe fornire una regolazione muscolare dinamica sufficiente per stabilizzare l'articolazione del ginocchio.

6.5.4 ANALISI TMS:

AUTORE	ANNO	SOGLIA MOTORIA ATTIVA	
		TRA ARTO LESO E SANO DEL CASO	TRA ARTO LESO DEL CASO E CONTROLLO
B. G. Pietrosimone	2015	ACLR > ACL	ACLR > CONTROLLO
A. S. Lepley	2014	-	ACLR > CONTROLLO
A. S. Lepley	2015	-	Prima dell'intervento e 2 settimane dopo l'intervento: ACLR \cong ACL \cong CONTROLLO Dopo 6 mesi: ACLR/ACL > CONTROLLO
C. M. Kuenze	2015	ACLR > ACL	ACLR \cong CONTROLLO
G. E. Norte	2019	ACLR \cong ACL	ACLR > CONTROLLO
G. E. Norte	2018	ACLR \cong ACL	ACLR > CONTROLLO
S. H. Ward	2016	ACLR \cong ACL	ACLR \cong CONTROLLO

Tabella: risultati studi TMS.

Dai risultati ottenuti dall'analisi con TMS rispetto alla fMRI e EEG, si può percepire una grandezza dell'effetto minore. Si può apprezzare come quando viene considerato l'arto controlaterale come controllo a quello infortunato, la soglia motoria attiva sia maggiore anche se nella minor parte degli studi in modo significativo. Quando però viene considerata una popolazione sana come controllo la soglia motoria attiva risulta essere quasi sempre significativamente maggiore.

Da ciò si può dedurre come sia necessario per il SNC reclutare in modo maggiore la corteccia motoria per produrre una contrazione muscolare.

6.6 LIMITAZIONI E POSSIBILI VARIABILI

Limitazioni di questo studio sono riscontrabili nella limitata esperienza del laureando di raccogliere, analizzare e includere gli studi. Inoltre l'idea che questo tipo di infortunio sia causato anche da fattori neurologici è sorta solo recentemente, e gli studi analizzati possono quasi essere definiti degli studi pilota.

Più nello specifico la popolazione campionata è ridotta, piuttosto eterogenea e non ben definita. I protocolli utilizzati sono differenti e difficilmente oggettivabili, in quanto dai risultati ottenuti si possono solo ipotizzare delle conclusioni per via della complessità del nostro organismo e in particolare del sistema nervoso centrale.

Le discrepanze osservabili nei risultati sono quindi probabilmente dovute alle differenze nei protocolli di indagine strumentale e all'eterogeneità della popolazione (differenze di sesso, età, tipo di intervento e tempo dall'intervento/infortunio).

6.7 FUTURE RACCOMANDAZIONI

Oltre a proseguire con questo tipo di studi caso-controllo, cercando di unificare i parametri della popolazione e dei protocolli di indagine strumentale, io credo che il sistema ottimale sarebbe proporre uno studio longitudinale prospettico da somministrare alla popolazione con rischio più alto di infortunio e osservare l'attivazione cerebrale prima e dopo un'eventuale infortunio e dopo la riabilitazione.

Così facendo si andrebbe a monitorare se effettivamente vi sono dei cambiamenti delle connessioni neurali e nei pattern di attivazione a seguito dell'infortunio o se erano preesistenti predisponendo l'atleta all'infortunio. Inoltre osservando anche la fase riabilitativa dal punto di vista cerebrale si potrebbe stilare il miglior programma possibile per influire selettivamente sulle aree interessate e cercando di limitare il rischio di recidiva o addirittura con lo scopo di una più efficace prevenzione primaria.

7. MODALITÀ DI TRATTAMENTO

I risultati degli studi attuali rivelano che la carenza di LCA causa la riorganizzazione del sistema nervoso centrale; si può dedurre quindi che la riabilitazione dovrebbe concentrarsi sulla rieducazione del SNC piuttosto che ottimizzare solo la funzione neuromuscolare periferica.

È evidente che la riabilitazione tradizionale non riesca a ripristinare la normale funzione motoria in tutti i pazienti dopo la ricostruzione del legamento e non è possibile fornire al paziente dei dati rassicuranti nel momento in cui decidesse di tornare all'attività sportiva, infatti:

- l'80% ritorna allo sport;
- il 50-65% ritorna al livello pre infortunio;
- il 25% che ritorna allo sport è soggetto a recidiva;
- Il 23% è soggetto a recidiva nel primo periodo di ritorno allo sport;
- Il 20% dei giovani atleti che ritorna allo sport è soggetto a recidiva a un anno dall'intervento.

Si può affermare con certezza, che per il ritorno all'attività sportiva sia imprescindibile la ricostruzione del legamento. L'intervento chirurgico non è però solo fondamentale per gli atleti, ma anche per soggetti che non praticano attività sportiva per una migliore qualità della vita.

A seguito di una ricostruzione del LCA è stato osservato, oltre alle modificazioni neuroplastiche, un'elevata predisposizione a recidiva e a lesioni meniscali e uno shift nei pattern di carico sull'articolazione che può portare a un'atipica pressione sulla cartilagine, che favorisce la sua progressiva degenerazione, rendendo fondamentale un'efficace riabilitazione per apprendere nuovamente le funzioni lese e/o alterate.

L'apprendimento motorio è definito come “il processo di capacità di un individuo di acquisire abilità motorie con un cambiamento relativamente permanente in termini di prestazioni in funzione della pratica o esperienza”.

Le proposte di apprendimento motorio più recenti e scientificamente approvate, che mirano ai cambiamenti delle strutture neurali per reintegrare il paziente allo sport, sono:

- la focalizzazione esterna di attenzione;
- l'apprendimento implicito;
- l'apprendimento differenziale;
- l'apprendimento auto-controllato;
- l'interferenza contestuale.

Queste modalità di intervento ci permettono di agire sui processi neuroplastici, andando a ridurre il rischio di recidiva, di altri infortuni e dell'insorgenza precoce di osteoartrite al ginocchio.

L'atleta viene sottoposto a queste modalità di riabilitazione con l'intento di rispecchiare il più possibile lo stress psicofisico a cui sarà realmente sottoposto durante l'attività agonistica, in modo tale da preparare e organizzare al meglio tutti i sistemi, che gli permettono di evitare il più possibile il rischio di infortunio e trasferirli in una varietà di contesti e circostanze differenti. (Gokeler et al. 2019)

7.1 LA FOCALIZZAZIONE ESTERNA DI ATTENZIONE

Grazie alle istruzioni fornite dal fisioterapista, si può indurre al paziente un processo di attenzione interno o esterno.

