



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche

Dottorato di Ricerca XXX Ciclo in
“Neuroscienze Clinico-Sperimentali e Psichiatria”
Curriculum di “Neuroriabilitazione”

Coordinatore Prof. Alfredo Berardelli

A.A. 2016-2017

Tesi di Dottorato

Analisi del cammino nelle atassie cerebellari
degenerative

Tutor curriculum
Prof. Francesco Pierelli

Dottorando
Dott. Christian Marcotulli

SOMMARIO

1 INTRODUZIONE ATASSIE CEREBELLARI DEGENERATIVE

2 STUDIO LONGITUDINALE SULLA PROGRESSIONE IN 4 ANNI DELLA DEAMBULAZIONE ATASSICA IN PAZIENTI CON DISORDINI CEREBELLARI DEGENERATIVI

2.1 INTRODUZIONE *pag. 3*

2.2 MATERIALI E METODI *pag. 4-10*

2.3 RISULTATI *pag. 10-16*

2.4 DISCUSSIONE *pag. 16-20*

3 CONFRONTO CON LE PARAPARESI SPASTICHE EREDITARIE E CONCLUSIONI

3.1 SCHEMI DEL PASSO IN PAZIENTI CON PARAPARESI SPASTICA EREDITARIA *pag. 21-22*

3.2 CONCLUSIONI *pag. 23-25*

BIBLIOGRAFIA *pag. 26-31*

APPENDICE *pag. 32-33*

1 INTRODUZIONE ALLE ATASSIE CEREBELLARI DEGENERATIVE

Il cervelletto è una parte del sistema nervoso centrale che presiede a funzioni motorie, sensitive, cognitive ed affettive (Bodranghien F. et al. 2016). La funzione sensorimotoria è però quella centrale, infatti essendo l'atassia il fenomeno motorio caratteristico dei disordini cerebellari, le specifiche malattie cerebellari vengono indicate come "atassie cerebellari".

Eziologicamente le atassie cerebellari vengono distinte in acquisite e genetiche o degenerative.

Le atassie cerebellari degenerative sono patologie genetiche rare, con una prevalenza mondiale di meno di 10 su 100.000 abitanti, con forti diversità regionali (Ruano L. et al. 2014); in Italia la prevalenza di queste forme sembra essere compresa tra 6.1 su 100,000 (Brignolio F. et al. 1986) e 7.5 su 100,000 (Filla A. et al. 1992). Ad oggi si conoscono solo una parte dei geni causativi (per una lista aggiornata consultare il sito internet

<http://neuromuscular.wustl.edu> alle pagine "recessive ataxias" e "dominant ataxias").

Le forme più frequenti in Italia sono l'Atassia di Friedreich per le atassie autosomico-recessive (anche se questa non è una forma pura di atassia cerebellare) mentre per le atassie autosomico-dominanti le forme più frequenti sono l'Atassia Spinocerebellare di tipo 1 (SCA1), di tipo 2 (SCA2), meno frequenti quelle di tipo 6 (SCA6), di tipo 7 (SCA7) estremamente rare le tutte le altre (Brusco A. et al. 2004).

Una discorso a parte meritano le Atassie sporadiche ad insorgenza in età adulta (SAOA); queste rappresentano un'entità clinicamente ampia in cui sono considerate tutte le forme di atassia cerebellare ad insorgenza in età adulta e senza familiarità, a genetica non nota (Abele M. et al. 2007, Klockgether T. 2012, Giordano I. et al. 2017). La sua prevalenza, seppur difficile da stimare con precisione, sembrerebbe comunque compresa tra i 2.2 e i 12.4 su 100.000 abitanti (Polo J.M. et al. 1991, Leone M. et al. 1995, Muzaimi M.B. et al. 2004, Tsuji S. et al. 2008). Le SAOA ad oggi rappresentano la forma più frequente di atassia degenerativa ad esordio in età adulta.

2 STUDIO LONGITUDINALE SULLA PROGRESSIONE IN 4 ANNI DELLA DEAMBULAZIONE ATASSICA IN PAZIENTI CON DISORDINI CEREBELLARI DEGENERATIVI

2.1 INTRODUZIONE

Caratteristica delle sindromi cerebellari è l'atassia della marcia (Bodranghien F. et al. 2015), spesso il primo segno di malattia e il parametro fondamentale di ogni scala clinica di valutazione della disabilità e della progressione delle sindromi cerebellari. Le atassie cerebellari degenerative sono patologie progressive per cui la capacità di deambulare, tendenzialmente alterata fin dalle fasi iniziali di malattia, gradualmente diminuisce nel tempo. Poiché nessuno studio ad oggi effettuato ha valutato la deambulazione atassica in modo specifico per un arco lungo arco temporale, il Nostro studio ha avuto l'obiettivo di valutare per un periodo di 4 anni consecutivi le variazioni del cammino in un gruppo di pazienti affetti da atassie cerebellari degenerative, tramite scale cliniche e con l'analisi strumentale del cammino.

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 Pazienti

Lo studio longitudinale si è svolto tra il Settembre 2011 e il Gennaio 2016. L'analisi strumentale del cammino è stata effettuata presso il Laboratorio di Analisi del Movimento (Policlinico Italia, Roma, Italia) mentre la valutazione neurologica ed anamnestica si è svolta presso il Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche (Università Sapienza – Polo Pontino, Latina, Italia). Sebbene 30 pazienti siano stati inizialmente reclutati e valutati solo 12 pazienti sono stati considerati a fine studio. Un totale di 18 pazienti sono stati esclusi a fine studio per le seguenti ragioni: i) 8 pazienti non hanno effettuato il controllo a 2 o a 4 anni, ii) 8 pazienti hanno avuto una progressione di malattia tale da non rendere più possibile una deambulazione autonoma ai tempi di follow-up, iii) 2 pazienti, nel corso dello studio, hanno avuto un cambio di diagnosi da SAOA ad Atrofia Multisistemica di tipo cerebellare (MSA-C).

Dei 12 pazienti inclusi nello studio 3 pazienti avevano SCA1, 3 pazienti avevano SCA2 e 6 pazienti avevano SAOA.

Poiché i pazienti con SCA e SAOA possono presentare anche alterazioni non-cerebellari tali da influire sulla capacità di deambulazione, abbiamo scelto solo quei pazienti che esibivano alla valutazione iniziale (baseline) disturbi della marcia esclusivamente di tipo cerebellare, escludendo quelli con possibili altre cause neurologiche (per es. neuropatie, miopatie, sindromi del primo motoneurone, disturbi extrapiramidali, alterazioni cognitive) e non neurologiche (soprattutto disordini ortopedici). Nessun paziente aveva alterazioni visive (come atrofia ottica o retinite pigmentosa) ma tutti avevano disturbi oculomotori caratteristici delle sindromi cerebellari (per es. nistagmo, scosse ad onda quadra, dismetria saccadica). Tutti i pazienti dovevano deambulare senza assistenza o comunque camminare senza aiuti per i 10 metri della lunghezza del percorso di analisi strumentale. Tutti i pazienti arruolati nel nostro studio effettuavano terapia fisica regolare, che si articolava in esercizi segmentali per gli arti superiori ed inferiori, esercizi per l'equilibrio e per la marcia.

Dodici adulti (2 donne e 10 maschi) con età media di 46.6 ± 6.6 anni sono stati usati come controllo. Entrambe i gruppi avevano una altezza sovrapponibile (167.6 ± 8.0 cm per i pazienti atassici, 171.1 ± 9.1 cm per i controlli, $p > 0.05$) e una simile massa corporea (70.5 ± 13.3 Kg per i pazienti atassici, 77.5 ± 13.7 Kg, $p > 0.05$).

Lo studio è stato svolto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e con l'approvazione del Comitato Etico locale. Tutti i partecipanti hanno fornito consenso informato prima dell'inizio dello studio. Questo studio è stato recentemente pubblicato (Serrao M. et al. *Cerebellum* 2017).

2.2.2 Valutazione clinica

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riportate nella sottostante Tabella 1.

Ad ogni valutazione (baseline e follow-ups) si è chiesto ai pazienti se usassero ausili per la deambulazione nelle attività di vita quotidiana e, in base alla loro risposta, sono stati categorizzati in due gruppi: indipendenti (nessun uso di ausili per la deambulazione) e dipendenti (uso parziale/irregolare di ausili per la deambulazione).

La scala clinica utilizzata per quantificare la severità della malattia è stata la "Scale for the Assessment and Rating of Ataxia", SARA (Schmitz-Hübsch T. et al. 2006), riportata in "Appendice".

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti.

Patient	Age	Disease duration	Gender	Diagnosis	SARA—baseline	SARA—2 years	SARA—4 years
1	57	10	M	SAOA	9	16	16
2	45	15	M	SAOA	11	13	14
3	42	7	M	SCA2	8	15	17
4	40	5	M	SCA1	6	7.5	8
5	33	3	M	SCA2	9.5	11	18
6	47	6	M	SCA1	7	11	11
7	70	10	F	SAOA	5	7	8
8	45	28	M	SAOA	12	15	16
9	48	18	M	SAOA	5	10	10
10	29	1	M	SCA1	0	2	3
11	36	10	M	SCA2	10	16	22
12	53	13	F	SAOA	11	14	14

2.2.3 Analisi del cammino (Gait Analysis)

L'analisi della deambulazione è stata effettuata con l'uso di un sistema optoelettronico di analisi del movimento (SMART-DX 500 System, BTS, Milano, Italia). Il sistema è composto da 8 camere ad infrarosso (frequenza campione a 340 Hz) che registrano il movimento passivo di 22 marcatori sferici di 15 mm di diametro, rivestiti con polvere di alluminio (un materiale riflettente) e posti sopra dei punti di riferimento ossei, in conformità col Protocollo di Davis (Davis R.B. et al. 1991). Il sistema utilizzato è mostrato nella Figura 1. Per la misurazione delle forze di reazione del terreno sono state utilizzate due piattaforme dinamometriche (Kistler, Winterthur, Svizzera) inserite nel pavimento (con frequenza di acquisizione a 1200 Hz). La procedura di calibrazione è stata effettuata prima dell'esecuzione della prima registrazione (baseline). Il valore di accuratezza spaziale è stato di 0.2 mm sui 3 assi spaziali x , y e z . Il sistema di riferimento globale è stato quello fissato dall'International Society of Biomechanics (Wu G. et al. 2002, Wu G. et al. 2005). Prima dell'acquisizione dei dati strumentali si è proceduto alla misurazione dei parametri antropometrici per ogni soggetto, secondo il metodo di Winter (Winter D. A. 1979); inoltre sia i pazienti atassici che i soggetti di controllo sono stati precedentemente istruiti circa i loro compiti motori attraverso un'iniziale sessione di prova.

