



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento di Neuroscienze Umane

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

Coordinatore Prof. Salvetti Marco

A.A. 2017-2018

Tesi di Dottorato

APP-Coo-Test: un'applicazione per dispositivi touch screen in grado di valutare quantitativamente la compromissione dei movimenti degli arti superiori e dell'equilibrio dei pazienti con atassia cerebellare

Tutor curriculum

Prof. Casali Carlo

Dottorando

Dott. Arcuria Giuseppe

Indice

Premessa	pag 1
Introduzione	pag 3
Capitolo I: Ruolo e funzioni del sistema cerebellare	
1.1 Il movimento e la sua classificazione	pag 6
1.2 Generalità sui sistemi motori	pag 7
1.3 Anatomia del cervelletto	pag 9
1.4 I circuiti cerebro-cerebello-corticali	pag 12
1.5 Le funzioni del sistema cerebellare	pag 16
1.5.1 Il controllo motorio	pag 16
1.5.2 L'apprendimento motorio	pag 17
1.6 Conseguenze motorie di danno cerebellare	pag 19
Capitolo II: Le sindromi Atassiche	
2.1 Cenni storici	pag 21
2.2 Generalità sulle atassie	pag 24
2.3 Le atassie ereditarie	pag 25
2.4 Le atassie autosomiche dominanti	pag 26
2.4.1 Atassia Spinocerebellare di tipo 1 (SCA1)	pag 29
2.4.2 Atassia Spinocerebellare di tipo 2 (SCA2)	pag 30
2.4.3 Atassia Spinocerebellare di tipo 3 (SCA3)	pag 31
2.4.4 Atassia Spinocerebellare di tipo 8 (SCA8)	pag 31
2.5 Le atassie autosomiche recessive	pag 32
2.5.1 Atassia di Friedreich (FRDA)	pag 32
2.5.2 Atassia spinocerebellare recessiva di tipo 8 (SCAR8)	pag 35
2.5.3 L'Atassia di Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	pag 36
2.6 Atassia mitocondriale (MERF)	pag 36
2.7 Atrofia Multisistemica di tipo C (MSA-C)	pag 37
Capitolo III: La valutazione della sintomatologia atassica	
3.1 La valutazione clinica delle sindromi atassiche	pag 38
3.2 Le principali scale semiquantitative per la valutazione dell'atassica	pag 39
3.2.1 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)	pag 41

3.2.2 International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)	pag 42
3.3.3 Brief Ataxia Rating Scale (BARS)	pag 43
3.3.4 Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS)	pag 44
3.4 Sistemi di misurazione quantitativi: il Nine-Hole Peg-Test e il Click Test	pag 44
3.5 Sistemi compositi di valutazione delle atassie	pag 46
3.5.1 Spinocerebellar Ataxia Functional Index (SCAFI)	pag 46
3.5.2 Composite Cerebellar Functional Severity Score (CCFS)	pag 47

Capitolo IV: Valutazione quantitativa del disordine motorio di tipo cerebellare mediante l'utilizzo della nuova applicazione touch-screen APP-Coo-Test

4.1 Scopo della ricerca	pag 48
4.2 Presentazione dell'APP-Coo-Test.....	pag 49
4.3 Studio di valutazione quantitativa della compromissione del movimento degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare mediante l'utilizzo del 15-White-Dots APP-Coo-Test...pag	57
4.3.1 Materiali e metodi	pag 57
4.3.2 Risultati controlli	pag 61
4.3.3 Risultati pazienti	pag 65
4.3.4 Discussione	pag 70
4.4 Studio di valutazione quantitativa della compromissione del movimento degli arti superiori nei pazienti con FRDA in stato avanzato della malattia mediante l'utilizzo del 12-Red-Squares APP-Coo-Test	pag 71
4.4.1 Materiali e metodi	pag 71
4.4.2 Risultati (controlli)	pag 72
4.4.3 Risultati (pazienti).....	pag 75
4.4.4 Discussione	pag 80
4.5 Studio di valutazione quantitativa dell'equilibrio statico e dinamico attraverso lo Static Balance Test ed il Dynamic Balance Test	
4.5.1 Materiali e metodi	pag 81
4.5.2 Risultati (controlli)	pag 82
4.5.3 Risultati (pazienti)	pag 83
4.5.4 Discussione	pag 87
4.6 Possibili Implicazioni riabilitative dell'APP-Coo-Test	pag 88

Conclusioni	pag 89
Bibliografia	pag 92
Appendice	pag 101

Premessa

La valutazione in generale è di fondamentale importanza quando vogliamo monitorare un fenomeno che è soggetto al cambiamento. L'attività di valutazione, infatti, ci consente di elaborare informazioni circa un fenomeno oggetto di studio. I dati forniti da una valutazione, sia nel loro significato che nella loro implicazione, sono condizionati innanzitutto dalla natura del fenomeno da osservare, ma anche dall'obiettivo per il quale un fenomeno viene osservato.

Con l'affermarsi della medicina basata sull'evidenza un problema frequente è diventato quello di disporre di sistemi di misurazione e scale di valutazione quanto più affidabili, sensibili e precisi, in grado quindi di valutare e misurare un fenomeno fornendoci dei dati che possano essere espressi attraverso un linguaggio comune che ne faciliti il confronto nel tempo e nello spazio.

Quando si valuta un fenomeno mediante l'utilizzo di scale di valutazione o strumenti di misurazione è molto importante che questi riescano effettivamente ad osservare e misurare il fenomeno in modo quanto più veritiero possibile, attraverso un numero e/o un giudizio. La modalità con cui si arriva alla misurazione finale fa sì che i sistemi di valutazione possano essere distinti in sistemi di valutazione semiquantitativi e sistemi di misurazione quantitativi. Nei primi le informazioni qualitative vengono tradotte in numeri e/o giudizi da un operatore che osserva il fenomeno, mentre nei secondi un fenomeno viene misurato e valutato mediante degli strumenti che per loro natura ci forniscono un dato già quantitativo e che può essere espresso ad esempio in secondi o in metri. Mentre le scale semiquantitative sono soggette ad errori legati all'osservatore, che deve trasformare in numero un fenomeno che sta osservando, un sistema di misurazione quantitativo al contrario tende ad essere più preciso, perché misura un fenomeno sempre allo stesso modo.

I concetti appena espressi ci fanno capire l'importanza della standardizzazione di un sistema di valutazione in modo tale da renderlo affidabile, preciso ed in grado di ridurre al minimo qualsiasi tipo di errore. Quando parliamo di errori, due sono quelli di cui si deve tenere conto se si vuole

verificare l'affidabilità di uno strumento di valutazione. Il primo è l'errore casuale, il quale è un errore di precisione che può essere ridotto aumentando il numero delle osservazioni, facendone poi una media. L'altro tipo di errore è l'errore sistematico, detto anche Bias, il quale ha la capacità di distorcere le informazioni raccolte, compromettendo così il lavoro di osservazione e valutazione del fenomeno. Si può parlare quindi di un buon sistema di valutazione quando questo è in grado di ridurre al minimo l'errore casuale ed eliminare quello sistematico.

Quando si sviluppano nuovi sistemi di valutazione è necessario pertanto verificarne l'attendibilità, la validità e l'affidabilità. La validità di una scala valutativa o di un sistema di misurazione si può determinare mettendo a confronto i risultati ottenuti mediante il nuovo strumento con quelli ottenuti con un altro che misura lo stesso fenomeno. Per verificare l'affidabilità di un nuovo strumento, invece, bisogna mettere a confronto i dati raccolti da persone diverse relativamente ad uno stesso fenomeno e rilevati in momenti diversi.

Introduzione

L'uomo è in grado di muoversi e di interagire con l'ambiente che lo circonda grazie al movimento. Ogni singolo gesto, parola che deriva da quella latina *gestus-us* che significa compiere, è generato e coordinato dal sistema motorio. Quest'ultimo è quella parte del sistema nervoso che trasforma le informazioni provenienti dal sistema sensoriale in energia fisica. Il sistema motorio è strutturato in sottosistemi, ognuno con dei compiti ben precisi.

Al sistema cerebellare è attribuito il ruolo di controllare il movimento volontario, aumentandone la precisione. Il cervelletto svolge le sue funzioni grazie alle informazioni sensoriali e somatosensitive provenienti dalle altre strutture nervose mediante dei meccanismi di feed-back continuo. Esso inoltre controlla e regola i movimenti degli arti inferiori e del tronco ripristinandone il giusto tono muscolare, la giusta postura e il giusto equilibrio. Per far ciò usa meccanismi a feedforward anticipatori di propriocettività incosciente. Grazie alla sua plasticità il cervelletto svolge anche un ruolo centrale nell'apprendimento motorio, durante il quale, per mezzo del continuo ripetersi di un gesto motorio ben preciso, si viene a formare una traccia motoria che si potenzia progressivamente ad ogni ripetizione. Questa schema motorio consolidato verrà utilizzato dal cervelletto per monitorare il gesto motorio in atto, mandando dei segnali di correzione se vengono rilevate delle discrepanze con quanto memorizzato. L'intervento del cervelletto garantisce quindi armonia, fluidità e precisione ai movimenti. L'insorgenza di danni al sistema cerebellare causa la compromissione della sua funzionalità, determinando la comparsa di una serie di disturbi per lo più riconducibili al movimento chiamata atassia.

L'atassia è quindi sinonimo di incoordinazione, e può interessare i singoli arti, il tronco, i movimenti degli occhi e la parola. Alterando le sinergie posturali e di equilibrio, essa rende il movimento volontario goffo e impreciso. Il paziente con atassia ha problemi a mantenere la stazione eretta e a deambulare. In generale si può, quindi, parlare di atassia statica e atassia dinamica. Il termine atassia può essere utilizzato per descrivere dei sintomi che sono stati generati

da cause diverse, ma può essere anche utilizzato, associandolo spesso al termine sindrome, per individuare delle malattie vere e proprie. Queste ultime, dette eredoatassie, sono state raggruppate in atassie a trasmissione autosomica dominante (ADCA), a trasmissione autosomica recessiva (ARCA), legate al cromosoma X (X-Linked) e mitocondriali (Durr, A. 2010; Anheim, M. 2012). Le forme ereditarie neurodegenerative sono delle vere e proprie malattie a lenta progressione che determinano gravi forme di invalidità che possono portare alla morte. Le sindromi cerebellari sono malattie altamente eterogenee, ma che presentano tutti gli stessi sintomi clinici di base. Andatura instabile, disturbi del linguaggio, mancanza di coordinazione, movimenti di ampiezza ridotta o eccessiva e tremore, sono i principali. Poiché questi sintomi tendono a peggiorare nel tempo, una loro valutazione continua è essenziale per seguire il decorso della malattia. Attualmente non ci sono cure per le atassie ereditarie e gli interventi farmacologici e riabilitativi possibili possono solamente agire sui sintomi, migliorando la qualità di vita del paziente.

La valutazione assume quindi un ruolo di fondamentale importanza, oltre che nella clinica, anche nella ricerca, in quanto ci permette di quantificare gli effetti positivi di farmaci o protocolli riabilitativi sperimentali. Attualmente per valutare la gravità delle atassie sono disponibili diverse scale cliniche validate, per lo più semiquantitative, che però presentano il problema intrinseco della non oggettività, poiché la valutazione è legata all'osservatore. Per questo motivo, durante i trials clinici, ad esse si associano spesso strumenti che forniscono delle valutazioni quantitative e, pertanto, oggettive. Tra questi quello più utilizzato per la valutazione della compromissione degli arti superiori è il Nine Hole Peg Test (9HPT). Questo metodo di valutazione è sicuramente valido ed affidabile, ma presenta il problema che i pazienti in stato avanzato della malattia non riescono a portarlo a termine, venendo per tale motivo spesso esclusi dai trial clinici.

Per tali ragioni abbiamo sviluppato, sfruttando le nuove tecnologie informatiche, un sistema di valutazione alternativo, semplice, valido e affidabile. Esso è in grado di valutare la compromissione degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare, in termini di precisione e

lentezza nei movimenti, ma soprattutto è accessibile anche ai pazienti che si trovano in uno stato avanzato della malattia.

Capitolo I

Ruolo e funzioni del sistema cerebellare

1.1 Il movimento e la sua classificazione

Tra le funzioni organiche tipiche dell'uomo il movimento è sicuramente tra le più importanti poiché ci consente di rapportarci con l'ambiente che ci circonda, di manipolarlo in base alle nostre esigenze e di relazionarci con i nostri simili. Grazie al movimento, riusciamo quindi a soddisfare i nostri bisogni sia fisici che psichici. Nell'uomo le strutture nervose coinvolte in un atto motorio sono diverse e cooperano sinergicamente tra di loro. Sulla base delle strutture nervose direttamente coinvolte in atto motorio, il movimento

- Movimento riflesso;
- Movimento involontario;
- Movimento volontario;
- Movimento automatico.

Il movimento riflesso è una risposta motoria che si verifica a seguito di uno stimolo sensoriale che supera un certo livello soglia. I riflessi sono delle risposte muscolari stereotipate ad uno stimolo adeguato che si azionano automaticamente ed inconsciamente. Sono inoltre dei movimenti veloci e poco precisi. I riflessi ci aiutano a mantenere la posizione corporea mentre siamo in piedi o camminiamo (riflessi posturali).

I movimenti involontari non patologici, che sono quelli controllati dal sistema vegetativo, vengono generati dalla contrazione dei muscoli lisci e si caratterizzano per essere lenti. Altra categoria di movimento è quella dei movimenti volontari, che tra tutte è sicuramente quella più complessa. Questo tipo di movimenti può essere attivato anche in assenza di stimoli esterni poiché basta la sola volontà di compiere quel movimento.

I movimenti volontari sono finalizzati ad uno scopo ben preciso e quindi sono intenzionali

poiché il soggetto che li compie è pienamente consapevole di ciò che sta facendo. Un'altra caratteristica dei movimenti volontari è che sono appresi e migliorabili nel tempo per mezzo dell'esercizio.

Una volta appreso il gesto motorio per effetto delle continue ripetizioni, le fasi ritmiche dei movimenti volontari diventano automatiche poiché si perde il controllo dell'attenzione e della volontà (movimento automatico). Bisogna comunque sottolineare che i movimenti automatici o ritmici sono una combinazione di movimenti riflessi e volontari con i secondi che devono essere innescati da comandi volontari. Solo una volta iniziati, infatti, possono continuare in modo automatico.

1.2 Generalità sui sistemi motori

Il movimento è il risultato dell'interazione tra il sistema nervoso, gli organi di senso e l'apparato locomotore. Sotto il controllo del sistema nervoso, che elabora le informazioni provenienti dagli organi di senso, i muscoli si contraggono e decontraggono in maniera sinergica determinando uno spostamento dei segmenti corporei intorno a singole articolazioni. Un ruolo centrale nella gestione e nel controllo del movimento è ricoperto dal sistema motorio. Quest'ultimo collabora con tutto il sistema nervoso poiché per poter funzionare ha bisogno di ricevere continuamente informazioni sensoriali. Queste riguardano gli eventi che hanno luogo nell'ambiente circostante, ma ci consentono anche di avere consapevolezza circa la posizione e l'orientamento del nostro corpo e degli arti nello spazio, oltre che di conoscere il grado di contrazione dei muscoli. È solo grazie all'integrazione continua tra queste informazioni con i comandi provenienti dal sistema motorio che quest'ultimo riesce a selezionare una risposta motoria appropriata e a correggere il movimento durante il suo svolgimento. Tale integrazione avviene mediante meccanismi a feed-back e a feed-forward.

Nei meccanismi di feed-back il controllo e le correzioni di movimenti, che sono lenti e precisi, avvengono grazie ad informazioni inviate ai centri motori durante l'esecuzione dei

movimenti stessi.

Nei meccanismi feed-forward la gestione dell'atto motorio avviene grazie ad informazioni che arrivano ai centri motori prima dell'esecuzione del movimento, che risulterà veloce e poco preciso perché non si hanno correzioni.

Il sistema motorio presenta un'organizzazione di tipo gerarchico e parallela (Figura 1). Grazie all'organizzazione gerarchica i livelli inferiori del controllo motorio sono in grado di

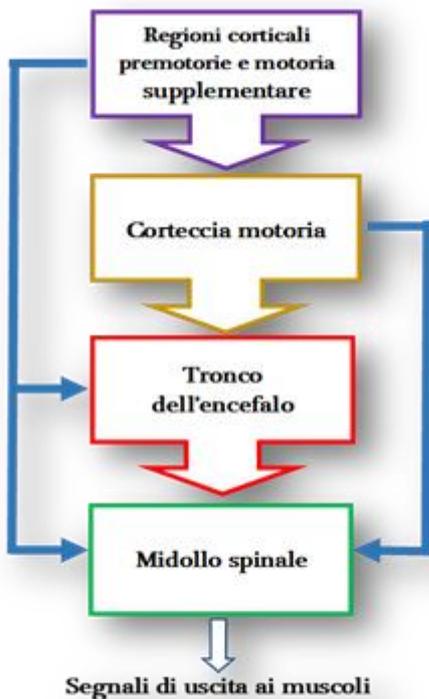


Figura 1 - Organizzazione dei diversi livelli di controllo motorio

generare dei movimenti di tipo riflesso senza che intervengano i sistemi superiori. I centri superiori, infatti, si limitano solo a dare comandi di carattere generale senza scendere nei dettagli dell'azione. L'organizzazione in parallelo dei sistemi discendenti rende possibile un controllo relativamente indipendente di certe funzioni. L'organizzazione gerarchica del sistema motorio si struttura in 4 livelli. Nel 1° livello troviamo il midollo spinale che è responsabile dei riflessi spinali e quindi dei comportamenti automatici e stereotipati. Nel 2° livello ritroviamo strutture

quali il tronco dell'encefalo e la formazione reticolare, che, grazie all'interazione con il cervelletto, sono responsabili dell'integrazione dei comandi motori discendenti dai livelli superiori e riescono ad elaborare i segnali necessari per stabilizzare la postura mediante l'elaborazione delle informazioni provenienti dagli organi di senso e dal midollo spinale. Nel 3° livello ritroviamo la corteccia motoria che è responsabile del movimento volontario e del controllo dei centri motori del tronco e del midollo spinale. Nel 4° livello troviamo le aree corticali pre-motorie e motoria supplementare che sono responsabili della programmazione del movimento mediante

l'identificazione dei bersagli nello spazio e scegliendo il decorso temporale dell'azione motoria. Tutti e quattro i livelli di controllo presentano delle caratteristiche comuni che garantiscono una cooperazione sinergica. Innanzitutto, i vari livelli di controllo hanno delle mappe somatotopiche e delle afferenze sensoriali che garantiscono la trasmissione di informazioni dalla periferia. Tutti i livelli motori hanno, infine, strutture che, controllando tutte le informazioni ricevute, consentono la gestione della ritrasmissione o della soppressione dei segnali nervosi. Le diverse componenti gerarchiche, oltre ad operare in parallelo, sono controllate dai nuclei della base e dal cervelletto mediano segnali di retroazione. I primi ricevono afferenze da tutte le aree corticali e agiscono sulle aree premotorie della corteccia frontale implicate nella pianificazione del movimento.

Il compito del cervelletto è quello di controllare il movimento volontario aumentandone la precisione. Ciò avviene confrontando continuamente i segnali discendenti, provenienti dalle strutture superiori e responsabili della risposta motoria, con le informazioni sensoriali relative alle conseguenze dell'azione motoria stessa. Il cervelletto svolge questa funzione di controllo e regolazione mediante segnali di retroazione che agiscono sul tronco dell'encefalo e sulle aree corticali motorie che sono a loro volta direttamente connesse con le aree spinali.

1.3 Anatomia del cervelletto

Il cervelletto, dal latino *cerebellum*, che significa "piccolo cervello", è una parte molto importante del sistema nervoso centrale (Apps e Garwicz, 2005). Noto anche come cerebello, da cui deriva l'aggettivo cerebellare, il cervelletto è un'importante regione dell'encefalo dalla forma ovoidale. Il cervelletto si trova nella parte posteriore dell'encefalo ed è protetto da una struttura chiamata fossa cranica posteriore. Anatomicamente è composto da due espansioni laterali che prendono il nome di emisferi cerebellari e da una componente mediana che li divide, detta verme. Sia il verme che gli emisferi sono attraversati da profondi solchi dette scissure che li suddividono in lobi e lobuli (Schmahmann et al, 2000). Le scissure postero-laterale e primaria individuano i lobi anteriore, posteriore e il flocculonodulare, mentre le scissure secondarie delimitano, sulla superficie dei lobi e

del verme, delle formazioni chiamate lamelle (*Jansens J. e Brodal A., 1954*). Queste sono disposte orizzontalmente e hanno dimensioni più piccole rispetto a quelle della corteccia cerebrale. Da un punto di vista puramente funzionale il cervelletto può essere suddiviso in tre aree che sono

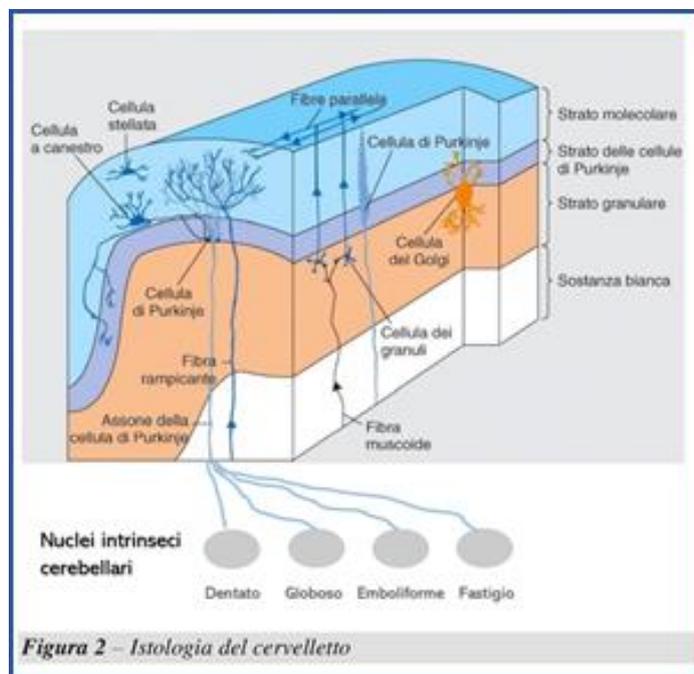
- cerebello cerebrale;
- cerebello spinale;
- cerebello vestibolare.

Il cerebello cerebrale, chiamato anche cerebrocerebello, rappresenta l'area funzionale più grande del cervelletto e coincide anatomicamente con gli emisferi cerebellari. È la parte filogeneticamente più recente e per questo è chiamato anche neocerebello (*Hodos W. 2009*). Svolge l'importante funzione di coordinamento dei movimenti volontari degli arti inferiori e superiori. Ricopre un ruolo fondamentale nei meccanismi di apprendimento motorio (*De Zeeuw C. I. et al., 2015*) oltre a svolgere un ruolo determinante nella programmazione del movimento (*Stein e Glickstein, 1992; Miall et al., 1993*). Pur rimanendo legata all'evoluzione del sistema motorio, appare probabile che la sua evoluzione sia legata anche allo sviluppo di funzioni nervose superiori correlate all'ideazione motoria o all'esecuzione di movimenti ad alto contenuto cognitivo come il linguaggio (*Sullivan 2010; Sokolov et al., 2017; Moore et al., 2017*). Il neocerebello svolge le sue funzioni grazie alle informazioni sensoriali e somatosensitive provenienti dalle altre strutture nervose mediante dei meccanismi di feed-back continuo.

Il cerebello spinale, detto anche paleocerebello o spinocerebello, anatomicamente coincide con il verme e con l'area intermedia degli emisferi cerebellari. Esso controlla e regola i movimenti degli arti inferiori ripristinando il giusto tono muscolare, la giusta postura e il giusto equilibrio. Per far ciò usa meccanismi a feedforward anticipatori di propriocettività incosciente.

Il cerebello vestibolare, chiamato anche archicerebello, rappresenta filogeneticamente la parte più antica del cervelletto (*Hodos W. 2009*). Anatomicamente coincide con il lobo flocculonodulare e svolge l'importante funzione di controllo della postura e dell'equilibrio sia

statico che dinamico mantenendo o ripristinando il giusto tono muscolare del tronco durante la stazione eretta. Modula, inoltre, i movimenti oculari coordinandoli con quelli del capo.



Istologicamente il cervelletto è costituito da numerosi tipi di cellule nervose (neuroni), ognuno dei quali ha un ruolo ben preciso (Eccles, 1967; Ito, 1984). Tra questi troviamo le cellule del Purkinje, le cellule dei granuli, le cellule del Golgi, le cellule a canestro e le cellule stellate. Le cellule nervose meno diffuse nel cervelletto sono le cellule a canestro e quelle stellate. Le più numerose sono le cellule dei granuli che,

rispetto alle meno diffuse cellule del Purkinje, sono però più piccole. Queste ultime hanno un ruolo fondamentale nella funzione di controllo motorio propria del cervelletto. Il cervelletto, inoltre, alla pari di tutte le altre strutture che compongono il sistema nervoso centrale, è costituito dalla cosiddetta sostanza grigia e da quella bianca. La prima si trova sulla superficie del cervelletto e forma la corteccia cerebellare, mentre la seconda si trova negli strati più profondi del cervelletto dove prendono posto i cosiddetti nuclei cerebellari (figura 2). All'interno della sostanza bianca decorrono le fibre afferenti ed efferenti che si distribuiscono in modo caratteristico formando l'*arbor vitae*. A comporre lo strato più profondo della corteccia troviamo le cellule dei granuli, mentre lo strato intermedio e quello più esterno sono costituiti rispettivamente dalle cellule del Purkinje e dagli assoni delle cellule dei granuli e dai dendriti delle cellule del Purkinje. A livello della sostanza bianca troviamo gruppi di neuroni con funzioni specifiche detti nuclei cerebellari intrinseci. In totale sono quattro e vengono chiamati nucleo dentato, nucleo emboliforme, nucleo globoso e nucleo del fastigio o del tetto. Il primo nucleo funzionalmente appartiene al cerebro-

cerebello mentre il nucleo emboliforme e il globoso (nucleo interposito) appartengono allo spino-cerebello. Il nucleo del fastigio appartiene invece al vestibolo-cerebello.

1.4 I circuiti cerebro-cerebello-corticali

Il cervelletto svolge le sue importanti funzioni di controllo e di regolazione del movimento grazie alle continue informazioni che riceve sia dall'ambiente esterno che dal corpo (*Stoodley e Schmammann, 2009*). Per mezzo di fibre nervose che lo interconnettono con le altre strutture del sistema nervoso, arrivano al cervelletto informazioni visive, uditive, somatosensoriali ecc. Le fibre nervose, che conducono le informazioni da e per il cervelletto, sono organizzate in fasci a formare delle strutture anatomiche detti peduncoli. In totale i peduncoli cerebellari sono 3 e possono essere distinti in

- peduncolo cerebellare inferiore;
- peduncolo cerebellare medio;
- peduncolo cerebellare superiore.

Attraverso i peduncoli decorrono sia le afferenze che le efferenze cerebellari. Le prime portano informazioni al cervelletto, mentre le seconde sono le vie di ritrasmissione delle informazioni rielaborate dal cervelletto che sono fondamentali per la regolazione e il controllo del tono muscolare, della postura, dell'equilibrio e del movimento.

Per quanto riguarda le afferenze il cervelletto riceve fasci nervosi da diverse aree corticali (*Brodal, 1981; Ito, 1984*). Queste, sulla base delle strutture precerebellari e cerebellari coinvolte, sono classificabili in

- afferenze spinocerebellari ventrali e dorsali;
- afferenze cuneo-cerebellari;
- afferenze trigeminocerebellari dirette;
- afferenze vestibolocerebellari;

- afferenze cortico-pontocerebellari.
- afferenze reticolocerebellari;
- afferenze cortico-olivocerebellari;
- afferenze rubrocerebellari;
- afferenze diffuse.

Le afferenze spinocerebellari ventrali (peduncolo superiore) e dorsali (peduncolo inferiore), le afferenze del cuneo (peduncolo inferiore) e le afferenze trigemino-cerebellare dirette (peduncolo superiore) sono vie afferenti del paleocerebello poiché proiettano sul nucleo globoso e sull'emboliforme oltre che sulla corteccia del verme. Le spinocerebellari sono vie eccitatorie e si originano dal midollo spinale. Le afferenze trigemino-cerebellare dirette si generano dal nucleo mesencefalico del trigemino, mentre le afferenze cuneo-cerebellari hanno origine nel nucleo cuneato accessorio. Le afferenze spino-cerebellari trasportano verso il cervelletto informazioni della propriocezione incosciente provenienti dal tronco e dagli arti, mentre le afferenze trigemino-cerebellare dirette trasportando informazioni di tipo propriocettive ed enterocettive provenienti dalla testa. Mediante meccanismi di tipo feed-forward e quindi di propriocettività incosciente, il paleocerebello regola il tono muscolare degli arti inferiori garantendo una corretta postura e un corretto equilibrio.

Le afferenze vestibolocerebellari sono vie afferenti dell'archicerebello che si originano dal ganglio vestibolare e dai nuclei vestibolari del bulbo per poi proiettarsi attraverso il peduncolo inferiore alla corteccia del flocculo e al nucleo del tetto (fastigio). Grazie a queste afferenze l'archicerebello acquisisce informazioni propriocettive, visive, somatosensitive del collo e labirintiche. Queste informazioni consentono al vestibolocerebello di controllare la postura e il tono muscolare del tronco, aspetti essenziali questi per il mantenimento di un giusto equilibrio sia in posizione eretta che durante il cammino. Esso, inoltre, modula i movimenti oculari coordinandoli con quelli del capo. Questa azione regolatrice è possibile grazie alle vie efferenti cerebello-vestibolari dirette e crociate. Le prime originano direttamente dalla corteccia del flocculo per

proiettarsi ai nuclei vestibolari laterali, mentre le seconde si proiettano ai nuclei vestibolari, alle formazioni reticolari, ai nuclei oculomotori e ai nervi encefalici (III, IV, VI) via nucleo del fastigio e sistemi ascendenti mediali.

Le afferenze cortico-pontocerebellari (peduncolo medio), le afferenze reticolocerebellari (peduncolo inferiore), le afferenze cortico-olivocerebellari (peduncolo inferiore) e le afferenze rubrocerebellari (peduncolo superiore) sono afferenze del neocerebello. Le afferenze cortico-pontocerebellari e le cortico-olivocerebellari prendono origine dalla corteccia cerebrale (motoria e frontale), passando dai nuclei basilari del ponte le prime e per il nucleo olivare inferiore le seconde (*Leiner et al., 1989*), per poi proiettarsi sulla corteccia del neocerebello attraverso le fibre rampicanti. Dalle cellule dell'oliva inferiore parte una singola fibra rampicante diretta alle cellule di Purkinje (*Sugihara et al., 2001*). Le afferenze rubro-cerebellari, che invece prendono origine dal nucleo rosso, proiettano sul nucleo dentato (*Massion, 1988*). Tramite queste afferenze giungono al cervelletto informazioni di natura motoria, somestesiche, acustiche e visive (*Schmahmann, 1991*). Queste informazioni vengono elaborate dal neocerebello e ritrasmesse per via dei nuclei talamici alla corteccia motoria e premotoria, che li utilizzerà prima per pianificare il movimento e poi per eseguirlo in modo armonico e coerente. Per mezzo del nucleo rosso e dei nuclei reticolari le informazioni dal cervelletto arriveranno al midollo spinale, all'oliva inferiore e agli altri nuclei del tronco encefalico (*Brooks e Thach, 1981; Ito, 1984*).

Altre afferenze al cervelletto sono, infine, le afferenze diffuse (tetto-cerebellare, ponto-cerebellare, trigemino-cerebellare crociate, reticolo-cerebellare), Esse sono costituite da fasci nervosi che, originandosi da strutture precerebellari, proiettano su più strutture del cervelletto (*Robinson, 2014*).

Per quanto riguarda le vie afferenti proprie del cervelletto, esistono due tipi di fibre e sono le muscoidi e le rampicanti (*Braintenberg et al., 1997*). Le fibre muscoidi si originano dai nuclei precerebellari (nuclei pontini, nuclei reticolari del tronco, dell'encefalo ecc.) e una volta raggiunto

lo strato dei granuli sinaptando in modo eccitatorio con i granuli. Qui assieme agli assoni delle cellule del Golgi vanno a formare i cosiddetti glomeruli cerebellari da cui partono degli assoni che formano le cosiddette fibre parallele. Queste a loro volta sinaptano in modo eccitatorio con i dendriti delle cellule di Purkinje e con quelli delle cellule a canestro e stellate. A differenza delle fibre muscolari, quelli rampicanti, che si originano dal nucleo olivare inferiore, sinaptano direttamente ed in modo eccitatorio con le cellule di Purkinje (Harvey et al., 1977; Thach, 1972). Mentre le cellule del Golgi sinaptano con le fibre muscolari e con le fibre parallele, trasformando il segnale eccitatorio in inibitorio per i granuli, le cellule a canestro e quelle stellate sinaptano in modo eccitatorio con le fibre parallele, il cui compito è quello di ridurre l'attività inibitoria delle cellule di Purkinje sui nuclei cerebellari (Pellionisz e Szentàgothai, 1973; Eccles et al., 1967). A loro volta gli assoni delle cellule di Purkinje, dopo aver raggiunto i nuclei intrinseci cerebellari, mediante segnali inibitori GABA-ergici contrastano l'azione eccitatoria dei fasci collaterali delle fibre muscolari e rampicanti (Ito et al., 1964). Nel cervelletto, quindi, si vengono a creare circuiti con input eccitatori (dalle fibre muscolari ai granuli e dalle fibre parallele e rampicanti alle cellule di Purkinje) e circuiti

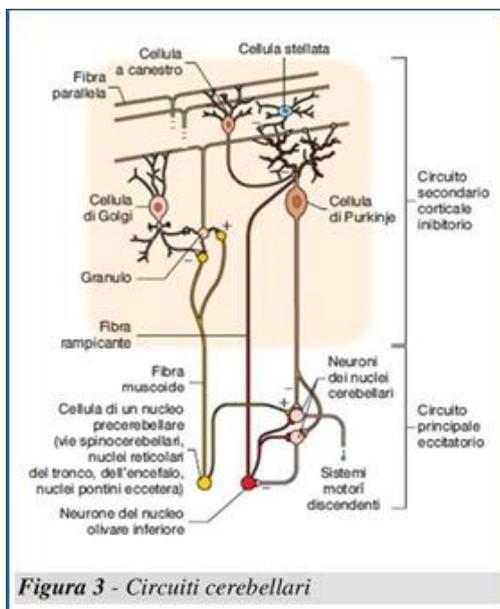


Figura 3 - Circuiti cerebellari

con output inibitori, che dalle cellule di Purkinje vanno ai nuclei intrinseci e alle fibre muscolari e rampicanti (figura 3). Per quanto riguarda le vie efferenti, dalla corteccia partono i fasci che lo collegano con i nuclei intrinseci. Per mezzo delle fibre corticovestibolari, che si originano dalle cellule di Purkinje, l'area corticale del verme cerebellare proietta ai nuclei vestibolari (Brodal, 1981; Eccles et al., 1967). Le fibre corticonucleari, che partono dalle cellule di Purkinje degli emisferi, proiettano principalmente sul

nucleo dentato, mentre le fibre corticonucleari, che prendono origine dalle cellule di Purkinje del verme, proiettano sul nucleo del fastigio, sul nucleo globoso e su quello emboliforme. Dai nuclei

intrinseci partono, infine, le vie efferenti dirette al midollo al tronco encefalico e alle altre motorie (Brooks e Thach, 1981; Ito, 1984; Haines e Dietrichs, 1987). Dal nucleo del fastigio partono le efferenze cerebelloreticolari che lo collegano, per mezzo dei peduncoli inferiore, medio e superiore, ai nuclei reticolari. Questi a loro volta saranno connessi con il midollo spinale per via dei fasci reticolospinali. Dal nucleo emboliforme partono le efferenze cerebellorubrali (peduncolo superiore) che lo collegano al nucleo rosso, il quale si connette al midollo spinale mediante il fascio rubrospinali. Dal nucleo del fastigio partono le efferenze cerebellovestibolari (peduncolo inferiore) che lo mettono in collegamento con i nuclei vestibolari e, mediante il fascio fastigiospinale, con il midollo. Il nucleo dentato, il nucleo del fastigio e l'emboliforme sono, infine, connessi attraverso le efferenze cerebellotalamiche (peduncolo superiore) al talamo e, per mezzo di questo, ai centri motori (corteccia motoria, premotoria).