Quando si parla di attenzione interna, al paziente vengono fornite istruzioni che guidano la sua attenzione sui propri movimenti dove le informazioni vengono elaborate consciamente disturbando i sistemi automatici e rallentando l'output motorio.

Quando invece si parla di attenzione esterna, al paziente vengono fornite istruzioni riguardanti l'ambiente e in questo caso le informazioni vengono elaborate inconsciamente con un processo automatico più veloce. Infatti, istruzioni che

permettono di focalizzare l'attenzione esternamente interagiscono con le connessioni intracorticali, che nel caso di un infortunio al LCA vengono inibite, sfociando in una ridotta capacità di contrarre il muscolo quadricipite. Con istruzioni di focus esterno è possibile ripristinare l'attività del muscolo quadricipite riducendo l'inibizione intracorticale.

Nel caso in cui il paziente debba estendere il ginocchio prima della fase del contatto iniziale del cammino le istruzioni sono le seguenti:

Focus interno: "Estendi bene il ginocchio e appoggia a terra prima il tallone".

Focus esterno: "Calcia un pallone mentre cammini".

È stato dimostrato che questo sistema di focalizzazione esterna rende il movimento più efficace, accelera il processo di apprendimento e accorcia le prime fasi di apprendimento rendendo più rapida e semplice l'automatizzazione del movimento.

Benché sia scientificamente confermata la funzionalità di questo tipo di istruzione, il 95% dei fisioterapisti istruisce il paziente con nozioni di focus interno. (Durham et al. 2009)

7.2 L'APPRENDIMENTO IMPLICITO

Con apprendimento implicito si intende il metodo che viene utilizzato per istruire il paziente, che non si basa su istruzioni esplicite, ma bensì utilizza analogie e lascia che il paziente interpreti l'azione da svolgere. Con la descrizione di una particolare situazione o azione, l'atleta è in grado di visualizzare l'immagine e di poter percepire meglio il movimento. Questo metodo riduce la necessità di attingere alla memoria lavoro durante la programmazione del movimento e promuove l'automatismo del gesto ed è grazie a questo sistema di apprendimento che si può essere più efficaci in compiti più complessi.

Gli atleti agonisti durante l'attività sportiva vengono spesso sottoposti a stress psicologici e fisici notevoli e il processo decisionale può essere facilmente compromesso se sotto pressione, con l'aumento della complessità dell'attività da

svolgere e della fatica fisica. Un aspetto interessante e attualmente poco esplorato è la relazione che vige tra apprendimento implicito e l'anticipazione del movimento e del processo decisionale.

Nella fase avanzata della riabilitazione, l'apprendimento implicito, viene utilizzato per sollecitare la risposta motoria e soprattutto per attivare i sistemi di controllo anticipatori, di risposta alle perturbazioni non previste, di controllo visivo-motorio tenendo conto dell'organismo, dell'esercizio da svolgere, dell'ambiente esterno e dell'interazione dei tre.

Inoltre, l'apprendimento implicito contrariamente a quello esplicito, che riceve specifiche informazioni cinematiche, fornisce all'atleta delle informazioni visive limitate che gli permettono di sviluppare capacità anticipatorie migliori, funzionali per permettere all'atleta di correggere il posizionamento dell'arto evitando uno scenario potenzialmente ad alto rischio di infortunio.

Per massimizzare l'effetto di questo stratagemma riabilitativo, l'atleta deve essere esposto progressivamente a stress fisici, ambientali e psicologici sempre maggiori, fino a raggiungere l'entità di quelli riprodotti nello sport agonistico a cui partecipa.

È stato osservato mediante EEG (Zhu et al. 2011), che a seguito di un allenamento ad apprendimento implicito, rispetto all'esplicito, il gruppo ha dimostrato una bassa consapevolezza di ciò che è stato appreso. Ciò permette una maggior efficienza neurale che permette agli atleti di impiegare risorse per altri aspetti della performance.

7.3 L'APPRENDIMENTO DIFFERENZIALE

L'apprendimento differenziale si basa sull'esercizio in sistemi dinamici. Quando si utilizza questo stratagemma di apprendimento per migliorare la capacità di movimento, i pattern motori dell'atleta e le condizioni ambientali sono intenzionalmente variati durante la pratica. Sottoponendo l'atleta a un tipo di sforzo fisico e psichico differente nella stessa seduta di allenamento viene avviato un

processo di apprendimento auto organizzato. Così è possibile favorire l'esplorazione di diversi schemi di movimento e nuovi metodi di esecuzione di un'azione che gli permetterà di focalizzarsi sulla soluzione che funziona meglio dato uno specifico contesto ambientale e in relazione alle sue caratteristiche fisiche.

Questo sistema serve per fornire all'atleta un arsenale di strategie di movimento per raggiungere l'obiettivo di destinazione in condizioni diverse e di permettergli di scegliere il movimento corretto nel minor tempo possibile senza richiedere un elevato sforzo mentale.

In seguito a infortunio al LCA è possibile che vi siano dei cambiamenti neuroplastici anche a causa di un mancato utilizzo di un sistema di apprendimento differenziale.

In uno studio (Henz & Schollhorn, 2016) che ha utilizzato l'analisi con EEG su dei giocatori di badminton è stato osservato che vi è un aumento dell'attività theta nelle regioni parieto-occipitale controlaterali e una maggiore attività alfa a seguito di un apprendimento differenziale piuttosto che ripetitivo. Questa informazione suggerisce che vi sia un rafforzamento di una traccia nella memoria somatosensoriale e ciò potrebbe spiegare l'aumento di apprendimento motorio nell'apprendimento differenziale. Questa traccia di memoria risulta più solida e stabile contro l'interferenza di disturbi interni ed esterni e tradotta nella pratica clinica, permetterebbe all'atleta di attivare sistemi di feed-forward neuromuscolari di protezione o avvertire situazioni potenzialmente pericolose ed evitarle.