Per ogni paziente sono stati effettuati 6 misurazioni ("trials") per ogni sessione di valutazione, in ciascuno dei quali si è chiesto al paziente di camminare scalzo lungo i 10 metri del percorso rettilineo, procedendo alla propria abituale velocità di cammino. Assumendo che la velocità di deambulazione dell'atassico sia minore rispetto ai controlli, si è chiesto ai soggetti di controllo di camminare scalzi sia alla loro abituale velocità di cammino che a una velocità minore ma non disagiata (circa il 30-50% più lenta della propria abituale velocità).

Per ogni soggetto di controllo sono stati effettuati almeno 15 trials per ogni sessione di valutazione (10 trials alla propria abituale velocità e 5 trials a una velocità minore

concordata). Questo ha reso possibile comparare le caratteristiche del cammino tra i due gruppi, senza potenziali interferenze (“bias”) dovute alla differente velocità (Mari S. et al. 2012). Per assicurarsi che i parametri della deambulazione siano stati registrati durante la fase stazionaria della deambulazione (“steady-state walking”) sia nei pazienti che nei controlli si è proceduto ad escludere dall’analisi il primo e gli ultimi 2 cicli del passo, rispettivamente fase di accelerazione e di decelerazione. Per evitare l’insorgenza di stanchezza, i trials sono stati effettuati in gruppi di 3 per volta, ciascun gruppo separato da 1 minuto di riposo. La posizione iniziale è stata impostata dimodoché il piede destro potesse calpestare sempre almeno una delle due piattaforme di registrazione di forza poste nella parte centrale del pavimento del percorso rettilineo.

2.2.4 Procedura di comparazione della velocità

La velocità di deambulazione dei pazienti e dei controlli è stata confrontata nel seguente modo: abbiamo scelto i trials del gruppo di controllo in cui la velocità di deambulazione ricadeva nell’intervallo del valore medio \pm 1 deviazione standard (SD) della velocità dei pazienti atassici. Abbiamo quindi selezionato per ciascun controllo 4 trials a velocità abituale di deambulazione e 8 trials a velocità di deambulazione più lenta.

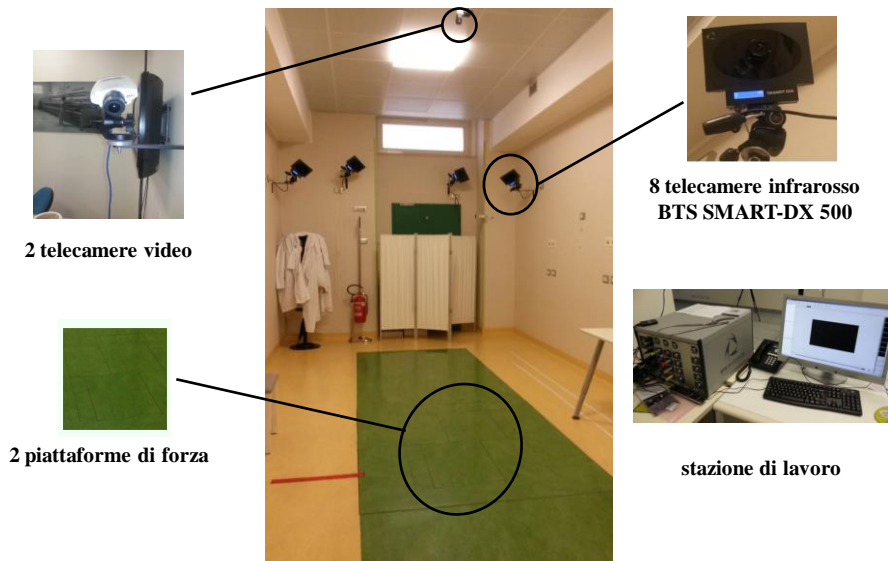
2.2.5 Analisi dei dati

Le traiettorie tridimensionali dei marcatori sferici sono state acquisite attraverso un sistema di tracciamento fotogramma per fotogramma (SMART Tracker, BTS, Milano, Italia). I dati sono stati processati usando un software di ricostruzione tridimensionale (SMART Analyzer, BTS, Milano, Italia) e un software MATLAB (MATLAB 7.4.0, MathWorks, Natick, MA, USA).

I dati cinematici registrati tra i due appoggi consecutivi del tallone di uno stesso arto inferiore sono stati normalizzati a 101 punti per passo, cioè 0-100% del ciclo del passo, applicando una procedura polimodale, per escludere l’influenza delle diverse durate del ciclo del passo (England S.A. et Granata K.P. 2007).

Approssimativamente in ogni sessione di acquisizione dati sono stati registrati 24 passi per ogni soggetto, in accordo con le raccomandazioni per lo studio della variabilità del cammino (Lord S. et al. 2011).

Figura 1 Principali sistemi di rilevamento dei dati in un laboratorio di analisi del cammino



2.2.5.1 Parametri spazio-temporali Sono stati utilizzati i seguenti parametri temporali: durata della fase di appoggio (“stance phase”, intervallo tra il primo appoggio del tallone e lo stacco dell’alluce dello stesso piede), durata della fase di volo (“swing phase”, l’intervallo tra lo stacco dell’alluce e il secondo appoggio del tallone dello stesso piede), durata della fase di doppio appoggio (“double-support phase”, l’intervallo di tempo in cui entrambe i piedi poggiano sul suolo). Tutti questi parametri sono stati espressi come percentuale della durata del singolo ciclo del passo, assumendo come 100% la durata del singolo ciclo.

I parametri spaziali utilizzati sono stati: lunghezza del ciclo del passo (“stride length”, spazio percorso tra la prima fase di appoggio del tallone e la successiva fase di appoggio dello stesso tallone, in metri, m), lunghezza del passo (“step length”, spazio percorso tra una fase di appoggio del tallone di un lato e la fase di appoggio del tallone del lato opposto, in metri, m), ampiezza o larghezza del passo (“step width”, la distanza tra i due piedi sul piano frontale, in metri, m).

Inoltre sono state calcolate la velocità del ciclo del passo o velocità del cammino (“gait cycle speed”, Km/h) e cadenza (“cadence”, numero di passi nell’unità di tempo, in questo caso il minuto, n/min).

2.2.5.2 Parametri cinematici del tronco e delle articolazioni Il rilevamento cinematico è basato sulla misurazione dell'intervallo di movimento (RoM, "range of motion") inteso come l'intervallo tra il valore minimo e il valore massimo degli angoli di rotazione possibili di un'articolazione o segmento corporeo. Sono state considerate le articolazioni della caviglia ("ankle"), del ginocchio ("knee"), dell'anca (od articolazione coxo-femorale, "hip") e il tronco ("trunk"). Il RoM di flessione-estensione dell'anca destra e sinistra, dei ginocchi, delle caviglie e del tronco sono stati misurati sul piano sagittale; il RoM del tronco inoltre è stato misurato anche sul piano frontale e trasverso.

2.2.5.3 Parametri di variabilità del cammino Per ciascun soggetto, nei singoli trials, sono stati misurati sui 3 piani spaziali: la durata del ciclo del passo, la durata del passo, la lunghezza del passo, l'ampiezza del passo, il RoM del tronco. Per ciascuno dei parametri misurati per il singolo paziente, in ogni sessione, sono stati calcolati la media matematica e la deviazione standard (SD).

Per valutare la variabilità di ciascun parametro nello stesso soggetto si sono utilizzati i 2 valori di media e di SD, con cui è stato calcolato il coefficiente di variazione (CV) secondo la seguente formula: $CV = (100 \cdot SD)/media$.

I CV sono stati calcolati separatamente per ciascun arto (come indicato da Lord S. et al. 2011) per evitare lievi asimmetrie spazio-temporali, possibili elementi confondenti nella interpretazione dei dati.

La variabilità della flessione-estensione delle anche, dei ginocchi e delle caviglie sia del lato di sinistra che del lato di destra, sono state calcolate in base alla formula usata già in precedenti studi (Crenshaw S.j. et al. 2006, Kang H.G. et al. 2008, Wright R.L. et al. 2016):

$$CV_{joint} = [SD(i)]_i, i \in \{0-100\% \text{ gait cycle}\}$$

dove $SD(i)$ è la deviazione standard di una misura percentuale i -esima del ciclo del passo, e $[\]_i$ indica la media complessiva di i .

2.2.6 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta usando il programma SPSS (v.20, IBM). Abbiamo espresso le variabili del cammino dei pazienti come percentuale del valore medio del gruppo di controllo. Inizialmente è stato fatto il test di Shapiro-Wilk per la distribuzione normale. È stata utilizzata l'analisi di varianza (ANOVA) ripetuta a due fattori per valutare l'effetto del tempo (fattore di livello 3 intraindividuale) e di gruppo (SCA, SAOA) (fattore di livello 2 interindividuale) sulle variabili del cammino e sui punteggi SARA dopo aver applicato la correzione Greenhouse-Geisser, quando ritenuto necessario, per aggirare le violazioni di

sfericità (come le ineguaglianze nella varianza delle differenze fra fattori). Nelle varie misurazioni è stata applicata la correzione di Bonferroni per il confronto a due al fine di risolvere il tasso di errore globale (o family-wise error rate) (Bender R. et Lange S. 2001). Il test di Fisher è stato utilizzato per individuare ogni significativa differenza nella frequenza di distribuzione (numero di pazienti raggruppati come indipendenti e come dipendenti) in ciascuna valutazione (tabelle di contingenza 2 x 2) (Fisher R.A. 1922, Fisher R.A. 1925).

Per valutare se il punteggio SARA potesse essere correlato al grado di alterazione del cammino abbiamo calcolato sia con Pearson che con Spearman i coefficienti di correlazione tra i punteggi SARA al baseline e i parametri del cammino a 4 anni di follow-up. Abbiamo considerato solo quei parametri del cammino che sono cambiati significativamente dopo 4 anni di follow-up. Statistiche descrittive sono state riportate come valore medio \pm deviazione standard sia per i punteggi SARA che per le variabili del cammino. Sono stati considerati statisticamente significativi solo quelli con valori di $p < 0,05$.