1.5 Le funzioni del sistema cerebellare

Il cervelletto, grazie alle sue strutture e connessioni, riesce a svolgere il suo principale compito che è quello di coordinare e controllare il movimento. Svolge un ruolo importante in alcune funzioni cognitive legate al linguaggio e all'attenzione (Moberget T. Ivry RB 2017). Sembra avere anche un ruolo nelle risposte motorie legate al piacere e alla paura. Tra tutte le sue funzioni il cervelletto è innanzitutto l'organo deputato al controllo dei movimenti volontari, oltre che a svolgere un ruolo fondamentale nell'apprendimento di un nuovo gesto motorio.

1.5.1 Il controllo motorio

Il ruolo principale del cervelletto è quello di controllare i movimenti volontari. Il cervelletto, infatti, modula la forza e controlla la direzione e l'ampiezza dei movimenti grazie alle informazioni provenienti dal mondo esterno e dal corpo (*Figura 4*).

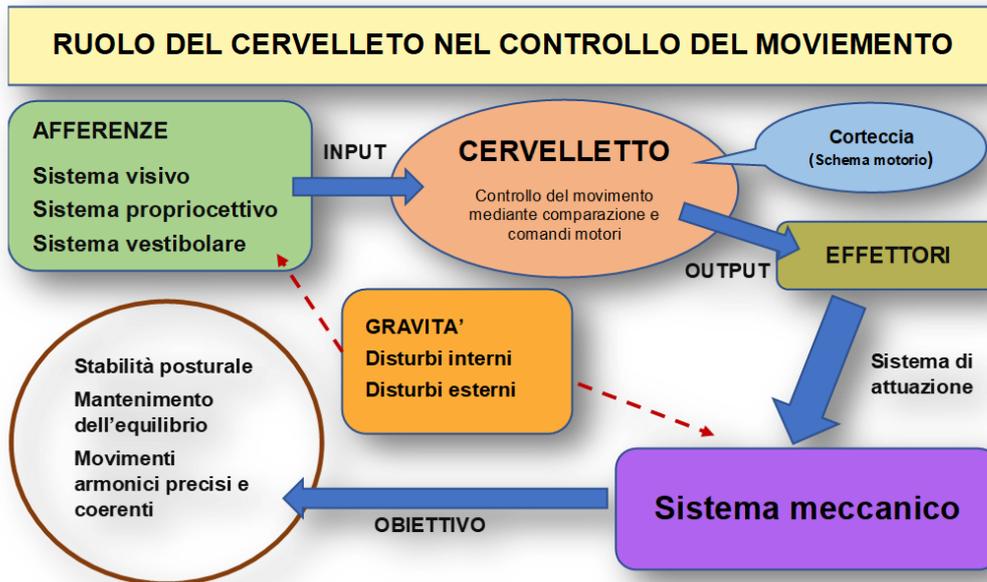


Figura 4 – Schema sul ruolo del cervelletto nel controllo motorio

Svolge anche un'importante funzione regolatrice del tono muscolare e un importante ruolo regolatore dei movimenti muscolari inconsci noti come anticipazione motoria. Questi ultimi sono in grado di garantire il mantenimento della stazione eretta durante il compimento di un'azione. Il cervelletto controlla la postura e garantisce l'equilibrio. La funzione di controllo dei movimenti da parte del cervelletto avviene grazie alle informazioni provenienti dal midollo spinale, dagli organi di senso e dalle altre parti del cervello. Queste informazioni consentono al cervelletto di comparare l'azione motoria in atto con un programma motorio già memorizzato (Ito, 1982; 2008). Eventuali discrepanze vengono ritrasmesse alle altre strutture cerebrali, le quali provvedono ad attivare le dovute risposte motorie in grado di correggere e aggiustare il movimento durante il suo stesso compimento. Grazie alle informazioni integrative provenienti dal cervelletto il gesto motorio diventa così accurato, preciso ed armonico.

1.5.2 L'apprendimento motorio

Quando si parla di cervelletto non si può fare a meno di affrontare il tema dell'apprendimento motorio. Come già visto, il gesto motorio è la risultante di movimenti coordinati di segmenti del

nostro corpo. Questi movimenti, sia singolarmente che nel loro insieme (schema motorio), s'imparano mediante la pratica. Quando, infatti, viviamo un'esperienza motoria, questa segna un percorso nelle cellule cerebrali lasciando una sorta di traccia. Ogni qualvolta si ripete un gesto motorio specifico, il continuo stimolo nervoso che ne deriva determina lo sviluppo dei neuroni dei dendriti, degli assoni e delle sinapsi utilizzate. Ogni traccia motoria è quindi influenzata e potenziata dal numero di passaggi nervosi che l'attraversano poiché la loro quantità ne faciliterà i passaggi successivi. Questo ci fa capire l'importanza dell'esercizio fisico e delle ripetizioni nell'apprendimento motorio. Pratica ed esercizio fisico si caratterizzano per il susseguirsi di svariati tentativi con l'obiettivo di correggere gli errori e perfezionare il gesto motorio. Tra i movimenti, quelli volontari sono sicuramente quelli più complessi da apprendere e migliore. Nel continuo susseguirsi di tentativi, correzioni ed aggiustamenti che caratterizza l'esercizio fisico, il cervelletto ha un ruolo fondamentale.

Bisogna innanzitutto sottolineare che nel processo di apprendimento possiamo distinguere una fase verbale/cognitiva, una fase motoria e una fase autonoma. Nella fase o stadio verbale/cognitivo l'individuo cerca di capire cosa deve fare e come deve farlo. Durante questa fase i movimenti sono singolarmente controllati, sono lenti, poco precisi ed incostanti. Si cerca di comprendere le caratteristiche generali del movimento. Durante lo stadio motorio l'individuo, una volta compreso il gesto motorio nel suo complesso, cerca di ripetere i movimenti che sono risultati più efficaci. Molto importanti sono sia i feed-back esterni che quelli provenienti dal nostro corpo. Sono proprio queste informazioni che, elaborate dalle strutture nervose e rielaborate dal cervelletto, consentono l'acquisizione di tutti quei parametri indispensabili a rendere costante ed efficace la prestazione. È durante questa fase, quindi, che si ha la costruzione del programma motorio sotto forma di rappresentazione neurale (*Wolpert e Miall 1996*). Lo stadio autonomo infine, è quello in cui l'individuo è capace di eseguire il gesto motorio automaticamente. A questo stadio di apprendimento motorio, si arriva ripetendo il gesto più volte. L'esecuzione automatica del

movimento, durante questa fase, consente di non dover pensare all'esecuzione delle varie fasi del gesto poiché, una volta attivato il programma, questo può continuare senza il bisogno del controllo cosciente. L'individuo può così rivolgere l'attenzione verso altri aspetti complementari del movimento e verso l'ambiente che lo circonda, migliorando l'analisi sensoriale dei segnali ambientali. Durante questa fase, quindi, il programma motorio si consolida migliorandone la correttezza, grazie anche ad una aumentata capacità di rivelare gli errori e di correggerli. Bisogna comunque sottolineare che durante questa fase, essendo il programma motorio già acquisito, i miglioramenti saranno limitati.

1.6 Conseguenze motorie di danno al cerebellare

Il cervelletto è la sede del coordinamento dei movimenti volontari, della postura, dell'equilibrio e della parola. Grazie alle informazioni che arrivano dagli organi di senso, il cervelletto compara il gesto in atto con il programma motorio già consolidato e memorizzato (apprendimento motorio), correggendo eventuali errori dovuti a perturbazioni soprattutto esterne. L'intervento del cervelletto garantisce, quindi, armonia, fluidità e precisione ai movimenti.

Eventuali danni alle sue strutture ne possono, però, compromettere le sue funzioni. Danni al sistema cerebellare possono essere causati da diversi fattori. Possono insorgere secondariamente a traumi, tumori, stati infiammatori. Possono anche essere determinati da altre malattie come la sclerosi multipla l'ictus o essere la conseguenza di malattie neurodegenerative. Indipendentemente dalla causa, i danni al cervelletto determinano una netta compromissione delle capacità motorie. Bisogna sottolineare che gli impulsi al movimento non si generano dal cervelletto con la conseguenza che un danno cerebellare determina non un'assenza di movimenti ma movimenti patologici tipici di un quadro clinico riconducibile ad una condizione chiamata atassia cerebellare. I danni al cervelletto, compromettendo la funzionalità di questa importante struttura encefalica, determinano l'insorgenza di una serie di disturbi per lo più riconducibili al movimento. Le conseguenze di un danno al

cervelletto variano ovviamente in relazione alla causa e all'area cerebellare danneggiata. Ci sono tuttavia dei sintomi tipici riconducibili a un danno cerebellare quali:

- atassia statica che si manifesta con la perdita dell'equilibrio;
- atassia della marcia che si caratterizza attraverso un'alterazione della deambulazione;
- dismetria e quindi movimenti volontari, sproporzionati rispetto ai fini che si vogliono raggiungere;
- adiadococinesia e quindi difficoltà ad effettuare movimenti rapidi alternati, in direzioni opposte;
- ipercinesia che si manifesta con tremore di tipi cinetico;
- disartria e quindi difficoltà nell'articolazione delle parole;
- disgrafia che si manifesta con alterazioni delle capacità di scrittura;
- ipotonia muscolare con riduzione generalizzata del tono muscolare;
- astenia che si manifesta attraverso una lentezza nei movimenti a causa della stanchezza avvertita dall'individuo;
- nistagmo che si manifesta attraverso dei movimenti rapidi e ripetuti del globo oculare, causati da spasmi muscolari.

Studi recenti, inoltre, individuano nel danno cerebellare la causa dell'incapacità ad imparare nuovi movimenti (*Bastian AJ. 2011; Therrien AS. 2015; Therrien AS. Et al., 2016*).

Capitolo II

Le sindromi Atassiche

2.1 Cenni storici

A descrivere l'atassia per la prima volta fu J.M.Charcot (1825-1893), mentre ad usare per primo il termine (atassia locomotoria) fu Duchenne nella descrizione dei sintomi legati alla mielo-meningoradicolite. Fu il patologo tedesco Nikolaus Friedreich (1825-1882) a descrivere in modo sistematico l'atassia come una sindrome. Clinicamente descrisse una malattia ad esordio precoce che si caratterizzava per scarso equilibrio, debolezza delle gambe, difficoltà di deambulazione, compromissione della coordinazione, disartria, nistagmo, menomazione sensoriale, scoliosi, deformità del piede ed ipertrofia cardiaca [Friedreich N. 1863)].

Negli anni seguenti furono pubblicati studi su casi di atassia manifestatisi all'interno di una stessa famiglia [Fraser, D. 1880; Nonne, M. 1891; Brown, S.1892] con la particolarità che in alcuni pazienti i primi sintomi della malattia si palesavano in età adulta. Nel 1893 Pierre Marie (1853-1940), neurologo e allievo di Charcot, descrisse una sindrome nota anche come atassia di Marie [Marie, P. 1893]. Quest'ultima aveva caratteristiche diverse da quelle dell'atassia di Friedreich, da cui si differenziava sia in termini di ereditarietà a trasmissione autosomica dominante, sia per l'età tardiva dell'esordio. La caratteristica della trasmissione autosomica dominante consentì a Marie di introdurre per la prima volta il termine di atassia cerebellare ereditaria. Inizialmente, quindi, si distinguevano due forme di atassia, una ad insorgenza precoce, detta atassia di Friedreich, ed una forma dell'età adulta con esordio dopo i 20 anni, detta atassia di Marie.

Da allora la classificazione delle atassie ereditarie ha subito diversi cambiamenti che ne sottolineano la difficoltà legata per lo più alla loro rarità. Già nel 1949 Wilson evidenziò la complessità nella loro classificazione dichiarando: “*Il gruppo di patologie degenerative unite dalla caratteristica comune dell’atassia, è l’unico per il quale non è stata ancora concepita una classificazione del tutto adeguata*”.

Nel corso dello scorso secolo i tentativi di classificare le atassie ereditarie sono stati diversi. Le atassie venivano per lo più classificate in base a categorie neuropatologiche, come l'atrofia olivopontocerebellare, cerebellare atrofia corticale o degenerazione spinocerebellare (Holmes, G. 1908; Greenfield, J.G. 1954). Queste classificazioni risultavano molte volte incoerenti a causa di una scarsa correlazione tra patologia e caratteristiche cliniche, tanto che i membri di una stessa famiglia venivano ordinati in categorie diverse.

Il principale studio che diede maggiore ordine nella classificazione della atassie fu quello di Anita Harding che negli anni 80 introdusse un sistema di classificazione basato su criteri clinici e genetici. La classificazione di Anita Harding ebbe il merito di considerare le caratteristiche genetiche oltre a quelle cliniche, classificando le atassie in congenite, metaboliche, associate a difetti del DNA e degenerative (Harding, A.E. 1983). Per molti anni tale classificazione, avendo come fondamento l’omogeneità del fenotipo, è stata largamente utilizzata. I progressi della genetica molecolare, che di fatto hanno aumentato l'eterogeneità fenotipica delle atassie, hanno fatto emergere i limiti della classificazione della Harding, tanto che alla sua classificazione se ne preferisce una nuova, basata sui meccanismi patogenetici (De Michele et al 2004). In essa possono essere distinti cinque diversi gruppi: mitocondriali, metaboliche, associate a deficit del riparo del DNA, associate ad alterato folding delle proteine e le canalopatie (tabella 1).

Tabella 1 - Classificazione delle atassie ereditarie (De Michele et al., 2004).

<p><i>Mitocondriali</i></p> <ul style="list-style-type: none">• DNA nucleare (Atassia di Friedreich, MIRAS, IOSCA)• DNA mitocondriale (MERFF, NARP, KSS)
<p><i>Metaboliche</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Malattie del metabolismo dell'urea• Malattie del metabolismo degli aminoacidi• Malattie del metabolismo del piruvato• Deficit di Vit. E• Malattie del metabolismo lipidico• Malattie da accumulo• Malattie del metabolismo dei perossisomi
<p><i>Da difetto del DNA repair</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Atassia teleangectasia (AT)• Atassia teleangectasia-like disorder• Atassia con aprassia oculomotoria 1 (AOA1)• Atassia con aprassia oculomotoria 2 (AOA2)• Atassia spinocerebellare con neuropatia assonale 1 (SCAN 1)• Xeroderma pigmentoso• Sindrome di Cockayne
<p><i>Da anomalie dell'assemblaggio e degradazione delle proteine</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay (ARSACS)• Atassie da poliglutammine (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA)• Atassie prioniche (GSS)• Sindrome di Marinesco-Sjogren
<p><i>Canalopatie</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Atassia episodica tipo 1 (AE-1)• Atassia episodica tipo 2 (AE-2)
<p><i>Altre</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Atassie congenite (Joubert; CAMOS)• Atassia cerebellare ad esordio precoce (EOCA)• Atassia cerebellare con ipogonadismo• Atassia mioclonica progressiva• Atassie dominanti con geni identificati (SCA 8, 10, 12, 14)• Atassie dominanti con loci identificati (SCA 4, 5, 11, 13, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 25)

2.2 Generalità sulle atassie

Il termine atassia deriva etimologicamente dal greco ataxis (ατάξις), ossia “α” privativo e τάξις, da “tasso”, ordinare. L’atassia si caratterizza, infatti, per una mancanza di ordine nei movimenti. L’atassia è dovuta a un danno a carico delle strutture deputate al controllo della coordinazione motoria con la conseguente compromissione di tutte le funzioni motorie ad essa associate. L’atassia è quindi sinonimo di incoordinazione può interessare i singoli arti, il tronco, i movimenti degli occhi e la parola. Alterando le sinergie posturali e di equilibrio, rende il movimento volontario goffo e impreciso. Il paziente con atassia ha problemi a mantenere la stazione eretta e a deambulare. In generale si può, quindi, parlare di atassia statica e atassia dinamica. Il termine atassia può essere utilizzato sia per descrivere dei sintomi che sono stati generati da cause diverse, ma può anche essere utilizzato, associandolo spesso al termine sindrome, per individuare delle malattie vere e proprie. L’atassia è dovuta ad un danno a carico delle strutture deputate sia all’equilibrio che al controllo motorio.

A seconda del livello della lesione possiamo parlare di atassia cerebellare, cerebrale, sensitiva e vestibolare. Nelle atassie cerebellari e spinocerebellari, sono le strutture del cervelletto o quelle ad esse collegate ad avere un danno. Le atassie cerebrali sono invece quelle dovute a danni soprattutto a livello della corteccia frontale (atassia frontale di Bruns) o parietale che determinano un mancato controllo corticale sull’attività di integrazione motoria e sensitiva. Nelle atassie sensitive, dove ad essere principalmente alterate sono le sensazioni tattili e propriocettive, il danno lo troviamo a carico dei nervi sensitivi e del sistema delle colonne dorsali detto anche sistema lemniscale. Nelle atassie vestibolari, infine, è il sistema labirintico ad essere compromesso.

In base alla causa e al decorso clinico, possiamo distinguere le atassie primarie ereditarie, le secondarie a esordio acuto e le sporadiche non ereditarie. Nelle forme ereditarie i sintomi tipici della malattia si manifestano in modo progressivo nel corso degli anni, mentre nelle atassie ad esordio acuto la sintomatologia si manifesta in modo improvviso e secondariamente ad un evento

acuto come ad esempio un ictus. Nelle atassie ereditarie la malattia è trasmessa dai genitori ai figli per via genetica, mentre nelle atassie ad esordio acuto, la sintomatologia è causata da altre patologie che colpiscono le strutture del sistema nervoso deputate al controllo motorio come tumori, sclerosi multipla, traumi, processi infiammatori o autoimmuni, infezioni, intossicazioni, uso eccessivo di droghe o di alcool, avvelenamento. Attualmente per le forme ereditarie non ci sono cure e gli unici interventi farmacologici e riabilitativi possono agire solo sui sintomi e migliorare la qualità della vita del paziente (*Kearney M et al 2012*). Le forme ereditarie neurodegenerative sono a lenta progressione e tendono a cronicizzare determinando gravi forme di invalidità che possono portare alla morte.

2.3 Le atassie ereditarie

Le atassie ereditarie o eredoatassie sono delle vere e proprie malattie a trasmissione genetica. Le eredoatassie sono malattie molto rare che, in base alla loro modalità di trasmissione, possono essere distinte in atassie autosomiche dominanti, atassie autosomiche recessive, atassie legate all'X e atassie mitocondriali (*Durr, A. 2010; Anheim, M. 2012*).

Nelle forme dominanti, dette anche ADCA (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia), la sola presenza di un genitore affetto è condizione necessaria e sufficiente affinché la malattia possa manifestarsi nel 50% dei figli. Non c'è "salto generazionale della malattia", la quale anzi tende a manifestarsi sempre più in anticipo e con una clinica più grave da una generazione all'altra per effetto del cosiddetto fenomeno dell'anticipazione (*Martins SL. et al 2014*).

Nelle forme recessive, dette anche ARCA (Autosomal Cerebellar Recessive Ataxia), condizione necessaria affinché la malattia possa manifestarsi è che entrambi i genitori siano portatori sani oppure uno portatore sano e l'altro affetto. Nelle autosomiche recessive il gene mutato è trasmesso da entrambi i genitori che sono generalmente dal punto di vista genotipico eterozigoti portatori sani e fenotipicamente (*Josè Miguel et al 2013*).

Nelle atassia legata all'X il gene alterato si trova sul cromosoma X ed è trasmesso dalla madre al figlio. Nelle atassie mitocondriale è la presenza di una mutazione a livello del DNA mitocondriale a determinare la malattia. Anche in questo caso il DNA mutato è ereditato dalla madre. La forma più comune di atassia legata a mutazioni del cromosoma X è quella associata alla sindrome dell'X-fragile (FXTAS).

Tra le forme più comuni di atassie mitocondriali troviamo l'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (MERRF) e la neuropatia con atassia e retinite pigmentosa (NARP).

Tra le eredoatassie i sottogruppi più importanti, perché più comuni, sono le atassie a trasmissione autosomica dominante, dette anche SCA, e quelle a trasmissione autosomica recessiva, dette ARCA. (*Di Donato S. et al 2001; Shakkottai VG 2013*). Questa tipologia di atassia è classificata in base alla identificazione dei loci SCA (SCA1-47), mentre per le ARCA non esiste una vera e propria classificazione, anche se si sta tentando di introdurre un sistema SCAR (Spinocerebellar Ataxia Recessive). Come per gli ARCA, anche per le atassie legate all'X e per le atassie che mostrano spasticità si sta cercando di creare un sistema SCAX per le prime SPAX per le ultime.

2.4 Le atassie autosomiche dominanti

Le ADCA/SCA sono un gruppo di malattie eterogenee a livello clinico e genetico e oggi sono in continuo aumento i geni riconosciuti responsabili di questa malattia (*Wüllner U. 2003*). La prevalenza delle ADCA è oggi stimata tra 0,8 e 3,5/100.000 (*Musselman KE. et al 2014*). La categoria più rappresentative della ADCA sono le atassie spinocerebellari (SCA) che si caratterizzano per una serie di sintomi come atassia della postura, degli arti e della marcia, disartria, disturbi oculomotori, tutti causati da una degenerazione cerebellare in assenza di altre patologie (*Harding AE. 1983- Thomas D. 1998*). Al momento sono note 43 diverse regioni di DNA, "loci" associate a SCA, anche se non tutti i geni e le corrispondenti mutazioni sono state individuate (tabella 2). Le atassie spinocerebellari sono classificate e numerate in base al tipo di alterazione

genetica che le causano e seguendo l'ordine della identificazione dei loci (SCA1-8; SCA 10-23; SCA 25-32; SCA 34-38; SCA 40-47) (Christina Sundal et al 2013; Roisin Sullivan et al 2018).

Tabella 2 - Geni e loci genetici associati ai tipi di atassia spinocerebellare

Diagnosi	ADCA	Locus	Gene	Diagnosi	ADCA	Locus	Gene
SCA1	I	12q23-q24.1	ATXN1	SCA25	I	2p15	?
SCA2	I	6p22-p23	ATXN2	SCA26	III	19p13.3	?
SCA3	I	14q24.3-31	ATXN3	SCA27	I	13q34	FGF14
SCA4	I	16q22.1	PLEKHG4	SCA28	I	18p11	AFG3L2
SCA5	III	11p12	SPTBN2	SCA29	I	3p26.1	ITPR1
SCA6	III	19p13	CACNA1A	SCA30	III	4q34.3-q35.1	?
SCA7	II	3p14	ATXN7	SCA31	III	16q21	BEAN1
SCA8	I	13q21	ATXN8	SCA32	I	7q32-q33	?
SCA10	I	12q13	ATXN10	SCA34	I	6q14	ELOVL
SCA11	III	15q14	TTBK2	SCA35	I	20p13	TGM6
SCA12	I	5q31	PPP2R2B	SCA36	I	20p13	NOP56
SCA13	I	19q13.3	KCNC3	SCA37	I	1p32	DB1
SCA14	I	19q13.4	PRKCG	SCA38	III	6p12.1	ELOVL
SCA15	I	3p26-p25	TPR1	SCA40	I	14q32.11-q32.12	CCDC88C
SCA16	I	3p26.2	TPR1	SCA41	III	4q27	TRPC3
SCA17	I	6q27	TBP	SCA42	I	17q21.33	CACNA1G
SCA18	I	7q22-q23	?	SCA43	I	3q25.2	MME
SCA19	I	1p21.q21	KCND3	SCA44	I	6q24.3	GRM1
SCA20	I	11q12.2 11q12.3	?	SCA45	III	5q33.1	FAT2
SCA21	I	7p21.3	?	SCA46	I	19q13.2	PLD3
SCA22	I	1p21-q23	KCND3	SCA47	I	1p35.2	PUM1
SCA23	I	20p13-12.3	PDYN				

Le SCA possono essere raggruppate in 3 diverse tipologie di ADCA. (figura 5). Nelle ADCA di tipo I troviamo SCA1 - SCA4, SCA8, SCA10, SCA12 - SCA23, SCA25, SCA27, SCA28, and SCA32 - SCA36, SCA 37, SCA 40, SCA 42, SCA 43 (Whaley NR. 2011). In questa tipologia di SCA ad essere colpito non è solo il cervelletto ma anche i nervi spinali e/o periferici. Oltre all'atassia sono presenti sintomi aggiuntivi quali neuropatia, anomalie dei movimenti oculari e oftalmoplegia, deficit cognitivo, segni piramidali ed extrapiramidali (Haley N.R., 2011).

Nelle ADCA tipo II troviamo la SCA7 che oltre all'atassia presenta una maculopatia retinica. Nelle ADCA di tipo III, troviamo la SCA5, SCA6, SCA11, SCA26, SCA30, SCA31, SCA38 e SCA41. Queste ultime sono delle forme pure di atassia perché sono presenti solo sintomi cerebellari essendo compromesso il solo cervelletto (*Christina Sundal et al., 2013; Sun Y.M. 2016*).

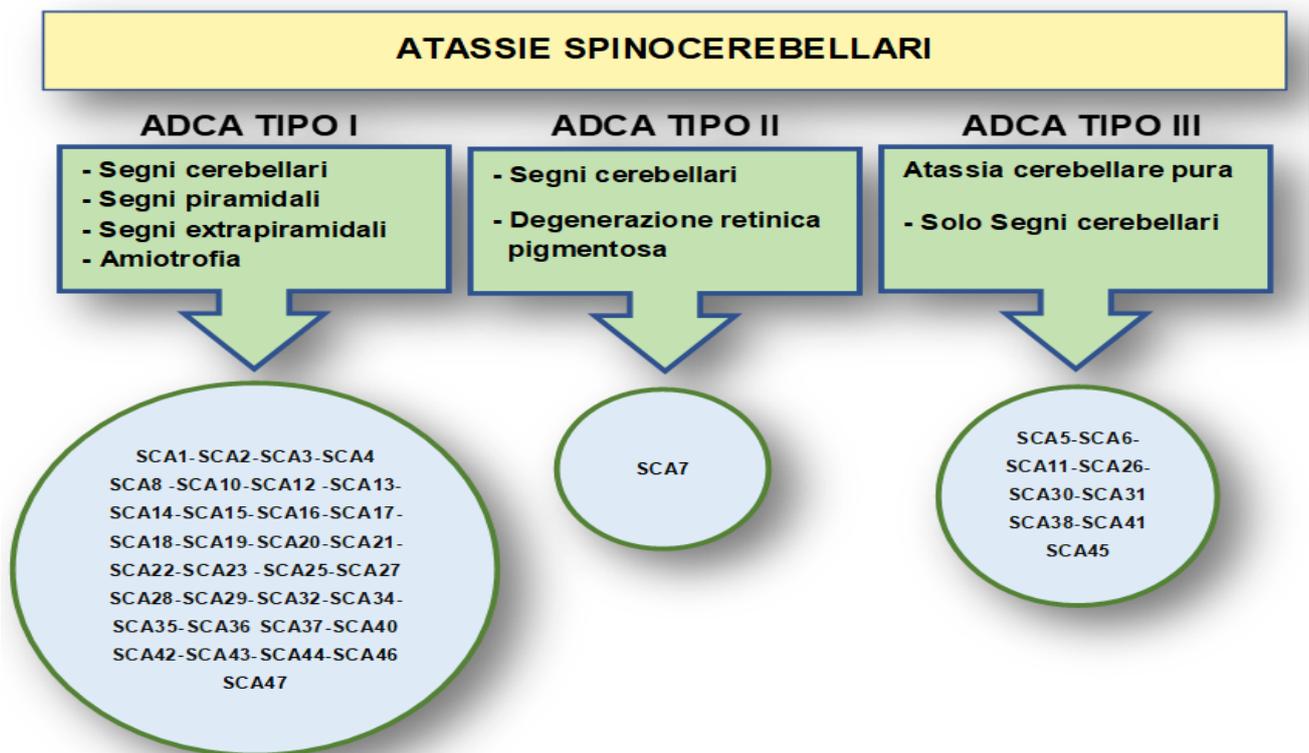


Figura 5 – Classificazione di Harding dell'Atassia Spinocerebellare, che descrive in dettaglio la classificazione di SCA in base alla presentazione dei sintomi e gli SCA associati con tale classificazione

In Italia i genotipi più comuni sono la SCA1 e la SCA2 (*Matilla-Dueñas et al 2014; Mariotti C. et al 2012*) alla cui base troviamo un'espansione di triplette CAG (tabella n°3). La SCA1, più diffusa nell'Italia settentrionale, rappresenta il 41% delle famiglie italiane affette da SCA, mentre la SCA2, più diffuse nell'Italia meridionale, rappresenta il 29% (*Moseley ML. et al 1998*). Meno diffusa in Italia, la SCA3 è, invece, la forma più comune di ADCA di tipo I al mondo, coprendo da sola oltre il 72% delle famiglie affette da SCA (*Ruano L. 2014; Tezenas du Montcel S. et al 2014*).

L'espansione patologica CAG determina l'inserzione di uno stretch di glutammina che dà alla proteina mutata una maggiore capacità di aggregazione.

Tabella 3 - Gene e locus della mutazione, tipo di espansione, proteina alterata e segni clinici caratteristici delle 2 principali forme di SCA presenti in Italia

Diagnosi	ADCA	Gene	Locus	Proteina codificata	CAG fisiologico	Tipo di mutazione
SCA1	I	ATXN1	12q23-q24.1	Atassina 1	CAG 6-39	Espansione CAG 40-82
SCA2	I	ATXN2	6p22-p23	Atassina 2	CAG 15-24	Espansione CAG 35-64

L'eccessivo numero di questi aggregati risulta però dannoso per la cellula, inducendo un processo di neurodegenerazione che può portare alla morte delle cellule neuronali per apoptosi (Evers *MM1 et al 2013*; Kieling *C. 2007*). La penetranza delle SCA è completa e quindi la possibilità di sviluppare la malattia per coloro che hanno ereditato la mutazione è pari al 100%. L'espressività è variabile, con un'età di esordio compresa tra i 30 e 50 anni. L'esordio precoce e una diversa gravità della clinica sono influenzati, oltre che dalle caratteristiche delle singole tipologie di SCA, anche dal fenomeno dell'anticipazione, secondo il quale con il passare delle generazioni la malattia tende a manifestarsi prima e con una clinica più severa nelle generazioni successive. Questo è dovuto all'instabilità dell'espansione delle triplette CAG, a causa della quale il numero di ripetizioni tende ad aumentare da generazione a generazione. L'exitus è di circa 25 anni nel 75% dei pazienti con SCA (Klockgether *T. et al 1998*; Huen *NY1 et al 2007*).

2.4.1 Atassia Spinocerebellare di tipo 1 (SCA1)

La SCA1 è un'atassia spinocerebellare autosomica dominante causata dalla mutazione del gene ATXN1 a livello del locus 12q23-q24.1 che determina un'alterazione della proteina Atassina1. La mutazione è un'espansione delle triplette CAG che si presentano in numero maggiore rispetto a quello normale che è di 6-39 (Puneet *Opal 2017*). La prevalenza delle SCA1 è di circa 1-2 individui su 100:000 e rappresenta circa il 6% degli individui con una atassia cerebellare autosomica

dominante. Alcuni studi ne hanno evidenziato, infatti, una distribuzione non uniforme in varie parti del mondo con un 100% delle atassie rilevate nella Serbia orientale (*Platonov et al 2016*), un 68% nella Polonia (*Krysa et al 2016*), un 34% in Serbia (*Dragasević et al 2006*), un 25% nel Giappone Japan (*Onodera et al 2000*), un 22% in India (*Mittal et al 2005*). Nessun caso invece è mai stato descritto in Corea (*Jin et al 1999*). La malattia si manifesta tipicamente durante la quarta decade con una correlazione tra esordio della malattia e numero di ripetizione di CAG. La SCA1 si caratterizza per una progressiva atassia cerebellare con disartria, a cui si associa un deterioramento delle funzioni bulbari (*Klockgether et al 1998; Filla et al 2000*). I soggetti affetti presentano disturbi della deambulazione, disartria, difficoltà a mantenere l'equilibrio nella stazione eretta, riflessi tendinei aumentati, ipermetria dei movimenti saccadici, nistagmo e disfagia (*Nathaniel Robb Whaley et al 2011*). Negli stadi avanzati della malattia si riscontra atrofia muscolare, decremento o assenza dei riflessi tendinei e perdita della propriocezione o delle sensazioni vibratorie (*Van De Warrenburg et al 2004*). La disfagia, che nelle fasi avanzate diventa piuttosto grave con frequenti episodi di polmonite ab ingestis, è spesso la causa principale di morte di questi pazienti che mediamente avviene tra i 10 e i 20 anni dall'esordio della malattia. Le immagini del cervelletto rilevate con la tomografia computerizzata (TC) e con la risonanza magnetica per immagini (MRI), mostrano una generalizzata atrofia del cervelletto e della zona ponto-cerebellare causata dalla perdita sia di sostanza bianca che grigia (*Guerrini et al 2004; Ginestroni et al 2008; Goel et al 2011*).

2.4.2 Atassia Spinocerebellare di tipo 2 (SCA2)

La SCA2 è un'atassia spinocerebellare autosomica dominante causata dalla mutazione del gene ATXN2 a livello del locus 6p22-p23 che determina un'alterazione della proteina Atassina2. La mutazione è un'espansione delle triplette CAG che si presentano in numero maggiore rispetto a quello normale che è di 15-24 (*Stefan M. Pulst 2015*). La prevalenza è di circa 1-2/100.000, con variazioni di tipo geografico ed etnico. L'età di insorgenza è tipicamente nella quarta decade con

una progressione della malattia che risulta più rapida tanto più precoce è la sua insorgenza. La SCA2 si caratterizza per progressiva atassia della deambulazione, della stazione eretta, disartria e nistagmo, rallentamento dei movimenti saccadici degli occhi e, in alcuni individui, oftalmoparesi (*Orozco Diaz et al 1990*). Sono, inoltre, presenti segni piramidali e tremore sia a riposo che durante il movimento. Si riscontra anche decremento del tono, movimenti anormali degli occhi, distonia o corea e demenza (*Engel et al 2004, Velazquez-Perez et al 2004; Cancel et al 1997*).

