



Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

PRESIDENTE: *Ch.mo Prof. Raffaele De Caro*

TESI DI LAUREA

EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE TRANSCRANICA A CORRENTE DIRETTA (TDCS) COMBINATA A TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTENSIVO IN PAZIENTI CON ATASSIA DI FRIEDREICH: UNO STUDIO PILOTA

Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with intensive rehabilitation treatment in patients with Friedreich's ataxia: a pilot study

RELATORE: Dott. Martinuzzi Andrea

Correlatore: Ft. Comiotto Jimmy

Dott.sa Vavla Marinela

LAUREANDO: Piai Jennifer

Anno Accademico 2015-2016

INDICE

Abstract

Riassunto in inglese

Introduzione 1

Capitolo 1: L'atassia di Friedreich 2

1.1 Il fenotipo classico 4

Capitolo 2: Neuropatofisiologia nella FRDA 11

Capitolo 3: FRDA: trattamento fisioterapico e stimolazione transcranica 15

3.1 Riabilitazione 15

3.2 Stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS) 18

3.3 Razionale dello studio 20

Capitolo 4: Materiali e metodi 22

4.1 Disegno dello studio 22

4.2 Popolazione di studio 22

4.3 Intervento: 24

- Protocollo valutativo
- Protocollo riabilitativo
- Stimolazione transcranica a correnti dirette

Capitolo 5: risultati 28

5.1 Considerazioni generali 28

5.2 Analisi dei dati raccolti 29

Discussione 37

Conclusione 40

Bibliografia

RIASSUNTO

BACKGROUND: L'atassia di Friedreich è una malattia ereditaria neurodegenerativa che determina una progressiva degenerazione del sistema nervoso. Al giorno d'oggi non esiste una terapia in grado di curarla o di arrestarne la progressione.

SCOPO: Il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare gli effetti della combinazione di trattamento riabilitativo intensivo e stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS) in pazienti con Atassia di Friedreich di grado lieve-moderato.

METODO: Quattro soggetti, con diagnosi di Atassia di Friedreich in uno stadio lieve-moderato della patologia e con fenotipo classico, hanno preso parte allo studio, previo consenso. Sono stati suddivisi in gruppo attivo e gruppo di controllo. Tutti i soggetti sono stati valutati all'inizio e alla fine del periodo di studio per mezzo di specifiche scale di valutazione: Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Berg Balance Scale (BBS), Mini-Balance Evaluation System Test (MiniBEST), Activities Specific Balance Confidence Scale (ABC Scale), 6 Minute Walking Test (6MWT), Timed Up and Go (TUG). Tutti i soggetti hanno poi preso parte ad un programma riabilitativo con sedute da 45 minuti, due volte al giorno, per 5 giorni alla settimana per 4-5 settimane. In aggiunta al trattamento i soggetti del gruppo attivo hanno ricevuto una stimolazione di 20 minuti al giorno, prima della riabilitazione, per due delle settimane di trattamento, mentre i soggetti del gruppo di controllo hanno ricevuto una stimolazione sham.

RISULTATI: Tutti i soggetti hanno presentato dei miglioramenti, sia in termini di stabilità posturale e nel cammino, sia nella coordinazione degli arti. Il gruppo attivo ha riportato maggiori risultati a carico dell'equilibrio e della qualità del cammino rispetto al gruppo di controllo che però ha un maggior miglioramento a carico delle funzioni cinetiche.

CONCLUSIONI: Ci sono stati maggiori miglioramenti, seppur di lieve entità, nel gruppo attivo, a favore quindi dell'ipotesi di partenza. Ulteriori studi, con un campione più grande, sono necessari per evidenziare l'efficacia della proposta riabilitativa.

RIASSUNTO IN LINGUA INGLESE

BACKGROUND: Friedreich's ataxia is an hereditary neurodegenerative disease that determines a progressive degeneration of the nervous system. Nowadays there is no treatment that can cure or halt the progression of this disease.

OBJECTIVE: The present study has the aim to evaluate the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with intensive rehabilitation treatment in Friedreich's ataxia patients.

METHODS: Four consenting subjects, diagnosed with Friedreich's ataxia from mild to moderate stage of the disease and classical phenotype, took part in the study. They were divided into an active and a control group. All subjects were evaluated at the beginning and end of the study period by means of special evaluation scales: Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Berg Balance Scale (BBS), Mini-Balance Evaluation System Test (MiniBEST), Activities Specific Balance Confidence Scale (ABC Scale), 6 Minute Walking Test (6MWT), Timed Up and Go (TUG). All subjects then took part in a rehabilitation program with sessions of 45 minutes, twice a day, for 5 days a week, for 4-5 weeks. In addition: the subjects of the active group received 20 minutes a day stimulation, before the rehabilitation, for two weeks treatment, while the subjects of the control group received a sham stimulation.

RESULTS: All subjects showed improvements, either in terms of postural stability and gait, and in the limb coordination. The active group reported higher load results in balance and gait quality compared to the control group. However the control group had a greater kinetic functions improvement.

CONCLUSION: There have been major improvements in the active group, so in favor of the hypothesis of the study. Further studies, with a larger sample, are necessary to show the effectiveness of the rehabilitative proposal.

INTRODUZIONE

L'Atassia di Friedreich (FRDA) è una malattia rara che determina, nei soggetti affetti, disturbi nella qualità e nel controllo dei movimenti e provoca, nel tempo, la perdita di autonomia funzionale. Si tratta di una malattia ereditaria autosomica recessiva, che comporta la progressiva degenerazione del sistema nervoso. I soggetti con questa malattia presentano una serie di caratteristiche sia neurologiche sia non neurologiche, come ad esempio la cardiomiopatia che è una comune causa di morte.

Il fenotipo classico della patologia, con esordio entro i 25 anni d'età, si presenta con: atassia progressiva del cammino e degli arti, disartria, disfagia, disfunzione oculomotoria, perdita dei riflessi osteotendinei, segni piramidali e deformità scheletriche (piede cavo e scoliosi).

Attualmente non esiste ancora una terapia in grado di curare o quantomeno di arrestare la progressione della malattia.

Il trattamento riabilitativo è utile per il mantenimento funzionale e dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana e quindi per migliorare la qualità di vita dei soggetti.

I benefici della riabilitazione non sempre sono così evidenti, soprattutto per i genitori dei ragazzi che sono costretti a vedere i loro figli lottare con una malattia ad ora incurabile. Si è voluto cercare quindi un nuovo strumento per poter offrire a questi soggetti la possibilità di migliorare il loro quadro clinico e ottenere risultati più considerevoli con la riabilitazione.

A partire dalle basi neuropatofisiologiche della malattia, ed in particolare del coinvolgimento del nucleo dentato e dei tratti corticospinale e dalla ridotta eccitabilità della corteccia motoria, si è ipotizzato che l'utilizzo di una tecnica di neurostimolazione non invasiva, come la stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS), possa facilitare, aumentando l'eccitabilità corticale, gli aspetti motori, l'equilibrio e il cammino su cui si va a lavorare col trattamento riabilitativo.

Lo studio nasce dunque dalla volontà di individuare un possibile strumento terapeutico efficace da proporre a questi pazienti in aggiunta alla riabilitazione, per migliorare la loro qualità di vita e rallentare le manifestazioni cliniche dovute alla progressione della malattia.

CAPITOLO 1: L'ATASSIA DI FRIEDREICH

L'Atassia di Friedreich (FRDA) è una malattia neurodegenerativa ereditaria autosomica recessiva, descritta per la prima volta da Nikolaus Friedreich, anatomopatologo e neurologo tedesco, nel 1863. È caratterizzata da: atassia progressiva del cammino e degli arti, disartria, disfagia, disfunzione oculomotoria, perdita dei riflessi osteotendinei, segni piramidali, scoliosi e, in alcuni casi, cardiomiopatia, diabete mellito, perdita della vista e deficit dell'udito. Si manifesta generalmente prima dei 25 anni d'età, più raramente in età tardiva (15% dei casi)¹.

Friedreich fu il primo a descrivere questa malattia in 5 lunghi articoli tra il 1863 e il 1877 ed a lui va il merito di aver identificato: la precoce età di esordio, la lenta progressione e la natura di tipo ereditario della condizione. Tutte queste caratteristiche, insieme alla perdita precoce dei riflessi osteotendinei, determinano il cuore della classica descrizione della patologia¹.

L'esame dei segni clinici e neurologici indica che la FRDA corrisponde ad un'atassia mista sensoriale e cerebellare, che colpisce il sistema propriocettivo a livello del sistema nervoso periferico, del midollo spinale e dei nuclei del cervelletto. Sono inoltre interessati i tratti piramidali, con conseguente debolezza e spasticità muscolare. La presenza di manifestazioni sia neurologiche sia non neurologiche, rende la FRDA una malattia multisistemica.