2.3 RISULTATI

2.3.1 Risultati clinici

Il fattore tempo è risultato avere un effetto significativo sui punteggi SARA (Tabella 2). L'analisi post hoc ha riscontrato valori significativamente più alti a 2 e a 4 anni rispetto al baseline (Figura 3). In particolare, il punteggio SARA totale rispetto al punteggio al baseline è aumentato di 3.65 ± 1.92 punti a 2 anni e di 5.29 ± 3.23 punti a 4 anni di follow-up. Non sono stati riscontrati effetti significativi di gruppo e di interazione tempo x gruppo sui punteggi totali della SARA (tutti con $p > 0.05$).

Da notare come il declino più rapido in termini di punteggio SARA lo abbiano avuto i soggetti SCA2 (incremento medio di circa 9.83 punti della SARA a 4 anni, con un valore medio per anno di 2.46) rispetto ai soggetti SAOA (incremento medio di circa 4.16 punti della SARA a 4 anni, con un valore per anno di 1.04), più stabili invece i soggetti con SCA1 (incremento di circa 3 punti della SARA in 4 anni, con un valore medio per anno di circa 0.75). E' noto che sull'andamento del disturbo atassico non influisca solo il gene mutato ma anche il numero di ripetizioni di triplette, l'età d'insorgenza, il sesso (Giordano I. et al 2017, Jakobi H. et al. 2011, Jakobi H. et al. 2013, Jakobi H. et al. 2015, Klockgether et al. 1998); quindi stante l'esiguità del campione non si possono trarre conclusioni di diversità di andamento dalle distinte forme di atassia cerebellare degenerativa.

Analizzando la variazione dell'item 1 un aumento della scala SARA (Tabella 2) si vede come a due anni di follow-up ci sia stato un incremento medio di 1.1 punti, mentre a 4 anni una variazione di 0.3 punti, cioè in 4 anni l'item 1 ha avuto un aumento medio di 1.4 punti.

Tabella 2 Variazione item 1 della scala SARA al baseline, a 2 e 4 anni di follow-up

Patient (Diagnosis)	Item 1 SARA-baseline	Item 1 SARA-2 years	Item 1 SARA-4 years
1 (SAOA)	2	4	4
2 (SAOA)	3	4	4
3 (SCA2)	3	4	4
4 (SCA1)	3	3	3
5 (SCA2)	3	3	5
6 (SCA1)	3	4	4
7 (SAOA)	2	3	3
8 (SAOA)	3	4	4
9 (SAOA)	1	3	3
10 (SCA1)	0	1	2
11 (SCA2)	2	4	5
12 (SAOA)	4	5	5
Total (median)	29 (2.4)	42 (3.5)	46 (3.8)

Il test di Fisher ha mostrato significative differenze nella distribuzione di frequenza fra gruppi durante le successive valutazioni ($p = 0.0037$). In particolare, pazienti indipendenti erano 10 su 12 (83,3%) al baseline, 8 su 12 a 2 anni di follow-up (66,6%) e 5 su 12 a 4 anni di follow-up (41,6%), mentre i dipendenti erano 2 su 12 al baseline (17,7%), 4 su 12 a 2 anni di follow-up (33,4%) e 7 su 12 a 4 anni di follow-up (58,4%).

2.3.2 Risultati dell'analisi del cammino

I cambiamenti delle variabili del cammino misurate dopo 2 e dopo 4 anni di follow-up sono mostrate nella Figura 2.

Anche qui il tempo ha avuto un effetto significativo sulla lunghezza del passo, sul RoM dell'anca, del ginocchio, della caviglia e della rotazione del tronco (Tabella 3).

L'analisi post hoc ha evidenziato valori significativamente più bassi della lunghezza del passo e del RoM dell'anca a 4 anni di follow-up rispetto a quelli di baseline e a 2 anni di follow-up; valori più bassi del RoM del ginocchio a 4 anni di follow-up rispetto a quello a 2 anni di follow-up; valori minori del RoM della caviglia a 4 anni di follow-up rispetto al baseline (Tabella 2 e Figura 2). La Figura 3 mostra gli angoli dell'articolazione dell'anca, del ginocchio e della caviglia al baseline, a 2 e a 4 anni di follow-up in un paziente rappresentativo. Valori significativamente più alti di CV per la lunghezza del passo di sinistra e della flessione-estensione dell'anca di sinistra sono stati riscontrati a 4 anni di follow-up rispetto a quelli riscontrati a 2 anni di follow-up e alla baseline (Figura 2, Tabella 3).

Un significativo effetto di gruppo è stato riscontrato per i valori del RoM della caviglia (effetto principale, $F_{(1,5)} = 11.756$, $p = 0.019$). L'analisi post hoc ha mostrato un ridotto RoM della caviglia nei pazienti con SCA rispetto ai pazienti con SAOA. L'interazione tempo x gruppo non ha avuto un effetto significativo sui parametri del cammino (tutti con una $p > 0.05$).

Figura 2 Parametri spazio-temporali, parametri cinematici delle articolazioni dell'arto inferiore e del tronco (**RoM**), coefficienti di variazione (**CV**) al baseline a 2- e a 4-anni di follow-up (**2y**, **4y**). Sono rappresentate le medie con le relative deviazioni standard dei 12 pazienti. I valori di ciascun parametro sono espressi come percentuale dei valori medi registrati nel gruppo di controllo dei soggetti sani. Gli **asterischi** indicano le differenze statisticamente significative.

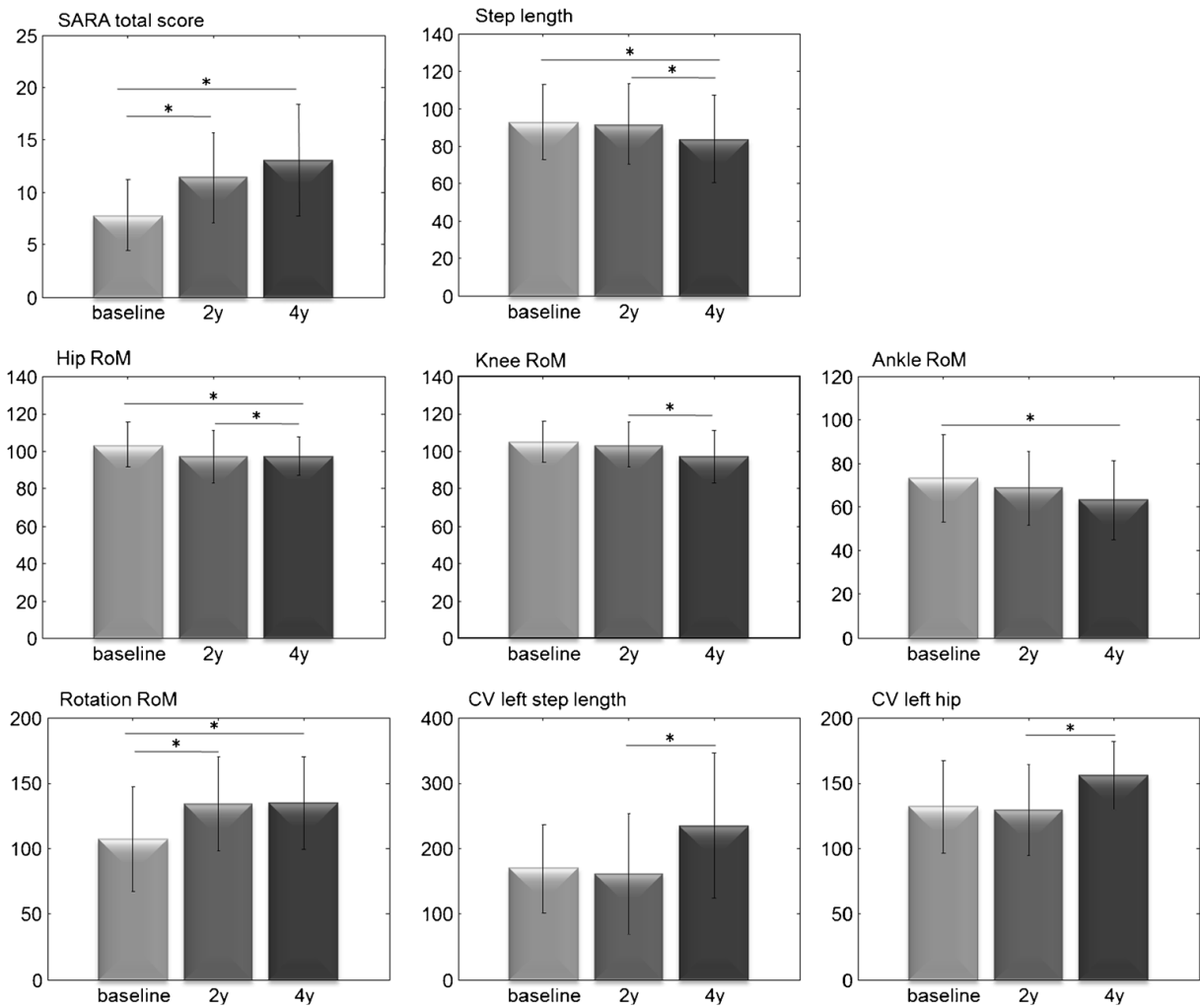


Figura 3 Grafico a radar che mostra i parametri spazio-temporali al baseline (*linea tratteggiata in grigio chiaro*), a 2 anni di follow-up (*linea grigia intermedia*) e a 4 anni di follow-up (*linea nera continua*). Sono raffigurati i valori medi con le relative deviazioni standard dei 12 pazienti. I valori di ciascun parametro sono espressi come percentuale dei valori medi registrati nel gruppo di controllo dei soggetti sani.