2.4.3 Atassia Spinocerebellare di tipo 3 (SCA3)

La SCA3, nota anche come malattia di Machado-Joseph, è un'atassia spinocerebellare autosomica dominante causata dalla mutazione del gene *ATXN3* a livello del locus 14q24.3-31 che determina un'alterazione della proteina Atassina3. La mutazione è un'espansione delle triplette CAG, che si presentano in numero maggiore rispetto a quello normale che è di 12-38 (*Henry Paulson 2015*). La SC3 è il sottotipo più comune dell'atassia cerebellare autosomica dominante tipo 1 (ADCA tipo 1), riguardando oltre il 72% delle famiglie affette da atassia. La prevalenza è di circa 1-2 ogni 100.000, anche se con significative variazioni geografiche oltre che etniche. Ha un'età di esordio più tardiva rispetto alle altre forme di SCA manifestandosi tra la quinta e sesta decade. Il decorso è piuttosto lento. Si caratterizza per atassia della stazione eretta, atassia della deambulazione, disartria, oftalmoplegia progressiva esterna ed altri segni neurologici. Si possono avere segni extrapiramidali, amiotrofia e demenza.

2.4.4 Atassia Spinocerebellare di tipo 8 (SCA8)

L'atassia spinocerebellare tipo 8 (SCA8) è una forma di atassia spinocerebellare autosomica dominante e fa parte delle ADCA di tipo I. È causata dalla mutazione del gene *ATXN8OS* nel locus 13q21.33 che presenta un'espansione nella ripetizione delle triplette CTG, determinando un anomalo funzionamento della proteina Atassina 8 (*Fatma Ayhan, 2014*). Si caratterizzata per un esordio in età adulta e da atassia cerebellare e disfunzioni cognitive e segni piramidali e sensoriali.

2.5 Le atassie autosomiche recessive

Altra categoria di eredoatassie è quella delle malattie autosomiche recessive. Le ARCA sono un gruppo eterogeneo di malattie neurologiche rare che sono determinate dalla mutazione di specifici geni (Embiruçu EK. 2009). Tra le ARCA, la forma più frequente nella popolazione caucasica è l'atassia di Friedreich (FRDA), seguita dall'atassia-telangectasia o sindrome di Louis-Bar (*Alper G et al 2016*). La prevalenza della FRDA è stimata in 1/50.000, i portatori sani sono 1 ogni 100 individui (*Alper G et al 20039*, mentre la stima della prevalenza della sindrome di Louis-Bar è di 1-2,5/100.000 (*Alper G et al 2016*). Altre forme, come l'atassia con aprassia oculomotoria di tipo 1 (AOA 1) e di tipo 2 (AOA 2) e l'atassia spastica (ARSACS), sono ancora più rare delle precedenti (*Whaley NR, et al 2011; Campuzano V. et al 1996*).

2.5.1 Atassia di Friedreich (FRDA)

Descritta per la prima volta nel 1863 dal medico tedesco Nicholas Friedreich [Friedreich, N. 1863, Friedreich, N. 1876], la FRDA, restando comunque una malattia rara, è la più diffusa tra le ARCA con alcune differenze nella sua distribuzione geografica ed etnica. L'incidenza della FRDA infatti è molto più bassa nelle popolazioni asiatiche e in quelle di discendenza africana. Nonostante l'accurata descrizione clinica di N. Friedreich, la FRDA è stata accettata come entità clinica e nosologica a partire dagli anni '70 e '80 [Geoffroy G. et al 1976; Harding, A.E. 1983], mentre il difetto genetico che sta alla base di questa malattia è stato individuato nel 1996. [Campuzano V. et al 1996]. Pur restando comunque una malattia rara, è la forma più comune di atassia ereditaria, anche se con alcune differenze nella sua distribuzione geografica ed etnica. L'incidenza della FRDA infatti è molto più bassa nelle popolazioni asiatiche e in quelle di discendenza africana [Pandolfo M. et al 2009]. La FRDA è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva e la condizione necessaria affinché la malattia possa manifestarsi è che entrambi i genitori siano portatori sani oppure uno portatore sano e l'altro affetto. Nella FRDA il gene mutato è trasmesso da entrambi i

genitori che genotipicamente sono eterozigoti portatori sani e fenotipicamente normali. La FRDA si trasmette seguendo le regole mendeliane e questo fa sì che nel caso di genitori portatori sani della malattia (Aa), dove con Aa si indica una situazione genotipica di eterozigosi con un allele non mutato A e uno mutato a , in media il 25% dei figli sarà omozigote normale (AA), il 50% sarà eterozigote portatore sano non affetto (Aa) e il 25% sarà omozigote affetto (aa). La penetranza in caso di omozigosi (aa) con GAA è completa e ciò significa che gli individui che ereditano la mutazione in entrambi gli alleli hanno il 100% di probabilità di ammalarsi (Sharma R. et al 2004). Ciò che può variare è l'espressività [Delatycki MB. 1999] e quindi l'età d'esordio della malattia, la gravità dei sintomi e il decorso. La FRDA è per lo più dovuta a mutazioni del gene FXN localizzato nella regione 9q13-q21, anche se alcuni studiosi hanno rilevato rarissimi casi di FRDA2 dovuti a una mutazione nella regione 9p23-p11 [Christodoulou K. et al 2001]. Della FRDA2 però non si conoscono ancora né il tipo di mutazione né la proteina coinvolta. Il gene FXN conosciuto anche come X25, codifica la frataxina (o frataxina) proteina costituita da ripetizioni della tripletta GAA (Guanina-Adenina-Adenina) a livello della prima sede non codificante del gene (introne). Come mostra la tabella n°4, nei soggetti sani, le sequenze del trinucleotide GAA conta non più di 33 triplette, mentre nei soggetti con FRDA, si ha una espansione della sequenze GAA fino a 1.300 ripetizioni e oltre [Campuzano V. et al 1996]. I soggetti che hanno un numero di GAA che va da 34 a 65 in posizione 9q13-q21 si trovano in una situazione borderline di premutazione perché sono dei fenotipi normali con livelli normali di frataxina ma con una notevole propensione all'espansione durante la trasmissione parentale [Sharma Rajesh et al 2002]. Il 97% dei pazienti FRDA sono omozigoti (aa) per l'espansione delle triplette GAA del gene FXN, mentre il restante 3% dei pazienti sono casi di eterozigosi composte con un allele mutato e un altro con mutazione puntiforme [Cossee M. et al 1999; Delatycki MB. et al 1999]. Rari sono i casi di mutazione de novo, cioè nuove mutazioni non trasmesse geneticamente, mentre nessun caso di FRDA con mutazioni puntiformi su entrambi gli alleli è stato mai registrato forse perché non compatibile con la vita.

Tabella 4 - Gene e locus della mutazione, tipo di espansione e proteina alterata nella Sindrome di Friedreich

DIAGNOSI	GENE E LOCUS	PROTEINA CODIFICATA	NUMERO DI GAA FISIOLÓGICO	NUMERO DI GAA BORDERLINE	ALLELE MUTATO
FRDA1	FXN 9q13-q21	X25-Fratassina	GAA 6-33	GAA 34-66	Espansione GAA 67-1300 e oltre

La mutazione del gene determina una forte riduzione della produzione di fratassina, proteina mitocondriale che ha un importante ruolo nell'omeostasi del ferro. La scarsa produzione di fratassina determina un accumulo di ferro a livello mitocondriale, con conseguente difetto a carico degli enzimi mitocondriali specifici. L'aumento degli stress ossidativi, determinato dalla reazione del ferro in eccesso con l'ossigeno, provoca una sovrapproduzione di radicali liberi che causano la morte delle cellule coinvolte per eccessivo accumulo di sottoprodotti tossici [Santos R. et al 2010;]. Gli organi più colpiti sono il sistema nervoso, il cuore e il pancreas, i cui tessuti sono particolarmente sensibili ai danni dei radicali liberi [Pandolfo M. et al 2009]. Nell'ataxia di Friedreich i sintomi si manifestano generalmente a partire dai 5 anni fino ai 20-25 anni con un'espressività variabile e con un onset medio di 14 anni [Delatycki MB. 1999]. Rari sono i casi in cui la FRDA si sviluppa in età adulta. Approssimativamente il 10% dei pazienti con FRDA ha un onset superiore ai 25 anni [Bidichandani et al.2000]. Questi casi hanno un nome ben preciso tanto che si parla di Late Onset Friedreich Ataxia (LOFA) in caso di esordio della sintomatologia in età superiore ai 25 anni, mentre in caso di insorgenza della sintomatologia dopo di 40 si parla di VLOFA da Very Late Onset Friedreich Ataxia (*Lecocq C. et al 2000*). In merito all'esordio tardivo della sintomatologia, studi recenti ne hanno dimostrato una diretta relazione con l'espansione dell'allele più corto (*Sanjay I. 2000*). Meno estesa è l'espansione GAA dell'allele più corto, più tardivo, infatti, sarà l'esordio della malattia. Inoltre, i pazienti con espansioni ridotte, oltre ad avere un tardivo esordio dei sintomi, tendono ad avere fenotipicamente una clinica più lieve tanto che solitamente non presentano uno dei sintomi tipici della FRDA vale a dire la cardiomiopatia. Per quanto riguarda la diagnosi di FRDA, alla clinica segue la diagnostica per immagini (RMN) e

l'indagine genetica, con la RMN che può mostrare atrofia cerebellare e soprattutto spinale. I segni clinici tipici possono essere distinti in neurologici e non. Tra i primi troviamo l'atassia durante la deambulazione, l'atassia degli arti superiori, la dismetria, la disartria, la disgrafia, la perdita sensoriale distale, la fissazione instabile e il nistagmo e la disfagia (*Parkinson, M.H. et al 2013*). Altro segno tipico è l'areflessia soprattutto agli arti inferiori, anche se alcuni mantenendo i riflessi possono sviluppare spasticità. Senso di vibrazione e propriocezione compromessi e debolezza piramidale sono altri possibili segni neurologici. Tra i segni non neurologici troviamo invece la scoliosi, il piede cavo miogeno ed equino-varo supinato, la cardiomiopatia ipertrofica e il diabete mellito (*Schulz JB. et al 2009; Cnop M. et al 2013*). Quest'ultimo assieme alla neuropatia ottica e uditiva sono delle complicanze tardive. Le funzioni cognitive risultano generalmente conservate (*Wollmann T. et al 2002*). Variabili risultano invece i disturbi affettivi e i disturbi dell'umore (*Flood M.K. et al 1987*). L'exitus per i malati di FRDA è di circa 36,5 anni e il decesso è essenzialmente dovuto a complicazioni cardiache e alla polmonite *ab ingestis* (*Tsou AY. et al 2011*). Attualmente non c'è cura per la FRDA e gli unici interventi farmacologici e riabilitativi possono solo agire sui sintomi e migliorare la qualità della vita del paziente (*Kearney M. et al 2012*).

2.5.2 Atassia spinocerebellare recessiva di tipo 8 (SCAR8)

L'atassia SCAR8 è un'atassia cerebellare autosomica recessiva correlata al gene SYNE1 (*Nicolas Dupré et al 2011*). L'età di esordio è in media di 31 anni (range 17-46 anni). La progressione della malattia risulta essere piuttosto lenta con un'aspettativa di vita abbastanza normale. Si caratterizza per atassia cerebellare, disartria, dismetria. Si hanno anche riflessi tendinei spigolosi degli arti inferiori e anomalie minori nelle saccadi oculari e nell'inseguimento. La diagnosi è clinica e strumentale con la MRI che mostra marcata atrofia cerebellare diffusa (*Gros-Louis et al 2007*).

2.5.3 L'Atassia di Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

ARSACS è una forma di atassia autosomica recessiva dovuta alla mutazione del gene SACS (13q11). L'ARSACS, che sta ad indicare Atassia Spastica Autosomica Recessiva è stata inizialmente descritta nella regione Charlevoix-Saguenay del Québec, dove la sua incidenza alla nascita è stata stimata in 1 su 2000. L'ARSACS è una malattia molto rara con un'incidenza e prevalenza che nel resto del mondo rimangono ancora sconosciute. L'esordio è abbastanza precoce, solitamente nella prima infanzia con rari casi di insorgenza nel giovane adulto. Esordisce con atassia cerebellare con difficoltà nella deambulazione a cui seguono altri segni precoci come la disartria e il nistagmo. Il decorso è progressivo e con il tempo la spasticità diventa il segno più tipico. Si hanno anche segni piramidali con aumento dei riflessi patellari e/o rotulei e presenza del segno di Babinski. Nello stato avanzato della malattia si ha l'insorgenza di neuropatia periferica senso-motoria con neuropatia distale e demielinizzazione accompagnata da atrofia distale, perdita dei riflessi agli arti inferiori ed in particolare alla caviglia con cedimento bilaterale dei piedi. Alla RMI si evidenzia atrofia dell'emisfero cerebellare, del verme superiore e del ponte.

2.6 Atassia mitocondriale (MERRF)

La sindrome epilettica mioclonica con fibre rosse sfilacciate (MERRF) è un'encefalomiopatia mitocondriale dovuta alla mutazione del gene MTTK (344A>G) che codifica per l'RNA di trasporto della lisina. Questa mutazione è presente nell'80% dei pazienti e solitamente interessa più del 90% dei mitocondri di tutti i tessuti (*Di Mauro S. et al 2015*). Oltre alla mutazione del gene MTTK sono state osservate mutazioni anche in altri geni che codificano per l'RNA di trasporto e nel gene MTND5 (*Mancuso M. et al 2004*). Trattandosi di mutazioni del DNA mitocondriale, la malattia si trasmette per via materna. La prevalenza nella popolazione generale europea è stata stimata in 0,9 su 100.000, ma è più elevata negli Stati Uniti. L'esordio e il decorso sono variabili. I segni clinici variano anche all'interno della stessa famiglia. La malattia è comunque progressiva, con

peggioramento dell'epilessia e comparsa di altri sintomi tra cui l'atassia (*Jiqiang L. et al 2007*).

2.7 Atrofia Multisistemica di tipo C (MSA-C)

L'atrofia multisistemica (MSA) è una malattia neurodegenerativa con esordio generalmente nella sesta decade di vita. È causata da inclusioni di α -sinucleina a livello dei tessuti delle strutture nigro-striatali ed olivo-ponto-cerebellari che ne determinano una neurodegenerazione. La prevalenza varia tra 1/50.000 e 1/20.000 mentre l'incidenza della malattia è di 0,6 casi per 100000 abitanti per anno ma sale a 3 casi per 100.000 per anno se si considera la popolazione di età >50 (*Stanley B. 2015*).

Capitolo III

La valutazione della sintomatologia atassica

3.1 La valutazione clinica delle sindromi atassiche

La valutazione clinica delle sindromi atassiche avviene integrando l'anamnesi con l'esame obiettivo. Innanzitutto, è di fondamentale importanza, per un corretto inquadramento delle sindromi atassiche, effettuare un'anamnesi familiare attraverso la ricostruzione integrale dell'albero genealogico per inquadrare una possibile eziopatogenesi a trasmissione ereditaria autosomica dominante o recessiva della malattia o legata all'X. Durante questa fase è importante effettuare un attento controllo dei riflessi osteo-tendinei (ROT), delle sensibilità tattile, termica, dolorifica, di posizione e vibratoria. Altrettanto importante è effettuare un esame per valutare la funzionalità dei nervi cranici ed uno per valutare le funzioni cognitive del paziente. Queste ultime possono essere valutate attraverso la somministrazione del "Mini Mental State Evaluation" (MMSE). È necessario fare una valutazione del tono muscolare, la quale viene generalmente effettuata ponendo il paziente in posizione supina ed eseguendo delle mobilizzazioni passive delle singole articolazioni in ogni distretto. A tale valutazione è opportuno associare quelle della forza muscolare, che può essere effettuata mediante l'utilizzo di scale valutative, tra le quali la più usata è la MRC. Quest'ultima attribuisce ad ogni distretto muscolare esaminato un punteggio che va 0 a 5 (0 = nessuna contrazione, 1 = fascicolazioni o tracce di contrazioni palpabili e visibili senza generare movimento, 2 = movimento attivo in assenza di gravità, 3 = movimento contro gravità, 4 = movimento contro resistenza opposta dall' esaminatore, 5 = forza normale). Per definire meglio il quadro clinico del paziente è importante anche valutarne il grado di autonomia oltre che lo stato dell'umore. Per valutare il livello di autonomia riportiamo la Barthel Index (*Appendice: Figura A*), scala che ha un punteggio che va da 0 (totale autonomia) a 100 (totale dipendenza). L'esame obiettivo in caso di

pazienti con segni cerebellari si completa attraverso la somministrazione di specifici test e scale per la valutazione della sintomatologia atassica opportunamente validate.

Scale e sistemi di valutazione dei segni cerebellari possono essere distinti in quantitativi e semiquantitativi. Nei sistemi quantitativi di valutazione il clinico valutatore si avvale di strumenti ben precisi per quantificare il disturbo cerebellare, mentre nei sistemi semiquantitativi di valutazione il clinico si avvale di scale di valutazione per attribuire un punteggio al quale è associato una descrizione della sintomatologia atassica. Sia nell'uno che nell'altro caso gli strumenti e le scale devono essere stati validati, quindi devono rispettare determinati criteri statistici come la validità inter-osservatore e intra-osservatore per ciascun item, oltre che correlare con i risultati di altri strumenti o di altre scale che misurano lo stesso sintomo. I sistemi quantitativi di valutazione riescono a quantificare in modo più preciso un sintomo legato all'atassia, permettendo una valutazione continua, rapida e facile del paziente. Inoltre, poiché questi test sono basati su una performance, la partecipazione dei pazienti aumenta durante la loro somministrazione. I sistemi quantitativi di valutazione infine, avendo un'alta validità inter-valutatore riduce il lavoro di preparazione dei trial clinici. Le scale semiquantitative di valutazione sono meno precise dei sistemi quantitativi poiché sono soggette ad errori legati all'osservatore, ma a differenza di questi, grazie alla loro struttura in sottotest (item), riescono meglio a descrivere il quadro globale del paziente. Per superare questo limite dei sistemi quantitativi di misurazione spesso vengono elaborati degli indici che, combinando più test quantitativi, riescono a valutare funzioni diverse.

3.2 Le principali scale semiquantitative per la valutazione dell'atassia

Le principali scale semiquantitative sono solitamente strutturate in item ed hanno un punteggio che va da 0 (assenza di segni cerebellari) fino ad un punteggio massimo che varia in base alla scala utilizzata e che corrisponde alla gravità massima. Questa struttura permette una valutazione separata di singoli aspetti legati all'atassia descrivendo così un quadro clinico più generale del paziente. Attraverso queste scale si valutano quelli che sono i sintomi tipici che accomunano tutte le sindromi

atassiche ed in particolare l'andatura, la stazione eretta, la coordinazione degli arti, il linguaggio, i movimenti oculari ecc. (Ilg W. et all 2014). Mentre i test quantitativi possono quantificare il sintomo cerebellare attraverso un valore che può essere il tempo necessario ad eseguire un test, oppure la lunghezza del percorso che il paziente è riuscito a coprire in un tempo prestabilito, le scale di valutazione semiquantitativa devono tradurre la sintomatologia classica in punteggi in modo semplice e riproducibile nel tempo. In ogni item il punteggio deve essere attribuito in maniera inequivocabile affinché le variazioni inter-osservatore di valutazione della performance e la variabilità intra-operatore possano essere ridotte al minimo. Per valutare l'andatura del paziente si tiene conto di molti aspetti, come la sicurezza durante la marcia, la velocità di spostamento, i cambi di direzione, la necessità di un sostegno. Una delle prove discriminanti e molto indicative è la cosiddetta andatura in tandem, durante la cui prova viene chiesto al paziente di camminare su una linea immaginaria ponendo il tallone di un piede direttamente a contatto con la punta del piede contro-laterale. Per valutare la stazione eretta viene effettuata una serie di prove che valutano le capacità di equilibrio statico del paziente. La valutazione si esegue tenendo conto della base di appoggio, delle reazioni posturali, della necessità di sostegno e della postura globale. Durante questa fase viene effettuata anche la prova di Romberg, durante la quale al paziente viene chiesto di mantenere l'equilibrio stando in posizione di attenti a piedi uniti, prima con gli occhi aperti e poi chiusi. È sottoposta ad analisi valutativa anche l'eventuale presenza di oscillazioni del tronco e del capo nel mantenimento della postura seduta. La valutazione della coordinazione degli arti avviene attraverso una serie di test specifici che sono di grande significato diagnostico. Si valutano il movimento finalizzato, la coordinazione fine, la coordinazione oculo-manuale e la capacità di mantenere una posizione e rimanere fermi durante il movimento. L'esecuzione delle diverse prove può mettere in evidenza il tremore intenzionale, l'asinergia, la dismetria e l'adiadococinesia. Le prove principali per gli arti superiori, che vengono eseguite tutte in posizione seduta sia ad occhi aperti che chiusi, sono la prova indice-naso, indice-indice, naso-indice-naso, la prova di

pronosupinazione rapida delle mani. In posizione di decubito supino invece, vengono eseguite le prove calcagno-ginocchio e calcagno-tibia per la valutazione della coordinazione degli arti inferiori. Negli anni sono stati proposti diversi strumenti e metodologie per valutare i segni cerebellari. Ad oggi le scale di valutazione delle atassie maggiormente utilizzati nella pratica clinica sono:

- Scale for the Assessment and Rating of Ataxia;
- International Cooperative Ataxia Rating Scale;
- Brief Ataxia Rating Scale;
- Friedreich Ataxia Rating Scale.

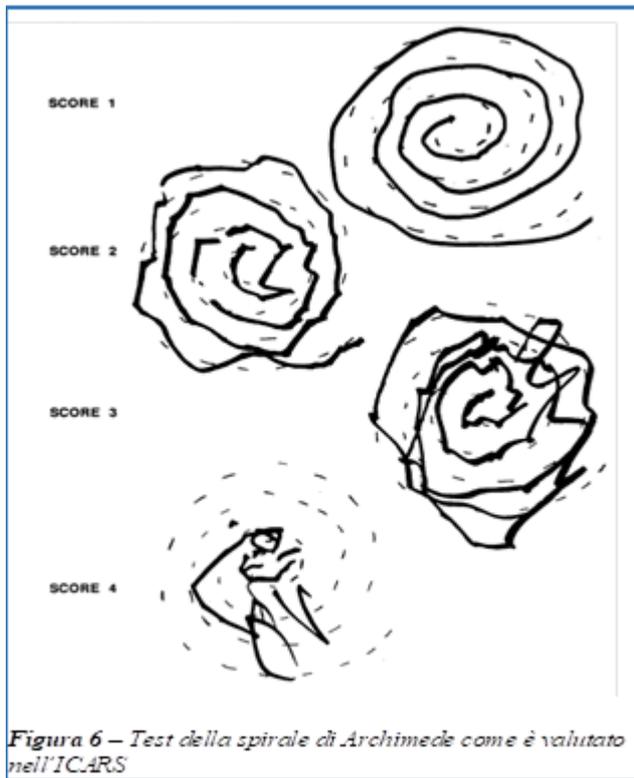
3.2.1 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

La “*Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*” (SARA) è una scala per la valutazione specifica delle sindromi atassiche e consiste in una valutazione semiquantitativa dei segni cerebellari in base al livello di severità della relativa sintomatologia (*Appendice: figura B*). Elaborata da un gruppo di neurologi europei durante un meeting svoltosi nel febbraio del 2004 a Bonn in Germania, inizialmente era composta da 9 item, mentre recentemente è stato tolto quello relativo alla funzione oculomotrice. La scala attuale presenta quindi 8 item ed ha un punteggio finale che può variare da 0 (nessun sintomo) a 40 (gravità massima di atassia). Dal primo all’ottavo, gli items valutano in ordine il cammino (punteggio da 0 a 8), la stazione eretta (punteggio da 0 a 6), la postura da seduti (punteggio da 0 a 4), i disturbi del linguaggio (punteggio da 0 a 6), la coordinazione degli arti superiori mediante i test di inseguimento indice-indice (punteggio da 0 a 4) e indice-naso (punteggio da 0 a 4), l’adiadococinesia, mediante il test di pronosupinazione rapida delle mani (punteggio da 0 a 4), ed infine la coordinazione degli arti inferiori, attraverso il test di scivolamento del tallone sulla tibia (punteggio da 0 a 4). Per quanto riguarda i test relativi agli arti superiori ed inferiori (items dal 5 all’8), ogni singolo arto è valutato separatamente. Il punteggio finale di questi items sarà dato dalla media aritmetica dei valori registrati sui singoli test. Per quanto riguarda

l'affidabilità di questa scala sono stati eseguiti vari studi da cui emergono diversi aspetti. Studi di validità ne hanno dimostrato l'affidabilità inter- e intra-valutatore oltre che una buona consistenza interna (Weyer A. *et al.*, 2007). La SARA si caratterizza per essere facilmente somministrabile (15 minuti in media) e correlabile con altre scale, come la Barthel (Yabe I. *et al.*, 2008). Una critica collegata alla SARA è che valuta solo i sintomi correlati con l'atassia e non anche quelli extracerebellari.

3.2.2 International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)

L'“International Cooperative Ataxia Rating Scale” (ICARS) è una scala semiquantitativa che descrive e quantifica i sintomi classici cerebellari dell'atassia attraverso 19 items somministrabili in circa mezz'ora. La scala è predisposta in modo tale da seguire una sequenza ben precisa. Il paziente prima deve camminare, poi rimanere in stazione eretta. Gli viene successivamente richiesto di sedersi sul lettino, per poi stendersi affinché gli si possano valutare gli arti inferiori. In seguito, gli viene richiesto di sedersi su una sedia per valutare gli arti superiori, il linguaggio, il disegno e la valutazione oculomotoria. L'ICARS ha un punteggio che va da 0 (nessun sintomo) a 100 (gravità massima). La scala presenta quattro sottogruppi della sintomatologia cerebellare con diversi items, ognuno dei quali ha un punteggio ben preciso con un minimo ed un massimo. Nel primo gruppo, mediante 12 punti per il cammino e 22 per la stazione eretta, vengono valutati i disturbi posturali e di deambulazione assegnando un punteggio che va da 0 a 34. Nel secondo gruppo vengono valutati i disturbi dei movimenti degli arti attribuendo un punteggio che va da 0 a 52. Per gli arti superiori vengono riproposte le prove indice-naso, di inseguimento dell'indice, di pronosupinazione rapida delle mani. In aggiunta, rispetto alle altre scala, al punto 14 è prevista una prova di scrittura. Al paziente viene chiesto di riprodurre la spirale di Archimede (Archimede Spiral Test) su un foglio utilizzando una matita o penna. Diversamente da quanto però descritto in altri studi (Miralles F. *et al.*, 2006; Ueda N. *et al.* 2014), l'Archimede Spiral Test viene utilizzato nell'ICARS non come valutazione quantitativa della compromissione degli arti superiori, ma in termini qualitativi. In base



alla qualità della spirale (figura 6) verrà attribuito un punteggio che va da 0 (normale) a 4 (disegno completamente disorganizzato o impossibile da eseguire). Nel terzo gruppo vengono valutati i disturbi del linguaggio (punteggio da 0 a 8), mentre con il quarto gruppo vengono valutati i disturbi oculomotori (punteggio da 0 a 6). Sulla validità dell'ICARS è stato effettuato uno studio (Schmitz *et al.*, 2006) che ha riscontrato, mediante un test effettuato su 156 pazienti portatori di SCA, una

buona validità inter-operatore, intra-operatore e una buona consistenza interna. È stata anche descritta un'alta corrispondenza fra i risultati ottenuti con l'ICARS e quelli registrati mediante la scala di Barthel (Salci Y. *Et al.*, 2017). Gli stessi studi hanno, però, riscontrato degli aspetti negativi come ad esempio la ridondanza di svariati items, la quale potrebbe dar luogo a problemi di sovrapposizione con valutazioni a volte contraddittorie, oltre che allungare i tempi di somministrazione.

3.3.3 Brief Ataxia Rating Scale (BARS)

La “Brief Ataxia Rating Scale” (BARS) è nata partendo dalla “Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale” (MICARS), che è una versione modificata dell'ICARS (Schmahmann *et al.*, 2009). Dalla MICARS sono stati estratti 5 sottotest, per poi aggiungerne altri sette per la valutazione funzionale degli arti, dei disturbi del linguaggio e delle funzione oculomotoria. La validità è stata dimostrata correlando i dati della BARS con quelli ottenuti con la MICAR stessa e con la SARA. Da questi studi è emerso che la BARS è valida, sensibile e sufficientemente rapida ed

accurata (Camargos S. et al., 2016).

3.3.4 Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS)

La “Friedreich Ataxia Rating Scale” (FARS) è stata sviluppata dallo stesso gruppo di lavoro internazionale che ha ideato l’ICARS. Ha un punteggio massimo che varia tra 159 e 167 punti, a seconda che vengano esclusi o meno due items da 4 punti in un sottotest neurologico. Un alto punteggio è associato ad una maggiore severità della malattia. La FARS è composta da 3 sottogruppi. Mentre il primo valuta i segni cerebellari, con un punteggio che va da 0 a 6 punti, il secondo sottogruppo valuta l’autonomia durante le attività della vita quotidiana, con un punteggio che va da 0 a 36 punti. Infine, il terzo sottogruppo valuta alcuni aspetti neurologici, con un punteggio che va da 117 a 125. La validità della FARS è stata valutata correlando i dati ottenuti con questa scala con quelli ottenuti con la Modified Barthel Index (MBI) e la Functional Independence Measure (FIM) e con l’ICARS (Fahey MC. et al 2007). Le maggiori critiche alla FARS sono simili a quelle sollevate per l’ICARS e principalmente consistono nella ridondanza negli items.

3.4 Sistemi di misurazione quantitativi: il Nine-Hole Peg-Test e il Click Test

Le scale semiquantitative fin qui descritte lasciano spazio a numerose critiche legate alla loro non oggettività intrinseca. I loro punteggi, infatti, basandosi sul giudizio di un esaminatore, sono soggette ad errori. Per questo motivo si preferisce spesso utilizzare dei sistemi quantitativi di valutazione che utilizzino criteri più oggettivi di valutazione, quali ad esempio il tempo di esecuzione di un test, come nel caso del “*Nine Hole Peg Test*”(9HPT), del “*Click Test*” o del “*8 Meters Walking Test*”(8MWT), i metri percorsi dal paziente in un tempo prestabilito, come nel “*6’ Walking test*” (6MWT), oppure il numero di brevi parole ripetute in un tempo prestabilito, come nel “*PATA repeated test*”.

IL 9HPT è un test di destrezza manuale che valuta la coordinazione degli arti superiori e la manualità fine dei pazienti (Mathiowetz V. 1985; Davis J. et al., 1997). Il test viene eseguito

utilizzando dispositivi standardizzati, il più comune ed utilizzato dei quali è il kit Jamar 9-Hole Peg Test (Figura 7). Il test consiste nel prendere dei pioli (5 mm di diametro e 38 mm di lunghezza) uno per volta ed inserirli in nove fori, per poi riposizionarli nel contenitore dove si trovavano inizialmente, il tutto il più velocemente possibile (Davis J. et al., 1999). Il tempo di esecuzione del 9HPT inizia quando il paziente tocca il primo piolo e si ferma quando l'ultimo piolo viene riposto nel contenitore. A questa modalità di esecuzione del 9HPT, esiste variante “più breve”, la quale prevede solamente l’inserimento dei nove pioli nei fori, uno per volta ed il più velocemente possibile. In questo caso l’operatore fa partire il cronometro quando il paziente inserisce il primo piolo e lo ferma quando il nono piolo è regolarmente inserito. In questa versione il paziente può tenere i pioli nella mano che non deve essere testata. (Figura 8).



Test (Figura 7). Il test consiste nel prendere dei pioli (5 mm di diametro e 38 mm di lunghezza) uno per volta ed inserirli in nove fori, per poi riposizionarli nel contenitore dove si trovavano inizialmente, il tutto il più velocemente possibile (Davis J. et al., 1999). Il tempo di esecuzione del 9HPT inizia quando il paziente tocca

il primo piolo e si ferma quando l'ultimo piolo viene riposto nel contenitore. A questa modalità di esecuzione del 9HPT, esiste variante “più breve”, la quale prevede solamente l’inserimento dei nove pioli nei fori, uno per volta ed il più velocemente possibile. In questo caso l’operatore fa partire il cronometro quando il paziente inserisce il primo piolo e lo ferma quando il nono piolo è regolarmente inserito. In questa versione il paziente può tenere i pioli nella mano che non deve essere testata. (Figura 8).



Il Click Test è un test che viene utilizzato per valutare la coordinazione degli arti superiori. Per eseguire il Click Test viene utilizzato un dispositivo con 2 pulsanti contatori posizionati su una tavola di legno a 39 cm di distanza l’uno dall’altro (Figura 9). Ai pazienti, che sono seduti di fronte

al dispositivo, viene chiesto di premere i due pulsanti 10 volte ciascuno ed in modo alternato, usando il dito indice. L'operatore inizia a cronometrare quando viene premuto il primo pulsante e ferma il cronometro quando tutti e due i contatori che si trovano sui due pulsanti riporteranno il



Figura 9 – Esempio di Click Test utilizzato nel CCFSscore

numero 10. Attraverso il 8MWT e il 6MWT viene valutata la capacità di deambulazione. Nel 6MWT il paziente, camminando, deve cercare di coprire un percorso il più lungo possibile durante i 6 minuti del test, mentre nel 8MWT il paziente, camminando, deve percorrere il più velocemente possibile un percorso di

8 metri. Con il PATA test, infine, si valutano i disturbi del linguaggio e quindi la disartria. Il paziente deve pronunciare più volte ed il più velocemente possibile la parola “PATA” in 10 secondi. Il punteggio consiste nel numero di “PATA” che il paziente ha pronunciato nei 10 secondi del test.

3.5 Sistemi compositi di valutazione delle atassie

Come detto in precedenza, le scale semiquantitative di valutazione sono meno precise dei sistemi quantitativi poiché sono soggette ad errori legati all'osservatore, ma, a differenza di questi, riescono a descrivere meglio il quadro globale del paziente. Per superare il limite dei sistemi quantitativi di misurazione spesso vengono elaborati degli indici che combinano risultati di test quantitativi che valutano funzioni diverse. Ne sono un esempio la “*Spinocerebellar Ataxia Functional Index*” (SCAFI) ed il “Composite Cerebellar Functional Severity Score” (CCFS).