La scoperta, nel 1996, dell'anomalia genetica responsabile della maggior parte dei casi di FRDA ha permesso la correlazione genotipo-fenotipo ed ha permesso di ampliare lo spettro fenotipico allora conosciuto. In particolare, ha permesso la conferma della malattia tramite diagnosi genetica. Tale patologia è causata dalla trasmissione autosomica recessiva di un'espansione instabile di triplette GAA situata nell'introne 1 del gene della fratassina, sul braccio lungo del cromosoma 9. Una minoranza di casi presenta invece una situazione di eterozigosi, in cui uno dei due alleli presenta una mutazione puntiforme o una delezione del gene della fratassina, al posto dell'espansione di triplette. Il fenotipo clinico della malattia è dovuto agli effetti dell'espansione di triplette GAA nella

trascrizione del gene¹. Infatti, questa espansione porta a silenziare il gene e si ha quindi una minor produzione di fratassina, che causa il fenotipo clinico della FRDA².

La dimensione dell'espansione è inversamente proporzionale all'età di esordio della malattia e al confinamento in carrozzina ed è correlata anche con l'incidenza di cardiomiopatia. La stretta relazione tra genotipo e fenotipo è dovuta al più piccolo degli alleli, ovvero quello che presenta minor espansione di GAA. La più piccola espansione di triplette GAA che provoca la sintomatologia è di 44 ripetizioni, tenendo in considerazione che i normali cromosomi hanno meno di 33 ripetizioni. I pazienti con FRDA hanno in genere tra le 70 e le 1500 ripetizioni, più comunemente tra 600 e 900. Nei casi atipici ad esordio tardivo le ripetizioni sono tra 100 e 500, comparabili con quelle dell'allele più piccolo del fenotipo classico di FRDA¹. I casi ad esordio precoce tendono ad avere una progressione più rapida e una più alta frequenza e severità di caratteristiche sia neurologiche sia non neurologiche come diabete, cardiomiopatia e piede cavo, come dimostrato tramite valutazioni cliniche, cognitive e funzionali³.

I meccanismi patogenetici associati alla malattia sono dunque dovuti alla carenza di fratassina nelle cellule.

Ruolo della fratassina.

La fratassina è una proteina mitocondriale legante il ferro, presente nella maggior parte degli organismi, la cui esatta funzione è ancora controversa⁴. Studi suggeriscono che la funzione principale di questa proteina riguardi il suo coinvolgimento nella biosintesi dei cluster ferro-zolfo, cofattori ubiquitari, noti per il loro ruolo nelle reazioni di ossidoriduzione nei mitocondri per il trasporto degli elettroni, quindi essenziali per la respirazione cellulare. La carenza di fratassina porta ad un'anormale funzione dell'attività enzimatica e quindi l'interruzione della catena di trasporto e della trasmissione degli elettroni. Viene a crearsi un disequilibrio delle reazioni redox fisiologiche che determina un aumento della produzione di ROS (radicali liberi ossigeno) e si va quindi incontro ad una situazione di stress ossidativo. Una carenza di fratassina porta ad una riduzione della produzione dei cluster ferro-zolfo, ad un aumento del carico di ferro mitocondriale e ad indurre l'autofagia quindi la morte delle cellule.

Sono stati eseguiti degli studi sul materiale biologico di soggetti affetti da FRDA i quali hanno rilevato⁴:

- Presenza di depositi di ferro nei cardiomiociti
- Diminuzione dei cluster ferro-zolfo
- Presenza di marcatori di danno ossidativo nelle urine e nel sangue

La carenza di fratassina porta all'instaurarsi di un circolo vizioso di danni cellulari che, in correlazione con i segni clinici della malattia, si presentano solo in specifiche cellule o in determinati tessuti⁴. Questa tessuto-specificità è parzialmente correlata con la distribuzione della fratassina nell'organismo: la sua espressione è alta a livello delle cellule ad alto metabolismo energetico (gangli spinali dorsali e cuore), media a livello di cervelletto, pancreas, fegato e muscoli scheletrici e bassa in altri tessuti, come la corteccia. Si pensa che parte della tessuto-specificità, così come la natura progressiva della malattia, sia una conseguenza della base genetica del disturbo⁴.

1.1 Il fenotipo classico

L'età tipica di esordio è intorno alla pubertà o poco prima, stimata a circa 15.5 ± 8 anni⁵. I più comuni segni d'esordio sono l'atassia del cammino e un impaccio generale. Una piccola parte di pazienti presenta anche segni clinici di tipo ortopedico con scoliosi e piede cavo.

Caratteristiche neurologiche:

❖ Atassia del cammino e degli arti

L'atassia del cammino e degli arti, la disartria e l'areflessia agli arti inferiori si ritrovano in quasi tutti i casi di FRDA. L'atassia ha un'origine mista, risultante da: degenerazione spinocerebellare, neuropatia sensoriale periferica, patologia cerebellare e vestibolare.

Il cammino diventa instabile e atassico, con un aumento delle cadute. Camminare su un terreno irregolare o in condizioni di scarsa luminosità diventa problematico. La difficoltà di camminare o mantenere la posizione in tandem è un segno precoce.

C'è una progressiva dipendenza da aiuti per il cammino, inizialmente i soggetti si appoggiano su arredamento, muri o altre persone, e infine ricorrono all'utilizzo di bastoni,

stampelle e carrozzina. Secondo studi di Harding (1981) i soggetti diventano dipendenti dalla sedia a rotelle dopo circa 15.5 anni dall'esordio della malattia. L'atassia del tronco comporta oscillazioni nel mantenere la posizione seduta e quindi la necessità di un supporto posteriore. Il test di Romberg, esame diagnostico per pazienti che lamentano disturbi dell'equilibrio o instabilità, risulta positivo e quindi indice di atassia sensoriale. L'atassia degli arti comporta crescenti difficoltà nelle attività della vita quotidiana che richiedono destrezza manuale fine, ed è una caratteristica precoce della malattia. Il 97% dei soggetti presenta disdiadococinesia agli arti superiori. La progressione della debolezza muscolare tende a mascherare l'atassia come segno clinico¹.

❖ *Debolezza ed atrofia*

La debolezza piramidale è un segno tardivo ed è molto più prominente a livello degli arti inferiori rispetto agli arti superiori.

L'atrofia è presente in un numero significativo dei casi, anche se, nei pazienti con esordio precoce, la massa muscolare non può mai essere completamente sviluppata senza significative perdite in seguito¹.

❖ *Riflessi, tono e perdita della sensibilità*

L'areflessia, soprattutto a livello degli arti inferiori, è un segno precoce presente in quasi tutti i pazienti affetti da FRDA e riflette la neuropatia periferica. A livello di arti superiori i riflessi sono assenti nel 89% dei casi tipici e nel 45% di quelli atipici; a livello di arti inferiori sono assenti nel 100% dei casi tipici e nel 27% di quelli atipici⁶. Inoltre la risposta in estensione al riflesso cutaneo plantare, che riflette una patologia a livello piramidale, è un segno relativamente precoce e presente nel 73-89% dei casi^{4,7,8} ma meno presente nei casi atipici.

Il tono muscolare è comunemente normale o ridotto, soprattutto nei primi stadi della malattia. La spasticità, soprattutto agli arti inferiori, può diventare un problema per la gestione del paziente, specialmente se in carrozzina, negli stadi più avanzati del disturbo. Può creare dolore, disagio, problemi di posizionamento e in ultimo l'insorgenza di retrazioni se non trattata. Può inoltre essere associata alla presenza di crampi e spasmi muscolari.

La perdita di sensibilità distale è praticamente sempre presente nel fenotipo classico¹. Ci si riferisce alla sensibilità vibratoria e propriocettiva.

❖ *Segni oftalmici*

La presenza di anomalie nel movimento degli occhi è un segno precoce comune nella FRDA. Probabilmente la caratteristica più comune è l'instabilità nella fissazione che viene interrotta da movimenti saccadici involontari. Il nistagmo è meno comune ma comunque frequente, soprattutto quello orizzontale. Nonostante queste anomalie comunemente osservate, i pazienti sono solitamente turbati solo dalla difficoltà di messa a fuoco alle deviazioni di sguardo. La velocità dei movimenti saccadici è solitamente normale ma la dismetria è veramente comune, con spesso un misto di ipo/ipermetria. La riduzione di acuità visiva è molto meno comune rispetto all'anormalità di movimento degli occhi. La maggior parte dei pazienti è asintomatica ma, nonostante la mancanza di sintomi, tutti i pazienti mostrano un ridotto spessore delle fibre nervose della retina. In conclusione l'intero sistema visivo è coinvolto in FRDA, anche se sono relativamente pochi i pazienti affetti clinicamente¹.