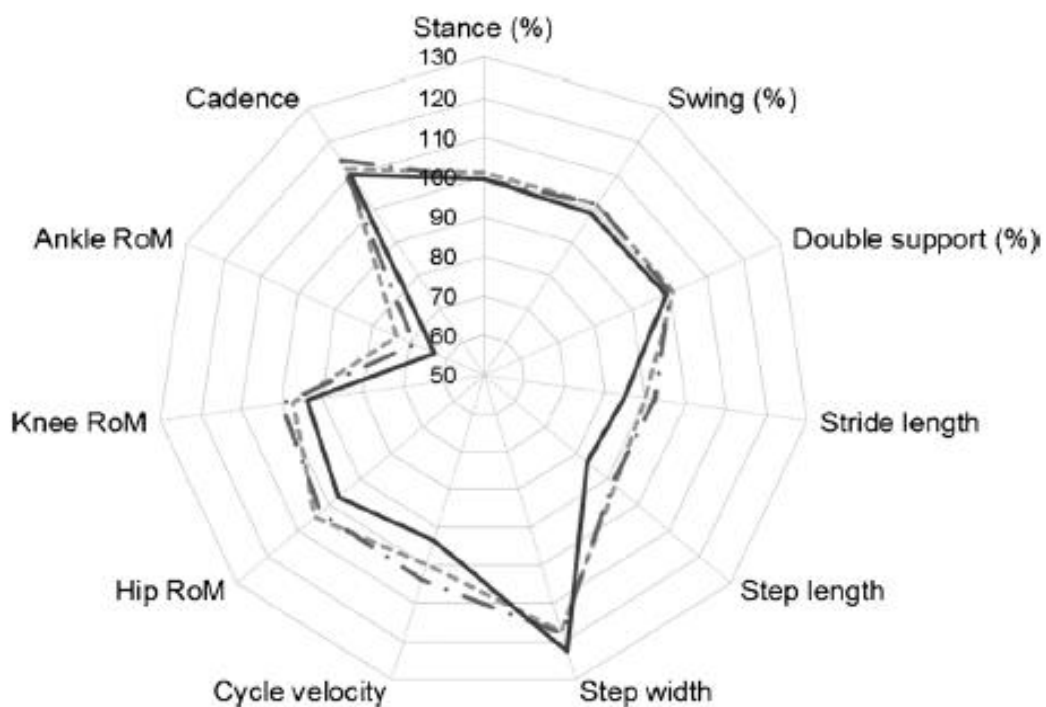


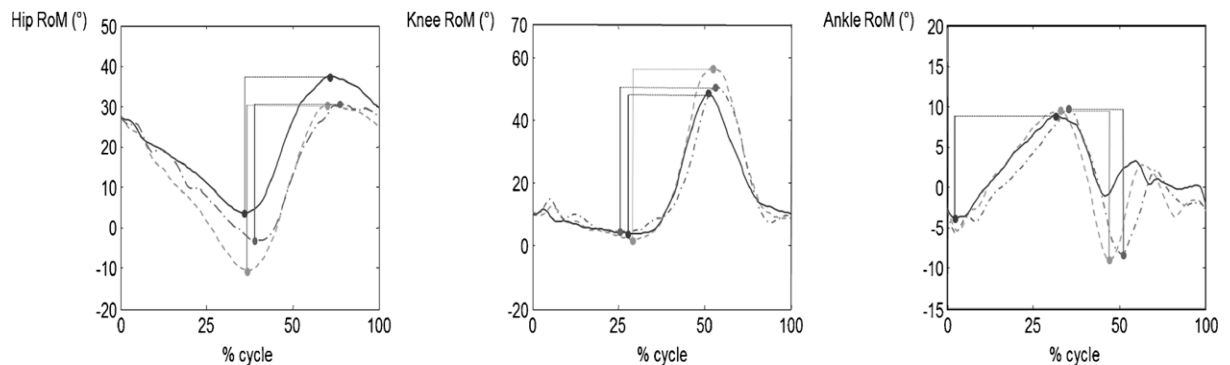
Tabella 3 Confronto (misura ANOVA ripetuta) fra i parametri al baseline, a 2 anni di follow-up e a 4 anni di follow-up (valore medio \pm deviazione standard). I valori *in corsivo* indicano valori di $p < 0,05$ all'analisi post hoc dopo correzione di Bonferroni.

Parameters	Baseline	2 years	4 years	<i>F</i>	DoF	<i>p</i>
Stance (%)	101.36 \pm 4.76	99.57 \pm 5.40	99.54 \pm 5.50	5.589	1.066–11.725	0.035
Swing (%)	101.21 \pm 7.86	101.40 \pm 8.77	98.63 \pm 10.34	5.511	1.241–13.648	0.029
Double support (%)	100.94 \pm 22.90	100.03 \pm 25.38	99.16 \pm 26.54	0.517	2–22	0.603
Stride length	89.97 \pm 22.79	92.18 \pm 22.98	85.00 \pm 23.62	2.947	2–22	0.073
Step length	92.54 \pm 20.27	91.56 \pm 21.85	83.60 \pm 23.25	8.406	2–22	0.002
Step width	117.40 \pm 20.65	117.91 \pm 19.37	122.56 \pm 20.29	0.429	2–22	0.429
Circle velocity	99.73 \pm 28.87	103.79 \pm 28.34	93.40 \pm 30.17	3.165	2–22	0.062
Hip RoM	104.70 \pm 11.03	103.07 \pm 11.87	96.87 \pm 13.66	6.685	2–22	0.005
Knee RoM	97.20 \pm 10.11	99.92 \pm 9.69	93.80 \pm 9.95	5.097	2–22	0.015
Ankle RoM	73.28 \pm 19.96	68.64 \pm 16.91	63.14 \pm 17.91	5.753	2–22	0.010
Cadence	112.09 \pm 11.74	114.74 \pm 12.83	110.29 \pm 9.01	1.126	2–22	0.342
Flex-ext. RoM	145.14 \pm 38.16	155.60 \pm 36.71	154.61 \pm 37.29	0.704	2–22	0.505
Bending RoM	162.84 \pm 65.40	162.99 \pm 92.67	161.71 \pm 50.16	0.002	2–22	0.998
Rotation RoM	107.22 \pm 40.17	133.87 \pm 35.83	134.65 \pm 35.58	11.308	1.257–13.832	0.003
SARA total	7.79 \pm 3.41	11.44 \pm 4.30	13.08 \pm 5.26	26.301	2–22	0.001

Tabella 4 Confronto (misure ANOVA ripetute) fra i parametri al baseline, a 2 anni di follow-up e a 4 anni di follow-up (valore medio \pm deviazione standard). Mostrate anche le differenze fra l'arto inferiore di sinistra e quello di destra. I valori *in corsivo* indicano valori di $p < 0,05$ all'analisi post hoc dopo correzione di Bonferroni.

Parameters	Baseline	2 years	4 years	<i>F</i>	DoF	<i>p</i>
CV right stride duration	96.73 \pm 30.30	102.50 \pm 41.65	118.35 \pm 86.30	0.505	1.136–12.501	0.513
CV left stride duration	114.93 \pm 31.91	122.04 \pm 55.27	132.40 \pm 74.61	0.515	2–22	0.605
CV right stride length	169.45 \pm 77.12	140.73 \pm 114.18	190.34 \pm 106.79	2.739	2–22	0.087
CV left stride length	173.82 \pm 83.36	153.66 \pm 107.02	183.56 \pm 107.25	0.773	2–22	0.474
CV right step length	174.86 \pm 72.07	148.86 \pm 72.69	192.05 \pm 100.35	3.746	2–22	0.040
CV left step length	170.41 \pm 67.27	160.87 \pm 92.12	235.17 \pm 11.37	4.688	2–22	0.020
CV right hip	130.24 \pm 31.99	131.82 \pm 50.20	137.52 \pm 32.85	0.188	2–22	0.830
CV left hip	132.14 \pm 35.58	129.25 \pm 34.84	156.06 \pm 26.31	5.381	2–22	0.013
CV right knee	131.57 \pm 42.74	125.11 \pm 34.70	138.56 \pm 37.11	0.378	2–22	0.689
CV left knee	131.47 \pm 32.57	128.49 \pm 29.02	145.86 \pm 33.15	1.597	2–22	0.225
CV right ankle	98.92 \pm 22.50	96.99 \pm 25.28	102.84 \pm 26.86	0.418	2–22	0.663
CV left ankle	106.69 \pm 27.27	108.91 \pm 15.22	119.27 \pm 32.99	1.268	2–22	0.301
CV step width	135.10 \pm 48.70	163.25 \pm 50.89	176.19 \pm 48.65	2.567	2–22	0.100
CV flex-ext. RoM	142.72 \pm 66.89	180.09 \pm 99.97	184 \pm 100.99	1.108	1.057–11.623	0.318
CV bending RoM	155.37 \pm 71.27	147.19 \pm 84.15	168.10 \pm 83.92	0.275	2–22	0.762
CV rotation RoM	107.77 \pm 47.99	108.70 \pm 44.64	113.53 \pm 29.77	0.073	2–22	0.930

Figura 4 Parametri cinematici dell'arto inferiore in un paziente rappresentativo del campione. Sono riportati i valori del RoM dell'articolazione dell'anca (**hip**) a sinistra, del ginocchio (**knee**) al centro e della caviglia (**ankle**) a destra. Le singole curve si riferiscono al RoM al baseline (*linea tratteggiata in grigio chiaro*), a 2 anni di follow-up (*linea grigia intermedia*) e a 4 anni di follow-up (*linea nera continua*).



2.4 DISCUSSIONE

Nel presente studio abbiamo valutato l'alterazione progressiva del cammino per un periodo di 4 anni consecutivi in un gruppo di pazienti affetti da atassie cerebellari neurodegenerative (SCA e SAOA).

Solo un precedente studio (Morton S.M. et al. 2010) ha valutato nel tempo le performances del cammino in 9 pazienti con degenerazione cerebellare (SCA2, SCA6, SCA8, SAOA) e in 7 pazienti con lesioni focali del cervelletto (neoplasie ed ictus ischemici). Questo studio però ha valutato i pazienti solo per il periodo di 1 anno ed inoltre non ha riscontrato nessun cambiamento significativo. Di contro invece il Nostro studio ha valutato i cambiamenti lungo un più esteso arco di tempo (4 anni), permettendo una più completa valutazione dell'alterazione della deambulazione durante la progressione della malattia.

I principali cambiamenti riscontrati sono stati la diminuzione della lunghezza del passo, la diminuzione del RoM dell'anca, del ginocchio, della caviglia, un aumento del RoM di rotazione del tronco, l'aumento della variabilità della lunghezza del passo e del passo-dopo-passo. Tutte queste variazioni patologiche sono state riscontrate a 4 anni di follow-up.