3.5.1 Spinocerebellar Ataxia Functional Index (SACFI)

La “*Spinocerebellar Ataxia Functional Index*” (SCAFI) è un punteggio che equivale alla somma di tre diversi test quantitativi che valutano funzioni diverse e più precisamente il 8MWT, il PATA test e il 9HPT (nella versione “più lunga”). Ogni test va ripetuto due volte, per poi fare una media dei

risultati ottenuti, allo scopo di definire il punteggio finale. La validità del test è stata dimostrata con uno studio effettuato su 412 pazienti con atassia spinocerebellare di tipo autosomico dominante, il quale ha dimostrato un'alta correlazione tra i valori ottenuti con la SCAFI e quelli ottenuti con la SARA (Schmitz-Hübsch T. et al., 2008).

3.5.2 Composite Cerebellar Functional Severity Score (CCFS)

Il “*Composite Cerebellar Functional Severity Score*” (CCFS) è un punteggio basato su delle prestazioni. Esso consiste di due test funzionali per la valutazione dell'arto superiore dominante (Du Montcel S et al., 2008), che sono il 9HPT (nella versione “più breve”) ed il Click Test. Il punteggio CCFS combina i risultati del 9HPT e del Click Test in base alla formula:

$$CCFS = \log_{10} \left(7 + \frac{Z_{peg}}{10} \right) + \left(4 \times \frac{Z_{click}}{10} \right)$$

dove Z_{peg} (tempo di esecuzione del 9HPT con la mano dominante) e Z_{click} (tempo di esecuzione del Click Test con la mano dominante) sono calcolati in base alle seguenti formule, se il paziente ha un'età ≥ 20 :

$$Z_{peg} = 9HPT \text{ observed time} - (0.002 \times age^2 - 0.16 \times age + 13.4)$$

$$Z_{click} = click \text{ observed time} - (0.05 \times age + 8)$$

e secondo le seguenti, in caso di età < 20 :

$$Z_{peg} = 9HPT \text{ observed time} - (-0.08 \times age^2 + 12.62)$$

$$Z_{click} = click \text{ observed time} - (0.03 \times age^2 - 1.14 \times age + 18.89)$$

Nel CCFS sia il 9HPT che il Click Test vengono eseguiti una sola volta con la mano dominante. Il valore normale nei soggetti sani è di $0,85 \pm 0,05$ (0,64 - 0,94) e valori progressivamente più alti sono indicativi di una compromissione cerebellare progressivamente più grave.

Capitolo IV

Valutazione quantitativa del disordine motorio di tipo cerebellare mediante l'uso della nuova applicazione touch-screen APP-Coo-Test

4.1 Scopo della ricerca

La pratica clinica e la ricerca hanno bisogno di strumenti precisi ed affidabili, in grado di valutare piccole variazioni cliniche in brevi periodi di tempo. Attualmente sono disponibili diverse scale cliniche per valutare la gravità dell'atassia, per lo più semiquantitative, che però presentano il problema intrinseco della non oggettività legata all'operato del valutatore. Per questo, in tutti i trials clinici, ad esse si associano strumenti di misurazione quantitativa. Tra questi quello più utilizzato per la valutazione della compromissione degli arti superiori è il 9HPT. Questo metodo di valutazione è sicuramente valido ed affidabile, ma presenta il problema che i pazienti in avanzato stato della malattia ($SARA > 30$) non riescono a portarlo a termine (*Du Montecel ST et al., 2008; Paap BK et al., 2016; Tanguy M et al., 2018*). Queste difficoltà sono state riscontrate anche nel nostro studio, durante il quale alcuni pazienti, nel tentativo di inserire i pioli nei fori del 9HPT, li lasciavano cadere involontariamente dalle mani, costringendoci a fermare il test e a ripeterlo anche più volte. Questo generava nei pazienti stress e frustrazione che sicuramente ne alteravano la performance. In alcuni casi non è stato nemmeno possibile portare a termine il test, motivo per il quale spesso alcuni pazienti sono esclusi dagli studi clinici.

Per i motivi fin qui esposti, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di sviluppare un test di facile esecuzione capace di valutare la compromissione degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare che fosse, oltre che valido ed affidabile, soprattutto accessibile anche ai pazienti che si trovano in uno stato avanzato della malattia. A tale scopo abbiamo sviluppato un'applicazione touch-screen, chiamata *APP-Coo-Test*, che nella sua versione originaria conteneva

la sola funzione *15-White-Dots App-Coo-Test* (15-WDACT). Questa funzione era stata utilizzata in un primo studio per valutare il livello di compromissione degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare.

Successivamente all'APP abbiamo aggiunto un'altra funzione, relativa ad un test per la valutazione degli arti superiori, più strutturata rispetto al 15-WDACT. Lo scopo era quello di rendere il test ancor più accessibile ai pazienti in stato avanzato della malattia. Con tale test, che abbiamo chiamato *12-Red-Squares-APP-Coo-Test* (12-RSACT), abbiamo condotto un altro studio, in questo caso su dei pazienti con FRDA, con lo scopo di misurarne, oltre che la validità e l'affidabilità, il livello massimo di accessibilità in termini di gravità della malattia, valutata per mezzo della scala SARA. Il 15-WDACT che il 12-RSACT sono quindi due test per valutare la compromissione degli arti superiori, ma come tutti i sistemi quantitativi di valutazione anch'essi avevano il limite di valutare solo un aspetto legato all'atassia.

Per questo motivo abbiamo aggiunto successivamente all'APP-Coo-Test altre funzioni con l'obiettivo di valutare altri segni cerebellari, in particolare l'equilibrio sia statico che dinamico del paziente. Anche in questo caso abbiamo condotto uno studio allo scopo di verificare la validità e l'affidabilità di questa tipologia di test.

4.2 Descrizione dell'APP-Coo-Test

L'APP-Coo-Test è un'applicazione funzionante su un qualsiasi dispositivo touch screen (smartphone, tablet-PC ecc.) che utilizzi come sistema operativo Android o Apple. Si compone di diverse funzioni, oltre ad avere diversi "pulsanti" che servono per gestire le attività di base come la lingua utilizzata dall'APP, i segnali sonori dei vari test e la loro durata (*figura 10*). Nell'APP sono presenti due test finalizzati alla valutazione degli arti superiori (15-White Dots e il 12-Red Squares), un test (Static Balance Test) ideato per valutare il controllo del tronco in posizione statica (equilibrio statico), che presenta tre diverse varianti a seconda di come viene condotto il test (Feet-Together, On a Widened Base e Sitting), ed infine un test (Dynamic balance Test) ideato per



Figura 10 – Grafica dell'APP-Coo-Test. Nella figura di sinistra accerchiato in blu il pulsante delle impostazioni di base ed in rosso il pulsante per cambiare la lingua di comunicazione

valutare il controllo del tronco durante il cammino (equilibrio dinamico). Per eseguire correttamente il 15-WDACT è necessario rispettare alcune regole, in modo tale da standardizzarlo. Innanzitutto, il dispositivo touch-screen (nel nostro caso un Tablet-PC da 10,1 pollici) va posizionato su un tavolo, con lo schermo rivolto verso il paziente.

Quest'ultimo, da posizione seduta, deve

premere con il dito indice su dei punti bianchi che compariranno in sequenza sullo schermo dopo l'avvio del test. I punti bianchi sono 15, ciascuno appearing sullo schermo solo dopo che il precedente è stato correttamente raggiunto dal dito del paziente. Il test va eseguito il più velocemente possibile. Il test va effettuato a braccio libero e quindi non è consentito appoggiare sulla scrivania né l'avambraccio né il gomito. Il test inizia quando il paziente preme il pulsante di avvio, al quale segue un conto alla rovescia (da 3 a 1) che prepara il paziente stesso all'esecuzione del test. Una volta apparso il primo punto bianco sullo schermo il tempo inizia a scorrere, per poi fermarsi automaticamente una volta che l'ultimo punto bianco è stato raggiunto con successo (figura 11). Il conteggio è automatico è quindi l'operatore non deve utilizzare nessuno strumento per registrare il tempo. La mano dominante è testata per prima attraverso due prove consecutive, seguite da altre due prove con la mano non dominante. Tra una prova e l'altra la pausa è di un minuto. Per ottenere il punteggio per ogni arto viene fatta una media delle due misurazioni, mentre per ottenere il punteggio finale viene fatta una media di tutte e quattro le prove. Il punteggio finale rappresenta il tempo necessario per l'esecuzione dell'attività ed è riportato entro 0,01 secondi ed arrotondato per eccesso.

15-White-Dots-APP-Coo-Test

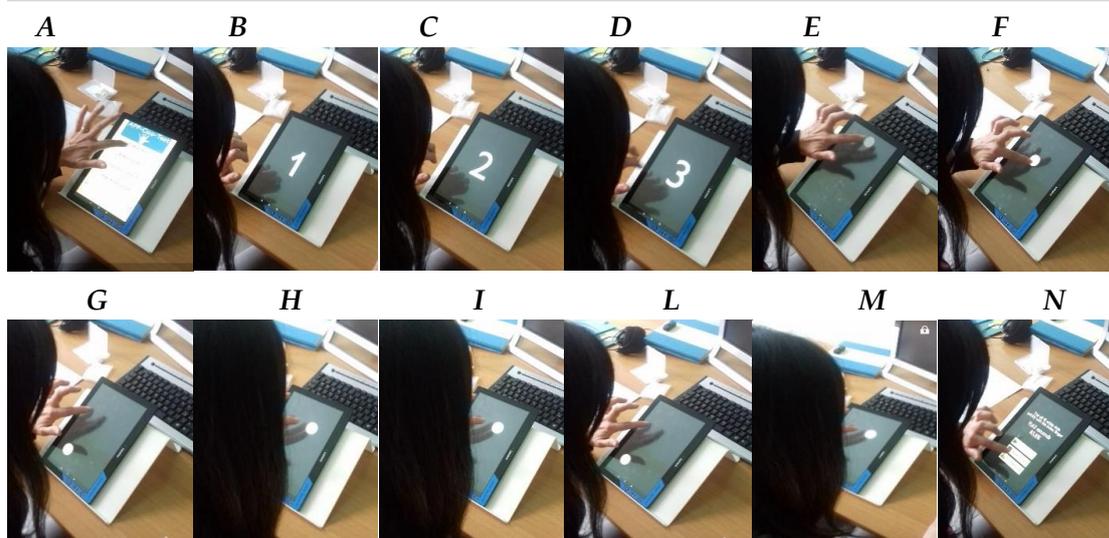


Figura 11 – Alcune fasi del 15-WDACT: La paziente seleziona il test 15-WDACT (immagine A); inizia il conto alla rovescia che prepara la paziente ad eseguire il test (immagini B-C-D); inizia il test con la paziente che digita con il dito indice sui pallini bianchi (immagini E, F, G,H,I,L); dopo aver raggiunto il 15° pallino bianco l'APP darà il tempo di esecuzione del test (immagine N).

Il 12-Red-Squares è un'altra funzione dell'applicazione APP-Coo-Test che, alla pari del 15-WDACT, è stata da noi sviluppata ed utilizzata con lo scopo di ottenere delle misurazioni quantitative del livello di compromissione dei movimenti degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare. A differenza del 15-WDACT, il 12-RDACT è stato ideato con una struttura a griglia



Figura 12 – Confronto tra la struttura del 12-RSACT e del 15-WDACT

(figura 12), al fine di renderlo di ancor più semplice esecuzione e quindi maggiormente accessibile ai pazienti in stato avanzato della

malattia. Per eseguire il test vanno rispettate delle regole in modo tale da standardizzarlo. Il dispositivo (nel nostro caso un Tablet-PC da 10,1 pollici) va posizionato su un tavolo con lo schermo rivolto verso il paziente, il quale da posizione seduta deve toccare con il dito indice i quadrati (cm 1x1) che sullo schermo da bianchi diventano rossi in modo consecutivo e casuale. Ogni quadrato regolarmente raggiunto si colora di grigio, dopo di che si colora di rosso un altro quadrato, fino a che tutti i 12 quadrati sono stati correttamente raggiunti. Durante il test al paziente non è permesso appoggiare l'avambraccio e il gomito sul tavolo. Il test inizia premendo il pulsante di avvio, al quale segue un conto alla rovescia (da 3 a 1) che prepara il

paziente all'esecuzione del test (figura 13). Una volta apparso il primo quadrato rosso il tempo inizia a scorrere, per fermarsi automaticamente una volta che l'ultimo quadrato rosso è stato raggiunto con successo. Il conteggio è automatico, quindi l'operatore non deve utilizzare nessun strumento per registrare il tempo.

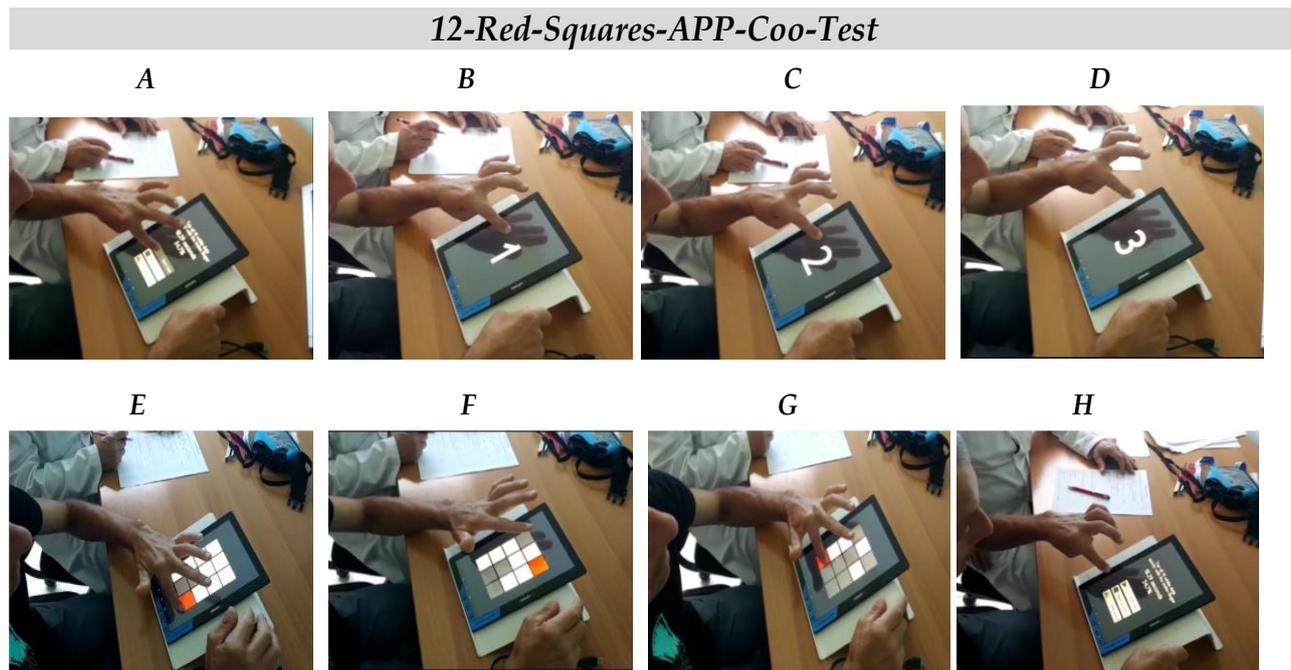


Figura 13 – Alcune fasi del 12-RSACT: Il paziente seleziona il tasto di avvio (immagine A); inizia il conto alla rovescia che prepara la paziente ad eseguire il test (immagini B-C-D); inizia il test con il paziente che digita con il dito indice sui quadrati rossi che appaiono sullo schermo (immagini E, F, G); dopo aver raggiunto il 12° quadrato rosso l'APP darà il tempo di esecuzione del test (immagine H).

Il test va eseguito prima per tre volte con la mano dominante per poi ripeterlo altre tre volte con quella non dominante. Per ottenere il punteggio per ogni arto va fatta la media aritmetica dei tre punteggi ottenuti, mentre per ottenere un unico punteggio finale va effettuata una media tra tutte e sei le prove effettuate. La pausa tra una prova e l'altra è di un minuto. Il punteggio finale di ogni prova, che rappresenta il tempo necessario per l'esecuzione dell'attività, è riportato in 0,01 ed arrotondato per eccesso.

I test per la valutazione dell'equilibrio (Static Balance Test e Dynamic Balance Test) sono dei test che valutano le oscillazioni del tronco mediante un accelerometro e possono essere

effettuati utilizzando uno smartphone posizionato con un elastico in posizione sternale (*figura 14*)

L'APP prevede tre modalità di test di equilibrio statico: a piedi uniti, su una base allargata di 30 cm



Figura 14 – Corretto posizionamento dello smartphone

e da seduti. In quest'ultimo caso il paziente deve essere seduto su un lettino abbastanza alto in modo che i piedi non tocchino per terra e deve tenere le mani appoggiate sulle ginocchia (*figura 15*). Durante lo Static Balance

Test il paziente in tutte e tre le posizioni dopo l'avvio del

test deve restare fermo, cercando di controllare le oscillazioni del tronco.



Figura 15 – Posizioni diverse previste dal Static Balance test

Per eseguire il test dell'equilibrio dinamico il paziente deve camminare in linea retta, cercando di controllare le oscillazioni del tronco il più possibile. Poiché le oscillazioni tendono ad aumentare con la velocità del cammino, per standardizzare il test, ai pazienti è chiesto di coprire 9 metri durante i 10 secondi del test. Tutti i test hanno una durata di 10 secondi anche se con il pulsante delle impostazioni di base è possibile modifica la durata del test. Dopo aver premuto il pulsante di avvio, ad un conto alla rovescia di 5 secondi, scanditi da dei “Bip” sonori, che prepara il paziente al test, segue un breve squillo che fa capire al paziente che il test è iniziato mentre un altro breve squillo indica la fine del test. Un punto rosso, che si muove su una griglia, calcola le oscillazioni (*figura 16*). Il punteggio finale corrisponde al numero di pixel coperti in media dal punto rosso dell'accelerometro per ogni secondo del test (Px/Sec). I test statici a piedi uniti, su una base di 30

cm o da seduti, hanno un punteggio base diverso, dovuto alla diversa tipologia di test e alla sua diversa difficoltà. Così il punteggio base è 3.50 px/sec per il test con piedi uniti e per quello

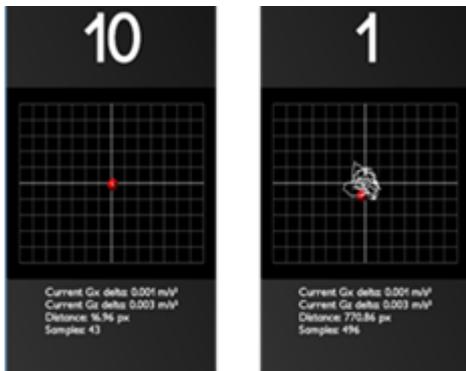


Figura 16 – Griglia del Balance Test

dell'equilibrio dinamico, di 8.20 px/sec per il test su una base di 30 cm e di 12.20 px/sec per il test da seduti. A questi punteggi di base si sommerà in automatico il punteggio misurato dall'accelerometro. Il test dell'equilibrio statico, in ognuna delle tre versioni va ripetuto 2 volte, mentre quello dell'equilibrio dinamico va ripetuto tre volte. Alla fine dei test di equilibrio sia statico che dinamico è possibile scaricare

il grafico relativo alle oscillazioni che l'accelerometro ha registrato durante i 10 secondi del test (figura 17). L'APP-Coo-test ha inoltre un "pulsante" di gestione delle attività di base (figura 18)

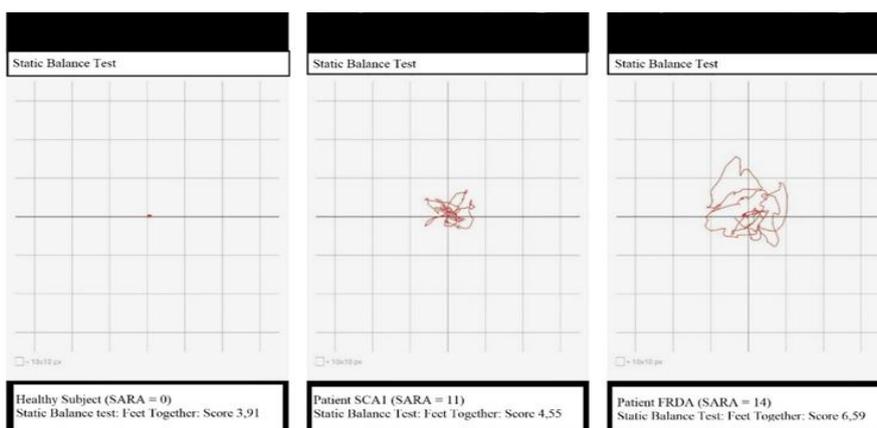


Figura 17 – Esempi di grafici generati dal Balance Test

che consente di carica il nome e cognome, l'anno di nascita del paziente che deve essere testato e anche il tipo di malattia di cui è affetto. Questo perché alla fine di ogni test o di più

test, l'APP è in grado di generare un format che riporta i dati precedentemente caricati oltre ai risultati dei test effettuati. Sul report, per ciascun arto superiore testato, verrà indicato il numero di prove effettuate, il punteggio medio, la deviazione standard (SD) e il coefficiente di variazione (CV) tra le prove eseguite. I risultati saranno riporti come media tra le prove eseguite, sia separatamente, e quindi per ciascun arto, che con un punteggio finale complessivo che sarà la media di tutte le prove effettuate. L'APP inoltre corregge automaticamente il risultato finale in base un

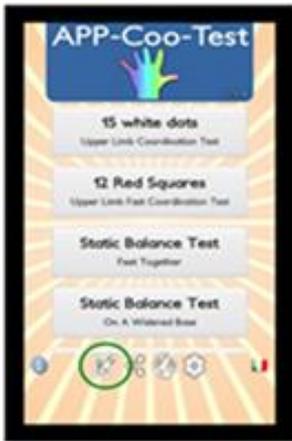


Figura 18 - Acciòrclato in verde il pulsante per la gestione dei dati del paziente

fattore età che, come spiegheremo più avanti, influenza le prestazioni sia del 15-WDACT che del 12-RSACT. Questa correzione serve per incorporare l'incremento nella prestazione dovuto all'età lasciando solamente quello determinato dalla malattia. Al punteggio verrà inoltre associata una breve descrizione della sintomatologia osservata (Appendice: Tabella A). Il report, attraverso il comando di download, può essere scaricato come documento in formato PDF, stampato e firmato da colui che ha condotto le valutazioni (figura 19).

L'APP può essere scaricata con il sistema QR-Code (figura 20) o dal Web all'indirizzo



<http://pentawire.alternativa.org/?categoryID=1&subcategpryID=6&produclD=44&action=12>, per quanto riguarda la versione che funziona con il sistema operativo Android, o all'indirizzo <https://itunes.apple.com/us/app/app-coo-test/id1312650039>. Ogni utente che scarica L'APP può lasciare un breve commento e può anche dare dei suggerimenti per migliorarne le funzioni. Eventuali modifiche saranno rilasciate nel Web e l'applicazione andrà automaticamente in aggiornamento. I download infine possono essere monitorati costantemente in modo tale da verificare da quale paese del mondo l'App è stata scaricata (figura 21).

Figura 20 – Q Code dell'APP-Coo-Test

suggerimenti per migliorarne le funzioni. Eventuali modifiche saranno rilasciate nel Web e l'applicazione andrà automaticamente in aggiornamento. I download infine possono essere monitorati costantemente in modo tale da verificare da quale paese del mondo l'App è stata scaricata (figura 21).

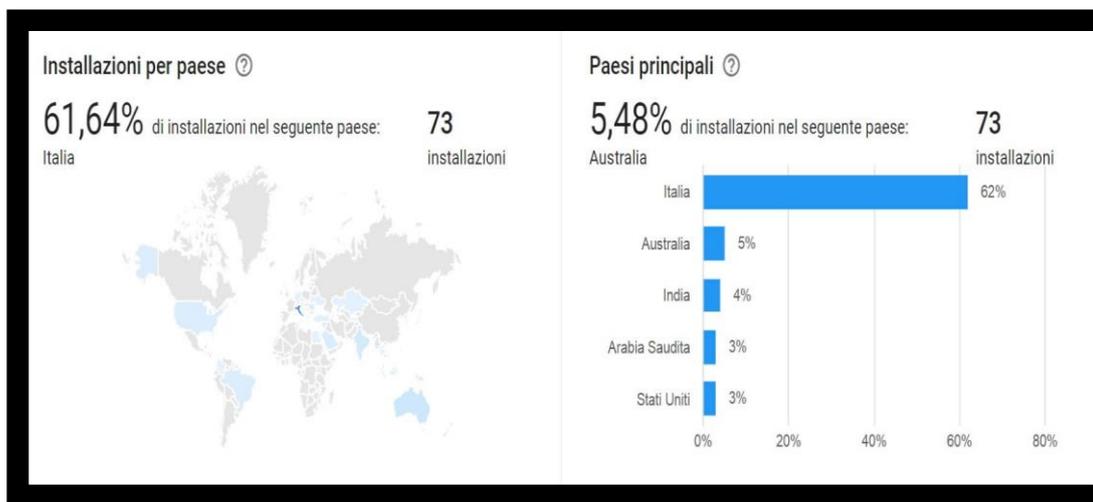


Figura 21 – Download dell'APP-Coo-Test al 31-10-2018



App-Coo-Test for Ataxia Assessment



App-Coo-Test

Name: XXXX XXXX - Year of birth: 1980 (38 years) - Disease: FRDA

Report date: 10.09.2018 (10:06:41)

Upper Limb coordination assessment

15 white dots (dominant hand)

Performed tests: 2 - Mean: 15.81 - SD = 0.042 CV = 0.003 Intra-subject Reliability: 99.7%

15 white dots (non dominant hand)

Performed tests: 2 - Mean: 17.69 - SD = 0.75 CV = 0.042 Intra-subject Reliability: 95.8%

Upper limb movement mildly slowed with oscillations.

Observed time: 16.75

Adjusted time for age: 16.75

12 Red Squares (dominant hand)

Performed tests: 2 - Mean: 9.89 - SD = 0.223 CV = 0.023 Intra-subject Reliability: 97.7%

12 Red Squares (non dominant hand)

Performed tests: 2 - Mean: 10.58 - SD = 0.341 CV = 0.032 Intra-subject Reliability: 96.8%

Upper limb movement mildly slowed with oscillations.

Observed time: 10.24

Adjusted time for age: 10.24

Balance assessment

Static Balance Test (Feet Together)

Performed tests: 2 - Mean: 5.29 - SD = 0.19 CV = 0.036 Intra-subject Reliability: 96.4%

Able to stand with feet together, but with moderate body sway.

Total Score: 5.29

Dynamic Balance Test (Walking)

Performed tests: 2 - Mean: 18.66 - SD = 0.051 CV = 0.003 Intra-subject Reliability: 99.7%

Walking without support but with considerable staggering.

Total Score: 18.66

Final Score: 50.94

Rated by: _____

Figura 19 – Esempio di Report generato dall'APP-Coo-Test.

4.3 Studio di valutazione quantitativa della compromissione del movimento degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare mediante l'uso del 15-White-Dots APP-Coo-Test

Il 15-WDACT è una delle funzioni dell'APP-Coo-Test, ed è stato ideato per valutare la compromissione degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare, in termini di riduzione della precisione e di lentezza dei movimenti.

4.3.1 Materiale e metodi

Per verificare la validità e l'affidabilità del 15-WDACT abbiamo condotto uno studio in cui abbiamo reclutato 87 pazienti con atassia: 36 maschi e 51 femmine, di età compresa tra 22 e 76 anni, con un'età media di $45,6 \pm 13$ anni. Abbiamo esaminato 36 pazienti con FRDA, 19 SCA (9 SCA1, 6 SCA2, 2 SCA3, 2 SCA8), 3 MERRF (epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate), 1 ARSACS (atassia spastica autosomica recessiva), 1 SCAR8 (atassia spinocerebellare autosomica recessiva), 1 MSA-C (atrofia multisistemica, tipo cerebellare), nonché 26 pazienti con atassia di origine genetica sconosciuta. La scelta di inserire nello studio anche pazienti con atassia di cui non si conosce l'origine è dovuta al fatto che il nostro scopo è quello di misurare un sintomo cerebellare indipendentemente dalla causa dell'atassia e dai risultati genetici (*figura 22*). Nello studio sono stati inclusi anche 2 soggetti asintomatici con diagnosi di SCA1 e 1 soggetto con diagnosi di MERRF, anch'esso asintomatico.

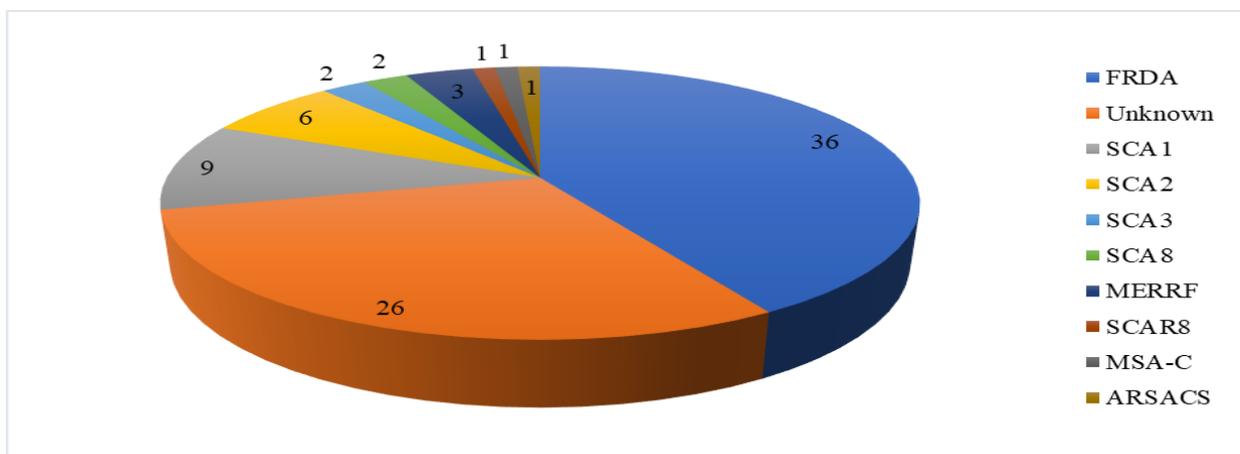


Figura 22 – Diagramma a torta che mostra la composizione del campione di pazienti reclutato nello studio in base alle patologie

Sono stati inoltre esaminati 170 soggetti sani, 85 maschi e 85 femmine, di età compresa tra 18 e 75 anni, con un'età media di $41,36 \pm 14,68$. Pertanto, il gruppo dei pazienti e quello dei controlli, nonostante differissero in termini di numero di soggetti reclutati, sono risultati abbastanza omogenei per media ed intervallo di età. Per rilevare eventuali cambiamenti nel tempo di esecuzione 15-WDACT dovuti al sesso o all'età, i risultati ottenuti in due gruppi, composti da maschi e femmine sani, e altri due gruppi, composti da soggetti sani di età compresa tra 18-45 e 46-75 anni, sono stati confrontati.

Per riassumere e analizzare i dati ottenuti, i pazienti sono stati divisi in 16 gruppi in base alla gravità dei sintomi di atassia come valutato dalla scala SARA. Al fine di valutare la gravità dell'atassia i pazienti sono stati valutati clinicamente mediante l'utilizzo della scala SARA e del punteggio CCFS. I test funzionali sugli arti superiori sono stati condotti utilizzando il 9-Hole Peg Test (kit Jamar) e il Click Test. Il 9HPT è stato eseguito seguendo le regole indicate nella scala SCAFI, che come abbiamo visto nel terzo capitolo sono diverse rispetto a quelle utilizzate per calcolare il punteggio del CCFC. Il Click Test è stato eseguito seguendo le regole del CCFS. Con il 9HPT e con il Click Test sono state eseguite due prove, sia con la mano dominante che con quella non dominante. I punteggi finali del 9HPT e del Click Test sono stati calcolati effettuando una media delle rispettive 4 prove. La pausa tra una prova e l'altra è stata non superiore a 5 minuti. Il tempo è stato riportato entro 0,1 secondi, arrotondato per eccesso.

L'affidabilità intra-valutatore, e quindi la variabilità delle misure del 15-WDACT riferite ad uno stesso soggetto, è stata stimata utilizzando il coefficiente intra-classe $ICC_{2,1}$ (modello con solo effetti casuali). Questo è stato calcolato attraverso 5 misurazioni consecutive effettuate, per ciascuna mano, su 46 pazienti con atassia cerebellare e su 41 soggetti sani. Tra ognuna delle 5 prova la pausa è stata di un minuto. Poiché il tempo di esecuzione del 15-WDACT è automatico, e quindi nessuna variabile legata all'osservatore è possibile, l'affidabilità inter-valutatore non è stata stimata.

L'affidabilità del test e delle sue misurazioni nel tempo è stata stimata eseguendo, su 41 soggetti sani e 21 pazienti, un test-retest a 4 settimane di distanza. Per analizzare l'accuratezza delle misurazioni ottenute con il 15-WDACT (variabilità intra-soggetto) è stato calcolato anche il coefficiente di variazione (CV).

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software di base statistica IBM SPSS, versione 22. Per valutare la validità del nuovo test, e quindi la sua effettiva capacità di valutare il livello di compromissione dei movimenti degli arti superiori, i dati ottenuti con il 15-WDACT sono stati messi in correlazione con quelli ottenuti con il 9HPT e con il Click Test. Per verificar inoltre se il livello di compromissione degli arti superiori rilevato dal nuovo test correlasse con il livello generale della malattia, i dati ottenuti con il 15-WDACT sono stati messi in correlazione anche con i valori ottenuti con la scala SARA e con il CCFS. Per effettuare queste correlazioni è stato utilizzato un modello di regressione lineare ed è stato calcolato il coefficiente di Pearson (R). Le correlazioni sono state valutate con un intervallo di confidenza del 95% mentre la significatività, e quindi il valore del p-value (p), è stata impostata su livelli minimi di $p < 0,01$. Per rilevare eventuali modifiche nel tempo di esecuzione del 15-WDACT dovute al fattore sesso o età, è stato eseguito il test di Student il cui valore t, è stato calcolato utilizzando la formula

$$t = \frac{(M_1 - M_2)}{\sqrt{\left(\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \right) \times \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

con M_1 e M_2 a rappresentano i valori medi del primo e del secondo gruppo, n_1 e n_2 sono il numero di soggetti dei due gruppi, S^2_1 è la varianza del primo gruppo e S^2_2 è la varianza del secondo. Per testare l'effetto dell'età sul 15-WDACT, è stato utilizzato un modello di regressione polinomiale con il quale abbiamo calcolato una funzione polinomiale di secondo grado. Per determinare se i punteggi medi ottenuti in diversi gruppi di pazienti erano significativamente diversi gli uni dagli altri, abbiamo usato l'analisi della varianza a una via (ANOVA) e calcolato l'indice F di Fisher-Snedecor mediante la seguente formula:

$$F = \left(\frac{SS_{between}}{Df_{between}} \right) / \left(\frac{SS_{within}}{Df_{within}} \right)$$

dove $SS_{between}$ (SS_b) e SS_{within} (SS_w) sono la somma dei quadrati che sono indicativi rispettivamente della variabilità tra e all'interno di ciascun gruppo, e $Df_{between}$ (Df_b) e Df_{within} (Df_w) sono i gradi di libertà tra e all'interno dei gruppi confrontati. SS_b e SS_w sono stati calcolati in base alle seguenti formule

$$SS_b = \sum_{i=1}^n n(x_i - X)^2 \quad SS_w = (n - 1) \times \sigma^2$$

mentre Df_b e Df_w sono stati calcolati utilizzando quelle seguenti

$$Df_b = (k - 1) \quad Df_w = (n - k)$$

dove n rappresenta il numero di soggetti testati, k il numero di gruppi selezionati, x_i il valore medio di ciascun gruppo, X il valore medio di tutti i gruppi e σ^2 la varianza. Per calcolare il test ANOVA, l'intervallo di confidenza (CI) è stato impostato al 95%. L'affidabilità intra-valutatore, l'affidabilità nel tempo e la coerenza interna delle misurazioni dell'APP sono state stimate utilizzando l'CC_{2,1} e l'Alpha di Cronbach (α). I coefficienti superiori a 0,90 sono stati considerati eccellenti. Per analizzare l'accuratezza dei punteggi APP, abbiamo calcolato il CV in utilizzando le seguenti formule:

$$CV = \frac{SD \times 100}{Mean} \quad \text{and} \quad SD = \sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - X)^2}{n}}$$

dove SD è la deviazione standard, n rappresenta il numero degli elementi, x_i gli i elementi e X la media tra tutti gli elementi. Il CV è una misura della variabilità di un set di dati con valori tra 0 e 1. Più il CV si avvicina al valore 0, meno variabili sono i dati di cui si sta cercando di misurarne l'accuratezza.