❖ *Parola e deglutizione*

La disartria è un segno comune e precoce, presente in più del 90% dei pazienti e che progredisce con l'avanzare della malattia. L'eloquio diventa lento e scandito, tanto da comprometterne l'intelligibilità nelle fasi più avanzate. Una leggera disfagia è un sintomo comune e può diventare problematica nelle fasi più avanzate della malattia, in alcuni casi può essere addirittura necessario l'inserimento di un tubo gastroesofageo percutaneo endoscopico. Anche la masticazione potrebbe essere compromessa a tal punto da dover evitare cibi troppo duri o da doverli tagliare in piccoli pezzi. Non sono ancora stati intrapresi studi sistematici a riguardo ma la polmonite *ab ingestis* è una causa di morte riconosciuta quindi è consigliata una tempestiva valutazione della disfagia nei soggetti con FRDA¹.

❖ *Udito*

Le difficoltà uditive dovute alla neuropatia uditiva sono un problema comune e sottovalutato, che può diventare socialmente disabilitante, anche nei primi stadi della

malattia. La percezione dei suoni è tipicamente normale nei pazienti con FRDA o possono esserci dei minimi deficit a diverse frequenze. Comunque quasi tutti i pazienti mostrano disordini di conduzione nervosa nelle vie uditive centrali che funzionalmente determinano una ridotta comprensione del linguaggio anche nelle condizioni di vita quotidiana con semplice rumore di sottofondo, che può portare i pazienti ad accedere solo al 50% delle informazioni a disposizione rispetto ai soggetti sani. Le funzioni uditive periferiche generalmente non sono compromesse. Alcuni autori hanno identificato una correlazione significativa tra la durata della malattia e la funzione uditiva¹.

❖ *Vescica ed intestino*

I disturbi sfinterici sono poco studiati nella FRDA. L'urgenza minzionaria e la successiva incontinenza urinaria sono i problemi più comuni riscontrati con studi urodinamici. Secondo l'esperienza di alcuni autori, sintomi di iperattività vescicale sono molto comuni nei soggetti con FRDA e sono funzionalmente aggravati da problemi di mobilità e trasferimento. Nonostante ciò, raramente è richiesto l'utilizzo di un catetere sovra pubico o transuretrale per questi pazienti¹.

❖ *Cognitivo*

I deficit cognitivi non impediscono la partecipazione all'educazione, all'occupazione e alle attività sociali. Il profilo intellettuale della FRDA è caratterizzato da pensiero concreto e scarsa capacità nella formazione di concetti e nel ragionamento visuospatiale. Sono stati individuati deficit a livello di attenzione volontaria sostenuta e di memoria di lavoro⁹. Inoltre i deficit più frequenti che sono stati trovati riguardano la velocità motoria e mentale, i pensieri concettuali, la fluenza verbale, l'acquisizione di informazioni verbali, l'uso di strategie semantiche, il nominare azioni e problemi visuoperceptivi e visuocostruttivi¹⁰. Questi deficit indicano una disfunzione a livello parieto-temporale¹.

❖ *Altre caratteristiche*

Come in tutte le malattie croniche, la depressione ha una maggior prevalenza rispetto alla popolazione sana. Il 92% dei pazienti con FRDA presenta disturbi affettivi che vanno da lievi disturbi dell'umore a maggior depressione¹¹.

Caratteristiche non neurologiche:

❖ *Coinvolgimento cardiaco*

La FRDA è spesso associata a cardiomiopatia ipertrofica progressiva che risulta essere una comune causa di morte per questi soggetti. Le complicanze cardiache infatti si ritrovano, se ricercate, nella maggioranza dei casi di FRDA, anche se i pazienti sono molto spesso asintomatici. Le palpitazioni sono a volte riportate, ma sintomi evidenti di insufficienza cardiaca sono rari. Specialmente gli stadi avanzati della malattia sono associati a diversi tipi di aritmie sopraventricolari¹.

In un gran numero di soggetti sono state trovate cardiomiopatia ipertrofica o evidenze di ipertrofia ventricolare sinistra nel 28-100% dei casi. I cambiamenti istologici nel ventricolo sinistro consistono in ipertrofia cellulare, fibrosi diffusa e necrosi miocardica focale. I segni clinici di coinvolgimento cardiaco si sviluppano tardivamente nel corso della malattia, anche se poi l'insufficienza cardiaca è causa di morte in oltre il 50% dei casi. L'assenza di una correlazione tra la presenza di complicanze cardiache e la severità del coinvolgimento neurologico è stata documentata, enfatizzando in questo modo l'importanza di un monitoraggio cardiaco in tutti i soggetti affetti. L'ECC è anormale in quasi tutti i casi, l'anomalia più comune è l'inversione dell'onda T¹.

❖ *Diabete mellito*

I soggetti con FRDA hanno un maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (DM). L'associazione tra FRDA e DM è stata confermata relativamente tardi (1962) nonostante fosse sospettata già da tempo. Il meccanismo non è chiaro ma potrebbe riguardare una combinazione di: resistenza insulinica dei tessuti, come i muscoli, da una parte e ridotta secrezione di insulina per disfunzione delle cellule beta pancreatiche dall'altra. La resistenza all'insulina è quasi sempre presente nei soggetti con FRDA ma da sola non provoca diabete, mentre disfunzione e morte delle cellule beta pancreatiche sono dei prerequisiti per svilupparlo. Queste anomalie a loro volta sembrano derivare da una disfunzione mitocondriale in quanto i mitocondri rivestono un ruolo molto importante a livello delle cellule beta pancreatiche controllandone il numero e la funzione. Nei soggetti con FRDA lo stress ossidativo che si presenta in seguito all'elevata produzione di ROS per la carenza di fratassina porta alla morte delle cellule beta pancreatiche e la riduzione

di queste cellule determina una minor secrezione di insulina. Il DM è tipicamente un segno ad insorgenza tardiva nella FRDA e spesso i pazienti necessitano un trattamento con insulina¹.

❖ *Deformità scheletriche*

La scoliosi è comune anche se può essere lieve e non richiedere la chirurgia, soprattutto se l'esordio della malattia è relativamente tardivo. Anche le deformità del piede sono comuni, riscontrabili nel 55-90% dei casi. Nel fenotipo classico la deformità più comune è il piede cavo, che è progressiva e si ritrova soprattutto negli stadi più avanzati della malattia e può diventare disabilitante per mobilità e trasferimenti, determinando un aumento nella domanda di badanti e influenzando così l'indipendenza e la qualità di vita dei pazienti. La severità delle deformità è correlata con l'età corrente del soggetto, con la durata della malattia e della dipendenza dalla carrozzina, ma non con la grandezza dell'espansione GAA o con l'età di esordio¹.

❖ *Progressione e mortalità*

La durata media dall'età di esordio della malattia al confinamento in carrozzina è di circa 15.5 anni, che significa intorno ai 25 anni d'età (range 11-58). I vari parametri clinici progrediscono a velocità diverse: la disartria è presente nel 100% dei casi dopo 10-15 anni dall'esordio, la debolezza agli arti inferiori dopo 25-30 anni e il deperimento distale agli arti superiori, la perdita di sensibilità vibratoria e del senso di posizione delle articolazioni dopo 45-50 anni. Queste misure si correlano con la lunghezza dell'espansione GAA più corta. Le complicanze cardiache sono la più comune causa di morte nei soggetti con FRDA. Le donne hanno una prognosi migliore rispetto agli uomini. La presenza di diabete e di ipertrofia ventricolare sinistra riduce l'aspettativa di vita. L'età media di vita è di 36.5 anni (range 12-87)¹.

Trattamento farmacologico

Al giorno d'oggi non è ancora stata definita, secondo evidenze scientifiche, una terapia migliore di altre per la FRDA¹²; la ricerca dovrebbe indirizzare gli sforzi per ottenere cure solide, anche se questo obiettivo è difficile da realizzare per malattie così rare.

L'aumento di ferro mitocondriale, per deficit di fratassina, sembra determinare un aumento di ROS e di stress ossidativo; pertanto, gli approcci terapeutici proposti puntano:

- Ad aumentare il livello di fratassina a livello trascrizionale con inibitori HDAC, in grado di ripristinare la normale funzione di geni silenziati¹⁴, o il livello della proteina per mezzo di eritropoietina umana ricombinante (rhuEPO)
- A ridurre i ROS per mezzo di antiossidanti come il coenzima Q10, il suo omologo ubiquinol e la vitamina E¹³
- Ad abbassare i depositi di ferro mitocondriale con il deferiprone, un chelante del ferro. Va assunto a basse dosi e i pazienti vanno tenuti sotto controllo durante il periodo di assunzione del farmaco in quanto dosi elevate tendono a peggiorare la condizione^{13,15}.
- A migliorare il metabolismo energetico con supplemento di L-carnitina. Difetti della catena respiratoria sembrano infatti causare deficit secondari di carnitina. Un supplemento di L-carnitina (3 g/die) sembra determinare un miglioramento del metabolismo energetico muscolare. Studi controllati sono necessari per dimostrare la rilevanza clinica di questo effetto¹³.