E' stato ipotizzato che la riduzione della lunghezza del passo sia, almeno in parte, una conseguenza biomeccanica dell'aumento dell'ampiezza del passo (McAndrew Young P.M. et Dingwell J.B. 2012). Nel presente studio però abbiamo riscontrato che sebbene la lunghezza del passo si sia ridotta dopo 4 anni l'ampiezza del passo è rimasta invece pressoché inalterata. Sembra perciò che nei pazienti atassici il diminuire della lunghezza del passo durante la

progressione della malattia sia un meccanismo di equilibrio mirato alla riduzione della durata della configurazione più instabile (quella a singolo supporto) nel tentativo di mantenere una deambulazione valida, dove per deambulazione valida intendiamo la possibilità di poter progredire nello spazio senza cadere. Questo compenso si attuerebbe mantenendo una cadenza sostenuta, il cui valore allo baseline era approssimativamente il 110-114% di quello dei soggetti di controllo (Tabella 3). Questo meccanismo contribuirebbe al mantenimento di una efficiente velocità di deambulazione nel corso degli anni. E' stato dimostrato che il mantenimento di una adeguata velocità di deambulazione sia un meccanismo vantaggioso per il miglioramento della stabilità dinamica, diminuendo la variabilità del cammino (Conte C. et al. 2012). Infatti, nei pazienti atassici è stato dimostrato come a una ridotta velocità della deambulazione si associ una più grande variabilità del cammino, che, a sua volta, determina un maggior rischio di cadute (McAndrew Young P.M. et Dingwell J.B. 2012, Schniepp R. et al. 2012, Wuehr M. et al. 2013, Schniepp R. et al. 2014, Schniepp R. et al. 2016). Quindi per gli atassici il mantenimento di una sostenuta velocità di deambulazione durante la fase di equilibrio lineare può rappresentare una sorta di meccanismo di compenso, simile a quello adottato per mantenere la stabilità durante una pedalata in bicicletta (Schwab A. et Meijaard J.A. 2013, Cain S.M. et al. 2016).

Poiché sia la velocità che la variabilità del cammino non variano significativamente a 2 anni di follow-up, questo meccanismo di compenso sembra essere efficace solo per un periodo limitato di tempo. Curiosamente l'aumento della rotazione del tronco può rappresentare un altro meccanismo di compenso finalizzato al mantenimento di una adeguata velocità del cammino. Valori più alti del RoM di rotazione del tronco sono stati associati con alti valori di velocità del cammino, della lunghezza del passo e della cadenza, sia nei soggetti sani che negli atassici (Conte C. et al. 2014), suggerendo una possibile relazione tra i movimenti di rotazione del tronco e le performances del cammino. E' noto infatti che la rotazione assiale, controllando l'oscillazione verticale del centro della massa corporea, è un importante meccanismo nel determinare uno schema del passo energeticamente più favorevole (Saunders J.B. et al. 1953). Oltretutto la rotazione assiale fornisce la forza trainante della locomozione attraverso l'accoppiamento dell'azione di tronco e pelvi, comportandosi come un pendolo (Gracovetsky S. 1985). In più, la rotazione in senso opposto tra pelvi, tronco e spalle è necessaria per ridurre lo slancio complessivo alle alte velocità di deambulazione, infatti più alta è la velocità del cammino e più ampi sono i movimenti di controrotazione del tronco (Van Emmerik R.E.A. et al. 2005). Nel Nostro studio la rotazione del tronco è stato il solo parametro che è cambiato significativamente sia nelle valutazioni a 2 anni che in quelle a 4 anni di follow-up, e questo fatto rinforza il concetto che i movimenti di rotazione del tronco svolgano un ruolo di compenso nel mantenere una efficiente deambulazione.

Di contro non abbiamo riscontrato un progressivo allargamento della base di appoggio sia a 2 che a 4 anni di follow-up. L'ampliamento della base di appoggio è una delle caratteristiche principali dei pazienti atassici (Holmes G. 1939) e riflette la presenza di meccanismi di compenso volti a mantenere un equilibrio dinamico sul piano frontale, attraverso l'aumento del margine di sicurezza tra centro di gravità e margine laterale del piede (Serrao M. et al. 2012). La mancanza di una differenza significativa nei valori dell'ampiezza del passo indica che gli atassici adottino questo meccanismo di equilibrio agli stadi iniziali ed in modo massimale: un ulteriore aumento dell'ampiezza del passo nel tempo potrebbe dimostrarsi svantaggioso sia in termini di mantenimento della velocità di deambulazione che di consumo energetico.

Ridotti RoM delle articolazioni degli arti inferiori sono stati riscontrati da diversi autori, anche se a volte con risultati contraddittori (Palliyath S. et al. 1998, Mitoma H. et al. 2000, Stolze H. et al. 2002, Morton S.M. et Bastian A.J. 2003, Serrao M. et al. 2012). Però poiché i pazienti deambolano lentamente rispetto ai soggetti sani, la velocità di deambulazione potrebbe essere un fattore confondente. Quando in questi studi si è valutata la velocità del cammino, le principali differenze osservate riguardavano l'articolazione dell'anca, senza differenze apparenti per l'articolazione del ginocchio e della caviglia (Martino G. et al. 2014, Mari S. et al. 2014). Nel Nostro studio invece abbiamo osservato un'ulteriore riduzione dell'escursione articolare della caviglia, dal 73% al baseline, rispetto ai valori dei soggetti di controllo, al 63% a 4 anni di follow-up. Inoltre abbiamo riscontrato una riduzione rispetto ai soggetti di controllo dell'escursione articolare dell'anca e del ginocchio dal 104% e dal 98% al baseline al 96% e al 93% a 4 anni di follow-up, rispettivamente. Sebbene il ridotto RoM articolare possa ricondursi alla ridotta lunghezza del passo, potrebbe anche indicare un tentativo da parte degli atassici di irrigidire i loro arti inferiori per cercare di aumentare la stabilità durante la deambulazione, soprattutto tramite l'irrigidimento dell'articolazione della caviglia (Mari S. et al. 2014). Infatti sono stati già osservati in altri studi un aumento dell'indice di attivazione dei muscoli antagonisti (Mari S. et al. 2014) e un aumento dell'ampiezza e della durata dei bursts dei singoli muscoli interessati (Martino G. et al. 2014). Tutte queste osservazioni indicano un tentativo di compensare la diminuita coordinazione muscolare attraverso un irrigidimento dei muscoli degli arti inferiori, anche a spese dell'efficienza dei movimenti articolari (che risultano così ridotti).

In questo studio abbiamo riscontrato un aumento dei parametri della variabilità passo-dopo-passo e della lunghezza del passo. La variabilità del cammino è in relazione alla stabilità della deambulazione (Hausdorff J.M. et al. 2014) e nei pazienti atassici è fortemente associata a un aumento del rischio di caduta (Schniepp R. et al. 2012, Wuehr M. et al. 2013, Schniepp et al. 2014). Il progressivo incremento della variabilità del cammino osservato a 4 anni di follow-up

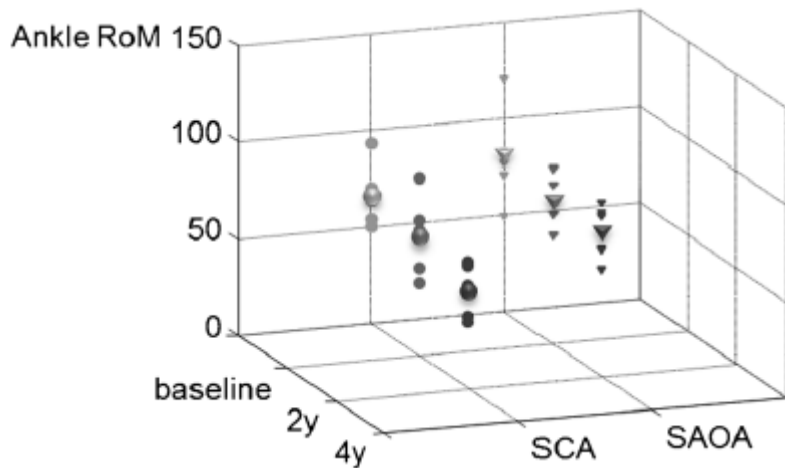
potrebbe riflettere direttamente il deterioramento dello schema del cammino, portando a una più grande instabilità e quindi a un aumentato rischio di cadute. Tenendo in considerazione quanto appena detto, la variabilità potrebbe servire da predittore di una futura perdita di autonomia della marcia; l'aumento del numero dei pazienti dipendenti a 4 anni di follow-up corrobora tale ipotesi. Ovviamente sono necessari ulteriori studi per definire con esattezza se questo parametro possa o meno avere valore predittivo.

Nel corso dello studio abbiamo registrato un incremento dei punteggi della SARA da 3.65 a 2 anni di follow-up a 5.29 dopo 4 anni di osservazione, senza sostanziali differenze fra soggetti con SCA e soggetti con SAOA. Questi risultati sono in linea con quanto già riportato in letteratura da precedenti studi effettuati su grandi popolazioni di pazienti SCA, che hanno riportato un incremento medio annuo del punteggio della SARA di 2.18 punti per SCA1 e di 1.40 punti per SCA2 (Jacobi H. et al. 2011). Questo declino delle funzioni cerebellari riflette ovviamente la progressione e l'estensione della neurodegenerazione del cervelletto nel tempo. E' però interessante notare che mentre i punteggi della SARA aumentano progressivamente a 2 anni e a 4 anni di follow-up, i cambiamenti dei parametri del cammino si manifestano nella loro globalità solo a 4 anni di follow-up. Ciò conferma che questi pazienti cercano di mantenere una deambulazione quanto più possibile efficiente nel tempo tramite compensi, consistenti in un aumento della rigidità articolare. Questo può anche vedersi nell'aumento limitato nel tempo dell'item 1 "cammino" nella SARA, che in 4 anni è aumentato di soli 1.4 punti (Tabelle 1 e 2).

Nel corso dei 4 anni di studio tutti i pazienti hanno seguito programmi di riabilitazione in regime di ricovero od ambulatoriale, programmi che includevano fisioterapia ed attività fisiche dedicate. Poiché non abbiamo creato e valutato un gruppo di pazienti atassici non trattati con riabilitazione, non abbiamo potuto escludere che il trattamento riabilitativo abbia determinato una sostanziale conservazione dei parametri di deambulazione a 2 anni di follow-up e un potenziamento delle capacità di compensare l'instabilità del cammino.

L'unica differenza riscontrata tra pazienti con SCA e pazienti con SAOA è stata il minor RoM articolare della caviglia dei pazienti con SCA. Questa differenza può semplicemente indicare che nei pazienti con SCA il tentativo di compenso per mantenere un equilibrio dinamico sia più accentuato (vedere Figura 5).