7.4 L'APPRENDIMENTO AUTO-CONTROLLATO

Nella pratica clinica quotidiana il paziente assume un ruolo passivo e si limita a svolgere gli esercizi indicati dal fisioterapista. Il tipo di apprendimento auto-controllato permette al paziente di essere più coinvolto nel sistema di apprendimento migliorando la collaborazione e l'entusiasmo, infatti gli viene data la possibilità di scegliere gli esercizi da svolgere tra più esercizi predisposti dal riabilitatore, ad esempio scegliere tre esercizi da nove proposti. All'atleta viene mostrato un video

dello svolgimento corretto dell'esercizio e successivamente il ruolo del fisioterapista assume più una connotazione di motivatore, dando feedback positivi al paziente supportando la sensazione di successo del paziente, ottimizzando così l'apprendimento motorio. I soggetti che hanno utilizzato l'auto-controllo hanno avuto una migliore accuratezza sul trasferimento di una nuova abilità motoria acquisita, che ci dà un'indicazione di migliore interazione tra neuroplasticità e vantaggi comportamentali, rispetto ai soggetti riabilitati tradizionalmente. È stato inoltre dimostrato che la motivazione migliora la capacità di apprendimento, di fondamentale importanza per tutti i percorsi riabilitativi. (Wulf & Lewthwaite, 2016)

7.5 L'INTERFERENZA CONTESTUALE

Con interferenza contestuale si intendono tre tipi di intervento:

- a blocchi;
- a serie;
- casuale.

La pratica a blocchi si basa sulla ripetizione del gesto, quindi senza cambiare contesto l'atleta ripete lo stesso movimento più e più volte, cercando di minimizzare la variazione.

La pratica a serie prevede una sequenza di esercizi diversi da svolgere un determinato numero di volte.

Mentre la pratica casuale prevede il costante cambiamento di esercizi da svolgere.

Studi affermano che utilizzando la pratica casuale rispetto alle altre, porti a risultati più scarsi in termini di performance, ma a un processo di apprendimento migliore. Questo perché le azioni da svolgere sono sempre differenti e l'atleta deve essere in grado di riorganizzarsi e rispondere a stimoli diversi ravvicinati, elaborando di continuo nuove strategie di adattamento.

Uno studio (Cross, Schmitt & Grafton, 2007) ha osservato come dei soggetti hanno appreso una sequenza di azioni con la mano debole con pratica casuale e a blocchi. Il gruppo casuale, nell'analisi con fMRI, ha dimostrato un'attivazione maggiore di area premotoria e sensomotoria rispetto al gruppo a blocchi. Queste aree sono coinvolte nella preparazione del movimento e sono necessarie per innescare la cascata di attivazione neurale per il movimento.

L'interferenza contestuale può, quindi, fornire uno stratagemma innovativo unico per interagire con la neuroplasticità specifica visivo-motoria e sensomotoria dopo l'infortunio al LCA, riscontrata negli studi citati nella revisione.

8. DALL'INFORTUNIO AL RETURN-TO-PLAY

In un articolo di Filbay & Grindem del 2019 vengono illustrate quelle che sono le fasi del percorso riabilitativo a partire dall'infortunio fino al ritorno in campo dell'atleta. Ognuna di queste fasi prevede degli obiettivi da raggiungere prima di poter accedere a quella successiva.

FASE PREOPERATORIA:

- ridurre il versamento articolare;
- raggiungere il ROM passivo e attivo completo a confronto con il controlaterale;
- raggiungere il 90% della forza del m. quadricipite rispetto al controlaterale.

Per ottimizzare quelli che sono i risultati post-operatori è importante una presa in carico precoce del paziente da parte del riabilitatore, che interviene appena viene stabilita una diagnosi dal personale medico.

È fondamentale improntare i primi passi della riabilitazione:

- sull'estensione passiva dell'arto, riducendo la possibilità di insorgenza di artrofibrosi;
- sul recupero di forza del m. quadricipite, ridotta a seguito dell'inibizione artrogenica.

È stato infatti dimostrato che il mancato raggiungimento di questi obiettivi a breve termine è correlato con scarsi risultati post-chirurgici.

FASE ACUTA POST OPERATORIA:

- ridurre il versamento articolare;
- raggiungere il ROM passivo e attivo completo a confronto con il controlaterale;

Già il primo giorno post intervento è importante sia iniziare gli esercizi di attivazione della pompa vascolare per ridurre l'eventuale versamento, sia riprendere i trattamenti mirati all'estensione passiva completa e l'attivazione del m. quadricipite. È

opportuno iniziare con movimenti passivi ma, se i segni e i sintomi dell'infiammazione lo permettono, integrare anche esercizi attivi (con paziente supino: sollevamento attivo dell'arto inferiore con ginocchio mantenuto in estensione, scivolamento dei talloni in direzione dei mm. glutei). Per migliorare il reclutamento e la resistenza del m. quadricipite, in concomitanza con gli esercizi attivi, risulta avere un effetto positivo anche la stimolazione elettrica neuromuscolare ad alta intensità. (Kim, Croy, Hertel & Saliba, 2010)

Le evidenze scientifiche ci dicono che l'intervento disposto con esercizi a catena cinetica chiusa o a catena cinetica aperta hanno un'eguale efficacia. (Van Melick et al. 2016)

Dai risultati di uno studio di Christanell, Hoser, Huber, Fink & Luomajoki del 2012 si può apprezzare come nella fase acuta della riabilitazione la terapia con elettromiografia in biofeedback sia significativamente utile. Infatti un miglior reclutamento del m. vasto mediale è essenziale per migliorare l'estensione del ginocchio. Questo tipo di terapia è un'aggiunta semplice ed economica alle terapie convenzionali.

Con biofeedback si intende una tecnica terapeutica che consente ad un paziente, mediante una risposta di tipo visivo, acustico o tattile in tempo reale, di imparare a regolare e autocontrollare i meccanismi fisiologici che sfuggono al controllo del sistema, in questo caso a causa dell'infortunio. Strumenti estremamente precisi misurano il parametro di interesse e possono:

- trasmetterlo su un monitor posto di fronte al paziente, che attraverso la visione di grafici molto semplici ed intuitivi, può osservare la quantità e/o qualità della contrazione o del movimento;
- attivare una risposta di tipo sonoro, mediante la quale il paziente può comprendere se non è in linea con l'obiettivo predisposto;
- attivare uno stimolo di tipo tattile, con lo stesso scopo di cui sopra;

così facendo è possibile reagire, modificando dei processi altrimenti difficili da percepire e regolare, poiché automatici.

La persona assume così un ruolo attivo all'interno della riabilitazione e fa riferimento solo ed esclusivamente alle risorse interne per raggiungere un determinato obiettivo. È un sistema che possiamo reclutare più volte durante il percorso riabilitativo, poiché non è invasivo, è facile da utilizzare e, come ci spiega Diekfuss et al. in un articolo del 2020, ha un effetto significativamente positivo sulla neuroplasticità.