Validità e affidabilità del nuovo test sono state verificate sia sui soggetti sani che sui pazienti.

4.3.2 Risultati (controlli)

Per quanto riguarda i risultati ottenuti sui soggetti sani, tutti i 170 soggetti sani sono stati testati con il 9HPT, Click Test e 15-WDACT. I dati ottenuti sono stati suddivisi in base al sesso e stratificati in base all'età (*tabella 5*).

Tabella 5 - Misurazioni ottenute in 170 soggetti sani (85 femmine di età compresa tra $41,6 \pm 14,7$ e 85 maschi di età compresa tra $41,1 \pm 14,7$) utilizzando il test 15-WDACT, 9HPT e Click

Donne							Uomini										
15-WDACT							15-WDACT										
n	Età (range)	M.D.	M.N.D.	Media	Basso	Alto	9HPT	Click Test	n	Età (range)	M.D.	M.N.D.	Media	Basso	Alto	9HPT	Click Test
20	18-29	8"50	8"87	8"68	7"91	9"13	16"85	10"05	20	18-29	8"54	8"92	8"73	7"88	9"57	17"05	10"24
20	30-39	8"54	8"93	8"74	8"02	9"96	16"28	10"46	20	30-39	8"66	8"91	8"79	7"92	10"02	17"22	10"82
20	40-49	8"92	9"32	9"12	8"41	10"22	17"93	10"72	15	40-49	8"90	9"34	9"12	8"04	10"18	18"26	11"02
15	50-60	9"65	10"21	9"93	8"83	10"96	19"50	11"59	15	50-60	9"71	10"31	10"01	8"62	11"43	20"01	12"04
10	61-75	11"04	11"73	11"38	10"21	13"72	21"89	13"01	10	61-75	10"94	11"91	11"42	9"94	14"02	22"71	13"52
85	18-75	9"11	9"56	9"34	7"91	13"72	18"03	10"93	85	18-75	9"14	9"61	9"38	7"88	14"02	18"56	11"27

Abbreviazioni: M.D. = Mano Dominante; M.N.D. = Mano non dominante. Tutti i tempi di esecuzione sono riportati in secondi .

Dalle misurazioni è emerso che il tempo medio di esecuzione del 15-WDACT con la mano dominante è stato di 9"12 mentre quello con l'arto non dominante è stato di 9"58. Il punteggio finale del 15-WDACT del gruppo di controllo è stato di $9"36 \pm 1"01$. Confrontando la significatività delle differenze nei tempi medi di esecuzione del 15-WDACT nei gruppi costituiti in base al sesso (maschi e femmine) e in base all'età (soggetti con età < di 46 o > di 45) è emerso (*tabella 6*) che il sesso non influenza la prestazione ($p > 0,05$), mentre l'età sì ($p < 0,0001$).

Tabella 6 – Influenza nei tempi di esecuzione del 15-WDACT dovuti al sesso e all'età: calcolo della significatività nella differenze mediante il t-Test

t-Test	Differenze in base al sesso		Differenze in base all'età	
	Donne	Uomini	< 46 anni	> 45 anni
n	85	85	111	59
Media (M)	9''34	9''38	8''83	10''36
Df = (n-1)	84	84	110	58
SS	83.47	88.19	16.66	64.76
S ² = SS(n-1)	0.99	1.05	0.15	1.12
CI	95%	95%	95%	95%
t-value	-0.26936		-13.6496	
p-value	0.393993		< 0.00001	
Significatività	Non significativo		Significativo	

Abbreviazioni: n = Numero di soggetti; Df = Gradi di libertà; SS = Somma dei quadrati; S² = Varianza semplice; CI = intervallo di confidenza. Il tempo di esecuzione dei test è riportato in secondi.

Quindi, mentre il tempo di esecuzione del 15-WDACT non è influenzato dal sesso, questo tendeva invece ad aumentare con l'età. Come mostrato nella figura 23, i tempo di esecuzione del 15-WDACT tendevano ad aumentare nei soggetti di età superiore a 45 anni (limite di soglia), secondo la seguente funzione polinomiale di secondo grado

$$Y = 9.3642 + \left[(0.0014 \times age^2) - (0.0633 \times age) \right]$$

dove 9.3642 è il valore medio del 15-WDACT ottenuto nel gruppo di controllo e $\left[(0.0014 \times age^2) - (0.0633 \times age) \right]$ è l'aumento del punteggio 15-WDACT basato sull'età all'esame.

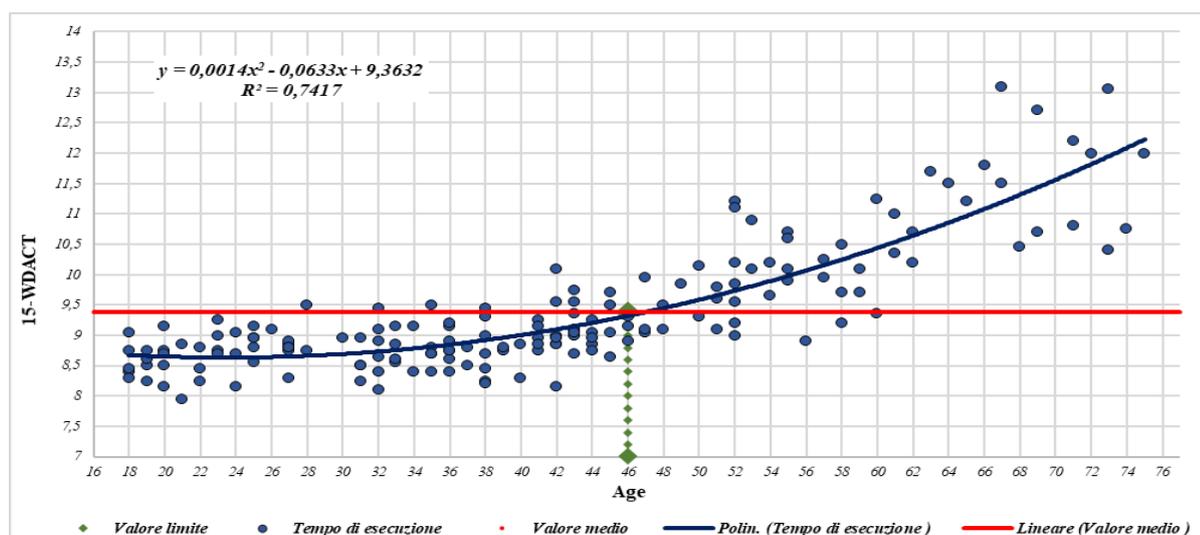


Figura 23 - Diagrammi di regressione polinomiale che mostrano, in 170 soggetti sani, l'aumento del tempo di esecuzione del 15-WDACT dovuto all'età. Il tempo di esecuzione del 15-WDACT è riportata sull'asse y mentre l'età è riportata sull'asse x.

La validità del nuovo test è stata definita mettendo in relazione i dati registrati con il 15-WDACT con quelli ottenuti sia con il 9HPT che con il Click test. In entrambi i casi la correlazione è stata forte con dei coefficienti di Pearson di $R = 0,70$ nel primo caso e di $R = 0,77$ nel secondo (Figura 24).

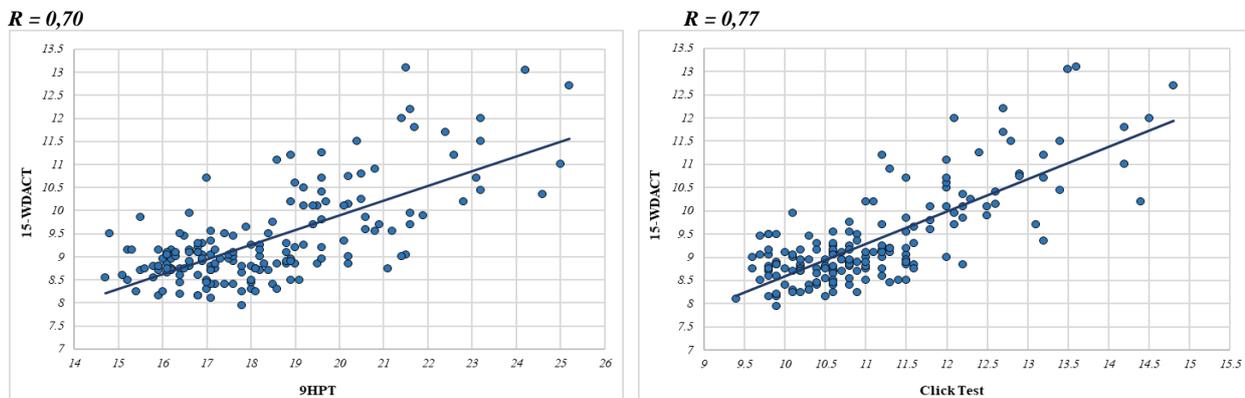


Figura 24 - Diagrammi di regressione lineare che mostrano la correlazione tra le misurazioni 15-WDACT con i punteggi 9HPT e Clic test in 170 soggetti sani. I punteggi 15-WDACT sono riportati sugli assi y, mentre i punteggi 9HPT e Click Test sono riportati rispettivamente sugli assi x del grafico sinistro e destro.

Come riportato sulla tabella 7, l'affidabilità intra-valutatore, che di fatto esprime l'affidabilità di uno strumento di valutazione, è risultata eccellente ($ICC = 0,98$). La consistenza interna, e cioè la variabilità delle misure ottenute su uno stesso soggetto, stimata attraverso l'Alpha di Cronbach, è risultata molto buona con un valore $\alpha = 0,98$. Anche l'accuratezza dei dati ottenuti, espressa dal CV, è risultata molto alta, con variazioni interne nella prestazioni di uno stesso soggetto mediamente del 2,7%.

Tabella 7 - Affidabilità intra-valutatore stimata mediante l'esecuzione di 5 prove consecutive effettuate in due diverse sessioni su 41 soggetti sani (età $41,8 \pm 13,8$)

Soggetti sani		Affidabilità intra-valutatore																	
		Prima sessione di prove						Seconda sessione di prove (4 settimane dalla prima)											
		15-WDACT					SD	CV %	ICC	α	15-WDACT					SD	CV %	ICC	α
T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₁	T ₂					T ₃	T ₄	T ₅						
Mano dominante	41	9"33	9"28	9"21	9"19	9"11	0,21	2,3	0,99	0,98	9"15	8"96	9"08	9"09	9"06	0,24	2,6	0,98	0,97
Mano non dominante	41	9"73	9"71	9"62	9"59	9"51	0,30	3,0	0,98	0,98	9"39	9"21	9"31	9"28	9"19	0,32	3,3	0,98	0,97
Media	41	9"53	9"49	9"41	9"39	9"31	0,25	2,6	0,98	0,98	9"22	9"12	9"16	9"2	9"17	0,28	2,9	0,98	0,97

Abbreviazioni: SD = Deviazione standard; T_n = Numero di prove; CV = Coefficiente di variazione; ICC = Coefficiente di affidabilità intra-osservatore; α = Cronbach's Alpha

Anche graficamente, come mostrato nella figura 25, la variabilità interna delle prestazioni di uno stesso soggetto è risulta minima. Tale variabilità è espressa dalla distanza tra vari punti, per la precisione 5 corrispondenti alle 5 prove a cui sono stati sottoposti i 41 soggetti sani, ed è risulta minima, con un certa tendenza ad aumentare nei soggetti più avanti con l'età.

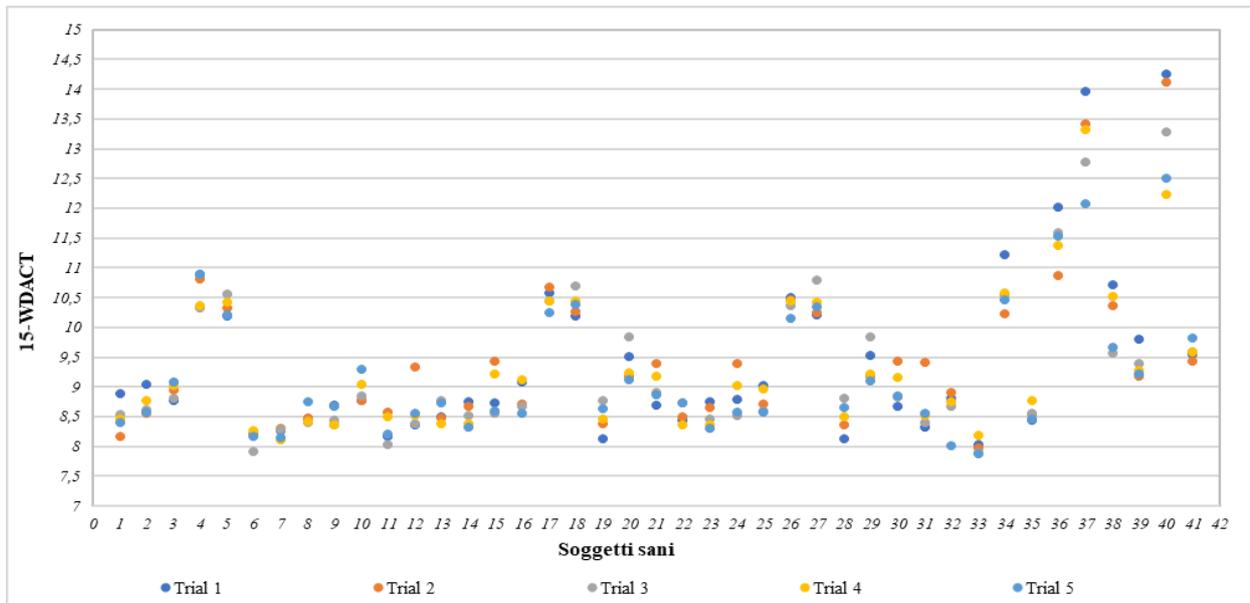


Figura 25 - Grafico a punti che mostra la correlazione intraclassa (ICC) calcolata attraverso 5 prove ripetute effettuate su 41 controlli sani. I tempi di esecuzione del 15-WDACT sono riportati sull'asse y, mentre le 5 prove per ciascun dei 41 soggetti sani testati sono riportati sull'asse x. I soggetti sani sono sull'asse delle x in ordine crescente di età.

Anche l'affidabilità nel tempo delle prestazioni ottenute con l'APP è risultata eccellente (tabella 8). Eseguendo una serie di misurazioni (5 per ogni soggetto) in due diverse sessioni, con la seconda effettuata dopo 4 settimane, e mettendo in relazione i risultati ottenuti in queste due diverse sessioni, abbiamo ottenuto un ICC = 0.96 e un coefficiente di correlazione di Pearson R = 0,95.

Tabella 8 - Affidabilità nel tempo delle misurazioni ottenute con il 15-WDACT calcolato mettendo in relazione la medie dei dati ottenuti 41 soggetti sani (età $41,8 \pm 13,8$) in due prove diverse test e retest a 4 settimane di distanza

Soggetti sani	n	Prima sessione di prove		Seconda sessione di prove (4 settimane di distanza)		
		Media	Media	ICC	Pearson's (R)	p-value
Mano dominante	41	9"22	9"07	0,97	0,96	< 0.0001
Mano non dominante	41	9"63	9"28	0,95	0,94	< 0.0001
Media		9"42	9"18	0,96	0,95	< 0.0001

4.3.3 Risultati (pazienti)

Come abbiamo già evidenziato durante l'analisi dei risultati ottenuti con il 15-WDACT sui soggetti sani, il tempo di esecuzione del test tendeva ad aumentare per i soggetti di età superiore ai 45 anni (Fig. 1), e quindi per distinguere le variazioni dovute all'età da quelle dovute ad un peggioramento della malattia tutti i risultati registrati sui pazienti sono stati adeguati in caso di età > 45 (limite di soglia). Il fattore età è stato calcolato in base alla formula

$$\text{Age factor} = \left[(0.0014 \times \text{age}^2) - (0.0633 \times \text{age}) \right]$$

ottenuta dall'analisi dei dati sui soggetti sani. Il fattore età è stato sottratto dal tempo osservato in modo da ottenere il punteggio corretto del 15-WDACT. Come riportato nella tabella 9, 87 pazienti sono stati raggruppati in 18 gruppi stratificati in base alla gravità dei sintomi, valutata con la scala SARA.

Tabella 9 - Valutazione clinica e test funzionali (15-WDACT, 9HPT e Click Test) condotti su 87 pazienti CA stratificati in base ai punteggi SARA

Pazienti				Test funzionali									
Scale cliniche				15-WDACT									
k	n	SARA (range)	CCFS	n	M.D	M.N.D.	Tempo osservato	Tempo corretto	15-WDACT ^a	n	9HPT ^b	n	Click Test ^c
1	3	2-3	1.02	3	11"60	12"07	11"83	-0.36	11"47	3	27"3	3	15"5
2	5	4-5	1.00	5	11"78	12"82	12"30	-0.78	11"52	5	26"4	5	14"3
3	4	6-7	1.04	4	12"88	13"90	13"39	-1.22	12"17	4	28"6	4	16"1
4	7	8-9	1.09	7	14"39	16"39	15"39	-0.18	15"21	7	40"5	7	19"0
5	6	10-11	1.12	6	15"49	16"56	16"02	-0.32	15"70	6	42"3	6	20"4
6	6	12-13	1.19	6	18"07	20"83	19"45	-1.11	18"34	6	46"9	6	26"1
7	7	14-15	1.16	7	17"14	19"97	18"56	-0.39	18"17	7	54"9	7	23"2
8	5	16-17	1.20	5	17"64	19"94	18"79	-1.59	17"20	5	44"0	5	26"3
9	4	19-20	1.22	4	17"44	19"78	18"61	-0.59	18"02	4	52"4	4	31"6
10	3	21-22	1.33	3	19"77	23"10	21"43	-0.58	20"85	3	75"5	3	33"3
11	3	23-24	1.26	3	20"97	22"25	21"61	-0.51	21"10	3	59"6	3	31"0
12	5	25-26	1.44	5	25"88	32"88	29"38	-0.60	28"79	5	125"4	5	43"4
13	5	28-29	1.39	5	24"66	26"66	25"66	-0.08	25"58	5	104"2	5	37"9
14	9	30-31	1.52	9	28289	31"33	30"11	0.00	30"11	8	137"6	9	48"3
15	4	32-33	1.50	4	30"33	35"64	32"99	0.00	32"99	3	168"1	4	49"4
16	5	34-35	N/D	5	38"32	53"30	45"81	-0.04	45"77	0	N/D	5	103"3
17	2	36-38	N/D	0	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	0	N/D	0	N/D
18	4	39-40	N/D	0	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	0	N/D	0	N/D
87	19.87±10.89	1.23±0.17	81	20.66±8.31	23.93±11.21	22.29±9.50	-0.48	21.81±9.68	74	72.7±52.9	81	32.6±20.6	

Abbreviazioni: k = numero identificativo del gruppo; n = numero di pazienti testati; N/D = Nessun dato. I set di dati sono espressi come valori medi. I dati estivi sono espressi come media ponderata + deviazione standard. a Tutti i valori sono stati regolati in base all'età; b regole SCAFI; c Regole CCFS. I tempi di esecuzione dei test funzionali sono espressi in secondi.

Con il 9HPT sono state ottenute misurazioni in 74 pazienti, mentre con il Click Test e il 15-WDACT sono state ottenute misurazioni in 81 pazienti. 7 pazienti con un punteggio della scala SARA compreso tra 31 e 35 che hanno completato sia il Click Test che 15-WDACT non sono stati in grado di portare a termine il 9HPT. 6 pazienti, con un punteggio della scala SARA compreso tra 36 e 40, non sono stati in grado di effettuare nessun tipo di test. Come riportato nella tabella 11, il valore F calcolato con il test ANOVA a una via (tabella 10) è risultato pari ad un valore di $F = 25.0958$. Pertanto, i valori medi ottenuti con il 15-WDACT nei 16 gruppi di pazienti erano significativamente diversi ($p < 0,00001$) e l'aumento del tempo medio di esecuzione era dovuto a un diverso livello di atassia.

Tabella 10 - Test ANOVA che mostra che i punteggi medi ottenuti con il 15-WDACT in 16 gruppi di pazienti, stratificati per punteggi SARA, erano significativamente diversi l'uno dall'altro. (Intervallo di confidenza = 95%)

Gruppo (k)	SARA (range)	n_i	Media (x_i)	SS_b $n_i (x_i - X)^2$	SS_w $(n_i - 1) S_i^2$	σ^2 $(s_i)^2$	SD (s_i)	SE
1	2-3	3	11"47	320.3598	2.3198	1.1599	1.0770	0.6218
2	4-5	5	11"52	529.1942	4.9996	1.2499	1.1180	0.5000
3	6-7	4	12"17	371.4262	5.7216	1.9072	1.3810	0.6905
4	8-9	7	15"21	304.0168	19.6134	3.2689	1.8080	0.6834
5	10-11	6	15"70	223.9995	19.9260	3.9852	1.9963	0.8150
6	12-13	6	18"34	71.9069	83.976	16.7952	4.0982	1.6731
7	14-15	7	18"17	92.3830	149.610	24.9350	4.9935	1.8874
8	16-17	5	17"20	105.8000	80.7804	20.1951	4.4939	2.0097
9	19-20	4	18"02	57.1766	10.4334	3.4778	1.8649	0.9325
10	21-22	3	20"85	2.7500	26.1422	13.0711	3.6154	2.0873
11	23-24	3	21"10	1.4760	33.1722	16.5861	4.0726	2.3513
12	25-26	5	28"79	243.7276	80.0096	20.0024	4.4724	2.0001
13	28-29	5	25"58	71.3407	3.2364	0.8091	0.8995	0.4023
14	30-31	9	30"11	621.3081	262.9568	32.8696	5.7332	1.9111
15	32-33	4	32"99	499.9016	66.3573	22.1191	4.7031	2.3516
16	34-35	5	45"77	2870.2066	23.5992	63.3998	7.9624	3.5609
2-35	81	21"81*	6386..9736	1102.8539	15.3644	3.3931	1.5299	

Abbreviazioni: n_i = numero di soggetti per ciascun gruppo; k = numero identificativo del gruppo; x_i = valore medio per ciascun gruppo; SS_b = somma dei quadrati tra i gruppi; SS_w = somma dei quadrati all'interno dei gruppi; SS = somma dei quadrati; X = valore medio (22.02); $S.D.$ = S_i = Deviazione standard = $\sqrt{\sigma^2}$; σ^2 = S_i^2 = varianza campionaria; SE = errore standard; Df = grado di libertà; MS = quadrato medio. * Media ponderata. I tempi di esecuzione del test sono espressi in secondi.

Tabella 11 - Test ANOVA che mostra che i punteggi medi ottenuti con il 15-WDACT in 16 gruppi di pazienti, stratificati per punteggi SARA, erano significativamente diversi l'uno dall'altro. (Intervallo di confidenza = 95%)

ANOVA (dati riepilogativi)

Fonte	SS	Df	MS (SS/Df)	F-Statistic (MS _b /MS _w)	p-value
Tra i gruppi	6386.9736	15	425.7982	F = 25.0958	<0.00001
Dentro i gruppi	1102.8539	65	16.9669		
Totale	7489.8275	80			

Abbreviazioni: ni = numero di soggetti per ciascun gruppo; k = numero identificativo del gruppo; xi = valore medio per ciascun gruppo; SS_b = somma dei quadrati tra i gruppi; SS_w = somma dei quadrati all'interno dei gruppi; SS = somma dei quadrati; X = valore medio (22.02); S.D. = Si = Deviazione standard = $\sqrt{\sigma^2}$; $\sigma^2 = Si^2$ = varianza campionaria; SE = errore standard; Df = grado di libertà; MS = quadrato medio. * Media ponderata. I tempi di esecuzione del test sono espressi in secondi

Come mostra la figura 26, le misurazioni del 15-WDACT ottenute in 16 gruppi di pazienti hanno mostrato punteggi progressivamente più alti, poiché la gravità dei sintomi atassici aumentava (R = 0.96).

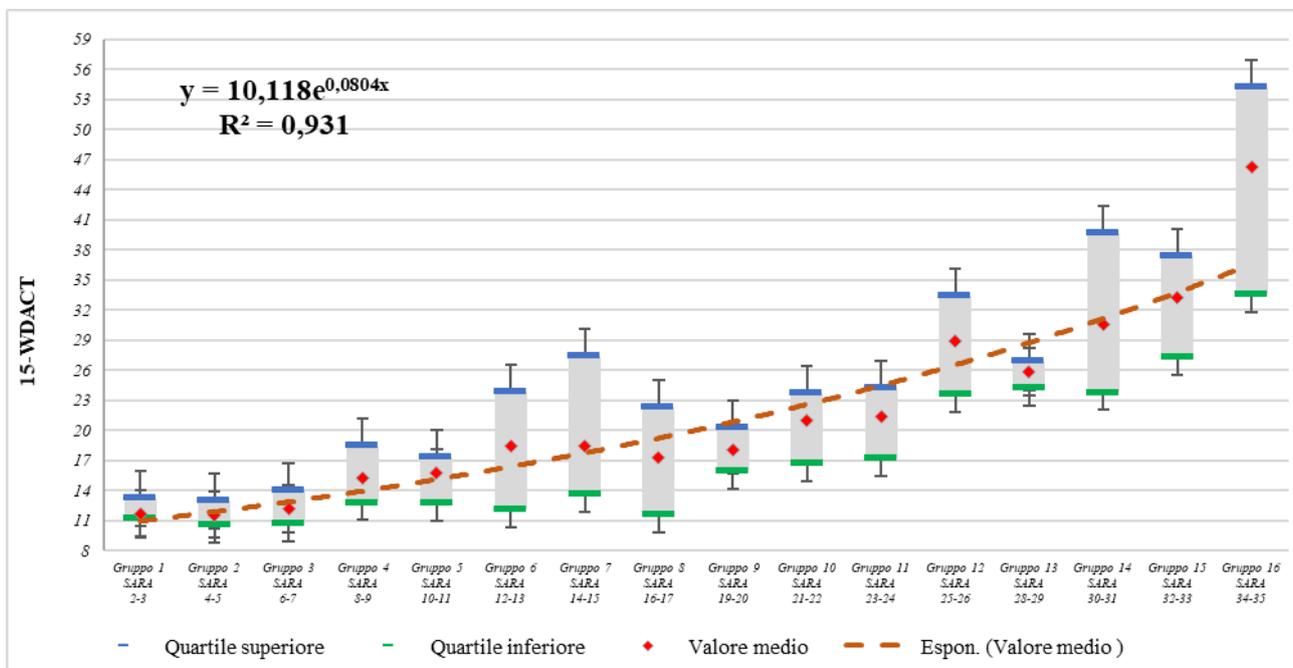


Figura 26 - Un diagramma a riquadri che mostra punteggi 15-WDACT progressivamente più alti in 16 gruppi di pazienti, stratificati di SARA segna. Le misurazioni 15-WDACT sono riportate sull'asse y, mentre i gruppi e il loro SARA intervallo sono riportati sull'asse x.

Per quanto riguarda la validità del nuovo test, le misurazioni ottenute con il 15-WDACT sono state correlate con i punteggi ottenuti con il 9HPT e il Click Test. La correlazione è risultata forte, con valori di $R = 0,81$ nel primo caso e di $0,90$ nel secondo (Figura 27).

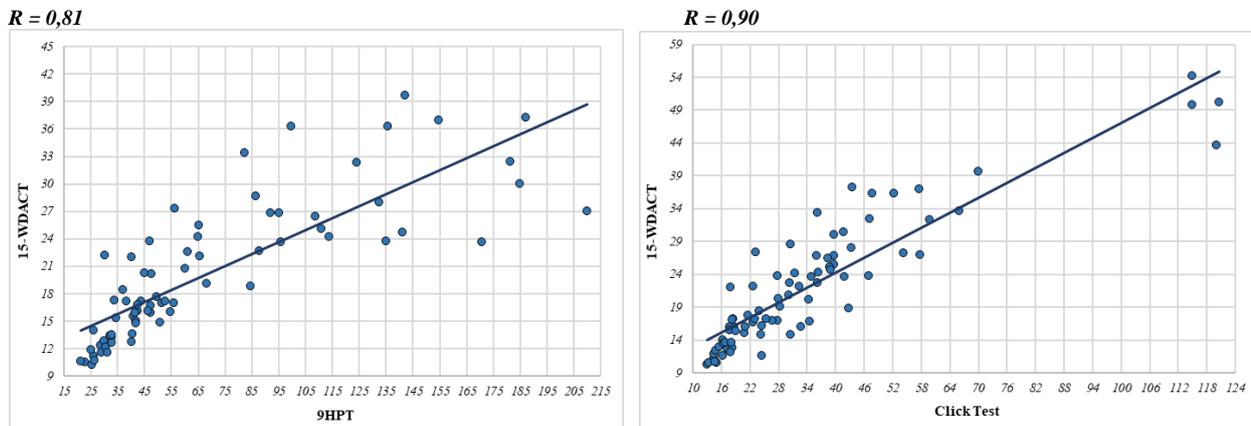


Fig. 27 - Diagrammi di regressione lineare che mostrano in 74 pazienti la correlazione tra le misurazioni registrate con il 15-WDACT con i punteggi 9HPT (Grafico di sinistra) e la correlazione in 81 pazienti tra le misurazioni registrate con il 15-WDACT e i punteggi del Clic Test (Grafico di destra). I punteggi 15-WDACT sono riportati sugli assi y, mentre i punteggi 9HPT e Click Test sono riportati rispettivamente sugli assi x del grafico sinistro e destro.

Le prestazioni ottenute con la nuova APP sono state messe in correlazione anche con la gravità dei sintomi atassici, valutata con la scala SARA, e con il punteggio CCFS (Figura 28), verificando un'alta correlazione sia con la SARA ($R = 0.85$) che con la CCFS ($R = 0.87$)

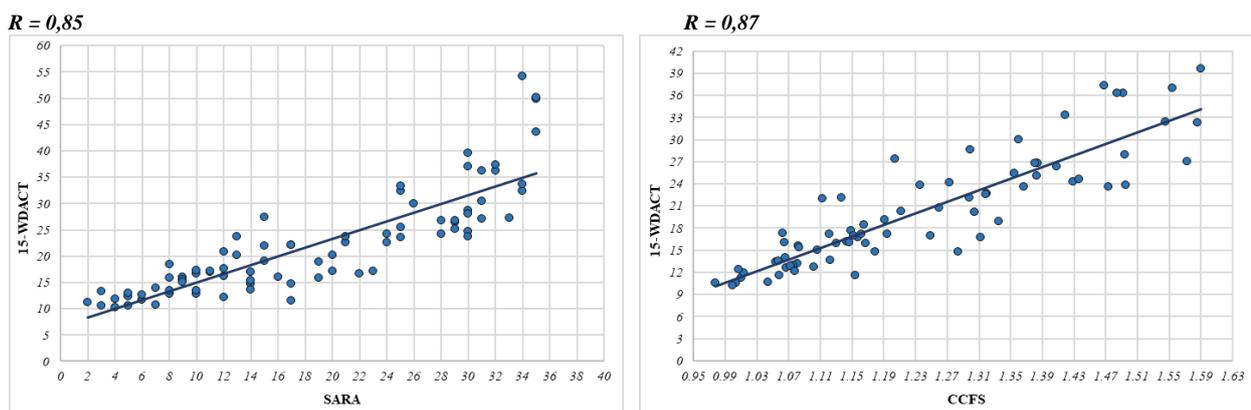


Figura 28 - Diagrammi di regressione lineare che mostrano in 81 pazienti la correlazione tra le misurazioni registrate con il 15-WDACT con i punteggi SARA (Grafico di sinistra) e la correlazione in 74 pazienti tra le misurazioni registrate con il 15-WDACT con i punteggi CCFS (Grafico di destra). I punteggi 15-WDACT sono riportati sugli assi y, mentre i punteggi 9HPT e Click Test sono riportati rispettivamente sugli assi x del grafico sinistro e destro.

Per quanto riguarda l'affidabilità intra-valutatore e la consistenza interna, come nel caso dei soggetti sani, anche sui dati registrati sui pazienti (tabella 12), sono risultati essere eccellenti con un $ICC = 0.99$ e un valore Alpha di Cronbach $\alpha = 0.99$. Anche la precisione dei dati ottenuti, stimata usando

il CV, è risultata alta con una variabilità interna nei valori ottenuti da uno stesso soggetto mediamente del 5,5%.

Tabella 12 - Affidabilità intra-valutatore stimata tramite 5 studi consecutivi condotti su 46 pazienti con CA (età: 46.3 ± 13.5) con un punteggio SARA medio di 15.2 ± 9.13

Pazienti	15-WDACT (Tempo di esecuzione)					SD	CV %	ICC _{2,1}	Cronbach's Alpha	p-value	
	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄						T ₅
Mano Dominante	46	18"59	17"99	18"23	18"48	18"13	1.24	6.0	0.99	0.99	<0.0001
Mano Non-Dominante	46	20"82	20"39	20"82	20"70	20"30	1.17	5.0	0.99	0.99	<0.0001
Media	46	19"70	19"19	19"25	19"59	19"21	0.31	5.5	0.99	0.99	<0.0001

Abbreviazioni: n = numero di pazienti testati; Tn = numero di prove; SD = Deviazione standard; CV = Coefficiente di variazione [SD / Mean]; ICC_{2,1} = Effetti casuali a due vie, accordo assoluto, singolo valutatore / misura. I tempi di esecuzione del test sono espressi in secondi. C'è stata una pausa di un minuto tra ognuna delle cinque prove.