Recentemente è stato anche introdotto un possibile trattamento farmacologico che prevede l'utilizzo dell'interferone gamma (INF γ) in quanto sembra aumentare l'espressione del gene della fratassina nelle cellule di soggetti con FRDA con minime reazioni avverse. In particolare questo farmaco sembra attenuare il danneggiamento dei cardiomiociti e migliorare la funzione diastolica; pertanto potrebbe diventare una possibile terapia per trattare la cardiomiopatia ipertrofica di questi pazienti¹⁶.

CAPITOLO 2: NEUROPATOFISIOLOGIA NELL'ATASSIA DI FRIEDREICH

Considerazioni generali

Come detto in precedenza, la FRDA è una malattia causata da un'anomalia genetica che comporta nel tempo un danno progressivo del sistema nervoso.

Nella FRDA la patologia è prominente nei tratti spinocerebellare e piramidale, così come a livello delle colonne dorsali e dei gangli spinali (dorsal root ganglia DRG), mentre le strutture cerebellari sono solo lievemente colpite e i gangli della base risparmiati dalla malattia¹⁷.

Nel cervelletto la corteccia è risparmiata fino a tardi nel corso della patologia, quando si può osservare la perdita di cellule di Purkinje; il nucleo dentato si presenta invece notevolmente atrofizzato.

La perdita di cellule piramidali (cellule di Betz) della corteccia cerebrale motoria è evidente ma in misura minore¹⁸; rappresenta infatti una lesione intrinseca secondaria del SNC¹⁹.

Tratto spinocerebellare

È composto da due fasci, anteriore e posteriore, collocati al margine laterale del midollo spinale.

Il tratto anteriore contiene fibre di piccolo calibro e rappresenta la via nervosa che monitora le informazioni sugli archi riflessi spinali e veicola segnali propriocettivi dal corpo al cervelletto. Tali informazioni coinvolgono il coordinamento motorio, ad un livello più grossolano rispetto a quelle del fascio posteriore. Termina nel peduncolo cerebellare superiore.

Il tratto posteriore contiene fibre di grosso calibro, originate dalla colonna di Clarke, e conduce sensibilità propriocettiva dei fusi neuromuscolari e dei recettori articolari dell'arto inferiore e del tronco. Riceve fibre collaterali dalla colonna dorsale, in particolare dal fascicolo cuneato, e termina a livello del ponte nel peduncolo cerebellare inferiore.

Nei soggetti con FRDA si ha degenerazione dei tratti spinocerebellari con assottigliamento delle fibre ascendenti e neuroni piccoli anormali nei nuclei gracile e cuneato¹⁹.

Gangli spinali (DRG) e radici dorsali

I gangli spinali sono gangli nervosi collegati ai nervi spinali. Formano un rigonfiamento lungo il decorso della radice posteriore, prima che si congiunga con la radice anteriore per formare il nervo spinale, e sono formati da neuroni sensitivi. Tali neuroni sono detti “a T” perché il loro neurite, divenuto una fibra mielinica, si divide a T dando luogo ad una fibra periferica, che si porta al nervo spinale, e ad una centrale, che si porta al midollo spinale.

L’atrofia dei gangli spinali e l’assottigliamento delle radici dorsali, con perdita delle grandi fibre mieliniche, sono caratteristiche della FRDA²⁰.

A livello dei gangli spinali si hanno: una riduzione della dimensione complessiva e la presenza di noduli residui.

A livello delle radici dorsali si ha invece la mancanza di grandi assoni e di fibre mieliniche spesse¹⁹.

Si può infatti pensare che la perdita dei neuroni nei DRG possa determinare la scomparsa dei loro assoni, i quali proiettano centralmente nelle radici dorsali; questo processo rappresenta l’esaurimento delle fibre delle colonne dorsali e delle connessioni afferenti con i nuclei dorsali di Clarke e con la sostanza grigia delle corna posteriori²⁰.

Si ha quindi anche una perdita delle connessioni con i nuclei dorsali di Clarke. L’assenza di neuroni a livello dei nuclei dorsali di Clarke, i quali trasmettono gli impulsi originati nelle articolazioni, nei tendini, nei fusi neuromuscolari e che vengono elaborati nel cervelletto per la regolazione e la coordinazione dell’attività motoria, spiega la degenerazione ascendente dei tratti spinocerebellari dorsali, precedentemente citata.

Tratto corticospinale (piramidale)

La via piramidale permette alla corteccia di dirigere comandi motori direttamente a livello midollare, senza passare per il tronco encefalico. Questo tratto è essenziale per lo svolgimento delle attività motorie qualitativamente più raffinate. Rappresenta per la corteccia motoria un mezzo di controllo soprattutto della muscolatura distale²¹.

Le cellule di Betz (neuroni piramidali giganti in M1), che rappresentano la principale via d’uscita della corteccia motoria, sono dei motoneuroni di grandi dimensioni provvisti di un lungo cilindrase che penetra nella sostanza bianca del midollo spinale e che causa la contrazione degli organi effettori (muscoli).

Nei soggetti con FRDA vi è una carenza di queste cellule nel V strato della corteccia motoria, una riduzione delle dimensioni della piramide midollare e scarsità di fibre mieliniche. Molti pazienti con FRDA mostrano inoltre sottili segni di coinvolgimento del primo motoneurone, come il segno di Babinski, su uno sfondo di debolezza diffusa ed ipotonia. Alcuni soggetti tuttavia presentano spasticità agli arti inferiori e iperreflessia¹⁹.

Nucleo dentato

Il nucleo dentato è il più grande dei nuclei cerebellari. Si trova nel cerebrocerebello, zona del cervelletto che contribuisce alla formazione e al miglioramento dei programmi motori e a funzioni puramente cognitive.

Riceve afferenze inibitorie dalle cellule di Purkinje (corteccia cerebellare) le quali a loro volta ricevono afferenze dalle cellule muscolari che veicolano informazioni provenienti dal midollo, dal fascio spinocerebellare dorsale (info propriocettive), dal fascio spinocerebellare ventrale (info su programma motorio), informazioni di tipo visivo e uditivo, informazioni vestibolari e informazioni dalla corteccia cerebrale.

Il nucleo dentato ha un'azione facilitatoria a livello della corteccia motoria, tramite il talamo. I neuroni del nucleo dentato iniziano a scaricare circa 100 ms prima dell'inizio del movimento, quindi prima rispetto all'area motoria primaria e allo spinocerebello. L'inattivazione del nucleo dentato provoca un ritardo dell'inizio della scarica dei neuroni dell'area motoria primaria e, di conseguenza, un ritardo nell'iniziare i movimenti²¹.

La principale lesione a livello di SNC nei soggetti con FRDA è localizzata proprio a livello del nucleo dentato. Diversi studi recenti mettono infatti in evidenza la presenza di atrofia di questo nucleo e delle sue fibre efferenti mieliniche¹⁹.

Il nucleo dentato normale contiene neuroni piccoli e grandi; nella FRDA tale nucleo è normale prima dell'esordio della malattia poi, con il progredire della patologia, le grandi cellule scompaiono¹⁹.

Nel nucleo dentato dei soggetti con FRDA si vengono a creare inoltre dei gruppi terminali, derivanti dagli assoni delle cellule di Purkinje, che circondano le cellule nervose degeneranti e prendono il nome di degenerazione grumosa²².

Eccitabilità corticale

L'eccitabilità della corteccia motoria è stata ampiamente investigata nei soggetti con degenerazione cerebellare con l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS).

Uno studio si è focalizzato su pazienti con FRDA ed ha evidenziato che tali soggetti hanno una ridotta attivazione corticale, che coinvolge sia la corteccia motoria sia quella visiva²³. I valori di soglia motoria e visiva sono risultati alti in tutti i pazienti, rispetto ai soggetti di controllo. I pazienti di questo studio hanno anche dimostrato un importante coinvolgimento dei tratti piramidali, evidenziato da un ritardato nel Central Motor Conduction Time (CMCT) ovvero nel tempo impiegato dall'impulso nervoso per viaggiare attraverso il sistema nervoso centrale ed arrivare al muscolo target²³.

Da questo studio si evince la presenza di un'ipoeccitabilità corticale nei soggetti con FRDA che determina un rallentamento nell'attivazione distale e quindi nell'esecuzione del movimento.

Sono dunque diverse le zone del sistema nervoso coinvolte nel processo degenerativo della patologia.

La ridotta eccitabilità della corteccia cerebrale e l'atrofia del nucleo dentato sembrano, da quanto emerso, essere alla base di un ritardo nell'attivazione della periferia distale. Si è ipotizzato che aumentando l'eccitabilità della corteccia cerebrale motoria e della corteccia cerebellare si possa permettere a questi soggetti una reazione migliore alle stimolazioni esterne del trattamento riabilitativo che agisce a livello periferico.

CAPITOLO 3: TRATTAMENTO RIABILITATIVO E STIMOLAZIONE TRANSCRANICA

3.1 Riabilitazione

La riabilitazione e l'esercizio fisico portano diversi benefici nei soggetti con patologie degenerative, che includono anche l'atassia, secondo quanto riportato nella letteratura scientifica. Anche nei pazienti con FRDA una regolare partecipazione a programmi di esercizio adattati porta ad un miglioramento e mantenimento della funzionalità e della salute in generale²⁴.