È bene ricordare che il nuovo innesto va incontro a un processo di necrosi nelle prime 2-3 settimane post trapianto. Raggiunta la 6^a-7^a settimana post operatoria il nuovo legamento si trova nella fase di massima debolezza alla quale seguirà poi un processo di rivascularizzazione e di maturazione. Con queste informazioni si può quindi stabilire un percorso riabilitativo opportuno.

Considerato che il paziente dovrebbe essere in grado di camminare progressivamente senza ausili già a 20 giorni dall'intervento, si può ricorrere nuovamente a un sistema di biofeedback per cercare di anticipare, se possibile, o correggere i compensi che si sono instaurati e che non permettono un cammino fisiologico.

Per raggiungere uno schema fisiologico del cammino è fondamentale recuperare l'estensione del ginocchio, condizione che viene limitata da differenti fattori:

- gonfiore;
- posizione antalgica in flessione;
- debolezza del m. quadricipite.

Proponendo un'attività di training in biofeedback sul treadmill, chiedere al paziente di raggiungere una condizione di simmetria tra arti inferiori adeguata in particolare tra le fasi di initial-contact e load-response. Vengono richieste queste particolari fasi del cammino, poiché è lì che deve essere raggiunta la massima estensione dell'articolazione. È stato rilevato, inoltre, che il biofeedback in tempo reale non mappato correttamente sulla biomeccanica dell'atleta sia meno efficace. (Bonnette et al. 2018)

È stato dimostrato che già dopo venti minuti di utilizzo di questo particolare sistema di allenamento, si innesca un processo metabolico cellulare all'interno dell'articolazione, che coinvolge in particolare la matrice cartilaginea. Uno schema

patologico del cammino può portare a un rallentamento di queste alterazioni biochimiche articolari. Da ciò si può comprendere come modificando la biomeccanica del passo verso uno schema più fisiologico, si può avere un effetto positivo anche a lungo termine, prevenendo l'insorgenza di osteoartrite post traumatica. (Luc-Harkey et al. 2020).

FASE INTERMEDIA:

- Controllo dell'estensione del ginocchio negli ultimi gradi;
- raggiungere l'80% della forza del m. quadricipite a confronto con il controlaterale;
- raggiungere l'80% di simmetria nel hop-test con una qualità del movimento adeguata.

Dopo aver raggiunto nella fase precedente un'adeguata attivazione dei gruppi muscolari e dopo aver estinto così i compensi che possono compromettere l'articolazione lesa, ma anche quelle limitrofe, si può iniziare un lavoro volto a migliorare l'attività neuromuscolare, neurocognitiva e la forza muscolare. Tutti e tre gli ambiti risultato imprescindibili per la salvaguardia dell'articolazione.

Durante l'allenamento neuromuscolare si addestra l'atleta a migliorare la stabilità dinamica del ginocchio, mediante esercizi di equilibrio, agilità, pliometria e risposta alle perturbazioni. Per raggiungere un training neuromuscolare ideale, proporre gli esercizi secondo gli spunti esposti nel capitolo "7. MODALITÀ DI TRATTAMENTO". Per consentire infine il trasferimento delle capacità motorie apprese in ambito sportivo, introdurre gradualmente competenze sportive specifiche.

Un allenamento di rafforzamento è fondamentale per ripristinare la forza muscolare necessaria per permettere al paziente di praticare sport. Una volta raggiunta un'attivazione ideale delle strutture muscolari, è importante che queste siano in grado di dare stabilità all'articolazione. Inizialmente l'allenamento si baserà su carichi leggeri e con un numero elevato di ripetizioni ed evolverà progressivamente in modo

indirettamente proporzionale, aumentando i carichi e riducendo le ripetizioni. (Bieler, Sobol, Andersen, Kiel, Lofholm & Aagaard, 2014). Il principio del “+2” può essere utilizzato per progredire con il carico, nel momento in cui l’atleta è in grado di svolgere due ripetizioni in più del numero prestabilito, allora il carico verrà aumentato nella sessione successiva. Indispensabile svolgere gli esercizi sempre con una buona qualità del movimento. (Eitzen, Moksnes, Snyder-Mackler & Risberg, 2010)

È fondamentale comprendere che l’atleta non può comunque accedere alla fase avanzata della riabilitazione anche avendo raggiunto gli obiettivi sopra descritti. In questo caso l’atleta deve essere pronto non solo da un punto di vista biomeccanico ma anche da un punto di vista neurocognitivo. L’atleta, infatti, deve essere in grado di poter gestire tutti quegli elementi distrattori che possono manifestarsi durante l’allenamento e/o la competizione.

Il riabilitatore non può e non deve assolutamente accontentarsi delle prestazioni biomeccaniche, ma deve sottoporre l’atleta a stimoli diversi durante l’allenamento. Stimoli che possono essere di tipo acustico, visivo, tattile o una combinazione di questi tre. L’atleta così sottoposto a una “dual-task”, ovvero una situazione dove un individuo svolge due azioni simultaneamente, sarà in grado in seguito di elaborare le strategie cognitive in uno sport di situazione senza dover rinunciare ad un’attivazione neuromuscolare corretta.

FASE AVANZATA:

- Raggiungere il 90% della forza del m. quadricipite a confronto con il controlaterale;
- raggiungere il 90% di simmetria nel hop-test con una qualità del movimento adeguata.

In questa fase avanzata della riabilitazione è importante specializzare il tipo di allenamento secondo le esigenze atletiche dell’atleta, integrando gesti specifici.

Inizia, inoltre, la graduale ripresa dell'attività sportiva, si comincia da un rientro in campo con restrizioni (per esempio senza contatto) e di partecipazione limitata (per un tempo limitato), andando ad aumentare progressivamente il tempo di allenamento ed effettuando infine l'allenamento in modo completo.

FASE DI CONTINUA PREVENZIONE:

- mantenere la forza muscolare;
- mantenere la stabilità dinamica del ginocchio;
- gestire il carico.

Un programma di prevenzione è da svolgere durante tutta la ripresa graduale dell'attività sportiva e anche quando l'attività verrà svolta a pieno regime, così da mantenere o migliorare la forza muscolare e la stabilità dinamica del ginocchio.