Figura 5 Rappresentazione del RoM dell'articolazione della caviglia nei 6 pazienti con SCA (*sfere*) e nei 6 pazienti con SAOA (*triangoli*) al baseline, a 2- e a 4-anni di follow-up. Sono raffigurati sia i valori di ciascun paziente (*sfere e triangoli piccoli*) che i valori medi del gruppo SCA (*grandi sfere*) e del gruppo SAOA (*grandi triangoli*).



In ultimo, non abbiamo trovato significative correlazioni tra il punteggio totale della SARA e i parametri registrati a 4 anni di follow-up, suggerendo che il punteggio della SARA al baseline non sia predittiva di alterazioni delle performances del cammino dopo 4 anni.

Il numero ridotto dei pazienti è stata la vera limitazione dello studio, soprattutto per quel che riguarda il confronto fra gruppi di pazienti, rendendo meno forte il potere delle statistica qui prodotta. Va detto però che le atassie degenerative sono patologie genetiche rare e quindi più ampie casistiche sono difficili da comporre e soprattutto da valutare in continuo negli anni.

La limitazione del campione dei pazienti analizzati è stato in parte superata dall'adozione di parametri quantitativi sensibili del cammino.

Rimane comunque la necessità di studi con più ampia casistica per validare i nostri risultati e determinare se esistano differenze significative tra le varie forme di atassie neurodegenerative.

3 CONFRONTO CON LE PARAPARESI SPASTICHE EREDITARIE E CONCLUSIONI

3.1 SCHEMI DEL PASSO IN PAZIENTI CON PARAPARESI SPASTICA EREDITARIA

Le paraparesi spastiche ereditarie (*Hereditary Spastic Paraplegias*, HSP) costituiscono un gruppo di disordini neurodegenerativi, clinicamente e geneticamente eterogeneo, caratterizzato da una progressiva spasticità, debolezza ed iperreflessia agli arti inferiori, dovute principalmente all'alterazione del primo motoneurone. Sia clinicamente che geneticamente presentano delle sovrapposizioni con le atassie cerebellari ereditarie (infatti esistono le sindromi atasso-spastiche), per questo motivo vengono spesso trattate insieme.

Elemento centrale di queste patologie è l'alterazione della deambulazione, dovuta alla progressiva spasticità e alla debolezza dei muscoli degli arti inferiori. Pochi studi sono stati fatti per analizzare il cammino di questi pazienti (Klebe S. et al. 2004, Piccinini L. et al. 2011, Marsden J. et al. 2012): Tali studi hanno riguardato una casistica ridotta (15 pazienti nello studio di Klebe, 9 pazienti nello studio di Piccinini e 20 pazienti in quello di Marsden), inoltre hanno considerato sia pazienti con storia familiare che casi sporadici; tuttavia questi studi hanno avuto il grande merito di aver messo in evidenza la principale alterazione dei parametri spazio-temporali e cinematici che caratterizzano le HSP.

In un Nostro studio pubblicato nel 2016 su PLoS One (Serrao M. et al. 2016) abbiamo studiato un campione di 50 pazienti con HSP. Di seguito verranno esposti unicamente i risultati del Nostro studio, mentre per i dettagli si rimanda alla pubblicazione.

Lo studio trasversale ha considerato una popolazione di 50 pazienti affetti (20 donne e 30 uomini) e una popolazione di controllo composta da 50 soggetti sani (23 donne e 27 maschi). I pazienti presentavano le seguenti forme di HSP: 2 SPG3A, 22 SPG4, 1 SPG5, 2 SPG7, 3 SPG31, 20 pazienti senza genetica ma con storia familiare (12 pazienti con storia familiare tipo dominante e 8 pazienti con storia tipo recessiva).

Scale cliniche utilizzate sono state la Ashworth modificata e la SPRS (Schüle R. et al.2006). Tramite un sistema optoelettronico analogo a quello usato nello studio di follow-up sulle atassie (vedere paragrafo 2.2 di questa tesi) abbiamo misurato parametri spazio-temporali, cinematici e di attività muscolare, una volta registrati abbiamo proceduto al confronto tra soggetti sani e soggetti con HSP.

I risultati che abbiamo ottenuto globalmente sull'intero campione sono in linea con i precedenti studi (vedere Tabella 4): diminuzione della lunghezza del passo, aumento dell'ampiezza del passo, diminuzione dei RoM dell'articolazione del ginocchio e della

caviglia, aumento a livello del tronco del RoM sia di flesso-estensione che di flessione laterale e di rotazione, aumento della coattivazione dei muscoli antagonisti a livello caviglia (e meno del ginocchio).

Tabella 4 Parametri spazio-temporali, cinematici, cinetici e di sEMG. I valori ripostati sono i valori medi \pm deviazione standard. In *neretto* i valori statisticamente significativi con $p < 0.05$ (da Serrao M. et al. *PLoS One* 2016).

	Patients	Controls	P values	Cohen's d
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		
Time-distance parameters				
Walking Speed [km/h]	2.40 \pm 1.28	2.63 \pm 0.70	0.283	0.223
Stance duration [% cycle]	68.33 \pm 7.16	67.21 \pm 2.54	0.622	0.208
Swing duration [% cycle]	31.76 \pm 7.19	32.92 \pm 3.11	0.657	0.209
1 st double support [% cycle]	18.18 \pm 6.99	16.85 \pm 2.79	0.554	0.250
2 nd double support [% cycle]	19.07 \pm 9.14	16.91 \pm 3.34	0.434	0.314
Cadence [steps/s]	0.71 \pm 0.23	0.70 \pm 0.12	0.120	0.055
Step length [% limb length]	0.66\pm0.14	0.72\pm0.09	0.023	0.510
Step width [% limb length]	0.31\pm0.06	0.28\pm0.05	0.004	0.543
Kinematic parameters (Range of angular motion)				
Hip [°]	35.10 \pm 6.78	34.96 \pm 4.63	0.905	0.024
Knee [°]	45.45\pm11.90	56.35\pm5.95	<0.001	1.159
Ankle [°]	21.36\pm8.57	27.79\pm6.79	<0.001	0.832
Trunk lateral bending [°]	6.67\pm2.93	3.72\pm1.70	<0.001	1.232
Trunk flexion-extension [°]	4.39\pm2.61	2.92\pm0.76	0.004	0.765
Trunk rotation [°]	25.29\pm17.45	13.16\pm14.42	<0.001	0.758
Pelvis obliquity [°]	6.09 \pm 2.28	5.16 \pm 1.56	0.298	0.476
Pelvis tilt [°]	89.14 \pm 31.50	90.29 \pm 28.44	0.931	0.038
Pelvis rotation [°]	16.89\pm7.86	13.77\pm8.32	0.007	0.385
Kinetic parameters				
AI _{1stDS_Hip}	8.24 \pm 3.52	10.36 \pm 2.54	0.568	0.691
AI _{2ndDS_Hip}	2.93 \pm 2.91	2.24 \pm 1.71	0.348	0.289
AI _{1st_Knee}	3.02\pm4.02	2.53\pm4.08	0.016	0.121
AI _{2nd_Knee}	2.14 \pm 3.92	1.05 \pm 1.91	0.642	0.353
AI _{1stDS_Ankle}	0.91 \pm 3.31	0.98 \pm 2.09	0.917	0.025
AI _{MidStance_Ankle}	27.55 \pm 8.07	28.22 \pm 5.19	0.063	0.099
AI _{2ndDS_Ankle}	8.63 \pm 5.22	7.03 \pm 3.07	0.716	0.374
MS _{Area}	45.98 \pm 17.43	41.64 \pm 14.48	0.332	0.271
MS _{Peak1} [N*m/Kg]	1.09 \pm 0.34	1.02 \pm 0.41	0.324	0.186
MS _{Peak2} [N*m/Kg]	0.92 \pm 0.39	0.86 \pm 0.29	0.526	0.175
sEMG parameters				
TMCf _{Area_Ankle}	21.20\pm6.39	13.20\pm3.70	<0.001	1.532
TMCf _{Area_Knee}	19.12 \pm 7.62	16.62 \pm 4.41	0.380	0.402

Bold type indicates significant differences between patients and controls. Cohen's d values indicate the effect size for the comparison between the two means ("small" if $d = 0.2$, "medium" if $d = 0.5$, "large" if $d = 0.8$).

Grazie alla numerosità del campione Noi siamo riusciti, rispetto agli altri studi precedenti, a raggruppare i pazienti in base ai valori cinematici, ai livelli di co-attivazione dei muscoli antagonisti e ai valori della scala clinica di gravità SPRS. I sottogruppi di pazienti individuati sono stati 3 (risultati messi in grafico nelle Figure 6,7,8):

- sottogruppo **1** punteggi SPRS > 20 (malattia avanzata), velocità del passo minore, una più corta fase di volo, minore lunghezza del passo, ridotti RoM ginocchio e caviglia ma alti valori di RoM del tronco-pelvi.
- sottogruppo **2** punteggi SPRS 10-20 (malattia media) valori intermedi rispetto ai sottogruppi 1 e 3.
- sottogruppo **3** punteggi SPRS < 10 (malattia lieve), velocità del passo maggiore della norma, lunghezza del passo e durata della fase di volo maggiori della norma, altri parametri spazio-temporali praticamente nella norma, RoM del tronco aumentati.

Questi riscontri stanno ad indicare che a differenti gradi di malattia e quindi a differenti gradi di alterazione delle vie piramidali corrispondono diverse strategie del cammino, cioè diversi schemi del passo.

La presenza di 3 schemi del passo diversi fa sì che l'analisi del cammino per le HSP possa essere considerata non tanto ai fini di una diagnosi differenziale con altre patologie neurodegenerative ma un utile strumento per la stadiazione del paziente con HSP.

3 CONCLUSIONI

Gli studi che abbiamo svolto in questi anni hanno iniziato a mostrare come sia nelle atassie cerebellari degenerative che nelle paraparesi spastiche ereditarie lo schema del passo si altera durante la progressione della malattia, come risultato dell'avanzamento della neurodegenerazione da un lato e della messa in pratica di diverse strategie di compenso che variano nel tempo.

I risultati che abbiamo ottenuto contribuiscono ad approfondire la conoscenza della fisiopatologia di questi disordini neurologici, ad incrementare gli strumenti a disposizione nella diagnostica differenziale e a poter migliorare le terapie riabilitative adattandole ai diversi gradi di malattia.