Interventi a livello muscolare e training di equilibrio sono supportati dalla letteratura come potenzialmente efficaci nel mantenere l'indipendenza e la qualità di vita dei soggetti con patologie cerebellari. Attività di rinforzo e allungamento muscolare vengono proposte per mantenere l'allineamento biomeccanico di arti e tronco, e ciò permette di facilitare il mantenimento funzionale dei soggetti con FRDA²⁴.

Le malattie degenerative cerebellari sono particolarmente difficili da trattare a causa della loro natura progressiva e il loro effetto a livello di quasi tutte le parti del cervelletto.

La possibilità di interventi medici è rara e spesso limitata a malattie e sintomi specifici.

Inoltre, la riabilitazione motoria è una sfida per questi soggetti a causa del ruolo funzionale del cervelletto nell'apprendimento motorio e nell'adattamento²⁷.

È stato fatto uno studio per dimostrare i benefici dati da un training intensivo per migliorare la coordinazione nella postura e nel cammino in soggetti con malattie cerebellari degenerative²⁷. I risultati hanno evidenziato che, nonostante si vada incontro ad un graduale declino delle capacità motorie e un peggioramento dei sintomi atassici a causa della progressiva neurodegenerazione, i vantaggi per i pazienti possono essere significativi per la vita di tutti i giorni e durare per circa un anno dopo la fine del training²⁷.

Riabilitazione ed atassia

Nei soggetti che presentano atassia, sia essa sensitiva o cerebellare, la fisioterapia può portare ad un miglioramento della sintomatologia atassica e delle funzioni della vita quotidiana²⁸.

Il trattamento è diretto al miglioramento della precisione di movimento degli arti e del controllo posturale, ossia a garantire la stabilità della postura²⁹.

L'enciclopedia nazionale della riabilitazione indica che gli obiettivi della fisioterapia nei confronti dei soggetti atassici possono essere brevemente descritti con:

- Miglioramento dell'equilibrio e delle reazioni posturali a stimoli esterni e a cambiamenti gravitazionali
- Affinamento e miglioramento della stabilizzazione posturale come conseguenza della stabilizzazione articolare
- Sviluppo della funzionalità degli arti superiori
- Sviluppo della capacità di spostarsi in modo indipendente e funzionale, migliorando la qualità di vita dei pazienti grazie all'aumento dell'indipendenza durante le attività della vita quotidiana

Per il fisioterapista è importante identificare il programma adatto per il paziente a soddisfare le sue esigenze, per raggiungere l'obiettivo desiderato.

Tale programma di intervento fisioterapico viene preparato partendo dai dati raccolti durante la valutazione del paziente e quindi dall'interpretazione dei risultati delle varie scale di misura applicate.

Il contenuto del programma di trattamento può variare a seconda del tipo e delle caratteristiche dell'atassia. Per esempio, mentre gli approcci che migliorano la propriocezione e incorporano ausili visivi sono utilizzati più comunemente nei pazienti con atassia sensitiva, migliorare la stabilizzazione è invece più importante per ridurre l'atassia del tronco e degli arti nei soggetti con atassia cerebellare²⁹.

Riabilitazione nei soggetti con FRDA

La poca coordinazione e il deficit di equilibrio associati alla FRDA sono una causa significativa di disabilità²⁵. A causa della natura progressiva della patologia, di solito i soggetti sono confinati in carrozzina dopo 10-15 anni dall'esordio²⁶. Inoltre, molti necessitano del supporto di caregiver per portare a termine le attività della vita quotidiana e ciò si traduce in una riduzione dell'autonomia funzionale²⁵.

Al giorno d'oggi non ci sono trattamenti o cure definitive per la FRDA e nemmeno in grado di rallentare la progressione della malattia^{25,26}. Il trattamento riabilitativo è simile a quello che viene proposto per le altre condizioni neurologiche degenerative²⁵ e viene

proposto a questi soggetti per gestire gli effetti negativi della patologia a livello funzionale²⁶.

Il focus del trattamento è fornire dei compensi per la perdita di coordinazione, di sensibilità e la resistenza aerobica, riducendo al minimo le complicanze secondarie, come contratture muscolari e decondizionamento muscolare.

Strumenti adattivi e ausili per il cammino possono essere utilizzati per affrontare la perdita di equilibrio e limitazioni funzionali causati dall'andatura atassica.

Inoltre, strategie come ad esempio ridurre i gradi di libertà e la velocità durante i movimenti sono state proposte per contribuire a migliorare le prestazioni motorie di questi soggetti.

Stretching per gli estensori d'anca e per i flessori plantari di caviglia si propongono per mantenere il corretto allineamento degli arti inferiori in postura seduta e per migliorare la dorsiflessione della tibiotarsica quando il soggetto è in fase di carico nel cammino.

Un rinforzo funzionale viene proposto per far fronte alla debolezza muscolare e per aiutare la mobilità verticale, proponendo esercizi terapeutici per i muscoli di anca e tronco.

Un allenamento al cammino e l'individuazione dell'ausilio per la deambulazione più adeguato per il soggetto, sono essenziali per permettere il mantenimento della capacità deambulatoria riducendo il rischio di cadute e quindi garantendo stabilità e sicurezza. In questo modo si va anche a ritardare il rischio di complicanze secondarie dovute alla riduzione delle attività in stazione eretta conseguente al confinamento in carrozzina²⁵.

In uno studio retrospettivo su un campione di 29 pazienti con FRDA, sono stati valutati gli effetti dati da un periodo di riabilitazione intensiva, in particolare sul mantenimento dell'indipendenza funzionale e quindi sulla capacità di svolgere le attività della vita quotidiana²⁶. Per ogni individuo il trattamento era individuale, con obiettivi mirati, e prevedeva: esercizi di rinforzo e stretching, riqualificazione funzionale e di equilibrio, fisioterapia in acqua e lo sviluppo di un programma di esercizi da svolgere a casa²⁶.

Gli effetti della riabilitazione sono risultati essere relativamente costanti indipendentemente dal tempo trascorso dall'insorgenza della malattia o dal livello di

dipendenza funzionale all'inizio del trattamento. Inoltre, è stato riscontrato un mantenimento dei benefici ottenuti anche a lungo termine.

La riabilitazione può inoltre avere un effetto indiretto sulla funzione cardiaca, contribuendo al miglioramento dell'indipendenza funzionale una volta terminato il trattamento riabilitativo²⁶. Questo studio fornisce la prima prova che un periodo di riabilitazione ospedaliera inverte o arresta il declino funzionale per i soggetti con FRDA.

3.2 Stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS)

La tDCS è una tecnica di facile applicazione con cui è possibile stimolare diverse parti del cervello in modo non invasivo, efficace, indolore e senza effetti collaterali significativi³⁰.

La stimolazione consiste in una debole corrente elettrica continua dell'intensità di 1-2 mA, non percepibile dalla persona, che viene applicata allo scalpo per mezzo di elettrodi, con minimi effetti collaterali³¹.

Questa metodica permette due tipi di stimolazione: anodica e catodica. La prima provoca un'eccitazione dell'attività neuronale e la seconda la inibisce o la riduce.

Attraverso il flusso di corrente da un elettrodo all'altro, vengono modificati i potenziali di membrana dei neuroni permettendo di modulare l'eccitabilità della corteccia cerebrale e quindi l'attività neuronale del cervello, aumentando o diminuendo la funzionalità dell'area stimolata per un tempo che permane oltre la durata della stimolazione stessa³⁰. Se la stimolazione viene ripetuta più volte è possibile rendere tali modificazioni più stabili e durature³⁰.

Stimolazione transcranica a corrente diretta dell'area motoria

L'area motoria e la sua eccitabilità sono un parametro chiave per consentire l'apprendimento e l'adattamento motorio all'ambiente.

Come detto precedentemente, l'eccitabilità dell'area motoria della corteccia cerebrale è ridotta nei soggetti con atassia. Dal momento che la tDCS è una tecnica di neuro-modulazione non invasiva in grado di aumentare l'eccitabilità corticale, uno studio ha valutato gli effetti di una stimolazione anodica a livello della corteccia motoria in pazienti con atassia³². I risultati ottenuti, valutati per mezzo di gait analysis, hanno evidenziato un miglioramento nella simmetria del passo e una riduzione della larghezza della base

d'appoggio dopo una stimolazione anodica dell'area motoria mentre non sono state trovate variazioni rilevanti dopo la stimolazione sham. Questo studio ha anche evidenziato che tali risultati non determinano però un cambiamento nel lungo termine ma per un breve periodo di tempo (circa 30 giorni).