Il rischio di recidiva si manifesta con una combinazione di intensità e frequenza dell'attività, è bene quindi cercare di gestire il carico senza mai raggiungere dei picchi potenzialmente pericolosi. (Blanch & Gabbett, 2016)

9. SFERA EMOTIVA

Oltre a queste proposte di trattamento è bene tenere conto anche delle emozioni dell'atleta. La paura di incorrere nello stesso infortunio, nel particolare caso del LCA, può interrompere la cascata fisiologica neurocognitiva e neuromuscolare dando esito a rigidità articolare. In uno studio è stato osservato che dare al soggetto con ricostruzione del LCA uno stimolo visivo negativo sembra esacerbare le risposte neuromuscolari ad eventi improvvisi e imprevisti, portando alla disregolazione della rigidità momentanea e alla potenziale perdita di stabilità funzionale dell'articolazione. L'analisi con EEG indica che i soggetti che osservano immagini paurose (animali che attaccano uomini, uomini o animali feriti, ecc.) hanno un segnale theta nell'area frontale e parietale aumentato, se comparato alla visione di immagini neutre (piante, uffici, foto di uomini, ecc.). La visione di immagini relative all'infortunio (rottura del LCA con movimenti di rotazione) generano un segnale theta maggiore non solo delle immagine neutre ma anche di quelle paurose. Come appreso in precedenza, un segnale theta aumentato nell'area frontale è associato a processi di regolazione della paura, mentre nell'area parietale è legato a situazioni di allarme. Dato che queste aree sono coinvolte nel processo neurocognitivo di coordinazione muscolare, se vengono utilizzate per rispondere agli stimoli di paura, possono causare un ritardo nell'azione protettiva data dalla stabilizzazione muscolare.

È quindi fondamentale integrare nel processo riabilitativo anche un intervento psicologico (Woo An et al. 2019).

10. CONCLUSIONI

Alla luce dei dati raccolti e in sede di approfondimento degli stessi, è possibile dedurre come la popolazione che presenta una lesione al LCA, sia nel gruppo ACLD che ACLR, necessiti di un intervento importante delle funzioni neurocognitive superiori anche per riprodurre le attività più semplici.

È importante sottolineare, come le conseguenze di questo stratagemma di compensazione sopraspinale non rappresentino alcun problema per le attività di vita quotidiana, ma costituiscano un importante fattore di rischio per un atleta durante l'attività e la competizione. Una costante e simultanea elaborazione di informazioni propriocettive, visive e vestibolari, derivante dall'interazione tra fattori intrinseci ed estrinseci è fondamentale per mantenere la stabilità dell'articolazione. Come osservato dagli studi, un'attivazione corticale maggiore ci permette di attuare strategie di co-contrazione muscolari protettive, necessarie per la sicurezza dell'articolazione in un ambiente dinamico e complesso come quello dell'attività sportiva. (Grooms et al. 2015; Giesche et al. 2018).

L'idea di sviluppare questo studio è nata principalmente per cercare di ottimizzare la riabilitazione del LCA, ma anche perché sono convinto che qualsiasi lesione, anche la più lieve, abbia un effetto sul SNC più o meno importante. Per questo motivo ritengo che il prossimo passo della riabilitazione efficace sia riuscire ad indagare le modificazioni dell'architettura e della trasmissione neurale e trovare delle tecniche o degli esercizi che siano in grado di influenzarle positivamente. In conclusione, penso che la sinergia tra fattori neurologici e biomeccanici, permetta di raggiungere un grado superiore di efficacia del trattamento terapeutico, rendendo il processo riabilitativo più globale ed efficiente con una buona garanzia di successo a lungo termine.

Infine è opportuno ricordare come sia fondamentale un lavoro di équipe per garantire il miglior recupero funzionale del paziente.

Nella ricerca svolta per sviluppare questo elaborato, mi sono reso conto di come questo determinato infortunio possa essere estremamente limitante sia nell'immediato che in un futuro prossimo e remoto per il singolo individuo, soprattutto se si fa riferimento ad un giovane atleta.

Mi ha fatto prendere coscienza dell'importanza che il ruolo di riabilitatore assume nell'accompagnare lo sportivo al ritorno in campo, motivando i miei studi e rendendomi orgoglioso del percorso professionale che ho intrapreso.

11. BIBLIOGRAFIA

Articoli scientifici:

- Abbott, L.C., Saunders, J.B., Dec, M. (1944). Injuries to the ligament of the knee joint. *Journal of Bones and Joint Surgery*. 1944;26:503–521.
- Adachi, N., Ochi, M., Uchio, Y., Iwasa, J., Ryoke, K., Kuriwaka, M. (2002) Mechanoreceptors in the anterior cruciate ligament contribute to the joint position sense. *Acta Orthopaedica* 73(3):330-4. doi: 10.1080/000164702320155356
- Ageberg, E., Fridèn, T. (2008). Normalized motor function but impaired sensory function after unilateral non-reconstructed ACL injury. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 16(5):449-56. doi: 10.1007/s00167-008-0499-9.
- Baumeister, J., Reinecke, K., Schubert, M. Weiß, M. (2011). Altered electrocortical brain activity after ACL reconstruction during force control. *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 29, no. 9, pp. 1383–1389. doi: 10.1002/jor.21380.
- Baumeister, J., Reinecke, K., Weiß, M. (2008). Changed cortical activity after anterior cruciate ligament reconstruction in a joint position paradigm: an EEG study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, vol. 18, no. 4, pp. 473–484. doi: 10.1111/j.1600-0838.2007.00702.x
- Bieler, T., Sobol, N., Andersen, L., Kiel, P., Lofholm, P., Aagaard, P. (2014). The effects of high-intensity versus low-intensity resistance training on leg extensor power and recovery of knee function after ACL-reconstruction. *Biomed Research International* 2014;2014:278512. doi: 10.1155/2014/278512. Epub 2014 Apr 27.