Anche l'affidabilità nel tempo delle prestazioni ottenute con l'APP è risultata eccellente. Eseguendo una serie di misurazioni (5 per ogni soggetto) in due diverse sessioni, con la seconda effettuata dopo 4 settimane, e mettendo in relazione i risultati ottenuti in queste due diverse sessioni abbiamo ottenuto un ICC = 0.96 e un coefficiente di correlazione di Pearson R = 0,95 (tabella 13).

Tabella 13 – Affidabilità nel tempo delle misure registrate con il 15-WDACT, stimata confrontando i dati registrati (5 prove consecutive condotte in due diverse somministrazioni con la seconda a 4 settimane di distanza) su 21 pazienti con età media $46,9 \pm 13,9$ e con un punteggio SARA medio di $14,1 \pm 9,7$

Pazienti	n	Prima sessione di prove		Seconda sessione di prove (4 settimane di distanza)			
		Media		Media	ICC	Pearson's (R)	p-value
Mano dominante	21	15"12		15"23	0,99	0,98	< 0.0001
Mano non dominante	21	16"28		16"26	0,99	0,98	< 0.0001
Media		15"70		15"75	0,99	0,98	< 0.0001

Anche graficamente, come mostrato nella figura 29, la variabilità interna delle prestazioni di uno stesso paziente è risulta minima. Tale variabilità è espressa nella figura dalla distanza tra vari punti e per la precisione 5 corrispondenti alle 5 prove a cui sono stati sottoposti i 46 pazienti. Da notare che la variabilità interna alle prestazioni di uno stesso soggetto è maggiore nei pazienti con grave sintomatologia.

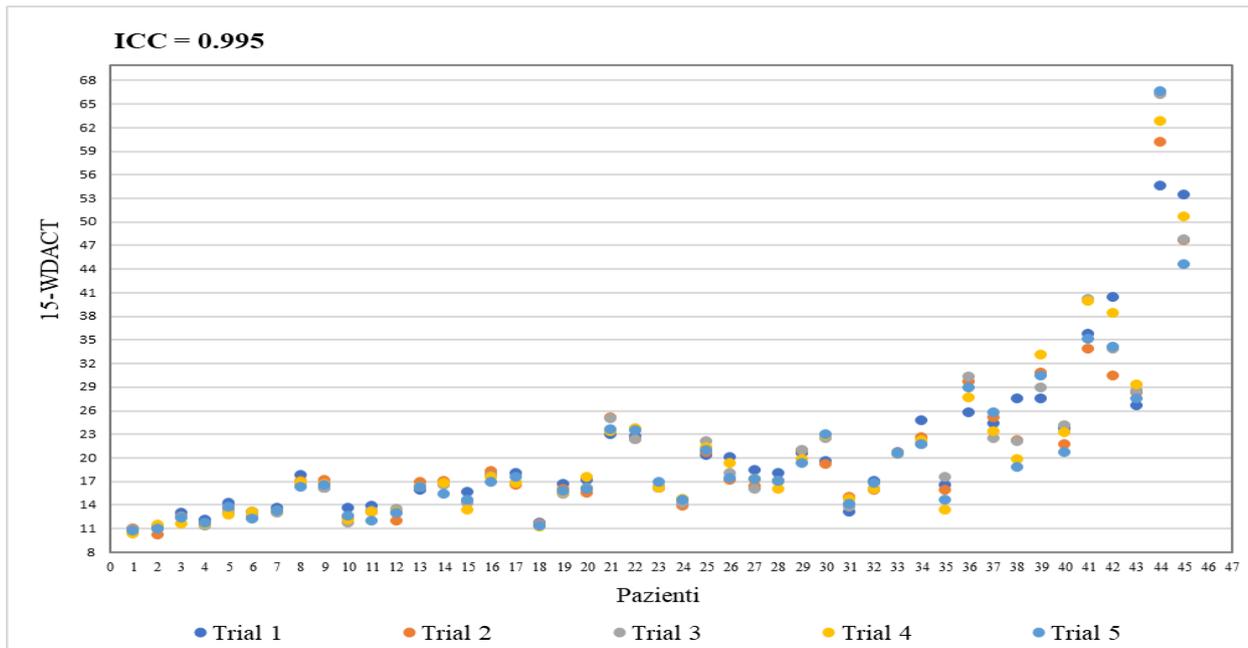


Figura 29 - Grafico a punti che mostra la correlazione intra-classe (ICC) calcolata tramite 5 prove consecutive effettuate su 46 pazienti con atassia cerebellare. I punteggi del 15-WDACT sono riportati sull'asse y, mentre i pazienti testati sono riportati sull'asse delle x, in ordine crescente in termini di gravità della malattia (SARA), da sinistra verso destra.

4.3.4 Discussione

Il 9HPT è attualmente il metodo più utilizzato per la valutazione quantitativa dell'atassia degli arti superiori. Al momento viene utilizzato anche il Click Test. Tuttavia, il Click Test e il 9HPT non sono facili da usare per i pazienti con uno stato avanzato della malattia ($SARA > 30$) [19-25-26]. Nel nostro studio i pazienti con un punteggio $SARA > 30$ hanno completato il 9HPT (regole CCFS e SCAFI) ed il Click Test con molte difficoltà. 7 pazienti con punteggi SARA di 31-35 non sono stati in grado di completare il 9HPT, ma hanno invece eseguito il 15-WDACT con relativa facilità. Non è stato possibile eseguire alcun test funzionale in 6 pazienti con punteggi $SARA > 35$ punti. Come riportato nei controlli, non c'erano differenze basate sul sesso, mentre il tempo di esecuzione del 15-WDACT tendeva ad aumentare nei soggetti di età superiore ai 45 anni. Di conseguenza, tutti i valori ottenuti in pazienti di età superiore a 45 anni sono stati aggiustati, permettendoci di studiare il tasso di progressione dei punteggi di 15-WDACT indipendentemente dalle differenze di età. Questo è un elemento molto importante nella pratica clinica, poiché l'inclusione negli studi clinici di pazienti con età diverse è inevitabile. Poiché abbiamo caricato l'età del paziente prima di iniziare il

test, l'adeguamento del punteggio finale di 15-WDACT per l'età viene calcolato automaticamente dall'APP. Le misurazioni effettuate sui pazienti mostrano un tempo medio di esecuzione di $1'08''5 \pm 46''77$ per 9HPT e $34''29 \pm 23,25$ per Click Test. Le misurazioni ottenute con 15-WDACT mostrano un tempo medio di esecuzione di $21''81 \pm 9''68$. Di conseguenza, il 15-WDACT si è rivelato più veloce e più facile da eseguire, rispetto al Click Test e al 9HPT. La correlazione tra il 15-WDACT ed il Click Test e 9HPT era molto forte: il test ANOVA ha spiegato che il tempo di esecuzione del 15-WDACT era progressivamente più alto con l'aumento della gravità dei sintomi atassici (Fig. 4). I tre 3 pazienti asintomatici (2 SCA1 e 1 MERRF) che avevano un'età compresa tra 40-49 hanno mostrato un punteggio medio per eseguire il 15-WDACT di $9''23$, in accordo con quelli ottenuti da soggetti sani (*tabella 5*). Il metodo Test-Retest ha mostrato un livello eccellente di affidabilità intra-valutatore ($ICC_{2.1} = 0.99$), mentre l'affidabilità inter-valutatore non è stata stimata, in quanto il conteggio del test è automatico. Eccellente è risultata anche la coerenza interna dei dati ottenuti su ogni singolo paziente, come dimostrato da un coefficiente Alpha di Cronbach di 0,99. L'accuratezza delle misure, valutata dal CV, è stata molto alta.

4.4 Studio di valutazione quantitativa della compromissione del movimento degli arti superiori nei pazienti con FRDA in stato avanzato della malattia mediante l'utilizzo del 12-Red-Squares APP-Coo-Test

Il 12-Red-Squares è un'altra funzione dell'applicazione APP-Coo-Test che, come il 15-WDACT, è stata sviluppata ed utilizzata con lo scopo di ottenere delle misurazioni quantitative del livello di compromissione dei movimenti degli arti superiori nei pazienti con atassia cerebellare. A differenza del 15-WDACT, il 12-RDACT è stato ideato con una struttura a griglia al fine di renderlo di ancor più semplice esecuzione.

4.4.1 Materiali e metodi

Per verificare la validità del 12-RSACT abbiamo condotto uno studio in cui abbiamo reclutato 35 pazienti con FRDA, 13 maschi e 22 femmine, di età compresa tra 22 e 67 anni, con un'età media di

37,2±7,2 anni. I punteggi SARA, che variavano da 4 a 40, erano superiori a 30 su 19 dei 35 pazienti testati. Sono stati anche effettuate delle misurazioni su 122 controlli sani, 61 maschi e 61 femmine, di età compresa tra 18 e 69 anni, con un'età media di 38,3 ± 10,59. Pertanto, il numero di controlli differiva dal numero di pazienti, ma i gruppi avevano quasi la stessa media di età e lo stesso range. Per valutare la gravità dell'atassia dei pazienti è stata utilizzata la scala SARA mentre per valutare il livello di compromissione del movimento degli arti superiori, sono stati utilizzati il 9HPT, il Click Test e il nuovo 12-RSACT. Per eseguire il 9HPT è stato utilizzato il dispositivo della Jamar che è stato utilizzato seguendo le regole indicate nella scala SCAFI (modalità che prevede di inserire i pioli nei fori per poi riposizionarli nel contenitore di partenza). Per eseguire il Click Test sono state seguite le regole del CCFS. Per ottenere le misurazioni con il 12-RSACT è stato utilizzato un tablet PC da 10,1 pollici. Durante il nostro studio il test è stato eseguito prima per tre volte con la mano dominante per poi essere ripetuto per altre tre volte con quella non dominante. Per ottenere il punteggio per ogni arto è stata fatta la media aritmetica dei tre punteggi ottenuti, mentre per ottenere un unico punteggio finale è stata eseguita una media tra tutte e sei le prove effettuate. La pausa tra una prova e l'altra è stata di un minuto. I punteggio finale di ogni prova, che rappresentavano il tempo necessario per l'esecuzione dell'attività, è stato riportato in 0,01 ed arrotondato per eccesso. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software di base statistica IBM SPSS, versione 22. Per determinare il livello di correlazioni tra i risultati oggetto di analisi è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Pearson (R), mentre per stimare l'affidabilità dei risultati è stato utilizzato l'ICC_{2.1}.

4.4.2 Risultati (controlli)

Le misurazioni ottenute con il 12-RSACT nei 122 soggetti sani sono state stratificate in 5 gruppi per età (18-30; 31-40; 41-50 ; 51-60; 61-70). Per quanto riguarda i risultati ottenuti nel gruppo di controllo, come mostrato nella tabella 14, è merso che il tempo medio di esecuzione del 12-RSACT è stato di 5"88±0"56 (5"81±0"55 per le donne e di 5"96±0"57 per gli uomini).

Tabella 14 - Tempo di esecuzione di 12-RSACT ottenuto in 122 controlli sani, in base all'età e al sesso

Donne							Uomini						
Controlli			12-RSACT				Controlli			12-RSACT			
n	Età		Mano Dominante	Mano non Dominante	R*	Valori Medi	n	Age		Mano Dominante	Mano non Dominante	R*	Valori Medi
	Range	Media						Range	Media				
15	18-30	25.2±2.9	5"10±0"26	5"29±0"34	0.91	5"19±0"29	15	18-30	25.8±3.0	5"09±0"20	5"29±0"30	0.83	5"18±0"24
15	31-40	36.9±2.1	5"29±0"33	5"68±0"31	0.90	5"49±0"31	15	31-40	36.2±2.1	5"56±0"38	5"77±0"31	0.81	5"67±0"36
10	41-50	45.6±1.9	5"70±0"43	5"94±0"40	0.88	5"83±0"42	10	41-50	45.6±2.5	5"89±0"44	6"16±0"25	0.59	6"02±0"31
10	51-60	56.5±2.1	6"40±0"26	6"61±0"43	0.49	6"52±0"30	10	51-60	53.3±2.5	6"46±0"33	6"57±0"44	0.78	6"52±0"36
10	61-70	65.6±1.8	7"16±0"44	7"25±0"34	0.81	7"30±0"37	10	61-70	65.5±2.2	7"53±0"58	7"55±0"60	0.92	7"54±0"59
61	18-70	38.5±11.1	5"71±0"55	5"94±0"56	0.80	5"81±0"55	61	18-70	38.0±10.2	5"88±0.57	6"04±0"56	0.78	5"96±0"57

Le misurazioni sono riportate entro 0,01 secondi, arrotondate secondo necessità; I dati sono espressi come media + deviazione standard (SD).
 * Il coefficiente di correlazione di Pearson tra il punteggio 12-RSACT ottenuto con la mano dominante e quella non dominante. . Il tempo di esecuzione dei test è riportato in secondi²

Innanzitutto, come riportato nella tabella 14, e mostrato graficamente nella figura 30, la correlazione tra le misure ottenute con il 12-RSACT con la mano dominante e quella non dominante dallo stesso soggetto era molto forte ($R = 0,98$). Per consentire un'analisi dei dati ottenuti sulla base dell'età e del sesso, i controlli sono stati divisi in due gruppi in base al genere e in altri due gruppi in base all'età (età ≤ 50 o età > 50). Mettendo a confronto i risultati ottenuti dal

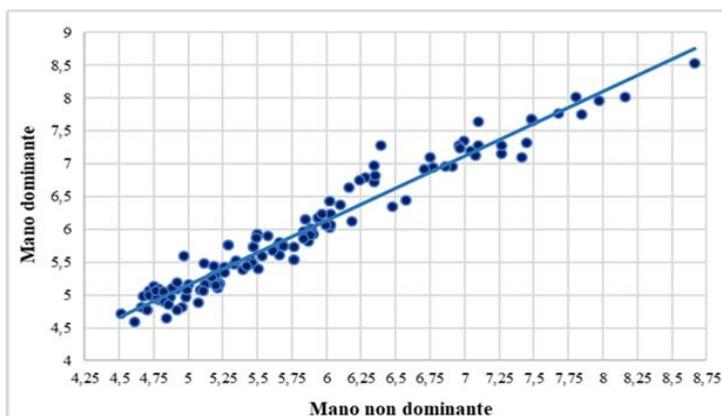


Figura 30 – Correlazione tra i valori ottenuti con il 12-RSACT con la mano dominante e con la mano non dominante da parte dello stesso soggetto

gruppo degli uomini con quello delle donne, e quello ottenuto dal gruppo con età ≤ 50 con il gruppo formato da soggetti con età > 50 è emerso, effettuando un t-Test, che la differenza nelle prestazioni tra il gruppo degli uomini e quello delle

donne non era significativo come indicato da un valore $t = 0,9121$ ($p = 0,182255$), mentre le differenze registrate tra i due gruppi di soggetti con età > 50 e quelli con età ≤ 50 era significativa, come indicato da un valore di $t = 11,31926$ ($p < 0,00001$). Le prestazioni infatti crescevano all'aumentare dell'età ed in particolare modo dopo i 50 anni (figura 32). Anche graficamente (figura 31) è possibile vedere che il tempo

medio per effettuare il 12-RSACT differisce di molto tra i due gruppi con età differenti, mentre non è significativa nei due gruppi distinti per genere.

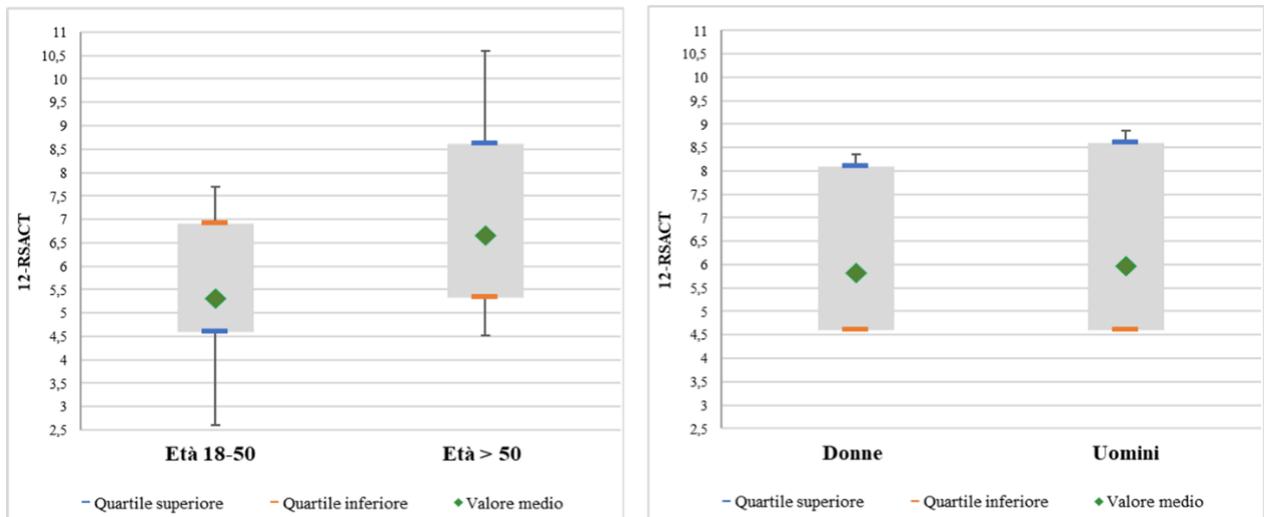


Figura 31 – Significatività nella differenza delle medie calcolata nel gruppo di controllo, suddiviso in due gruppi in base all'età (Età 18 a 50 – Età > 50) nel grafico di sinistra, ed in base al sesso (Donne e Uomini) nel grafico di destra.

Come si vede nella figura 32, le misurazioni ottenute con il 12-RSACT tendevano ad aumentare nei soggetti di età superiore a 50 anni (limite di soglia), secondo la seguente la funzione polinomiale di secondo grado.

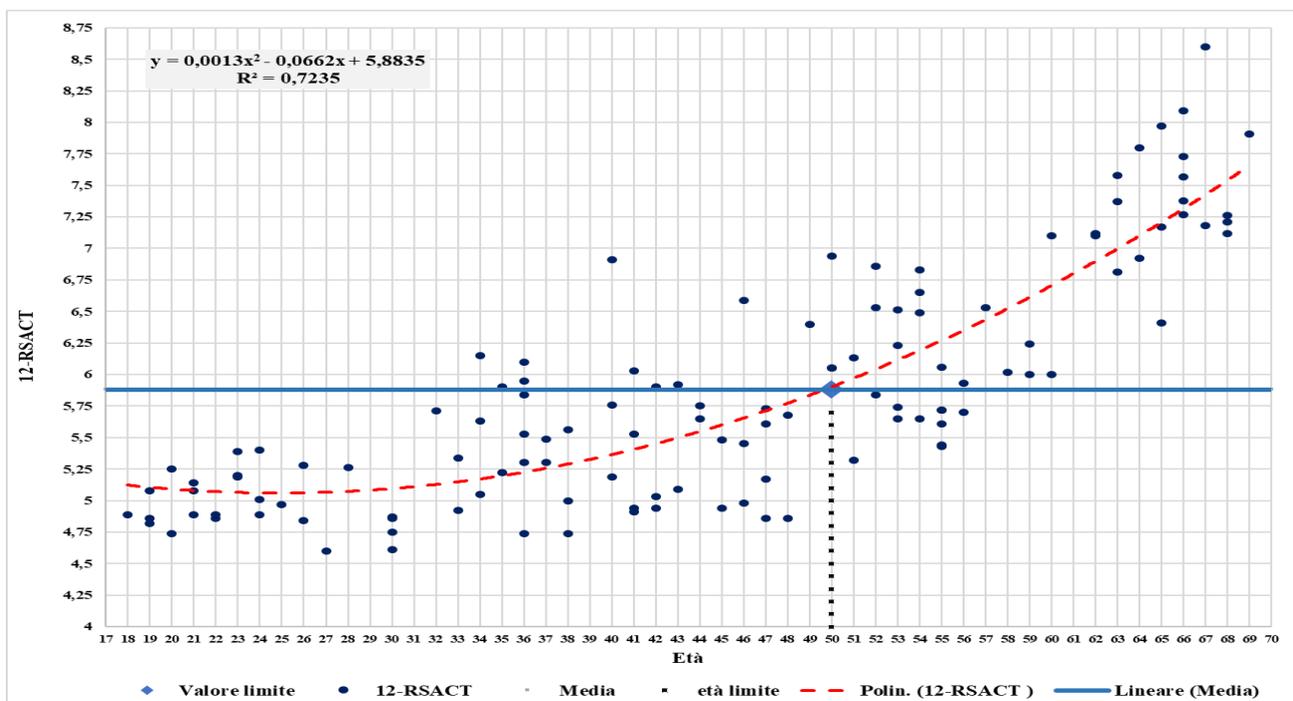


Figura 32 - Diagrammi di regressione polinomiale che mostra in 122 soggetti sani l'aumento delle misurazioni ottenute con il 12-RSACT al crescere dell'età. I valori del 12-RSACT sono riportati sull'asse delle Y mentre l'età dei controlli è riportata sull'asse delle x.

$$Y = 5.8835 + \left[(0.0013 \times age^2) - (0.0662 \times age) \right]$$

dove 5.8835 è il valore medio di 12-RSACT ottenuto nel gruppo di controllo e

$$\left[(0.0013 \times age^2) - (0.0662 \times age) \right]$$

è l'aumento dei punteggi 12-RSACT nei soggetti di età superiore a 50 anni.

4.4.3 Pazienti (risultati)

Quindi per analizzare i dati ottenuti sui pazienti i punteggi 12-RSACT sono stati pertanto adeguati in caso di pazienti con età > 50 (limite soglia). Lo scopo era quello di scorporare dal tempo ottenuto la variazioni nel punteggio dovute all'età lasciando solo quella dovuta alla malattia. Dalla funzione polinomiale, calcolata mettendo in relazione l'età con le misurazioni dell'APP del gruppo di controllo, abbiamo estratto la formula che ci consente di determinare il fattore di aumento nel tempo di esecuzione del 12-RSACT dovuto che abbiamo chiamato fattore di età che corrisponde alla formula

$$\text{Age factor} = \left[(0.0013 \times age^2) - (0.0662 \times age) \right]$$

Tale fattore è stato sottratto dal tempo osservato nei pazienti con età > 50 al fine di normalizzare il tempo ottenuto. Come riportato nella tabella 15, i punteggi SARA ottenuti sui pazienti erano compresi tra 4 e 40.

Tabella 15 - Valutazione clinica (scala SARA) e test funzionali (12-RSACT e 9HPT) eseguiti su 30 pazienti con FRDA

Pazienti FRDA				Tempo di esecuzione del 12-RSACT														Final Score
				9HPT		Mano dominante						Mano non dominante						
n	Gender	Age	SARA	Score	Retake	T ₁	T ₂	T ₃	M	SD σ	CV %	T ₁	T ₂	T ₃	M	SD σ	CV %	
1	F	38	4	28"7	0	7"02	6"88	6"71	6"87	0.15	2.2	7"71	8"01	7"92	7"88	0.15	1.9	7"37
2	M	58	10	40"3	0	8"62	7"98	8"51	8"37	0.28	3.3	9"13	10"04	9"06	9"41	0.55	5.8	8"89
3	M	42	11	37"0	0	10"81	12"02	11"71	11"51	0.51	4.4	12"51	13"42	12"29	12"70	0.60	4.7	12"12
4	F	22	12	49"6	0	10"43	10"02	11"02	10"49	0.41	3.9	9"74	9"09	8"89	9"24	0.44	4.8	9"87
5	F	21	15	68"1	0	9"98	9"98	10"57	10"18	0.28	2.7	13"09	13"76	14"57	13"81	0.74	5.4	12"0
6	F	25	17	65"5	0	13"05	12"18	11"91	12"38	0.49	3.9	12"82	12"91	12"38	12"70	0.28	2.2	12"54
7	M	38	21	87"8	0	12"16	11"12	11"51	11"60	0.43	3.7	16"11	15"15	15"65	15"64	0.48	3.1	13"62
8	F	67	22	65"3	0	13"14	14"58	12"21	13"31	0.97	7.3	15"11	15"61	16"36	15"69	0.63	4.0	14"50
9	F	22	23	52"8	0	9"41	9"71	9"02	9"38	0.28	3.0	12"12	12"95	12"12	12"40	0.48	3.9	10"89
10	F	54	24	61"0	1	12"12	11"59	10"93	11"21	0.28	2.5	15"51	15"15	14"71	15"12	0.40	2.6	13"16
11	F	26	25	170"3	0	14"32	13"85	14"95	14"37	0.45	3.1	13"91	12"94	13"95	13"60	0.57	4.2	13"99
12	F	28	28	95"3	0	12"11	12"23	13"01	12"45	0.40	3.2	22"01	20"22	19"48	20"57	1.30	6.3	16"51
13	M	47	28	114"0	2	15"99	16"39	14"92	15"77	0.62	3.9	16"15	17"11	15289	16"38	0.64	3.9	16"08
14	F	50	29	108"8	1	15"11	15"02	15"88	15"34	0.38	2.5	14"11	15"02	14"09	14"41	0.53	3.7	14"88
15	F	45	29	111"1	3	16"32	15"45	15"84	15"87	0.36	2.2	16"79	15"39	15"91	16"02	0.73	4.5	15"94
16	F	25	29	92"1	1	11"61	11"81	12"03	11"82	0.17	1.5	15"18	14"66	13"88	14"57	0.65	4.5	13"20
17	M	29	30	141"1	4	18"31	17"16	17"41	17"63	0.49	2.8	14"81	13"01	13"02	13"61	1.03	7.6	15"62
18	F	37	30	154"2	2	18"56	17"98	18"23	18"26	0.24	1.3	19288	19"09	18"78	19"25	0.57	2.9	18"75
19	F	36	30	132"4	3	16"74	15"59	16"59	16"31	0.51	3.1	21"51	22"41	20"89	21"60	0.76	3.5	18"95
20	F	30	30	142"0	4	22"11	23"79	22"08	22"66	0.80	3.5	24212	22"34	25"21	23"89	1.45	6.1	23"27
21	M	22	30	135"0	3	15"44	13"71	14"08	14"41	0.74	5.2	24"55	22"12	27"02	24"56	2.45	10	19"48
22	M	24	31	210"1	6	17"15	16"06	15"61	16"27	0.64	4.0	18"65	17"55	19"11	18"44	0.80	4.3	17"36
23	M	45	31	219"3	5	24"86	22"74	23"12	23"57	0.92	3.9	29"45	27"21	27"54	28"07	1.21	4.3	25"82
24	F	33	31	99"8	4	24"11	20"34	22"04	22"16	1.54	6.9	21"81	20"11	18"79	20"24	1.51	7.5	21"20
25	F	43	31	84"7	3	17"10	15"79	14"11	15"67	1.22	7.8	19"11	18"98	18"43	18"84	0.36	1.9	17"25
26	F	47	32	135"8	4	24"09	25"04	20"66	23"26	1.88	8.1	25"11	24"50	22"12	23"91	1.58	6.6	23"58
27	F	35	32	187"3	5	15"26	14"42	13"79	14"49	0.60	4.1	19"02	17"88	18"66	18"52	0.58	3.1	16"51
28	M	33	33	N/D	N/D	22"65	21"86	23"11	22"54	0.51	2.3	21"31	20"14	19"18	20"21	1.07	5.3	21"38
29	M	42	34	N/D	N/D	20"55	21"52	19"02	20"36	1.03	5.0	22"81	22"45	25"05	23"44	1.41	6.0	21"90
30	M	29	35	N/D	N/D	28"95	25"91	27"86	27"57	1.26	4.6	30"89	28"08	28"55	29"17	1.51	5.1	28"37
31	M	50	36	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
32	M	42	38	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
33	F	42	39	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
34	F	33	40	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
35	F	33	40	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Valore medio		37.2	27.4	114"1		15"90	15"42	15"28	15"54	0.7	3.9	17"83	17"24	17"32	17"46	0.85	4.7	16"51

Abbreviazioni: SARA = Scala per la valutazione e la valutazione dell'atassia; M = punteggi medi; S.D. = Deviazione standard; 9HPT = Nove Hole Peg Test; CV = Coefficiente di variazione; N / D = Nessun dato. * Il punteggio finale è stato calcolato come il risultato della media tra i tempi di esecuzione ottenuti con la mano dominante e non dominante rispettivamente. Tutte le prove sono state separate da una pausa di un minuto. Il tempo di esecuzione dei test è riportato in secondi entro 0,01 secondi.

Le misurazioni ottenute con il 9HPT erano tra comprese tra 28"7 e 219"3. Le misurazioni ottenute con il 12-RSACT erano tra 7"37 e 28"37, corrispondenti ai punteggi SARA di 4 e 35 rispettivamente. Nessuno dei 5 pazienti con un SARA > 35 (36-40) è stato in grado di completare il 12-RSACT, 9HPT e il Click Test. Tutti i pazienti con un valore della SARA ≤ 35 sono stati in grado di portare a termine il 12-RSACT. In particolare, i pazienti con un valore della SARA

compresa tra 30 e 33 sono stati in grado di completare il 12-RSACT al primo tentativo, mentre in media sono stati necessari 3,2 tentativi per completare il 9HPT. I pazienti con un valore della SARA > 33 che hanno completato il 12-RSACT non sono stati in grado di concludere il 9HPT. I punteggi ottenuti con 12-RSACT mostrano un tempo medio di esecuzione di $16''51 \pm 5''04$, mentre i punteggi medi ottenuti sui pazienti che utilizzano il test 9HPT è stato di $114''1 \pm 57''0$. Di conseguenza, il 12-RSACT si è rivelato più veloce e più facile da eseguire, rispetto al 9HPT. Pertanto, una potenziale originalità del 12-RSACT è che i pazienti gravemente colpiti (SARA > 30) potrebbero essere in grado di eseguirlo. Per quanto riguarda la validità del nuovo sistema di valutazione sono state effettuate una serie di comparazioni tra i dati ottenute con il 12-RSACT e quelle ottenute con altri strumenti anch'essi utilizzati per misurare il livello di compromissione della mobilità degli arti superiori ma già validati. La correlazione tra le misurazioni ottenute con il 12-RSACT e quelle ottenute sia con il 9HPT che con il Click Test è risultata molto forte in entrambi i casi con dei valori di $R = 0,76$ nel primo caso e di $R = 0,87$ nel secondo caso (figura 33).

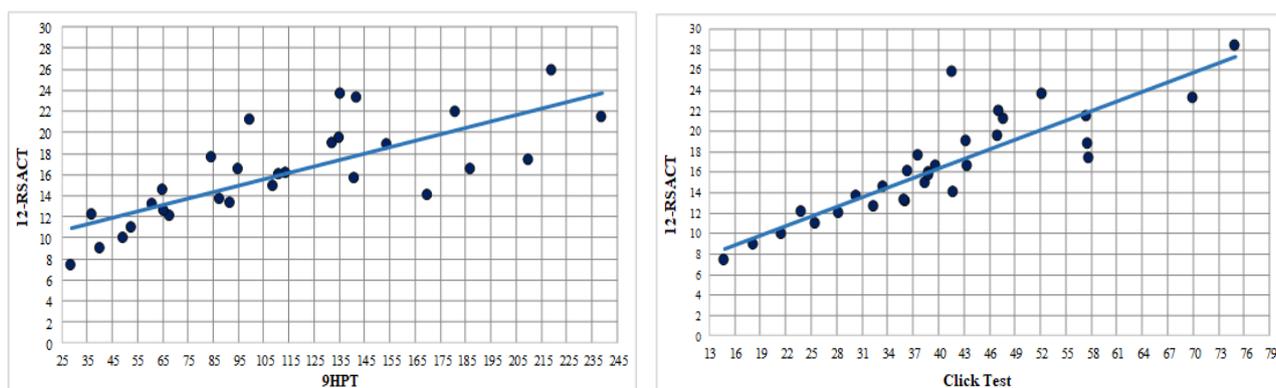


Figura 33 – grafico di regressione lineare che mostra la correlazione tra i valori ottenuti on il 12-RSACT con il valori ottenuti con il 9HPT (grafico di sinistra) e con il Click Test (grafico di destra)

Anche la correlazione tra le misure registrate con il 12-RSACT e i punteggi ottenuti con la SARA è risultata molto forte con valori di $R = 0,81$ (Figura 34). Il significato di queste correlazioni lineari era molto alto con un valore $p < 0,00001$. Per quanto riguarda la precisione delle misure ottenute con il 12-RSACT, questa è risultata molto buona con valore medio del CV del 3,9% (da 1,3 a 8,1)

per la mano dominante e del 4,7% (da 1,9 a 10) per la mano non dominante (tabella 15). Per quanto riguarda l'affidabilità del nuovo sistema di valutazione è stata stimata utilizzando i dati

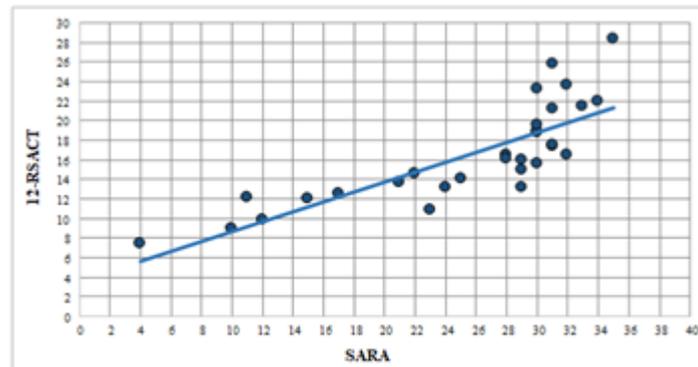


Figura 34 – Correlazione tra i valori ottenuti con il 12-RSACT e la scala SARA

ottenuti sia nel gruppo di controllo sia in quelli ottenuti sui pazienti. L'affidabilità intra-valutatore dell'APP è stata stimata utilizzando l'ICC_{2,1} (modello con solo effetti casuali), calcolato tramite 119 serie di 5 test ripetuti consecutivamente (pausa di 1 minuto) ed effettuati su 31 soggetti sani. I test sono stati eseguiti sia con la mano dominante che non dominante. L'affidabilità intra-valutatore è risultata eccellente come indicato da un valore medio di ICC = 0,98 (tabella 16).

Tabella 16 - Affidabilità intra-valutatore della misurazione 12-RSACT stimata tramite 119 serie di 5 test ripetuti consecutivi sia a mano dominante che a mano non dominante, eseguita su 31 soggetti sani e calcolata utilizzando ICC2.1 (Effetti casuali a due vie, accordo assoluto, singolo valutatore / misura)

	ICC (2,1)	Intervallo di confidenza 95%		F test			
		Lower Bound	Upper Bound	Valore	df1	df2	Significance
Mano dominante							
Singole Misure	0.924 ^d	0.902	0.943	61.626	118	472	.000
Misure medie	0.984 ^e	0.979	0.988	61.626	118	472	.000
Mano non dominante							
Misure singole	0.917 ^d	0.892	0.937	55.893	118	472	.000
Misure medie	0.982 ^e	0.976	0.987	55.893	118	472	.000

ICC2.1 (Intraclass Correlation Coefficient) modello di effetti casuali a due vie in cui sia le persone che gli effetti delle misure sono casuali. Coefficiente di correlazione intraclassa che utilizza una definizione di coerenza: la varianza tra le misure è esclusa dalla varianza del denominatore; ^d Lo stimatore è lo stesso, indipendentemente dal fatto che l'effetto di interazione sia presente o meno; ^e Questa stima è calcolata assumendo gli effetti di interazione assenti, perché non è stimabile diversamente.; Df = grado di libertà.