Stimolazione transcranica a corrente diretta del cervelletto

Il cervelletto è ben noto per svolgere un ruolo importante nell'esecuzione del movimento e nel controllo motorio modulando la corteccia motoria primaria attraverso le connessioni cerebello-talamo-corticali. Le cellule del Purkinje della corteccia cerebellare inibiscono il nucleo dentato che, a sua volta, ha un effetto facilitatorio sulla corteccia motoria attraverso il talamo³³.

La tDCS del cervelletto (ctDCS) è una tecnica non invasiva per indurre dei cambiamenti funzionali prolungati nel cervelletto umano. Questa tecnica, semplice e sicura, può modulare diverse funzioni cerebellari motorie e non, nei soggetti sani.

La ricerca ha dimostrato che questa ctDCS può indurre cambiamenti neurofisiologici a livello delle interazioni tra cervello e cervelletto e può influenzare l'adattabilità al cammino, l'apprendimento motorio e cognitivo nei soggetti sani. Le osservazioni cliniche preliminari suggeriscono che i cambiamenti indotti da questa tecnica potrebbero essere utili clinicamente in pazienti con vari disordini che coinvolgono funzioni cerebellari.

Da uno studio fatto su 19 soggetti con atassia cerebellare è emerso che, con una singola sessione di stimolazione anodica del cervelletto, si ottiene un miglioramento quantificabile e significativo nei punteggi di Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), ICARS, 9-Hole Peg Test e 8 Minuts Walking. Osservando nel dettaglio i singoli item, è emerso che i miglioramenti sono significativi per quanto riguarda la postura, il cammino e il coordinamento degli arti³³.

Per quanto riguarda le patologie cerebellari, e in particolare la FRDA, la stimolazione del cervelletto, pur incrementando l'attività della via cerebello-talamo-corticale, non può fornire risultati validi come unico trattamento. Sulla base di queste considerazioni, la ctDCS potrebbe essere utilizzata insieme ad altri interventi riabilitativi per offrire un effetto sinergico. Recentemente la ctDCS è stata utilizzata in combinazione con la terapia

cognitivo-comportamentale ottenendo miglioramenti significativi sulla depressione di questi soggetti³⁴.

Efficacia della stimolazione transcranica

Diverse ricerche hanno evidenziato gli effetti positivi che si ottengono con questa metodica. Da uno studio su persone sane, è emerso che la stimolazione anodica del cervelletto migliora l'adattamento del cammino alle perturbazioni esterne, aumentando l'eccitabilità delle cellule di Purkinje; mentre la stimolazione catodica ne riduce l'adattamento³⁵.

La stimolazione da sola non sembra però avere effetti significativi sulla modificazione delle aree che vengono stimulate. Uno studio fatto su pazienti con morbo di Parkinson ha evidenziato che stimolando le aree premotoria e motoria primaria e combinando alla stimolazione un training fisico specifico volto a migliorare la qualità del cammino e dell'equilibrio, si ottiene un aumento della velocità e della lunghezza del passo nel cammino e migliori capacità di recuperare l'equilibrio in seguito a sollecitazioni esterne³⁶. Tali risultati sono migliori di quelli che si ottengono con il solo training fisico specifico proposto dallo studio e non si ottengono con la sola stimolazione.

3.3 Razionale dello studio

La riabilitazione e l'intervento fisioterapico, come emerso dalla letteratura, permettono a questi pazienti un mantenimento nel tempo delle capacità funzionali, rallentando la progressiva perdita di indipendenza e garantendo quindi un miglioramento della qualità di vita.

Non sempre però i risultati riabilitativi sono così considerevoli ed evidenti e ciò determina anche una scarsa compliance alla riabilitazione da parte dei pazienti che non riescono a vedere miglioramenti nella loro situazione. Abbiamo cercato di trovare un altro elemento o metodica che possa rinforzare gli effetti benefici della riabilitazione, al fine di migliorare la qualità di vita di questi soggetti.

Si è pensato alla tDCS, metodica non invasiva, che agisce aumentando l'eccitabilità corticale delle zone che vengono stimulate.

La stimolazione da sola non sembra avere effetti significativi e duraturi, per questo si è ipotizzato che possa avere invece un effetto aggiuntivo alla riabilitazione motoria intensiva permettendo di ottenere migliori risultati riabilitativi.

Di seguito, abbiamo disegnato uno studio in singolo cieco su una casistica di 4 pazienti con FRDA geneticamente determinata che si sono sottoposti ad un periodo riabilitativo intensivo comprendente anche 2 settimane di stimolazione transcranica a correnti dirette. La tDCS è stata applicata a livello dell'area motoria primaria, per ottenere una migliore eccitabilità corticale inerente ai comandi dei movimenti volontari, ed a livello della corteccia cerebellare in quanto potrebbe portare ad una modificazione della polarizzazione della membrana di varie cellule, quali cellule di Purkinje, fibre muscolari, fibre rampicanti e cellule gliotiche.

L'obiettivo di questo studio è valutare gli effetti dati dalla combinazione dei due trattamenti proposti, al fine di poter eventualmente evidenziare uno strumento utile da proporre a questo tipo di pazienti.

CAPITOLO 4: MATERIALI E METODI

4.1 Disegno dello studio

Si tratta di uno studio sperimentale interventistico in singolo cieco, che prevede due interventi (trattamento riabilitativo e tDCS), con due gruppi di pazienti, di cui uno funge da controllo per uno degli interventi proposti.

Lo studio prevede un periodo di trattamento riabilitativo intensivo di 4-5 settimane, per tutti i soggetti, a cui è stata aggiunta, per due delle settimane totali, una stimolazione reale per il gruppo attivo e una stimolazione fittizia (sham) per il gruppo di controllo. I pazienti non erano a conoscenza del gruppo di appartenenza. (Figura 1)




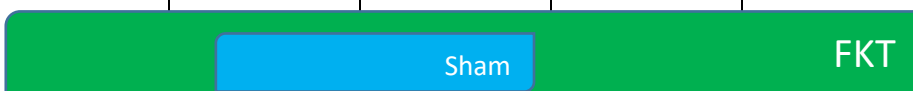
	WEEK 1	WEEK 2	WEEK 3	WEEK 4	WEEK 5
Paziente 1					
Paziente 2					
Paziente 3					
Paziente 4					

Figura 1. Disegno dello studio

Note. tDCS, stimolazione transcranica a correnti dirette; FKT, fisioterapia.

4.2 Popolazione di studio

Quattro soggetti (uno di sesso maschile e tre femminile), con diagnosi clinica di FRDA, hanno preso parte allo studio.

Tre di loro sono entrati in regime di Ricovero Ordinario presso l'istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Eugenio Medea" – La Nostra Famiglia di Pieve di Soligo (Treviso) per 5 settimane; il quarto invece è stato seguito in Day Hospital presso la medesima struttura, per 4 settimane.

I criteri di inclusione dei soggetti comprendevano:

- Diagnosi geneticamente definita di FRDA

- Forma con disabilità lieve o moderata, ovvero soggetti con cammino funzionale autonomo o per mezzo di deambulatore, ma tuttavia in grado di eseguire le attività quotidiane (stadiazione FARS ≤ 4).

Tutti i soggetti inclusi nello studio presentano fenotipo classico della patologia, con esordio prima dei 25 anni d'età (Tabella 1).

Al momento della prima valutazione il paziente 4 camminava in modo autonomo, il paziente 1 utilizzava un bastone che è stato sostituito con un deambulatore all'inizio dello studio, gli altri due un deambulatore pesato che è stato fornito loro dalla struttura per tutto il periodo di permanenza. Tutti i partecipanti sono stati informati della natura sperimentale dell'intervento ed hanno firmato un Consenso Informato.

I soggetti sono poi stati divisi, in modo casuale, in due gruppi: il gruppo attivo che ha poi ricevuto una reale stimolazione transcranica e il gruppo di controllo che ha ricevuto una stimolazione fittizia; per entrambi i gruppi era previsto il trattamento fisioterapico.

Tabella 1. Dati demografici e clinici.

	Gruppo attivo		Gruppo di controllo	
	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4
Genere	M	F	F	F
Età esordio	15	11	5	10
Età alla valutazione	26	18	18	19
Durata malattia	11	7	13	9
GAA corto/lungo	830/1100	600/600	750/750	470/1230
Stadio (FARS)	3	3	4	2
Destrezza manuale	DX	DX	DX	DX
Sintomi all'esordio	Impaccio motorio, scoliosi dorso-lombare	Scoliosi, marcia impacciata	Disturbi del cammino, piedi cavi, scoliosi, disturbi cerebellari	Scoliosi
Terapie farmacologiche	Nessuna terapia	Integratori (Melatonina)	Nessuna terapia	Antistaminico per 2 settimane

Note. GAA: guanina-adenina-adenina; FARS: Friedreich Ataxia Rating Scale; DX: destro.

I pazienti non erano portatori di dispositivi controindicanti l'utilizzo della tDCS.
Nessuno dei soggetti era reclutato in altri studi clinici al momento dell'esecuzione dell'esperimento, per cui erano assenti eventuali confondenti.