- Bin Park, H., Koh, M., Hyun Cho, S., Hutchinson, B., Lee, B. (2005). Mapping the rat somatosensory pathway from the anterior cruciate ligament nerve endings to the cerebrum. *Journal of Orthopedic* 23(2005) 1419-1424. Doi:10.1016/j.orthres.2005.03.017.
- Blanch, P., Gabbett, T. (2016). Has the athlete trained enough to return to play safely? The acute:chronic workload ratio permits clinicians to quantify a player's risk of subsequent injury. *British Journal of Sports Medicine* 2016;50(8):471e5. doi: 10.1136/bjsports-2015-095445. Epub 2015 Dec 23.
- Bonnette, S., DiCesare, C., Kiefer, A., Riley, M., Barber Foss, K., Thomas, S., Kitchen, K., Diekfuss, J., Myer, G. (2018). Real-time Biofeedback is More Effective Than Sham Feedback for Modifying High Risk Biomechanics. *Journal of Sport Rehabilitation*. doi: <https://doi.org/10.1123/jsr.2017-0391>
- Çabuk, H., Çabuk, F.K. (2016). Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee. *Clinical Anatomy* 29(6):789-95. doi: 10.1002/ca.22743.
- Christanell, F., Hoser, C., Huber, R., Fink, C., Luomajoki, H. (2012). The influence of electromyographic biofeedback therapy on knee extension following anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *Sports Medicine Arthroscopy Rehabilitation Therapy & Technology* 2012 Nov 6;4(1):41. doi: 10.1186/1758-2555-4-41.
- Corteccia cerebrale (n.d.). In Wikipedia https://it.wikipedia.org/wiki/Corteccia_cerebrale. Data di consultazione: Gennaio 20, 2020.
- Cross, E.S., Schmitt, P.J., Grafton, S.T. (2007). Neural substrates of contextual interference during motor learning support a model of active preparation. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19(11):1854-71. doi: 10.1162/jocn.2007.19.11.1854

- Dean, B.J.F., Gwilym, S.E., Carr, A.J. (2013). Why does my shoulder hurt? A review of the neuroanatomical and biochemical basis of shoulder pain. *British Journal of Sports Medicine* 47(17):1095-104. doi: 10.1136/bjsports-2012-091492
- Diekfuss, J., Grooms, D., DiCesare, C., Thomas, S., Ellis, J., Kiefer, A., Gadd, B., Kitchen, K., Foss, K., Dudley, J., Yuan, W., Myer, G. (2020). Real-time biofeedback integrated into neuromuscular training reduces high-risk knee biomechanics and increases functional brain connectivity: A preliminary longitudinal investigation. *Psychophysiology* 2020 May;57(5):e13545. doi: 10.1111/psyp.13545. Epub 2020 Feb 13.
- Diekfuss, J.A., Grooms, D.R., Yuan, W., Dudley, J., Barber Foss, K.D., Thomas, S., Ellis, J.D., Schneider, D.K., Leach, J., Bonnette, S., Myer G.D. (2018). Does brain functional connectivity contribute to musculoskeletal injury? A preliminary prospective analysis of a neural biomarker of ACL injury risk. *Journal of Science and Medicine in Sport* 22(2):169-174. doi: 10.1016/j.jsams.2018.07.004.
- Dhillon, M.S., Bali, K., Prabhakar, S. (2012). Differences among mechanoreceptors in healthy and injured anterior cruciate ligaments and their clinical importance. *Muscles Ligaments Tendons Journal* 17;2(1):38-43.
- Durham, K., Van Vliet, P.M., Badger, F., Sackley, C. (2009). Use information feedback and attentional focus on feedback in treating the person with a hemiplegic arm. *Physiotherapy Research International* 14(2):77-90. doi: 10.1002/pri.431
- Eitzen, I., Moksnes, H., Snyder-Mackler, L., Risberg, M. (2010). A progressive 5-week exercise therapy program leads to significant improvement in knee function

early after anterior cruciate ligament injury. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2010;40(11):705e21. doi: 10.2519/jospt.2010.3345

- Elettroencefalografia (n.d.). In Wikipedia. <https://it.wikipedia.org/wiki/Elettroencefalografia>. Data di consultazione: Febbraio 8, 2020.
- Filbay, S., Grindem, H. (2019) Evidence-based recommendations for the management of anterior cruciate ligament (ACL) rupture. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019 Feb;33(1):33-47. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.018.
- Freeman, M.A., Wyke, B. (1967). The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *Journal of Anatomy* 101(3):505–532.
- Giesche, F., Engeroff, T., Wilke, J., Niederer, D., Vogt, L., Banzer, W. (2018). Neurophysiological correlates of motor planning and movement initiation in ACL-reconstructed individuals: a case–control study. *BMJ Open* 8:e023048. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023048.
- Gokeler, A., Neuhaus, D., Benjaminse, A., Grooms, D.R., Baumeister, J. (2019) Principles of Motor Learning to Support Neuroplasticity After ACL Injury: Implications for Optimizing Performance and Reducing Risk of Second ACL Injury. *Sports Medicine*, 49(6):853-865. doi: 10.1007/s40279-019-01058-0.
- Grooms, D. R., Page, S., Nichols-Larsen, D. S., Chaudhari, A. M. W., White, S. E., Onate, J. A. (2017). Neuroplasticity associated with anterior cruciate ligament reconstruction. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, vol. 47, no. 3, pp. 180–189. doi: 10.2519/jospt.2017.7003.

- Grooms, D.R., Appelbaum, G., Onate, J. (2015). Neuroplasticity Following Anterior Cruciate Ligament Injury: A framework for Visual-Motor Training Approaches in Rehabilitation. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 16(5):449-56. doi: 10.1007/s00167-008-0499-9.
- Grooms, D. R., Page, S., Onate, J. A. (2015). Brain activation for knee movement measured Days Before Second Anterior Cruciate Ligament Injury: Neuroimaging in Musculoskeletal Medicine. *Journal of Athletic Training*, 50(10):000-000. doi: 10.4085/1062-6050-50.10.02.
- Henz, D., Schollhorn, W.I. (2016). Differential training facilitates early consolidation in motor learning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10:199. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00199
- Kapreli, E., Athanasopoulos, S., Gliatis, J., Papathanasiou, M., Peeters, R., Strimpakos, N., Van Hecke, P., Gouliamos, A., Sunaert, S. (2009). Anterior cruciate ligament deficiency causes brain plasticity: a functional MRI study. *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 37, no. 12, pp. 2419–2426. doi: 10.1177/0363546509343201.
- Kim, H.J., Lee, J.H., Lee, D.H. (2017). Proprioception in Patients With Anterior Cruciate Ligament Tears, A Meta-analysis Comparing Injured and Uninjured Limbs. *The American Journal of Sports Medicine*, 45(12):2916-2922. doi: 10.1177/0363546516682231.
- Kim, K., Croy, T., Hertel, J., Saliba, S. (2010). Effects of neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction on quadriceps strength, function, and patient-oriented outcomes: a systematic review. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2010;40(7):383e91 doi: 10.2519/jospt.2010.3184.