L'affidabilità del 12-RSACT nel tempo è stata valutata mediante test e re-test, effettuato su 23 soggetti sani, con la seconda sessione di test che è stata effettuata 4 settimane dopo la prima e

quindi un tempo abbastanza lungo da impedire un effetto di apprendimento. L'affidabilità nel tempo è stata eccellente come indicato da un valore medio di ICC = 0,98 (tabella 17).

Tabella 17 - Affidabilità nel tempo delle misurazioni 12-RSACT stimate utilizzando l'Alpha di Cronbach che è stato calcolato con Test-retest (4 settimane più tardi) effettuato su 23 soggetti sani con un'età media di 41,9

	Test			Retest (4 weeks later)			Cronbach's Alpha	Significato statistico P-value
	M	SD	CV	M	SD	CV		
Mano dominante	6"04	0.259	0.042	5"84	0.269	0.046	0.984	<i>P</i> < 0,0001
Mano non dominante	6"14	0.289	0.046	5"98	0.235	0.039	0.976	<i>P</i> < 0,0001
Risultato finale	6"09	0.274	0.044	5"91	0.251	0.042	0.984	<i>P</i> < 0,0001

M = punteggi medi; *SD* = Deviazione standard; *CV* = Coefficiente di variazione. e *Punteggio finale* = (dominante + non dominante) / 2.

Per stimare la variabilità intra-valutatore delle misurazioni ottenute con il 12-RSACT e la loro consistenza interna, sono stati eseguiti 3 prove consecutivi di test (T₁-T₂-T₃) su 30 pazienti con FRDA. La pausa tra tutte le prove è stata di 1 minuto. Come mostra la tabella 18, l'affidabilità intra-valutatore stimata attraverso l'ICC è risultata eccellente (ICC = 0,97), mentre la consistenza interna che misura la variabilità delle misure ottenuta su uno stesso soggetto è risultata anch'essa eccellente come dimostrato da un valore di Cronbach's Alpha di 0,98.

Tabella 18 - Affidabilità intra-soggetto delle misurazioni 12-RSACT stimate da 3 test-retest consecutivi (T₁-T₂-T₃), eseguite su 30 pazienti FRDA con un'età media di 37,8, utilizzando l'Alpha di Cronbach e il Coefficiente di Pearson

Test- Retest*	Mano dominante				Mano non dominante			
	α	P-value	ICC	P-value	α	P-value	ICC	P-value
T₁-T₂	0.986	<0.0001	0.975	<0.0001	0.989	<0.0001	0.987	<0.0001
T₁-T₃	0.989	<0.0001	0.982	<0.0001	0.984	<0.0001	0.972	<0.0001
T₂-T₃	0.981	<0.0001	0.963	<0.0001	0.980	<0.0001	0.965	<0.0001
Mean	0,985		0.973		0,984		0.975	

* Il test è stato ripetuto per tre volte consecutive con la mano dominante e non dominante.

Anche graficamente, come mostrato nella figura 35, la variabilità interna delle prestazioni di uno stesso paziente è risulta minima. Tale variabilità è espressa nella figura dalla distanza tra vari punti e per la precisione 3 corrispondenti alle 3 prove (T₁-T₂-T₃) a cui sono stati sottoposti i 30 pazienti.

Da notare che la variabilità interna alle prestazioni di uno stesso soggetto sono maggiori nei pazienti con sintomatologia più grave.

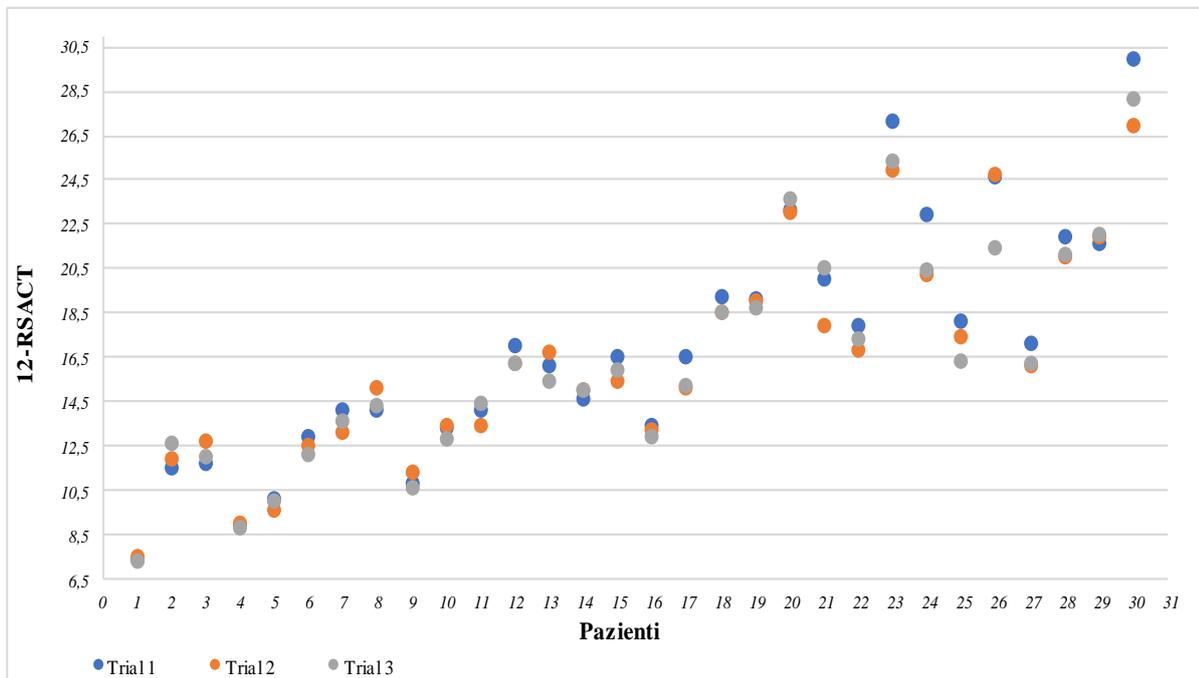


Figura 35 - Grafico a punti che mostra la correlazione intra-classe (ICC) calcolata tramite 3 prove consecutive effettuate su 30 pazienti FRDA. I punteggi del 12-RSACT sono riportati sull'asse y, mentre i pazienti testati sono riportati sull'asse delle x, in ordine crescente in termini di gravità della malattia (SARA), da sinistra verso destra.

4.4.4 Discussione

Tutti i pazienti con un SARA <35 sono stati in grado di completare il 12-RSACT. I pazienti con un punteggio SARA > 30 hanno eseguito il test 9HPT e Click con molte difficoltà. Nessuno dei 5 pazienti con un alto livello di atassia (SARA compreso tra 36 e 40) è stato in grado di completare il 12-RSACT, il 9HPT e il Click Test. I punteggi ottenuti con 12-RSACT mostrano un tempo medio di esecuzione di $16''51 \pm 5''04$, mentre i punteggi medi ottenuti sui pazienti che utilizzano il test 9HPT e il Click Test sono stati rispettivamente di $114''1 \pm 57''0$ e $40''44 \pm 14''0$. Di conseguenza, il 12-RSACT si è rivelato più veloce e più facile da eseguire, rispetto al Click Test del 9HPT. Pertanto, una potenziale originalità del 12-RSACT è che i pazienti gravemente affetti (SARA > 30) potrebbero essere in grado di eseguirlo. Nello studio non sono state rilevate differenze basate sul sesso, mentre il tempo di esecuzione del 12-RSACT tendeva ad aumentare con l'età.

4.5 Studio di valutazione quantitativa dell'equilibrio statico e dinamico mediante l'utilizzo dello Static e Dynamic Balance APP-Coo-Test

Lo Static Balance Test e il Dynamic Balance Test sono due funzioni dell'APP-Coo-Test ideate per misurare le oscillazioni del tronco sia in posizione statica (con i piedi uniti, con i piedi distanti 30 cm o da seduti) che durante il cammino.

4.5.1 Materiali e Metodi

Per verificare la validità di questi nuovi sistemi di valutazione è stato condotto uno studio nel quale sono stati reclutati 28 pazienti atassici, 11 maschi e 17 femmine, di età compresa tra 20 e 71 anni, con un'età media di $41,6 \pm 10,8$. Abbiamo esaminato 8 pazienti con FRDA, 12 SCA (9 SCA1, 2 SCA2, 1 SCA8), 1 ARSACS (atassia spastica autosomica recessiva), 1 SCAR8 (atassia recessiva autosomica di tipo 8), nonché 6 pazienti con atassia cerebellare di origine genetica sconosciuta (figura 36).

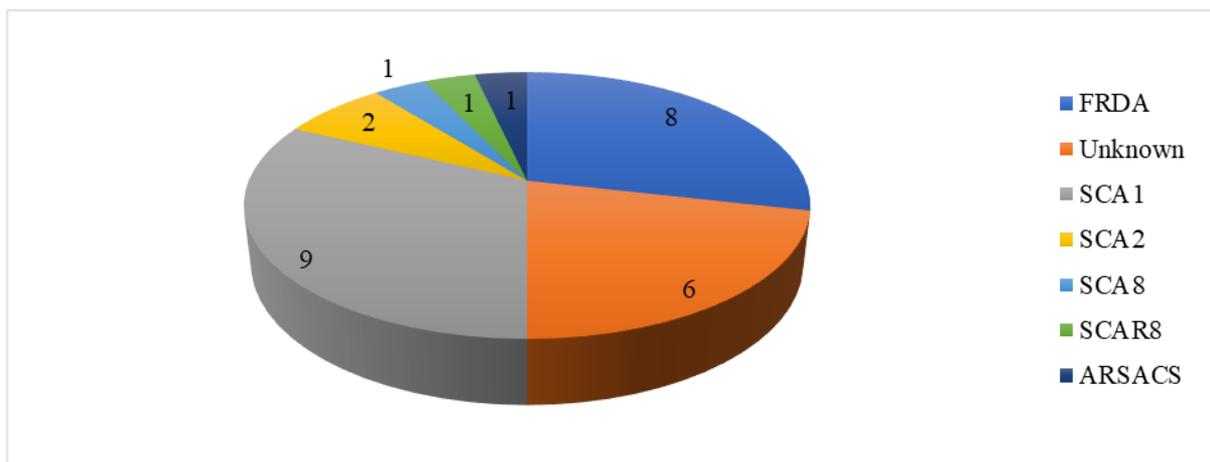


Figura 36 – Diagramma a torta che mostra la composizione del campione di pazienti reclutati nello studio in base alle patologie

Abbiamo incluso nello studio anche paziente con genetica non definita perché, come già detto in precedenza il nostro obiettivo era quello di valutare il sintomo indipendentemente dalla causa che ha determinato l'atassia. Lo studio ha incluso anche 40 soggetti sani, 20 maschi e 20 femmine, di età compresa tra 18 e 50 anni, con un'età media di $36,5 \pm 10,8$. È stato anche studiato un soggetto

asintomatico con una diagnosi genetica di SCA1. Per valutare la gravità della malattia, tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente mediante la scala SARA, mentre per valutarne il grado di autonomia è stata utilizzata la scala di Barthel. Per ottenere le misurazioni dell'equilibrio statico e dinamico con la nuova applicazione, abbiamo utilizzato un telefono cellulare touch-screen modello Samsung Galaxy J3₆ con uno schermo di 4.5 pollici il quale è stato posizionato sullo sterno e immobilizzato da un elastico. Sia durante le tre diverse tipologie di test statico, tutte della durata di 10 secondi, veniva chiesto ai pazienti di restare fermi e di controllare le oscillazioni tronco. Per eseguire il test dell'equilibrio dinamico, veniva chiesto di camminare in linea retta, cercando di controllare il più possibile le oscillazioni del tronco durante i 10 secondi di durata del test.

4.5.2 Risultati (Controlli)

L'APP con le funzioni di valutazione dell'equilibrio sono state testate anche su soggetti sani da cui sono emersi i dati riportati nella tabella 19. Il test a piedi uniti ha dato delle misure comprese tra 3.74 e 4.08, il test su base allargati di 30 cm ha dato misure comprese tra 8.41 a 8.58, il test "Sitting" tra 12.40 a 12.60, mentre il test "Dynamic Balance Test" ha dato misure comprese tra 10.22 a 12.48. I valori medi sono stati rispettivamente di 3,85, 8,45, 12,43 11,05.

Tabella 19 - Misurazioni APP-Coo-Balance-Test eseguite su 40 soggetti sani (età media di 36,5 ± 10,8)

Test	Donne						Uomini					
	N	Basso	High	Media	CV	SD	N	Basso	Alto	Media	CV	SD
Feet together	20	3.74	4.04	3.82	0.05	0.05	20	3.74	4.08	3.88	0.05	0.05
On a widened base	20	8.41	8.52	8.45	0.003	0.03	20	8.42	8.58	8.45	0.005	0.04
Sitting	20	12.42	12.60	12.43	0.002	0.03	20	12.41	12.58	12.46	0.002	0.03
Dynamic	20	10.55	12.48	11.00	0.44	0.48	20	10.24	12.31	11.10	0.48	0.54

Tutte le misurazioni sono riportati in px/sec.

4.5.3 Pazienti (risultati)

Il paziente asintomatico ha effettuato i test conseguendo dei risultati analoghi a quelli dei controlli e precisamente 3.87 per il Balance-Static-Test Feet Together, 8.48 per il test On a Widened Base, 12,45 per il Sitting e 11,45 per il Dynamic Balance Test. I dati registrati sui pazienti sono riportati sulla tabella 20, dove troviamo esattamente la media delle prove eseguite per ogni tipologia di test, affiancato dal valore dello scarto quadratico medio e del coefficiente di variabilità che ci dà delle indicazioni circa l'accuratezza delle misurazione registrate dall'APP.

Tabella 20 - Pazienti con atassie cerebellari: condizioni cliniche e valutazioni dell'equilibrio statico e dinamico mediante funzioni APP-Coo-Test (piedi insieme, su una base ampia, seduti, dinamici).

Sesso	Età	Diagnosi	SARA	B.I.	Static Balance									Dynamic Balance			
					Feet Together			On a Broad base			Sitting			Dynamic			
					Mean Score	σ	CV	Mean Score	σ	CV	Mean Score	σ	CV	Mean Score	σ	CV	
1	F	38	LOFA	4	100	4.09	0.085	0.208	8.55	0.05	0.006	12.51	0.06	0.004	14.47	0.51	0.03
2	M	46	Unknown	6	100	4.44	0.232	0.053	8.68	0.06	0.007	12.47	0.03	0.003	15.61	0.53	0.03
3	M	33	SCA1	6	100	4.48	0.070	0.015	8.75	0.12	0.014	12.64	0.09	0.006	12.57	0.43	0.03
4	F	42	SCA1	6	95	4.80	0.235	0.048	8.82	0.18	0.020	12.79	0.08	0.007	13.26	0.61	0.05
5	F	71	Unknown	7	90	4.37	0.015	0.003	8.79	0.08	0.010	12.74	0.03	0.007	13.88	0.18	0.01
6	F	49	SCA1	8	95	4.47	0.149	0.033	8.65	0.11	0.013	12.71	0.06	0.002	17.01	0.84	0.05
7	F	48	SCA1	8	90	4.30	0.056	0.013	8.59	0.14	0.017	12.68	0.07	0.005	15.80	0.71	0.04
8	M	50	Unknown	9	95	4.23	0.021	0.004	8.62	0.08	0.009	12.57	0.05	0.006	11.84	0.41	0.03
9	F	43	SCA8	9	90	4.21	0.095	0.022	8.74	0.07	0.008	12.62	0.06	0.004	16.84	0.80	0.05
10	M	48	SCA1	10	90	6.48	0.257	0.039	8.91	0.09	0.010	12.69	0.09	0.005	17.26	0.83	0.05
11	F	46	SCA1	10	90	5.42	0.130	0.024	8.94	0.08	0.010	12.74	0.04	0.010	14.93	0.24	0.02
12	M	42	LOFA	11	95	4.56	0.135	0.029	8.65	0.12	0.014	12.59	0.14	0.007	17.00	0.24	0.01
13	M	46	SCA1	11	80	5.23	0.234	0.045	8.89	0.05	0.006	12.67	0.05	0.004	16.40	0.59	0.04
14	M	45	SCA2	11	80	6.02	0.312	0.052	8.79	0.08	0.009	12.47	0.05	0.003	23.92	0.18	0.01
15	M	51	Unknown	12	85	4.68	0.025	0.005	8.87	0.15	0.017	12.58	0.05	0.003	17.29	1.13	0.06
16	M	52	Unknown	12	85	4.59	0.024	0.052	8.70	0.11	0.012	12.61	0.05	0.011	13.77	0.78	0.06
17	M	49	SCA2	12	70	5.61	0.172	0.031	8.90	0.21	0.023	12.66	0.07	0.004	21.97	1.16	0.05
18	F	36	SCAR8	14	85	4.33	0.183	0.042	8.84	0.04	0.005	12.59	0.10	0.004	18.31	0.45	0.02
19	F	38	Unknown	14	75	4.47	0.111	0.025	8.65	0.06	0.007	12.56	0.10	0.004	15.56	0.70	0.04
20	F	40	ARSACS	14	80	---	---	---	9.09	0.16	0.018	12.61	0.05	0.006	20.83	0.73	0.03
21	F	20	FRDA	15	85	6.36	0.100	0.015	8.95	0.13	0.014	12.68	0.08	0.008	25.22	0.91	0.04
22	F	25	FRDA	18	70	6.16	0.185	0.030	8.92	0.18	0.018	12.60	0.11	0.008	22.45	1.25	0.06
23	F	68	SCA1	19	60	---	---	---	11,05	0.13	0.012	13,44	0.25	0.018	---	---	---
24	M	50	SCA1	20	65	---	---	---	8.97	0.09	0.011	12.74	0.05	0.004	---	---	---
25	F	23	FRDA	23	55	---	---	---	10.32	0.13	0.012	13.02	0.05	0.007	---	---	---
26	F	28	FRDA	28	55	---	---	---	---	---	---	13.02	---	0.008	---	---	---
27	F	44	FRDA	30	55	---	---	---	---	---	---	12.53	---	0.004	---	---	---
28	F	37	FRDA	30	50	---	---	---	---	---	---	13.45	---	0.035	---	---	---
Media+σ	42\pm10.5		13.3\pm7.2	82\pm14		6.33\pm2.90	0.137	0.028	8.95\pm0.43	0.110	0.012	12.65\pm0.1	0.086	0.007	16.67\pm3.34	0.67	0.04

Tutte le misurazioni sono riportati in px/sec. Abbreviazioni: SARA = Scala per la valutazione e la valutazione dell'atassia; BI. = Indice di Barthel per Activity of Delay Living; σ = Deviazione standard; CV = Coefficiente di variazione [σ /Media]; I numeri elencati in grassetto sono stati selezionati per calcolare la correlazione tra i punteggi APP e la gravità della sintomatologia atassica misurata dalla scala SARA e anche tra i punteggi APP e l'attività di ritardo della vita valutata dall'Indice Barthel).

Come indicato nella tabella 21 i test di equilibrio statico nelle tre diverse è stato eseguito rispettivamente in 19, 23 e 26 pazienti. Il test dell'equilibrio dinamico è stato eseguito da 21 pazienti.

Tabella 21 - Misurazioni APP-Coo-Balance-Test eseguite su 28 pazienti con CA (età media 41,6)

Funzioni dell'APP	N	SARA	Misurazioni	
			Minimo	Massimo
Feet together	21	3-14	4.09	6.48
On a Widened Base	25	3-23	8.55	11.05
Sitting	28	3-30	12.47	13.45
Dynamic	22	3-18	11.84	25.22

Tutte le misurazioni sono riportati in px/sec

Nei 28 pazienti esaminati il punteggio SARA era compreso tra 3 e 30, con una media di 13 ± 7 . Il test a piedi uniti, eseguito con successo su 21 pazienti, ha fatto registrare valori che oscillavano tra 4,09 px/sec e 6,48 px/sec. I pazienti con un valore della SARA > 15 non sono riusciti a fare questo tipo di test. Il test su una base allargata, portato a termine su 25 pazienti, ha fatto registrare valori compresi tra 8,55 px/sec e 11,05 px/sec, mentre quello da seduti, eseguito da tutti e 29 i pazienti, ha fatto registrare valori tra 12,47 px/sec e 13,45 px/sec. Il limite di eseguibilità del test a piedi uniti, è stato valutato in 14 punti SARA, quello del test su base allargata in 24 punti SARA e quello da seduti in 30 punti SARA. Il test dell'equilibrio dinamico che è stato portato a termine con successo su 22 pazienti, ha fatto registrare valori compresi tra 11,84 px/sec e 25,22 px/sec. In quest'ultimo caso il limite massimo di eseguibilità del test è stato valutato in termini di 18 punti SARA. Per determinare la validità dell'APP quale strumento in grado di valutare la compromissione dell'equilibrio sia statico che dinamico i dati ottenuti con il Balance APP-Coo-Test sia nella funzione "Static" che "Dynamic" sono stati messi in correlazione con i valori registrati con

la scala SARA e con il Barthel Index. I valori del test di equilibrio statico che sono stati presi in considerazione sono quelli relativi al test portato a termine che presentava le maggiori difficoltà. Così ad esempio, come riportato nella tabella 21, il paziente 22 che è riuscito a fare tutti e tre i test di equilibrio statico, il valore che abbiamo considerare è stato quello relativo al test eseguito a piedi uniti, mentre nel caso del paziente n° 25, poiché questo è riuscito ad effettuare solo i test da seduto e quello in piedi su base di 30 cm, il valore preso in considerazione è stato quest'ultimo, mentre nel paziente n° 28 che è riuscito ad effettuare solo il test da seduto, il valore considerato nella relazione con la SARA e con il Barthel Index è stato quest'ultimo. I dati rilevati con l'APP, messi in correlazione con il valore della SARA e la Barthel (tabella 20) hanno mostrato una forte correlazione con i coefficienti di correlazione di Pearson con valori rispettivamente di $R = 0,70$ e $R = 0,77$ (Figura 37).

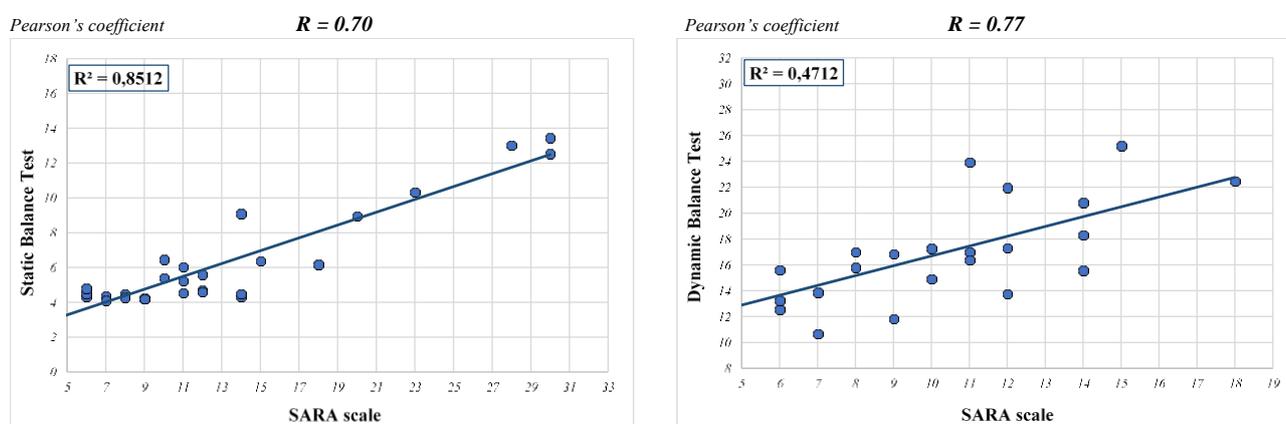


Figura 37 – Diagramma di regressione lineare che mostra in 26 pazienti la correlazione tra le misurazioni registrate con il Balance Static Test e i punteggi ottenuti con la scala SARA (grafico di sinistra) e tra i risultati ottenuti con il Dynamic Balance Test e i punteggi ottenuti con la SARA (grafico di destra)

La correlazione tra i valori registrati sia con lo “Static Balance Test” che con il “Dynamic Balance Test” e quelli rilevati con la Barthel Index è stata molto forte nel primo caso ($R = - 0,88$) e buona del secondo caso con un $R = 0,66$ (figura 38).

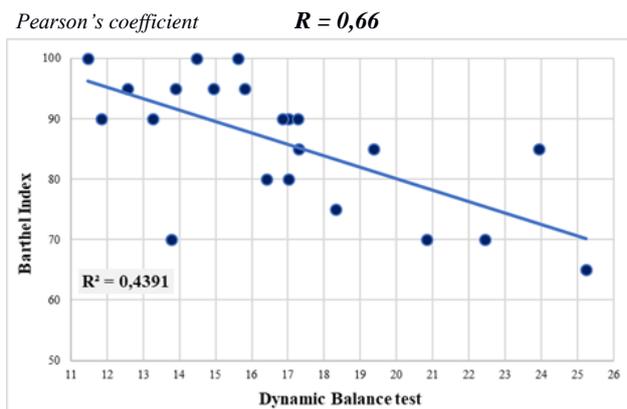
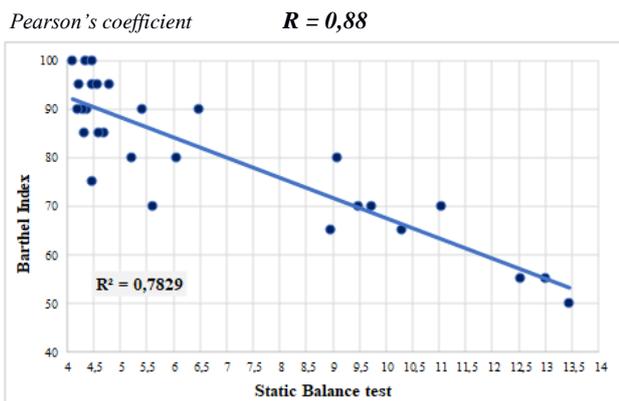


Figura 38 – Diagramma di regressione lineare che mostra la correlazione tra i punteggi ottenuti con il Barthel Index e i risultati ottenuti con il Static Balance Test (grafico di sinistra) e con il Dynamic Balance Test (grafico di destra).

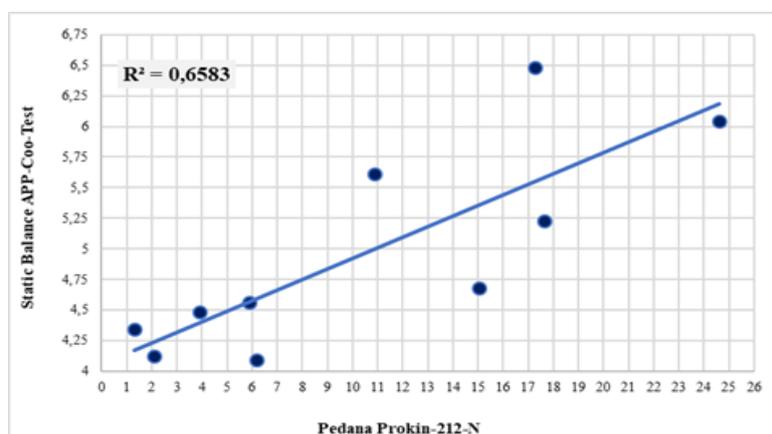


Figura 39 – Correlazione lineare tra i valori ottenuti con lo Static Balance Test Feet Together e i risultati ottenuti con la Pedana Prokin-212 della Tecno Body

Per determinare la validità del test “Static Balance Test” i dati registrati con l’APP in 10 pazienti sono stati messi in correlazione anche con un parametro di stabilità del bilanciamento (Area mm) valutato dalla pedana Prokin-212-N della Tecno Body (*figura 39*). La correlazione è risultata molto forte con un $R = 0,81$. Per determinare la validità delle misurazioni ottenute con il "Dynamic Balance Test", le misurazioni ottenute con l’APP in 10 pazienti sono stati messi in correlazione con dei parametri relativi al cammino quali la cadenza del passo (passi/min), durata del ciclo del passo (Sec.), lunghezza del passo (m) e velocità del passo(m/s), tutti rilevati mediante l’utilizzo del sistema inerziali G-Walk. Come mostra la figura 40 le misure ottenute con l’APP hanno mostrata una forte correlazione con il “Ciclo del passo” ($R = 0,91$) e con “La cadenza del passo” ($R =$

0.81), mentre con la velocità del passo la correlazione è stata moderata ($R = 0,57$), mentre è stata scarsa ($R = 0.24$) con la lunghezza del passo.

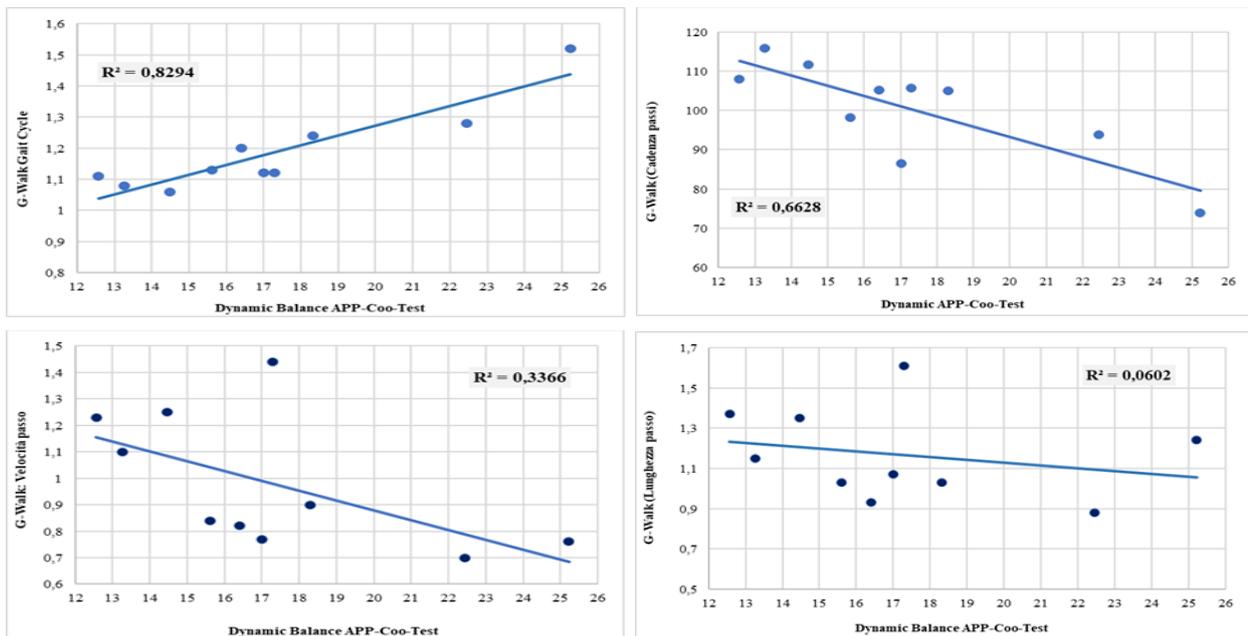


Figura 40 – Correlazione tra le misurazioni ottenute con il Dynamic Balance Test e con rispettivamente il ciclo del passo (grafico in alto a sinistra), la velocità del passo (grafico in basso a sinistra), la cadenza del passo (grafico in alto a destra) e con la lunghezza del passo (grafico in basso a destra)

4.5.4 Discussione

APP-Coo-Test per la valutazione dell'equilibrio fornisce misure quantitative riguardanti sia l'equilibrio statico che dinamico. L'APP può valutare il bilanciamento statico in diverse posizioni. "Feet Together", "On a Broad Base" (30 cm), "Sitting" e "Dynamic", sono quattro delle funzioni selezionabili sull'APP. Ogni funzione elabora un punteggio diverso con una tecnologia accelerometrica. Le misure si sono rivelate molto accurate. La variabilità intra-soggetto osservata era molto bassa. L'affidabilità dell'APP era eccellente. La variabilità inter- e intra-osservatore è stata ridotta a zero dal conteggio automatico. I test effettuati su pazienti e controlli sani mostrano che non c'erano effetti di apprendimento e differenze in base al sesso e all'età. Un limite di questo studio potrebbe essere l'eterogeneità dei pazienti reclutati oltre che il ridotto loro numero soprattutto nel lavoro di comparazione tra i dati rilevati con l'APP-Coo-Test e quelli rilevati con la Pedana Prokin-212 e con il G-Walk.

4.6 Possibili Implicazioni riabilitative dell'APP-Coo-Test

Attualmente non ci sono cure per le atassie ereditarie e gli interventi che possono migliorare la qualità di vita del paziente cerebellare sono quelli riabilitativi. L'APP-Coo-Test grazie alle sue caratteristiche e alle sue molteplici funzioni, tutte basate su delle performance, potrebbero dare un contributo in tal senso. I pazienti potrebbero utilizzare l'APP-Coo-Test per esercitare alcune delle funzioni motorie compromesse dalla malattia. Il 15WDACT e il 12-RSACT potrebbero essere utili ad allenare la coordinazione e la precisione dei movimenti degli arti superiori mentre il Balance Static Test e il Dynamic Balance test potrebbero essere utili per esercitare il controllo del tronco. In particolar modo attraverso dei sistemi di Mirroring da dispositivo mobile (Pc-Tablet o Smartphone) su Smart Tv, come mostrato nella figura 40, il paziente potrebbe da casa esercitare quotidianamente queste sue capacità.