Figura 6 I tre sottogruppi individuati sottoforma di ampi cerchi nelle tre dimensioni spaziali.. Sono riportati i valori soglia media $\pm 1,5^*$ deviazione standard (SD) delle RoM dei soggetti di controllo. Per ogni paziente il valore della sua RoM specifica può essere ridotta (sottosoglia), aumentata(soprasoglia) o simile a quello dei soggetti di controllo. Si noti come i 3 sottogruppi corrispondano a 3 diversi gradi di severità di malattia indicata dal punteggio SPRS (severità che aumenta all'aumentare del punteggio SPRS). Ciascun triangolo corrisponde a un singolo paziente, il cui differente colore è in accordo con la gradazione SPRS (da Serrao M. et al. *PLos One 2016*).

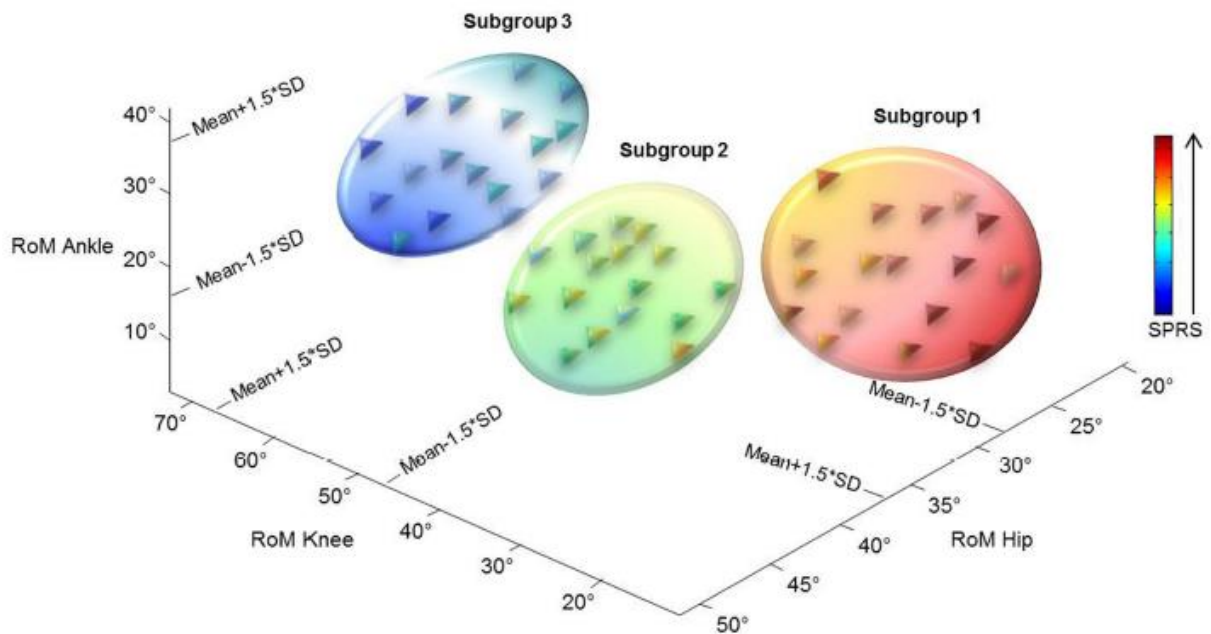


Figura 7 Parametri TMCf nei 3 sottogruppi di pazienti con HSP. Figura C mostra i valori $TMCf_{Area}$ medi \pm deviazione standard calcolata per i muscoli della caviglia (**hip**) e del ginocchio(**knee**). I valori medi dei soggetti di controllo sono mostrati con una *linea nera tratteggiata*. Figura D mostra i valori di attivazione TMCf dei muscoli antagonisti di caviglia e ginocchio durante il ciclo del passo. I valori medi dei soggetti di controllo sono mostrati con una *linea nera continua* (da Serrao M. et al. *PLos One 2016*).

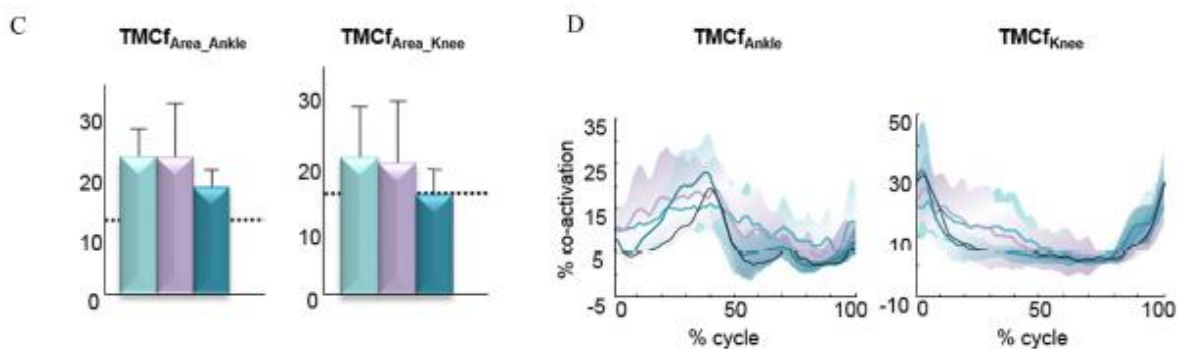
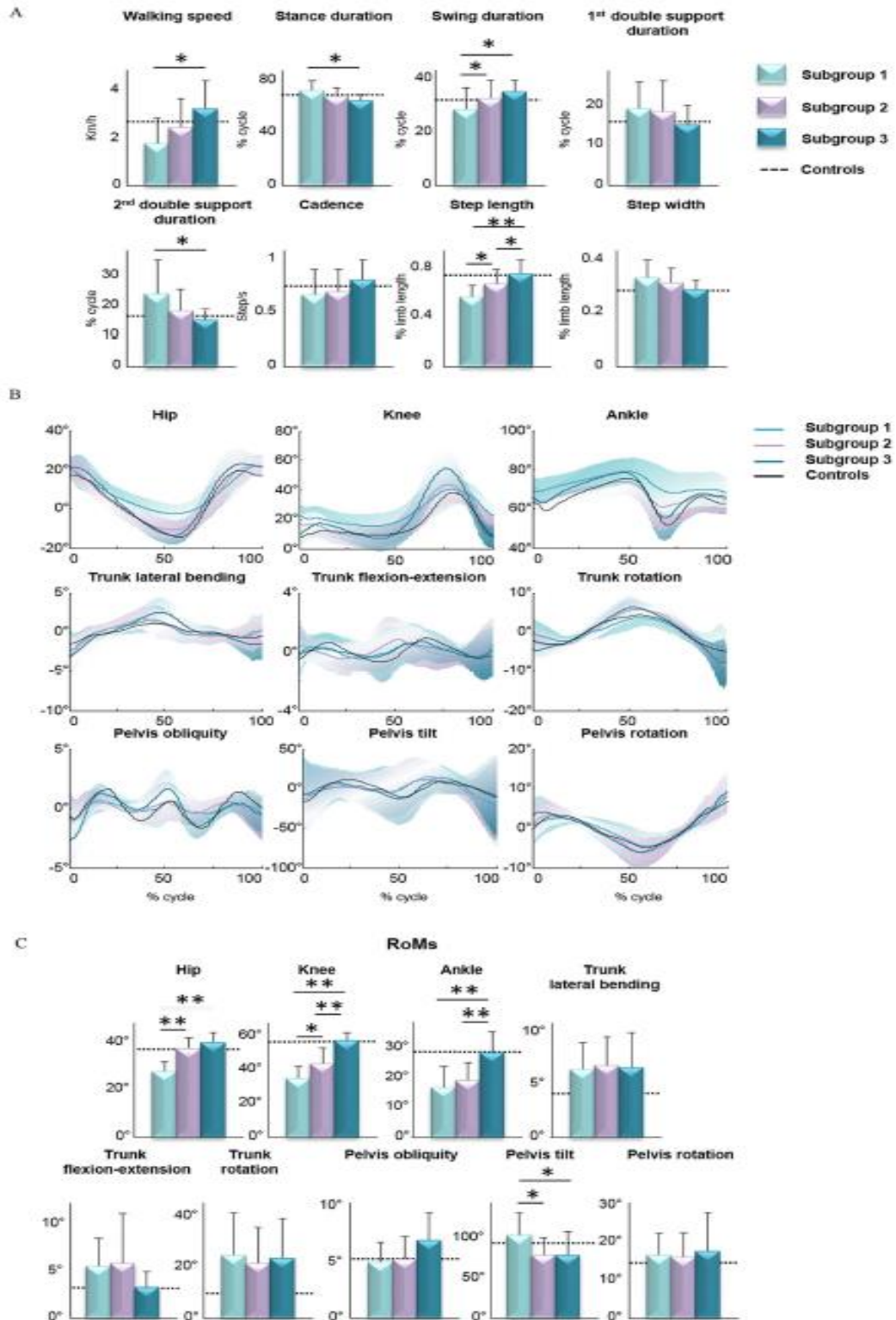


Figura 8 Parametri spazio-temporali e cinematici degli arti inferiori e del tronco dei 3 sottogruppi di pazienti HSP. Figura **A** riporta i valori medi \pm deviazione standard dei parametri spazio-temporali. Figura **B** mostra i valori medi \pm deviazione standard dello spostamento angolare delle articolazioni durante il ciclo del passo. Figura **C** mostra i valori medi \pm deviazione standard dei diversi RoM durante il ciclo del passo. I valori medi dei soggetti sani sono mostrati nei vari grafici come *linee nere tratteggiate* o come *linee nere continue*. Gli *asterischi* indicano le differenze statisticamente significative nei diversi sottogruppi (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$) (da Serrao M. et al. *PLoS One* 2016).



Bibliografia

Abele M., Minnerop M., Urbach H., Specht K., Klockgether T. (2007) Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology: a clinical, electrophysiological and imaging study.

Journal of Neurology Vol 254, 1384-1389.

Bender R., Lange S. (2001) Adjusting for multiple testing – when and how?

Journal of Clinical Epidemiology Vol 54, 343-349.

Bodranghien F., Bastian A., Casali C., Hallett M., Louis E.D., Manto M. et al. (2016)

Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome.

Cerebellum Vol 15, 369-391.

Brignolio F., Leone M., Tribolo A., Rosso M.G., Meineri P., Schiffer D. (1986) Prevalence of hereditary ataxias and paraplegias in the province of Torino, Italy.

Italina Journal of Neurological Sciences Vol 7, 431-435.

Brusco A., Gellera C., Cagnoli C., Saluto A., Castucci A., Michielotto C. et al. (2014)

Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families.

Archives of Neurology Vol 61, 727-733.