4.3 Intervento

Ogni paziente, durante il periodo di ricovero, ha svolto due trattamenti fisioterapici al giorno di 45 minuti ciascuno, dal lunedì al venerdì, e un trattamento di 45 minuti al sabato mattina. Oltre al trattamento, ciascun paziente è stato sottoposto ad una seduta di 20 minuti al giorno in cui veniva applicata la stimolazione transcranica, per due settimane, per un totale di 10 sedute.

Ogni paziente è stato inoltre valutato, prima e dopo la sperimentazione, tramite la somministrazione di scale di valutazione specifiche per la patologia e per gli obiettivi preposti.

Protocollo valutativo

Valutazione fisioterapica di 4 ore e 30 minuti in cui sono state somministrate le seguenti scale di valutazione:

- FARS e ICARS ovvero scale specifiche per la patologia
- 6MWT, BERG, TUG, MiniBEST
- ABC Scale per la percezione di sicurezza dei soggetti
- Videoregistrazioni (per facilitare il confronto su alcuni items)

Tale valutazione è stata svolta al momento del ricovero e alla fine della sperimentazione, dagli stessi fisioterapisti che hanno poi seguito i soggetti.

Protocollo riabilitativo

Due fisioterapisti hanno seguito i soggetti per l'intero periodo di ricovero. I trattamenti non erano standardizzati ma si adattavano alle esigenze e alla situazione funzionale del singolo soggetto. Il trattamento ha seguito alcuni punti fondamentali di seguito riportati.

- Prima parte:
 1. Costruire una corretta **Base d'Appoggio** da seduto e ripristinare l'**Allineamento** tra i segmenti

2. Reclutare una maggior **Risposta Posturale** attraverso: attivazione del **Trasverso** fuori dal compenso di flessione d'anca e facilitazione dell'**Accelerazione Lineare**
3. Riportare il tutto in un'**Attività Funzionale** piacevole ed adeguata alle capacità del paziente al fine di avere la miglior performance possibile
4. Reclutare gli **Estensori d'Anca** (con particolar attenzione agli ischio-crurali prossimali) in primis dal lato che al paziente dà più sicurezza
5. Cambiare posizione attivamente e progressivamente al fine di arrivare in stazione eretta (con un setting appropriato);
6. Riportare il tutto in un'**Attività Funzionale** piacevole ed adeguata: reaching in stazione eretta, cammino con facilitazione.

- Seconda parte:

- a) Richiamare le componenti facilitate nella prima parte a seconda delle esigenze del caso sfruttando i **Passaggi Posturali** (ad es. seduto supino per il trasverso, stop standing per la risposta antigravitaria degli arti inferiori) raggiungendo così un setting adeguato per prepararsi a lavorare in stazione eretta
- b) Preparare (allineamento e stimolazione) il/i **Piede/i** prima di tornare in statica
- c) In statica: eseguire **Compiti Funzionali** con gli arti superiori per diversi minuti con riferimenti ambientali ed un **Assetto Posturale** privo di compensi come la flessione di anche e tronco.
- d) Rinforzare la **Componente Estensoria**, all'interno di un compito propedeutico alle varie fasi del cammino con particolare attenzione a:
 - Ripristinare una corretta **Fase di Stance** (monopodolica) con un **Centro di Massa** alto da permettere un'adeguata fase oscillatoria controlaterale;
 - Riportare il tutto nel **Cammino Funzionale** in modo sicuro e privo di eccessive oscillazioni.

- Terza parte (non per forza separata dalle altre):

- Attività di cammino al Tapis Roulant con appoggi laterali e velocità appropriate per aumentare le capacità fisiche ed integrare gesti rivisti nei punti precedenti.

- Attività di cammino in Ambienti Domestici e all'Esterno.
- Rivalutazione, addestramento e gestione degli Ausili.
- Addestramento ed esecuzione di esercizi da svolgere in autonomia

✚ *Stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS)*

La stimolazione consiste in una debole corrente elettrica continua, non percepibile dalla persona, che viene applicata allo scalpo per mezzo di elettrodi.

Il dispositivo per le stimolazioni “HDC” è stato acquistato da Newronika S.r.l. (Milano) e comprendeva lo stimolatore e il programmatore (Figura 2).



Figura 2. Dispositivo HDC con stimolatore e tre elettrodi

Le stimolazioni sono state eseguite da un neurologo per due delle 5 settimane di ricovero dei soggetti. Nella prima settimana si è stimolata l’area motoria corrispondente all’area di Brodmann 4 (M1 bilateralmente) mentre nella seconda settimana si è stimolato il cervelletto con elettrodi posizionati in corrispondenza degli emisferi cerebellari (bilateralmente).

Le stimolazioni sono state eseguite al mattino, prima del trattamento fisioterapico.

Caratteristiche:

- Utilizzo di tre elettrodi: due posti sullo scalpo in corrispondenza della zona da stimolare (anodi), invece il terzo, elettrodo di ritorno (catodo) era posizionato a livello del deltoide del braccio destro. Per quanto riguarda la stimolazione dell’area motoria i due anodi sono stati posti in modo simmetrico sullo scalpo a circa 10% della circonferenza interauricolare dalla linea mediana del cranio, bilateralmente in modo da agire su entrambi gli emisferi cerebrali.
- Utilizzo di rete tubolare per tenere in sede gli elettrodi posti sullo scalpo

- Utilizzo di soluzione fisiologica per le spugnette contenenti gli elettrodi per aumentare la conduttività ed evitare possibili effetti fastidiosi dati dall'applicazione diretta di corrente
- Utilizzo di gel conduttivo elettrolitico applicato sugli elettrodi
- Intensità: 2mA
- Durata di ogni seduta: 20 minuti, dopo i quali il dispositivo si spegneva automaticamente
- Il tempo necessario per raggiungere il picco d'intensità della corrente era di 5 secondi
- La stimolazione sham prevedeva 1 minuto di stimolazione (5%) poi la corrente veniva spenta in modo automatico

Possibili effetti avversi della metodica secondo quanto riportato dalla letteratura: percezione di sapore metallico, prurito o sensazione di formicolio sotto l'elettrodo di riferimento (spalla destra). In letteratura viene riportato che alla fine della stimolazione cerebellare, i soggetti spesso riportano di sentirsi più motivati e attivi³¹ e nessun soggetto ha mai riportato effetti avversi alla fine della tDCS³¹.

CAPITOLO 5: RISULTATI

5.1 Considerazioni generali

I soggetti inclusi in questo studio presentano tutti fenotipo classico di FRDA, con esordio prima dei 25 anni d'età. Tuttavia, essendo l'Atassia di Friedreich una malattia rara e con un'ampia variabilità clinica tra gli individui affetti, risulta difficoltoso reclutare soggetti con quadro motorio-funzionale sovrapponibile. I quattro soggetti presentano infatti gradi diversi di disabilità, ma preservano ancora un cammino funzionale (con o senza deambulatore) e la capacità di svolgere in maniera autonoma le attività quotidiane. I due soggetti del gruppo attivo sono tra loro più simili per quanto riguarda lo stadio e quindi la gravità di malattia (stadiazione FARS 3 per entrambi) mentre quelli del gruppo di controllo presentano gravità diversa (stadiazione FARS 4 per il paziente 3 e FARS 2 per il paziente 4).

Tutti i soggetti hanno portato a termine i trattamenti proposti ed hanno effettuato entrambe le valutazioni pre- e post-trattamento. Per motivi personali il paziente 1 ha svolto una settimana di trattamento in meno rispetto agli altri.

Il paziente 2, pochi giorni prima della fine del ricovero, ha riportato una caduta con conseguente lesione a livello nucale e necessità di alcuni punti di sutura; tale evento non ha avuto gravi conseguenze se non la sospensione di un paio di trattamenti fisioterapici. Per quanto riguarda la stimolazione, nessuno dei partecipanti ha dichiarato di aver provato situazioni sgradevoli durante le sedute. I minimi effetti collaterali riportati dai soggetti del gruppo attivo sono stati: percezione di sapore metallico in bocca, eritema sulla spalla destra in corrispondenza della posizione dell'elettrodo, e presenza di prurito e a volte formicolio a livello del cuoio capelluto. Nessuno dei soggetti ha mai avuto necessità di sospendere una seduta.

Nessun paziente, alla fine della sperimentazione, ha mostrato cambiamenti per quanto riguarda la gravità della patologia; si può quindi affermare che non c'è stato nessun peggioramento del quadro. Per tutti i pazienti la stadiazione è rimasta invariata rispetto alla valutazione iniziale.

5.2 Analisi dei dati raccolti

Di seguito sono riportati i risultati dello studio, ottenuti tramite un confronto tra la valutazione iniziale e quella finale.

Inoltre è presentato un confronto tra i due gruppi (attivo e di controllo), per evidenziare eventuali differenze e capire gli effetti dati dalla combinazione di tDCS e trattamento.