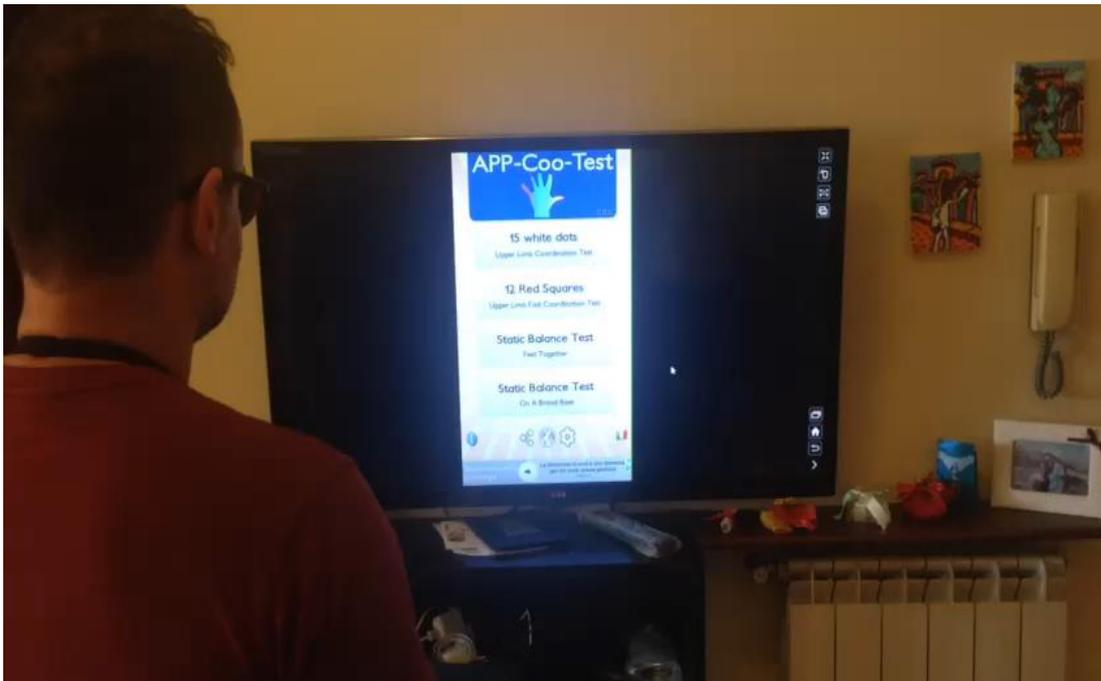


Figura 41 - Esempio di esercizio per il controllo del tronco effettuato a casa utilizzando l'APP-Coo-Test una Smart-TV mediante un sistema di Mirroring.

Conclusioni

La valutazione di segni e sintomi legati ad una patologia è sicuramente uno degli aspetti fondamentali della pratica clinica, sia per effettuare una giusta diagnosi che per monitorare il decorso di una malattia. Con l'affermarsi della medicina basata sull'evidenza, il concetto di "misurazione" è diventato ancor più importante, poiché ha messo al centro il fattore dell'oggettività della valutazione. Quindi il problema di disporre di scale di valutazione e sistemi di misurazione affidabili, sensibili e soprattutto oggettivi, e quindi capaci di fornire dei valori espressi mediante l'utilizzo di parametri di uso comune a livello internazionale, è un aspetto fondamentale per la ricerca scientifica, soprattutto di fronte a malattie come le eredoatassie, che sono patologie con decorso progressivo e per le quali non sono ancora disponibili delle cure.

Valutare quantitativamente un sintomo è importante, ma è altrettanto fondamentale disporre di una valutazione globale della malattia. Il primo requisito è garantito dai sistemi di misurazione quantitativi, mentre il secondo dalle scale semiquantitative. Dal nostro studio è emerso che questi due aspetti caratterizzano il nostro nuovo strumento di valutazione. Infatti, l'APP-Coo-Test, con la sua struttura composta che lo vede organizzato in sottofunzioni, è in grado di cogliere alcuni degli aspetti principali legati alle sindromi cerebellari, vale a dire la compromissione dei movimenti degli arti superiori e il controllo del tronco. Le singole sottofunzioni dell'APP-Coo-Test, il 15-WDACT ed il 12-RSACT, si sono dimostrate dei test facili da eseguire e per questo accessibili anche ai malati in stato avanzato della malattia, che spesso vengono esclusi dai trial clinici non essendo in grado di eseguire i test attualmente in uso.

L'accessibilità è sicuramente l'aspetto che più contraddistingue il 15-WDACT e il 12-RSACT rispetto agli strumenti attualmente utilizzati per valutare gli arti superiori nelle sindromi cerebellari, tra i quali il più utilizzato è il Nine Hole Peg Test. Mentre quest'ultimo si è dimostrato un test piuttosto difficile da eseguire per i pazienti in stato avanzato della malattia (SARA > 30), sia il 15-WDACT che il 12-RSACT sono stati al contrario eseguiti facilmente da questo tipo di

pazienti, arrivando ad un livello massimo di eseguibilità del test, espresso in termini di gravità della malattia a 35 punti della SARA.

Sia il 15-WDACT che il 12-RSACT si sono dimostrati dei test validi perché i loro risultati hanno fortemente correlato con quelli ottenuti con altri sistemi di valutazione degli arti superiori, e cioè il Click Test e il 9HPT. Si sono inoltre dimostrati test affidabili, con valori eccellenti di variabilità intra-operatore oltre che un'eccellente coerenza/riproducibilità interna dei dati rilevati. Inoltre, la variabilità intra-soggetto è risultata quella caratteristica dei soggetti atassici, minima nei pazienti che si trovavano nella prime fasi della malattia, ma progressivamente più elevata con il decorrere della malattia.

La correlazione tra i risultati ottenuti sia con il 15-WDACT che con il 12-RSACT con altre scale di valutazione clinica come la SARA, la CCFS ed il Barthel Index ci dimostrano che i nostri due test forniscono un'indicazione anche globale circa il decorso della malattia, comprovando allo stesso tempo che la sintomatologia agli arti superiori progredisce generalmente in modo analogo agli altri sintomi.

Anche i test per l'equilibrio e il controllo del tronco, sia in posizione statica che dinamica, si sono dimostrati di facile esecuzione, oltre che dei validi ed affidabili. Il "Balance-Static-Test", nelle sue tre versioni "Feet-Together", "On a Widened-Base" e "Sitting", ed il "Dynamic-Balance-Test" si sono dimostrati affidabili con eccellenti indicatori di affidabilità intra-valutatore oltre che un'eccellente coerenza/riproducibilità interna dei dati. I test si sono dimostrati validi perché ben correlabili con la SARA ed il Barthel Index, ma soprattutto con indicatori specifici dell'equilibrio forniti dalla già validata pedana modello Prokin-212-N della Tecno Body nel caso del Balance Static Test Feet Together e con dei parametri del cammino registrati con il G-Walk nel caso del "Dynamic Balance Test". Alcuni limiti dello studio potrebbero essere l'eterogeneità dei pazienti reclutati nel caso dello studio sul 15-WDACT, o il numero ridotto di pazienti nel caso dello studio condotto con lo Static-Balance-Test e con il Dynamic-Balance-Test. L'APP-Coo-Test con le sue

funzioni riesce quindi a misurare in modo semplice, sistematico e ripetibile nel tempo la compromissione dei movimenti degli arti superiori e dell'equilibrio, due aspetti molto importanti del danno cerebellare.

La possibilità di scaricare l'APP dal Web e di utilizzarla da più centri di ricerca potrebbe aprire importanti prospettive in termini di utilizzo di questo nuovo sistema di valutazione. Inoltre, la standardizzazione del linguaggio e dei parametri di misurazione utilizzati consente anche un confronto immediato e a distanza dei dati ottenuti, creando così delle sinergie tra centri diversi. Trattandosi di sistemi di facile utilizzo accessibili a tutti i pazienti, ed essendo sistemi che si basano sulla performance, possono essere utilizzati per un monitoraggio continuo dei sintomi, oltre che a fini riabilitativi. Infine, trattandosi di test che misurano la compromissione dell'equilibrio e dei movimenti degli arti superiori in termini di riduzione e di lentezza della mobilità, sarebbe auspicabile nel prossimo futuro testare le diverse funzioni dell'APP-Coo-Test anche su pazienti con differenti disturbi del movimento.

Bibliografia

- ✓ *Alper G and Narayanan V. 2003. Friedreich's Ataxia. Pediatr Neurol 28: 335-41. Ataxia-Telangiectasia Richard Gatti, MD and Susan Perlman, MD. Initial Posting: March 19, 1999; Last Update: October 27, 2016.*
- ✓ *Alper G. and Narayanan V. 2003. Friedreich's Ataxia. Pediatr Neurol 28: 335-41.*
- ✓ *Anheim, M., C. Tranchant, and M. Koenig, The autosomal recessive cerebellar ataxias. N Engl J Med, 2012. 366(7): p. 636-46.*
- ✓ *Apps R. and Martin Garwicz M. (2005) Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing. Nature Reviews Neuroscience 6: 297-311.*
- ✓ *Bastian AJ. Moving, sensing and learning with cerebellar damage. Curr Opin Neurobiol. 2011 Aug; 21(4): 596–601.*
- ✓ *Batla A, De Pablo-Fernandez E, Erro R, Reich M, Calandra-Buonaura G, Barbosa P, Balint B, Ling H, Islam S, Cortelli P, Volkmann J, Quinn N, Holton JL, Warner TT, Bhatia KP. Young-onset multiple system atrophy: Clinical and pathological features. Mov Disord. 2018 Jul; 33(7):1099-1107.*
- ✓ *Bidichandani et al. Arch Neurol 57 (2), 246-251. 2 2000.*
- ✓ *Braintenberg V., Heck D., Sultan F. (1997) The detection and generation of sequences as a key to cerebellar function: experiments and theory. Behav Brain Sci, 20: 229-277.*
- ✓ *Brodal A. Neurological anatomy in relation to clinical medicine. New York, Oxford: Oxford University Press, 1981.*
- ✓ *Brooks VB, Thach WT (1981). Cerebellar control of posture and movement. In Handbook of physiology, Section 1. The nervous system, ed. VB Brooks, Vol. 2, Motor Control, Part II, pp. 877–946. Bethesda: Am. Physiol.Soc.*
- ✓ *Brown, S., On hereditary ataxy, with a series of twenty-one cases. Brain, 1892. 15(2): p. 250-268.*
- ✓ *Bürk K, Sival DA. Scales for the clinical evaluation of cerebellar disorders. Handb Clin Neurol. 2018;154:329-339.*
- ✓ *Camargos Sarah, Francisco Cardoso, Ricardo Maciel, Lucio Huebra, Thiago Roberto Silva, Vilson Geraldo Campos, MD, Rodrigo Alencar. Brief Ataxia Rating Scale: A Reliable Tool to Rate Ataxia in a Short Timeframe. Mov Disord Clin Pract. 2016 Nov-Dec; 3(6): 621–623.*
- ✓ *Campuzano V. et al Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an GAA triplet repeat expansion. Science. 1996; 271: 1423-1427.*
- ✓ *Christodoulou K, Deymeer F, Serdaroğlu P, Ozdemir C, Poda M, Georgiou DM, Ioannou P,*

- Tsingis M, Zamba E, Middleton LT - Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. Neurogenetics. 2001 Jul; 3(3):127-32.*
- ✓ *Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. J Neurochem. 2013;126Suppl 1:94–102.*
 - ✓ *Cossee M, Durr A, Schmitt M et al (1999) Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. Ann Neurol 45:200–206.*
 - ✓ *Davis J., Fenlon, P., Proctor T., & Watson, W. The Nine Hole Peg Test: A comparison study. Unpublished master's thesis, Kirksville College of Osteopathic Medicine, Southwest Center for OME and HS, Mesa, AZ 1997.*
 - ✓ *Davis J., Kayser J., Matlin P., Mower S., & Tadano P. Nine Hole Peg Tests— are they all the same? OT Practice 1999; 4: 59–61.*
 - ✓ *Delatycki M. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. J neurology 2009; 256, 36-41.*
 - ✓ *Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, MacMillan JC, Collins V, Williamson R, Forrest SM. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. Am J Med Genet. 1999B;87:168–74.*
 - ✓ *De Zeeuw CI. and Michiel M. Ten Brinke. Motor Learning and the Cerebellum. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Sep; 7(9): a021683.*
 - ✓ *Di Donato S, Gellera C, Mariotti C - The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias II. Autosomal recessive ataxias. Neurol Sci. 2001, 22: 219-228.*
 - ✓ *Du Montcel S. Charles P. Ribai P. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. Brain 2008; 131: 1352-1361.*
 - ✓ *Durr, A., Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol, 2010. 9(9): p. 885-94.*
 - ✓ *Eccles J.C., Ito M., Szentagothai J. The cerebellum as a neural machine. Berlin, Springer, 1967.*
 - ✓ *Embiruçü EK, Martyn ML, Schlesinger D, Kok F. Autosomal recessive ataxias: 20 types, and counting. Arq Neuropsiquiatr 2009;67:1143–1156.*
 - ✓ *Evers MMI et al - Ataxin-3 protein modification as a treatment strategy for spinocerebellar ataxia type 3: removal of the CAG containing exon. Neurobiol Dis., 2013 Oct;58:49-56.*
 - ✓ *Fahey M C, L Corben, V Collins, A J Churchyard, and M B Delatycki. How is disease progress in Friedreich's ataxia best measured? A study of four rating scales. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Apr; 78(4): 411–413.*

- ✓ *F. Miralles, S. Tarong, A. Espino. Quantification of the drawing of an Archimedes spiral through the analysis of its digitized picture. Journal of Neuroscience Methods 152 (2006) 18–31.*
- ✓ *Fatma Ayhan, Yoshio Ikeda, Joline C Dalton, John W Day, Laura PW Ranum. Spinocerebellar Ataxia Type 8. GeneReviews. Initial Posting: November 27, 2001; Last Update: April 3, 2014.*
- ✓ *Flood M.K. and Perlman S.L. (1987), “The mental status of patients with Friedreich’s ataxia” J. Neurosci. Nurs. Vol 19, pp 251-255.*
- ✓ *Fraser, D., Defect of the cerebellum occurring in a brother and sister. Glasgow Med J, 1880. 13: p. 199. Nonne, M., Über eine eigenthümliche familiäre Erkrankungsform des Centralnervensystems. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 1891. 22(2): p. 283-316.*
- ✓ *Friedreich N. (1863) Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchow's Arch Pathol Anat 26:391–419.*
- ✓ *Fujioka, Christina Sundal Zbigniew K Wszolek. Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. Shinsuke Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 (8):14 Roisin Sullivan, Wai Yan Yau, Emer O'Connor, Henry Houlden. Spinocerebellar ataxia: an update October 2018 Journal of Neurology.*
- ✓ *Geoffroy, G., et al., Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci, 1976. 3(4): p. 279-86.*
- ✓ *Greenfield, J.G., The Spino-Cerebellar Degenerations., ed. C.D. Aring. 1954: Blackwell Scientific Publications.*
- ✓ *Gros-Louis, Dupre N, Dion P, Fox MA, Laurent S, Verreault S, Sanes JR, Bouchard JP, Rouleau GA. Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. Nat Genet. 2007;39:80–5.*
- ✓ *Haines D. E. and Dietrichs E. (1987) On the organization of interconnection between the cerebellum and hypothalamus”. In: J.S. King (Ed.) New concepts in cerebellar neurobiology 113-149.*
- ✓ *Haley NR1, Fujioka S, Wszolek ZK. - Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. Orphanet J Rare Dis. 2011 May 28;6:33. doi: 10.1186/1750-1172-6-33.*
- ✓ *Harding, A.E., Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet, 1983. 1(8334): p. 1151-5.*
- ✓ *Harvey R. J. Porter R., Rawson J. A. (1977) The natural discharge of Purkinje cells in paravermal regions of lobules V and VI of the monkey’s cerebellum. Journal of Physiology 271: 515-36.*

- ✓ *Henry Paulson, Spinocerebellar Ataxia Type 3. GeneReviews: Initial Posting: October 10, 1998; Last Update: September 24, 2015.*
- ✓ *Hodos William. Evolution of Cerebellum. Encyclopedia of Neuroscience, Springer, 2009, pp1240-1243.*
- ✓ *Holmes, G., An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. Brain, 1908. 30(4): p. 545-567.*
- ✓ *Huen NYI, Wong SI, Chna HY. - Transcriptional malfunctioning of heat shock protein gene expression in spinocerebellar ataxias. Cerebellum 2007; 6(2):111-7.*
- ✓ *Ilg W., Timmann D. - Gait Ataxia - Specific Cerebellar Influences and Their Rehabilitation. Movement Disorders 2013; Vol 28, pp 1566-1575 .*
- ✓ *Ito M. (1982) Experimental verification of Marr-Albus plasticity assumption for the cerebellum. Acta Biol. Acc. Sci. Hung. 33: 189-199.*
- ✓ *Ito M. (1984). The Cerebellum and Neural Control. Raven Press, New York.*
- ✓ *Ito M. (2008) Control of mental activities by internal models in the cerebellum Nature Reviews Neuroscience 9, 304-313.*
- ✓ *Ito M. and Yoshida M. (1964). The cerebellar-evoked monosynaptic inhibition of Deiters' neurons. Experientia 20: 515-516.*
- ✓ *Jansens J. and Brodal A. (1954) Aspects of cerebellar. Oslo: Grundt Tanum.*
- ✓ *Jiqiang Ling, Hervé Roy, Daoming Qin, Mary Anne T. Rubio, Juan D. Alfonzo, Kurt Fredrick, and Michael Ibba. Pathogenic mechanism of a human mitochondrial tRNA^{Phe} mutation associated with myoclonic epilepsy with ragged red fibers syndrome. PNAS September 25, 2007 104 (39) 15299-15304.*
- ✓ *Josè Miguel et al - De Novo Mutations in Ataxin-2 Gene and ALS Risk- PLoS One- Bart Dermaut, Editor 2013; 8 (8): e70560.*
- ✓ *Kearney M, Orrell R, Fahey MC, Pandolfo M: Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia (Review). Cochrane Rev 2012, 4.*
- ✓ *Kieling C, Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, - Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). Clinical Genetics 2007, 72 (6): 543-545.*
- ✓ *Klockgether T, Ludtke R, Kramer B, Abele M, Burk K, Schols L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N, Dichgans J, - The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. Brain 1998, 121 (Pt 4): 589-600.*
- ✓ *Lecocq C. et al - Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited - Mov Disord. 2016; 31:62-9.*

- ✓ *Leiner H.C., Leiner A.L., Dow R.S. (1989) Reappraising the Cerebellum: What does the hindbrain contribute to the forebrain. Behavioral Neuroscience 103 (5): 998-1008.*
- ✓ *Mancuso M, Filosto M, Mootha VK, et al. (June 2004). "A novel mitochondrial tRNAPhe mutation causes MERRF syndrome". Neurology. 62 (11): 2119–21.*
- ✓ *Marie, P., Sur l'héredo-ataxie cérébelleuse. Sem Med, 1893. 13: p. 444-447.*
- ✓ *Mariotti CI, Bella DD, Di Donato S, Taroni F. - Spinocerebellar ataxia type 28. Handb Clin Neurol 2012; 103:575-9.*
- ✓ *Martins SI., Pearsono C., Coutinho P., Provost S., Amorim A., Dubè MP., Sequeiros J., Rouleau GA., - Modifiers of (CAG)(n) instability in Machado-Joseph disease (MJD/SCA3) transmissions: an association study with DNA replication, repair and recombination genes. Hman Genet. 2014 Oct; 133(10):1311-8.*
- ✓ *Massion J. (1988) Red nucleus: past and future. Behav. Brain Res. 28: 1-18.*
- ✓ *Mathiowetz V., Weber K., Kashman N., & Volland G. (1985). - Adult norms for the Nine Hole Peg Test of finger dexterity. Occupational Therapy Journal of Research 1985; 5: 24–38.*
- ✓ *Matilla-Dueñas AI, Ashizawa T, Brice A, Magri S, McFarland KN, Pandolfo M, Pulst SM, Riess O, Rubinsztein DC, Schmidt J, Schmidt T, Scoles DR, Stevanin G, Taroni F, Underwood BR, Sánchez I. - Consensus paper: pathological mechanisms underlying neurodegeneration in spinocerebellar ataxias. Cerebellum. 2014 Apr;13(2):269-302.*
- ✓ *Miall R. C., Weir D. J., Wolpert D. M., Stein J. F. (1993) Is the cerebellum a smith predictor? J. Mot. Behav. 25: 203–216.*
- ✓ *Moberget T, Ivry RB. Cerebellar contributions to motor control and language comprehension: searching for common computational principles. Ann N Y Acad. Sci. 2016 Apr; 1369(1): 154–171.*
- ✓ *Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gomez CM, Barkhaus PE, Blindauer KA, Labuda M, Pandolfo M, Koob MD, Ranum LP: - Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. Neurology. 1998, 51 (6): 1666-1671.*
- ✓ *Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, Jenkins ME, Konczak J, Morton SM, Bastian AJ. - Prevalence of ataxia in children: A systematic review. Neurology. 2014;82:80–9.*
- ✓ *Ueda Naohisa, Yasuhito Hakii, Shigeru Koyano, Yuichi Higashiyama, Hideto Joki, Yasuhisa Baba, Yume Suzuki, Yoshiyuki Kuroiwa, Fumiaki Tanaka Quantitative analysis of upper-limb ataxia in patients with spinocerebellar degeneration. J Neurol 2014 261:1381–1386.*
- ✓ *Nathaniel Robb Whaley, Shinsuke Fujioka and Zbigniew K Wszolek. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: A review of the phenotypic and genotypic characteristics. Orphanet*

- ✓ Nicolas Dupré, François Gros-Louis, Jean-Pierre Bouchard, Anne Noreau, and Guy A Rouleau. *SYNE1-Related Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia*. Initial Posting: February 23, 2007; Last Revision: October 13, 2011.
- ✓ Paap BK, Roeske S, Durr A, Schöls L, Ashizawa T, Boesch S, Bunn LM et al. Standardized Assessment of Hereditary Ataxia Patients in Clinical Studies. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2016; 3 (3): 230-240. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12315>
- ✓ Pandolfo M, Pastore A: *The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin*. *J Neurol*. 2009; 256: 9-17
- ✓ Parkinson, M.H., et al., *Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes*. *J Neurochem*, 2013. 126 Suppl 1: p. 103-17.
- ✓ Pellionisz A. and Szentágothai J. (1973) *Dynamic single unit stimulation of a realistic cerebellar network model*. *Brain Res*. 49: 83-99.
- ✓ Puneet Opal and Tetsuo Ashizawa – *Spinocerebellar Ataxia Type 1*. *GeneReviews* - Initial Posting: October 1, 1998; Last Update: June 22, 2017.
- ✓ Rajesh Sharma et al - *The GAA triplet-repeat sequence in Friedreich ataxia shows a high level of somatic instability in vivo, with a significant predilection for large contractions* - *Human Molecular Genetics*, Volume 11, Issue 18, 1 September 2002, 2175–2187.
- ✓ Robinson A.J. (2014) “*Inferior vermian hypoplasia –preconception, misconception*” *Ultrasound Obstet Gynecol*; 43: 123–136.
- ✓ Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P (2014) *The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies*. *Neuroepidemiology* 42(3):174–183.
- ✓ Salcı Y, Fil A, Kekliceck H, Çetin B, Armutlu K, Dolgun A, Tuncer A, Karabudak R. *Validity and reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) and the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in multiple sclerosis patients with ataxia*. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18:135-140.
- ✓ Salvatore Di Mauro, Michio Hirano, *MERRF*. *GeneReviews*. Initial Posting: June 3, 2003; Last Update: January 29, 2015.
- ✓ Sanjay I. Bidichandani, MBBS, PhD; Carlos A. Garcia, MD; Pragna I. Patel, PhD; Mazen M. Dimachkie, MD - *Arch Neurol*. 2000;57(2):246-251.
- ✓ Santos R, Lefevre S, Sliwa S, Seguin A, Camadro J, Lesuisse E: *Friedreich ataxia: molecular mechanisms, redox considerations, and therapeutic opportunities*. *Antioxid Redox Signal*. 2010, 13: 651-690.

- ✓ Schmahmann J.D. *An emerging concept: The cerebellar contribution to higher function*". *Arch. Neurol.* 1991; 48: 1178-1187.
- ✓ Schmahmann Jeremy D., Raquel Gardner, Jason MacMore, BA, and Mark G. Vangel. *Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) Based on a Modified Form of the ICARS.* *Mov Disord.* 2009 Sep 15; 24(12): 1820–1828.
- ✓ Schmitz-Hübisch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R et al. *Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients.* *Neurology* 2010; 74:678-684.
- ✓ Schmitz-Hübisch T, Giunti P, Globas C, Baliko L, Saccà F et al. *SCA Functional Index - usefulness of a compound performance measure in spinocerebellar ataxia patients.* *Neurology* 2008;71:486-492.
- ✓ Schmitz-Hubsch T. Du Montcel S. et al - *Reliability and validity of the international cooperative ataxia rating scale: a study in 156 Spinocerebellar ataxia patients.* *Movement disorders* 2005; 21: 699-704.
- ✓ Schmitz-Hubsch T. Du Montcel S. et al. *Scale for the assessment of ataxia: Development of a new clinical scale.* *Neurology* 2006; 66(11), 1717-1720.
- ✓ Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, Pousset F, Schöls L, Vandan P, Pandolfo M: *Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective.* *Nat Rev Neurol.* 2009, 5: 222-234.
- ✓ Shakkottai VG, Fogel BL. - *Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia.* *Neurol Clin.* 2013; 31:987–1007.
- ✓ Sharma R, De Biase I, Gomez M, Delatycki MB, Ashizawa T, Bidichandani SI. *Friedreich ataxia in carriers of unstable borderline GAA triplet-repeat alleles.* *Ann Neurol.* 2004;56:898–901.
- ✓ Sharma Rajesh et al - *The GAA triplet-repeat sequence in Friedreich ataxia shows a high level of somatic instability in vivo, with a significant predilection for large contractions - Human Molecular Genetics, Volume 11, Issue 18, 1 September 2002, 2175–2187.*
- ✓ Sokolov AA., Miall RC., Ivry RB. *The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition Trends Cogn Sci.* 2017 May; 21(5): 313–332.
- ✓ Stanley B. Prusiner, Amanda L. Woerman, Daniel A. Mordes, Joel C. Watts, Ryan Ramperaud, David B. Berry, Smita Patel, Abby Oehler, Jennifer K. Lowe, Stephanie N. Kravitz, Daniel H. Geschwind, David V. Glidden, Glenda M. Halliday, Lefkos T. Middleton, Steve M. Gentleman, Lea T. Grinberg, and Kurt Giles. *Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism.* *PNAS* September 22, 2015 112 (38) E5308-E5317.

- ✓ *Stefan M Pulst, Spinocerebellar Ataxia Type 2 GeneReviews - Initial Posting: October 23, 1998; Last Update: November 12, 2015.*
- ✓ *Stein J.F. and Glickstein M. (1992) Role of the cerebellum in visual guidance of movement. Physiol Rev. Oct 72(4): 967-1017.*
- ✓ *Stoodley C.J. and Schmahmann J.D. (2009) Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. NeuroImage 44: 489-501.*
- ✓ *Sugihara I., Wu H.S., Shinoda Y. (2001) The entire trajectories of single olivocerebellar axons in the cerebellar cortex and their contribution to cerebellar compartmentalization. J. Neurosci. 21: 7715-7723.*
- ✓ *Sullivan ED. Cognitive Functions of the Cerebellum. Neuropsychol Rev. 2010 Sep; 20(3): 227–228.*
- ✓ *Sun YM, Lu C, Wu ZY. - Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. Clin Genet. 2016; 90:305–14.*
- ✓ *Tanguy Melac A, Mariotti C, Filipovic Pierucci A, Giunti P, Arpa J, Boesch S, Klopstock T, Müller Vom Hagen J, Klockgether T, Bürk K, Schulz JB, Reetz K, Pandolfo M, Durr A, Tezenas du Montcel S. Friedreich and dominant ataxias: quantitative differences in cerebellar dysfunction measurements. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jun; 89(6): 559-565.*
- ✓ *Tezenas du Montcel SI et al - Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. Brain 2014 Sep; 137(Pt 9):2444-55.*
- ✓ *Thach W.T. (1972) Cerebellar output: Properties, synthesis and uses. Brain Research 40: 89-97.*
- ✓ *Therrien AS, Bastian AJ. Cerebellar damage impairs internal predictions for sensory and motor function. Curr Opin Neurobiol. 2015 Aug;33:127-33.*
- ✓ *Therrien AS, Wolpert DM, Bastian AJ. Effective reinforcement learning following cerebellar damage requires a balance between exploration and motor noise. Brain. 2016 Jan;139(Pt 1):101-14.*
- ✓ *Thomas D Bird, MD Seattle VA Medical Center Departments of Neurology and Medicine University of Washington Seattle, Washington - Hereditary Ataxia Overview - Initial Posting: October 28, 1998; Last Revision: November 3, 2016.*
- ✓ *Tison F. Yekhelef F. - Application of the international cooperative ataxia scale rating in multiple system atrophy. Movement disorders 2002; 17(6): 1248-1254.*
- ✓ *W. Ilg, A. J. Bastian, S. Boesch, et al., Management of degenerative cerebellar disorders Cerebellum, vol. 13, no. 2, pp. 248–268, 2014.*

- ✓ Weyer A, Abele M, Schmitz-Hubsch T. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Movement disorders* 2007; 22(11) 1633-1637.
- ✓ Whaley NR, Fujioka S, Wszolek ZK: Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet J Rare Dis.* 2011, 6: 33-10.1186/1750-1172-6-33.
- ✓ Wollmann T, Barroso J, Monton F, Nieto A. Neuropsychological test performance of patients with Friedreich's ataxia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002;24:677–86
- ✓ Wolpert D. M. and Miall R. C. (1996) Forward models for physiological motor control. *Neural Netw.* 9:1265–1279.
- ✓ Willner U - Genes implicated in the pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Drugs Today (Barc).* 2003 Dec;39(12):927-37.
- ✓ Yabe I, Matsushima M. Usefulness of the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA). *J Neurol Scien.* 2008; 266, 164-166.

Appendice

Figura A: Barthel Index per la valutazione della autonomia durante le attività della vita Quotidiana

Scala di Valutazione delle ADL - Attività della vita quotidiana Indice di Barthel		
Paziente: _____ Et�: _____ Data ing. ____/____/____		
Diagnosi: _____ Data dim. ____/____/____		
ATTIVITA'	Punteggio Ing.	Punteggio Dim.
Alimentazione 0= incapace 5= necessita di assistenza, ad es. per tagliare il cibo 10= indipendente		
Fare il bagno 0= dipendente 5= indipendente		
Igiene personale 0= necessita di aiuto 5= Si lava la faccia, si pettina, si lava i denti, si rade (inserisce la spina se usa il rasoio)		
Vestirsi 0= dipendente 5= necessita di aiuto ma compie almeno met� del compito in tempo ragionevole 10= indipendente, si lega le scarpe, usa le cerniere lampo, bottoni		
Controllo del retto 0= incontinente 5= occasionali incidenti o necessit� di aiuto 10= continente		
Controllo della vescica 0= incontinente 5= occasionali incidenti o necessit� di aiuto 10= continente		
Trasferimenti nel bagno 0= dipendente 5= necessita di qualche aiuto per l'equilibrio, vestirsi/sgestirsi o usare carta igienica 10= indipendente con l'uso del bagno o della padella		
Trasferimenti sedia/letto 0= incapace, no equilibrio da seduto 5= in grado di sedersi, ma necessita della max assistenza per trasferirsi 10= minima assistenza e supervisione 15= indipendente		
Deambulazione 0= immobile 5= indipendente con la carrozzina per > 45 m 10= necessita di aiuto di una persona per > 45 m 15= indipendente per pi� di 45 m, pu� usare ausili (es. bastone) ad eccezione del girello		
Salire le scale 0= incapace 5= necessita di aiuto o supervisione 10= indipendente, pu� usare ausili		
TOTALE (0 – 100)		

Figura B: Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Rater: _____ date: _____ patient: _____

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> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking > 10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported 	<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> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for > 10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand > 10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for > 10 s even with constant support of one arm 				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Score</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>	Score		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Score</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>	Score	
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> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties sitting > 10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for > 10 s without continuous support 	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria 				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Score</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>	Score		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Score</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>	Score	
Score					
Score					

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait 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 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>		
<p>Score</p>		<p>Score</p>	
<p>3) Sitting 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 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>		
<p>Score</p>		<p>Score</p>	

Tabella A: Breve descrizione della sintomatologia atassica osservata e riportata nel report elaborato dall'APP-Coo-Test sulla base del punteggio rilevato

UPPER LIMB MOVEMENT AND COORDINATION: The patient, who was seated, was asked to touch with their index finger 15 white dots appearing consecutively on the screen at different positions, each one showing up after the previous one was correctly reached.	
Range score	
< 10	Normal upper limb movement.
10.01-11	Slightly slowed upper limb movement.
11.01-14.9	Slightly slowed upper limb movement with slight oscillations.
15-19	Upper limb movement mildly slowed with oscillations.
19.1-22	Upper limb movement clearly slowed with moderate oscillations.
22.1-30	Upper limb movement markedly slowed with considerable oscillations.
> 30	Upper limb movement extremely irregular, extremely slowed with lack of coordination and Jerky movement.
UPPER LIMB MOVEMENT AND COORDINATION: The patient, who was seated, was asked to touch with their index finger 12 red squares appearing consecutively on the screen at different positions, each one showing up after the previous one was correctly reached.	
Range score	
< 6	Normal upper limb movement.
6.01-7.9	Slightly slowed upper limb movement.
7.91-10	Slightly slowed upper limb movement with slight oscillations.
10.1-13	Upper limb movement mildly slowed with oscillations.
13.1-16	Upper limb movement with clearly instability and wide oscillations.
16.1-22.0	Upper limb movement clearly slowed with considerable oscillations.
> 22	Upper limb movement extremely irregular with lack of coordination and Jerky Movement.
STANDING CAPACITIES: the patient is asked to remain standing for 10 seconds with the feet together and eyes open. If impossible, try to perform the next test	
Range score	
< 4.0	Normal, able to stand with feet together without body sway.
4.01-4.70	Able to stand with feet together, but with slight body sway.
4.71-5.40	Able to stand with feet together, but with moderate body sway.
5.41-6.50	Able to stand with feet together, but with wide body sway.
> 6.51	Able to stand with feet together, but with severe body sway.
STANDING CAPACITIES: the patient is asked to remain standing for 10 seconds on a widened base (the distance between medial malleoli is 30cm). If impossible, try to perform the next test	
Range score	
< 8.45	Normal, able to stand with feet together without body sway.
8.46-9.00	Able to stand with feet together, but with slight body sway.
9.01-10.00	Able to stand with feet together, but with moderate body sway.
10.01-11.00	Able to stand with feet together, but with wide body sway.
> 11.01	Able to stand with feet together, but with considerable body sway (severe disequilibrium).
QUALITY OF SITTING POSITION: The patients were asked to remain sitting on a hard surface without touching the ground and with their hands on their knees.	
Range score	
< 12.45	Normal, able to stay sitting without oscillation of the trunk.
12.46-13.50	Able to stay sitting with slight oscillation of the trunk.
13.51-14.50	Able to stay sitting with moderate oscillation of the trunk.
14.51-15.50	Able to stay sitting with wide oscillation of the trunk.
> 15.51	Able to stay sitting with considerable oscillation of the trunk (severe disequilibrium).
18	Unable to remain standing with the feet together, on a widened base or sitting. (Immediate falling).
WALKING CAPACITIES: the patients were asked to walk without oscillations of the trunk if possible. As the oscillations increased with walking speed, patients were asked to cover 9 meters during the 10 seconds of the test.	
< 12.00	Normal.
12.01-15.00	Walking without support with slight trunk oscillation staggering.
15.01-18.00	Walking without support with moderate staggering.
18.01-22.00	Walking without support but with considerable staggering.
> 22	Walking without support, but with severe staggering and tendency to fall (severe disequilibrium).
28	Unable to walk (patient on wild chair).