Cain S.M., Ashton-Miller J.A., Perkins N.C. (2016) On the skill of balancing while riding a bicycle. **PLoS One** Vol 11(2): e0149340.

Conte C., Pierelli F., Casali C., Ranavolo A., Draicchio F., Martino G. et al. (2012) Upper body kinematics in patients with cerebellar ataxia. **Cerebellum** Vol 13, 689-697.

Crenshaw S.J., Royer T.D., Richards J.G., Hudson D.J. (2006) Gait variability in people with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis** Vol 12, 613-619.

Davis R.B., Ounpuu S., Tyburski D., Gage J.R. (1991) A gait analysis data collection and reduction technique. **Human Movement Science** Vol 10, 575-587.

England S.A., Granata K.P. (2007) The influence of gait speed on local dynamic stability of walking. **Gait Posture** Vol 25, 172-178.

Filla A., De Michele G., Marconi R., Bucci L., Carillo C., Castellano A.E. et al. (1992) Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. *Journal of Neurology* Vol 239, 351-353.

Fisher R.A. (1922) On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. *Journal of Royal Society* Vol 85, 87-94.

Fisher R.A. (1925) Statistical methods for research workers. Edinburgo, *Oliver and Boyd*.

Giordano I., Harmuth F., Jacobi H., Paap B., Vielhaber S., Machts J., Schöls L. et al. (2017) Clinical and genetic characteristics of sporadic adult-onset degenerative ataxia. *Neurology* Vol 89, 1043-1049.

Gracovetsky S., Gracovetsky S. (1985) An hypothesis for the role of the spine in human locomotion: a challenge to current thinking. *Journal of Biomedical Engineering* Vol 3, 205-216.

Hausdorff J.M. (2004) Stride variability: beyond length and frequency. *Gait Posture* Vol 20, 304, author replay 305.

Holmes G. (1939) The cerebellum of man. *Brain* Vol 62, 1-30.

Jacobi H., Bauer P., Giunti P., Labrum R., Sweeney M.G., Charles P. et al. (2011) The natural history of spinocerebellar ataxia type 1,2,3 and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology* Vol 77, 1035-1041.

Jacobi H., Reetz K., Tezenas du Montcel S., Bauer P., Mariotti C., Nanetti L. et al. (2013) Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *Lancet Neurology* Vol 12, 650-658.

Jacobi H., Reetz K., Tezenas du Montcel S., Bauer P., Giunti P., Cook A. et al. (2015) Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurology* Vol 14, 1101-1108.

- Kang H.G., Dingwell J.B. (2008) Separating the effects of age and walking speed on gait variability. *Gait Posture* Vol 27, 572-577.
- Klebe S., Stolze H., Kopper F., Lorenz D., Wenzelburger R., Volkmann J. et al. (2004) Gait analysis of sporadic and hereditary spastic paraplegia. *Journal of Neurology* Vol 251, 571-578.
- Klockgether T., Lüdtke R., Kramer B. et al. (1998) The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* Vol 121, 589-600.
- Klockgether T. (2012) Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology. In *Handbook of Clinical Neurology (3rd series)* Vol 103, Chapter 15, 253-262. *Elsevier*, Amsterdam, The Netherlands.
- Leone M., Bottacchi E., D'Alessandro G., Kustermann S. (1995) Hereditary ataxias and paraplegias in Valle d'Aosta, Italy: a study of prevalence and disability. *Acta Neurologica Scandinavica* Vol 91, 183-187.
- Lord S., Howe T., Greenland J., Simpson L., Rochester L. (2011) Gait variability in older adults: a structured review of testing protocol and clinimetric properties. *Gait Posture* Vol 34, 443-450.
- Mari S, Serrao M., Casali C., Conte C., Ranavolo A., Padua L. et al. (2012) Turning strategies in patients with cerebellar ataxia. *Experimental Brain Research* Vol 222, 65-75.
- Mari S, Serrao M., Casali C., Conte C., Marino G., Ranavolo A. et al. (2014) Lower limb antagonist muscle co-activation and its relationship with gait parameters in cerebellar ataxia. *Cerebellum* Vol 13, 226-236.
- Martino G., Ivanenko Y.P., Serrao M., Ranavolo A., d'Avella A., Draicchio F. et al. (2014) Locomotor patterns in cerebellar ataxia. *Neurophysiology* Vol 112, 2810-2821.
- Marsden J., Ramdharry G., Stevenson V., Thompson A. (2012) Muscle paresis and passive stiffness: key determinants in limiting function in hereditary and sporadic spastic paraparesis. *Gait Posture* Vol 35, 266-271.

- McAndrew young M.P., Dingwell J.B. (2012) Voluntarily changing step length or step width affects dynamic stability of human walking. *Gait Posture* Vol 35, 472-477.
- Mitoma H., Hayashi R., Yanagisawa N., Tsukagoshi H. (2000) Characteristics of parkinsonian and ataxic gaits: a study using surface electromyograms, angular displacements and floor reaction forces. *Journal of Neurological Sciences* Vol 174, 22-39.
- Morton S.M., Bastian A.J. (2003) Relative contributions of balance and voluntary leg-coordination deficits to cerebellar gait ataxia. *Journal of Neurophysiology* Vol 89, 1844-1856.
- Morton S.M., Tseng Y.W., Zackowski K.M., Daline J.R., Bastian A.J. (2010) Longitudinal tracking of gait and balance impairments in cerebellar disease. *Movement Disorders* Vol 25, 1944-1952.
- Muzaimi M.B., Thomas J., Palmer-Smith S., Rosser L., Harper P.S. et al. (2004) Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* Vol 8, 1129-1134.
- Palliyath S., Hallett M., Thomas S.L., Lebiedowska M.K. (1998) Gait in patients with cerebellar ataxia. *Movement Disorders* Vol 13, 958-964.
- Piccinini L., Cimolin V., D'Angelo M.G., Turconi A.C., Crivellini M., Galli M. (2011). *European Journal of Pediatric Neurology* Vol 15, 138-145.
- Polo J.M., Calleja J., Combaros O., Berciano J. (1991) Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* Vol 114, 855-866.
- Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. (2014) The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* Vol 42, 174-183.
- Saunders J.B., Inman V.T., Eberhart H.D. (1953) The major determinants in normal and pathological gait. *Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* Vol 35, 543-558.

Schmitz-Hübsch T., du Montcel S.T., Baliko L., Berciano J., Boesch S., Depondt C. et al. (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* Vol 66, 1717-1720.

Schniepp R., Wuehr M., Neuhaeusser M., Kamenova M., Dimitriadis K., Klopstock T. et al. (2012) Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Movement Disorders* Vol 27, 125-131.

Schniepp R., Wuehr M., Schlick C., Hulth S., Pradhan C., Dieterich M., et al. (2014) Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia. *Journal of Neurology* Vol 261, 213-223.

Schniepp R., Schlick C., Pradhan C., Dieterich M., Brandt T., Jahn K. et al. (2016) The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *Journal of Neurology* Vol 263, 1409-1417.

Schüle R., Holland-Letz T., Klimpe S., Kassubek J., Klopstock T., Mall V. et al. (2006) The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology* Vol 67, 430-434.

Schwab A., Meijaard J.A. (2013) A review on bicycle dynamics and rider control. *Vehicle System Dynamics* Vol 51, 1059-1090.

Serrao M., Pierelli F., Ranavolo A., Draicchio F., Conte C., Don R. et al. (2012) Gait pattern in inherited cerebellar ataxias. *Cerebellum* Vol 11, 194-211.

Serrao M., Rinaldi M., Ranavolo A., Laquaniti F., Martino G. et al. (2016) Gait patterns in patients with hereditary spastic paraparesis. *PLoS One* Vol 11, e0164623.

Serrao M., Chini G., Casali C., Conte C., Rinaldi M., Ranavolo A., Marcotulli C. et al. (2017) Progression of gait ataxia in patients with degenerative cerebellar disorders: a 4-year follow-up study. *Cerebellum* Vol 16, 629-637.

Serrao M., Chini G., Bergantino M., Sarnari D., Casali C., Conte C., Ranavolo A., Marcotulli C. et al. (2017) Identification of specific gait patterns in patients with cerebellar ataxia, spastic paraplegia, and Parkinson's disease: a non-hierarchical cluster analysis.

Stolze H., Klebe S., Petersen G., Raethjen J., Wenzelburger R., Witt K. et al. (2002) Typical features of cerebellar ataxic gait.

Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry Vol 73, 310-312.

Tsuji S., Onodera O., Goto J., Nishizawa M., Study Group on Ataxic Diseases (2008) Sporadic ataxias in Japan-a population-based epidemiological study.

Cerebellum Vol 7, 189-197.

Van Hemmerik R.E.A., McDermott W.J., Haddad J.M., Van Wegen E.E.H. (2005) Age-related changes in upper body adaptation to walking speed in human locomotion.

Gait Posture Vol 22, 233-239.

Winter D.A. (1979) Biomechanics of human movement. New York, **Wiley**.

Wright R.L., Bevins J.W., Pratt D., Sackley C.M., Wing A.M. (2016) Metronome cueing of walking reduces gait variability after a cerebellar stroke.

Frontiers in Neurology Vol 7, 84 doi: 10.3389/fneur.2016.00084. eCollection 2016.

Wu G., Siegler S., Allard P., Kirtley C., Leardini A., Rosenbaum D. et al. (2002) ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion – part I: ankle, hip and spine.

Journal of Biomechanics Vol 35, 543-548.

Wu G., van der Helm F.C., Veeger H.E., Makhsous M., Van Roy P., Anglin C. et al. (2005) ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion – part II: shoulder, elbow, wrist and hand.

Journal of Biomechanics Vol 38, 981-992.

Wuehr M., schniepp R., Schlick C., Hulth S., Pradhan C., Dieterich M., et al. (2013) Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture* Vol 39, 852-858.

APPENDICE

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</p> <p>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</p> <p>2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible</p> <p>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p> <p>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</p> <p>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</p> <p>6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p>2) Stance</p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s</p> <p>2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm</p>
Score	Score
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting >10 sec</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support</p> <p>3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for >10 s without continuous support</p>	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Suggestion of speech disturbance</p> <p>2 Impaired speech, but easy to understand</p> <p>3 Occasional words difficult to understand</p> <p>4 Many words difficult to understand</p> <p>5 Only single words understandable</p> <p>6 Speech unintelligible / anarthria</p>
Score	Score

5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

da Schmitz-Hübsch T. et al. **Neurology** 2006