- Koga, H., Nakamae, A., Shima, Y., Iwasa, J., Myklebust, G., Engebretsen, L., Bahr, R., Krosshaug, T. (2010). Mechanisms for Noncontact Anterior Cruciate Ligament Injuries. *The American Journal of Sports Medicine* 38(11):2218-25. doi: 10.1177/0363546510373570.

- Kosy, J.D., Mandalia, V.I. (2018). Anterior Cruciate Ligament Mechanoreceptors and their Potential Importance in Remnant- Preserving Reconstruction: A Review of Basic Science and Clinical Findings. *Journal of Knee Surgery* 31(8):736-746. doi: 10.1055/s-0037-1608941.

- Kuenze, C. M., Hertel, J., Weltman, A., Diduch, D., Saliba, S. A., Hart, J. M. (2015). Persistent neuromuscular and corticomotor quadriceps asymmetry after anterior cruciate ligament reconstruction. *Journal of Athletic Training*, vol. 50, no. 3, pp. 303–312. doi: 10.4085/1062-6050-49.5.06.

- Lee, B.I., Min, K.D., Choi, H.S., Kwon, S.W., Chun, D.I., Yun, E.S., Lee, D.W., Jin, S.Y., Yoo, J.H. (2009). Immunohistochemical study of mechanoreceptors in the tibial remnant of the ruptured anterior cruciate ligament in human knees. *Knee Surgery, Sports Traumatology Arthroscopy* 17(9):1095-101. doi: 10.1007/s00167-009-0831-z.

- Lepley, A. S., Ericksen, H. M., Sohn, D. H., Pietrosimone, B. G. (2013). Contributions of neural excitability and voluntary activation to quadriceps muscle strength following anterior cruciate ligament reconstruction. *The Knee*, vol. 21, no. 3, pp. 736–742. doi: 10.1016/j.knee.2014.02.008.

- Lepley, A. S., Gribble, P. A., Thomas, A. C., Tevald, M. A., Sohn, D. H., Pietrosimone, B. G., (2015). Quadriceps neural alterations Neural Plasticity in anterior cruciate ligament reconstructed patients: a 6-month longitudinal

investigation. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, vol. 25, no. 6, pp. 828–839.

- Luc-Harkey, B., Franz, J., Hackney, A., Blackburn, J., Padua, D., Schwartz, T., Davis-Wilson, H., Spang, J., Pietrosimone, B. (2020). Immediate Biochemical Changes After Gait Biofeedback in Individuals With Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Journal of Athletic Training*. 2020 Oct 1;55(10):1106-1115. doi: 10.4085/1062-6050-0372.19.
- Miao, X., Huang, H., Hu, X., Li, D., Yu, Y., Ao, Y. (2017). The characteristics of EEG power spectra changes after ACL rupture. *PLoS ONE* 12(2): e0170455. doi: 10.1371/journal.pone.0170455
- Nayak, M., Nag, H.L., Gaba, S., Nag, T.C., Sharma, S. (2018). Quantitative correlation of mechanoreceptors in tibial remnant of ruptured human anterior cruciate ligament with duration of injury. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 19(1):5. doi: 10.1186/s10195-018-0498-7.
- Neto, T., Sayer, T., Theisen, D., Mierau, A. (2019). Functional Brain Plasticity Associated with ACL Injury: A Scoping Review of Current Evidence. *Neural Plasticity Journal* 3480512. doi: 10.1155/2019/3480512.
- Norte, G. E., Hertel, J., Saliba, S. A., Diduch, D. R., Hart, J. M. (2017). Quadriceps and patient-reported function in ACL-reconstructed patients: a principal component analysis. *Journal of Sport Rehabilitation*, vol. 28, no. 1, pp. 8–16. doi: 10.4085/1062-6050-170-17.
- Norte, G. E., Hertel, J., Saliba, S. A., Diduch, D. R., Hart, J. M. (2018). Quadriceps neuromuscular function in patients with anterior cruciate ligament

- reconstruction with or without knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Journal of Athletic Training*, vol. 53, no. 5, pp. 475–485. doi: 10.4085/1062-6050-102-17.
- Pfeifer, E.C., Beattie, P.F, Sacko, R.S., Hand, A. (2018). Risk factors associated with non-contact anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *The International Journal of Sports Physical Therapy | Volume 13, Number 4*. doi: 10.26603/ijspt20180575
 - Pietrosimone, B. G., Lepley, A. S., Ericksen, H. M., Clements, A., Sohn, D. H., Gribble, P. A. (2015). Neural excitability alterations after anterior cruciate ligament reconstruction. *Journal of Athletic Training*, vol. 50, no. 6, pp. 665–674. doi: 10.4085/1062-6050-50.1.11.
 - Risonanza magnetica funzionale (n.d.). In Wikipedia. https://it.wikipedia.org/wiki/Risonanza_magnetica_funzionale. Data di consultazione: Febbraio 8, 2020.
 - Sharma, N., Classen, J., Cohen, L.G. (2013). Neural plasticity and its contribution to functional recovery. *Handbook of Clinical Neurology 110:3-12*. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00001-0.
 - Solomonow, M., Krogsgaard M. (2001). Sensorimotor control of knee stability. A review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports 11(2):64-80*. doi: 10.1034/j.1600-0838.2001.011002064.x
 - Stimolazione magnetica transcranica (n.d.). In Wikipedia https://it.wikipedia.org/wiki/Stimolazione_magnetica_transcranica. Data di consultazione: Febbraio 8, 2020.

- Swanik, C.B. (2015). Brains and Sprains: The Brain's Role in Noncontact Anterior Cruciate Ligament Injuries. *Journal of Athletic Training* 50(10):1100-2. doi: 10.4085/1062-6050-50.10.08.
- Van Melick, N., Van Cingel, R., Brooijmans, F., Neeter, C., Van Tienen, T., Hullegie, W., et al. (2016). Evidence-based clinical practice update: practice guidelines for anterior cruciate ligament rehabilitation based on a systematic review and multidisciplinary consensus. *British Journal of Sports Medicine* 2016;50(24):1506e15 doi: 10.1136/bjsports-2015-095898. Epub 2016 Aug 18.
- Walden, M., Krosshaug, T., Bjørneboe, J., Andersen, T.E., Faul, O., Hägglund, M. (2015). Three distinct mechanisms predominate in non-contact anterior cruciate ligament injuries in male professional football players: a systematic video analysis of 39 cases. *British Journal of Sports Medicine* 49(22):1452-60. doi: 10.1136/bjsports-2014-094573.
- Ward, S.H., Pearce, A., Bennell, K.L., Pietrosimone, B., Bryant, A.L. (2016). Quadriceps cortical adaptations in individuals with an anterior cruciate ligament injury. *The Knee*, vol. 23, no. 4, pp. 582–587. doi: 10.1016/j.knee.2016.04.001.
- Woo An, Y., DiTrani Lobacz, A., Lehmann, T., Baumeister, J., Rose, W.C., Higginson, J.S., ..., Buz Swanik, C. (2018). Neuroplastic Changes in ACLR Patients from Neuromechanical Decoupling. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 29(2):251-258. doi: 10.1111/sms.13322.
- Woo An, Y., DiTrani Lobacz, A., Baumeister, J., Rose, W.C., Higginson, J.S., Rosen, J., Buz Swanik, C. (2019). Negative Emotion and Joint-Stiffness Regulation Strategies After Anterior Cruciate Ligament Injury. *Journal of Athletic Training*, 54(11):000-000. doi: 10.4085/1062-6050-246-18.

- Wulf, G., Lewthwaite, R. (2016). Optimizing performance through intrinsic motivation and attention for learning: the OPTIMAL theory of motor learning. *Psychonomic Bulletin and Review* 23(5):1382-414. doi: 10.3758/s13423-015-0999-9
- Yasuda, K., Erickson, A.R., Beynonn, B.D., Johnson, R.J., Pope, M.H. (1993). Dynamic elongation behavior in the medial collateral and anterior cruciate ligaments during lateral impact loading. *Journal of Orthopedic Research* 1(3): 190–198. doi: 10.4085/1062-6050-50.10.08
- Zhu, F.F., Poolton, J.M., Wilson, M.R., Hu, Y., Maxwell, J.P., Masters, R.S.W. (2011). Implicit motor learning promotes neural efficiency during laparoscopy. *Surgical Endoscopy* 25(9):2950-5. doi: 10.1007/s00464-011-1647-8.

Libri:

- Basaglia, N. (2019). Slide Powerpoint del corso *Riabilitazione dello stroke e lettura del comportamento motorio dell'emiplegico adulto*. Slide 52-85.
- Palastanga N., Field D., Soames R. (2006). *Anatomy and Human Movement. Structure and Function* (4^a edizione). Butterworth Heinemann.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2014). *Prometheus-Anatomia Generale e Apparato Locomotore*. Napoli: EdiSES.

12. SITOGRAFIA

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- <https://www.cochranelibrary.com/>
- <https://www.pedro.org.au/>
- <https://www.physio-pedia.com>
- <https://scholar.google.com/>
- <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levelsevidencemarch-2009/>

13. IMMAGINI

- Figura 1:

Immagine tratta da: <https://besport.org/sportmedicina/il-ginocchio-in-medicina-manuale.htm> data di consultazione: Marzo 5, 2020.

- Figura 2:

Immagine tratta da: <https://physiohealth.com.au/soccer/prehabilitation-for-acl-reconstruction/> data di consultazione: Febbraio 10, 2020.

- Figura 3:

Koga, H., Nakamae, A., Shima, Y., Iwasa, J., Myklebust, G., Engebretsen, L., Bahr, R., Krosshaug, T. (2010). Mechanisms for Noncontact Anterior Cruciate Ligament Injuries. *The American Journal of Sports Medicine* 38(11):2218-25. doi: 10.1177/0363546510373570.

- Figura 4:

Koga, H., Nakamae, A., Shima, Y., Iwasa, J., Myklebust, G., Engebretsen, L., Bahr, R., Krosshaug, T. (2010). Mechanisms for Noncontact Anterior

Cruciate Ligament Injuries. *The American Journal of Sports Medicine* 38(11):2218-25. doi: 10.1177/0363546510373570.

- Figura 5:

Koga, H., Nakamae, A., Shima, Y., Iwasa, J., Myklebust, G., Engebretsen, L., Bahr, R., Krosshaug, T. (2010). Mechanisms for Noncontact Anterior Cruciate Ligament Injuries. *The American Journal of Sports Medicine* 38(11):2218-25. doi: 10.1177/0363546510373570.

- Figura 6:

Koga, H., Nakamae, A., Shima, Y., Iwasa, J., Myklebust, G., Engebretsen, L., Bahr, R., Krosshaug, T. (2010). Mechanisms for Noncontact Anterior Cruciate Ligament Injuries. *The American Journal of Sports Medicine* 38(11):2218-25. doi: 10.1177/0363546510373570.

- Figura 7:

Immagine tratta da: <https://www.atlanteistologia.unito.it/page-150.html?xsl=tavole&xml=connettivi.connettivi%20propriamente%20detti&tavola=Corpuscolo%20di%20Pacini> data di consultazione: Marzo 10, 2020.

- Figura 8:

Çabuk, H., Çabuk, F.K. (2016). Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee. *Clinical Anatomy* 29(6):789-95. doi: 10.1002/ca.22743.

- Figura 9:

Çabuk, H., Çabuk, F.K. (2016). Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee. *Clinical Anatomy* 29(6):789-95. doi: 10.1002/ca.22743.

- Figura 10:

Çabuk, H., Çabuk, F.K. (2016). Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee. *Clinical Anatomy* 29(6):789-95. doi: 10.1002/ca.22743.

- Figura 11:

Diekfuss, J.A., Grooms, D.R., Yuan, W., Dudley, J., Barber Foss, K.D., Thomas, S., Ellis, J.D., Schneider, D.K., Leach, J., Bonnette, S., Myer G.D. (2018). Does brain functional connectivity contribute to musculoskeletal injury? A preliminary prospective analysis of a neural biomarker of ACL injury risk. *Journal of Science and Medicine in Sport* 22(2):169-174. doi: 10.1016/j.jsams.2018.07.004.

- Figura 12:

Gray, H. (1918) *Anatomy of the Human Body*. (20esima edizione) Warren H. Lewis. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/33/Gray726-Brodman.png?uselang=it> data di consultazione: Aprile 20, 2020.

- Figura 13:

Gray, H. (1918) *Anatomy of the Human Body*. (20esima edizione) Warren H. Lewis. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/58/Gray727-Brodman.png> data di consultazione: Aprile 20, 2020.

14. DICHIARAZIONE

Come unico autore di questa Tesi di Laurea rispondo del contenuto ai sensi di legge sul diritto d'autore. Dichiaro di aver elaborato personalmente la suddetta opera nel rispetto delle vigenti disposizioni sul diritto d'autore e del Codice Civile.

Bolzano

Stefano D'Alessandro