Per quanto riguarda il confronto tra i risultati del gruppo attivo con quelli del gruppo di controllo delle scale somministrate, per ogni paziente è stata calcolata la variazione e cioè la differenza tra il punteggio finale e quello iniziale. È stata poi fatta la somma di tale variazione dei pazienti appartenenti allo stesso gruppo e in seguito calcolata la media.

I risultati sono suddivisi per ambiti in modo da facilitarne la comprensione ed evidenziare i principali cambiamenti emersi per capire dove il nostro intervento ha avuto maggior influenza.

➤ Funzioni cinetiche

Facciamo qui riferimento ai movimenti volontari distali e quindi alla qualità dei movimenti degli arti. Per valutare queste funzioni abbiamo preso in considerazione gli items di FARS e ICARS relativi ai movimenti degli arti, per valutarne dismetria e coordinazione.

Confronto pre e post trattamento

Dal confronto dei punteggi pre e post trattamento, abbiamo visto un miglioramento netto in tutti i pazienti (Figura 3a e 3b).

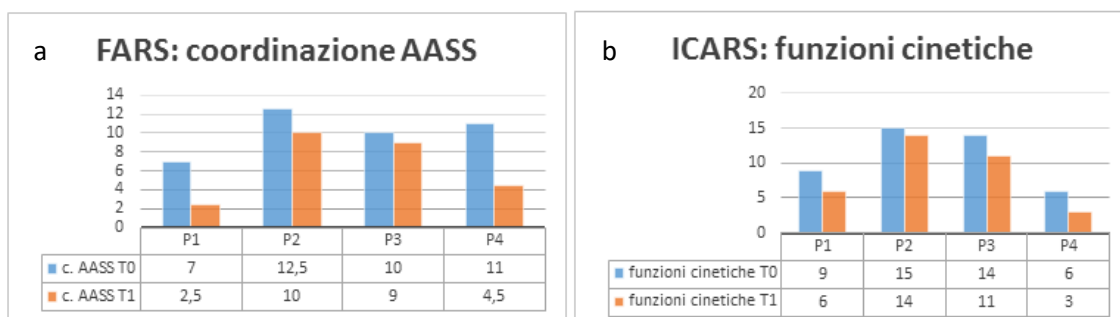


Figura 3. Distribuzione risultati relativi alla coordinazione arti superiori, scala FARS (a) e relativi alle funzioni cinetiche, scala ICARS (b).

La FARS permette di suddividere arti superiori ed inferiori e quindi di fare un'ulteriore analisi dei risultati: si è notato che, per tutti i pazienti, i guadagni sono stati soprattutto a carico della coordinazione degli arti superiori, mettendo in evidenza una riduzione della dismetria e un miglioramento nella diadococinesi.

Confronto gruppo attivo vs gruppo di controllo

Dal confronto tra i due gruppi, per quanto riguarda le funzioni cinetiche, sembra che ci sia un lieve miglioramento in più nel gruppo di controllo e che quindi non ci sia effetto aggiuntivo dato dal supplemento della stimolazione nel gruppo attivo (Figura 4a e 4b).

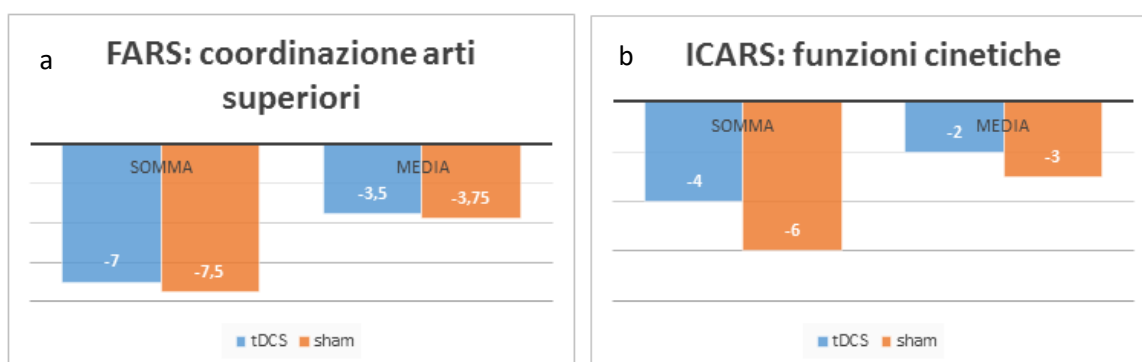


Figura 4. Distribuzione del confronto tra gruppo attivo e gruppo di controllo, relativo alla coordinazione degli arti superiori, scala FARS (a) e relativo alle funzioni cinetiche, scala ICARS (b).

➤ *Postura e cammino*

La qualità della postura, seduta e in stazione eretta, è stata valutata tramite alcuni items specifici delle scale FARS e ICARS.

Il cammino è stato invece valutato sia da un punto di vista qualitativo, considerando alcuni items specifici delle scale FARS, ICARS e MiniBEST, sia da un punto di vista quantitativo per mezzo del 6MWT e del TUG.

Per la scala FARS è stato considerato il sottogruppo “stabilità eretta” che prevede items riguardanti la postura ed il cammino. Lo stesso per la scala ICARS, considerando il sottogruppo “disturbi della postura e del cammino”.

Confronto pre e post trattamento

Facendo un confronto tra pre- e post- trattamento, dei risultati di FARS e ICARS, abbiamo visto che c'è un andamento variabile in termini di miglioramento: alcuni pazienti dimostrano miglioramenti ed altri rimangono stazionari. In particolare il paziente 4 appare stazionario in entrambe le scale. Si nota inoltre che non ci sono stati peggioramenti in nessuno dei pazienti (Figura 5a e 5b).

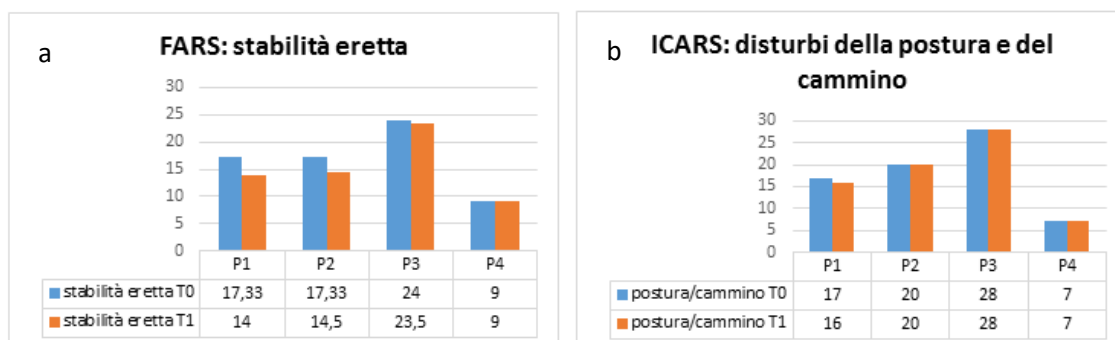


Figura 5. Distribuzione risultati relativi alla postura e al cammino, scala FARS sottogruppo “stabilità eretta” (a) e scala ICARS sottogruppo “disturbi della postura e del cammino” (b).

La MiniBEST presenta il sottogruppo “cammino dinamico” che valuta alcuni aspetti in più del cammino.

Il paziente 1 è migliorato nel TUG con doppio compito, il paziente 2 sia nel variare la velocità di cammino sia nel cammino con rotazioni orizzontali del capo, il paziente 3 nel cammino con rotazioni orizzontali del capo e il paziente 4 nel variare la velocità di cammino. Per nessun paziente ci sono stati peggioramenti (Tabella 2).

Tabella 2. Risultati MiniBEST relativi al sottogruppo “cammino dinamico”

	MiniBEST: cammino dinamico										TOT cammino	
	Variazioni velocità		Cammino + rotazioni		Cammino con giro su se stessi		Oltrepassare ostacolo		TUG dual task		T0	T1
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
P1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	2	3
P2	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	3
P3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
P4	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	6	7

Note: TUG, Timed Up and Go; T0, valutazione iniziale; T1, valutazione finale.

La funzione deambulatoria è stata valutata anche per mezzo di 6MWT e TUG evidenziando risultati congruenti e omogenei (Figura 6).

Il 6MWT ha messo in evidenza un notevole aumento della velocità di cammino per i primi tre pazienti e in modo particolare per il primo che ha raddoppiato la distanza percorsa nei 6 minuti rispetto al test di valutazione iniziale (81,2 metri iniziali, 162 metri finali). Il quarto paziente ha invece percorso una distanza inferiore rispetto al test iniziale, indice di una riduzione della velocità di cammino.

Per quanto riguarda il TUG i risultati rispecchiano quanto emerso nel 6MWT: il paziente 4 presenta una ridotta velocità del cammino mentre gli altri tre soggetti un notevole aumento della velocità con riduzione del tempo impiegato per portare a termine la richiesta.

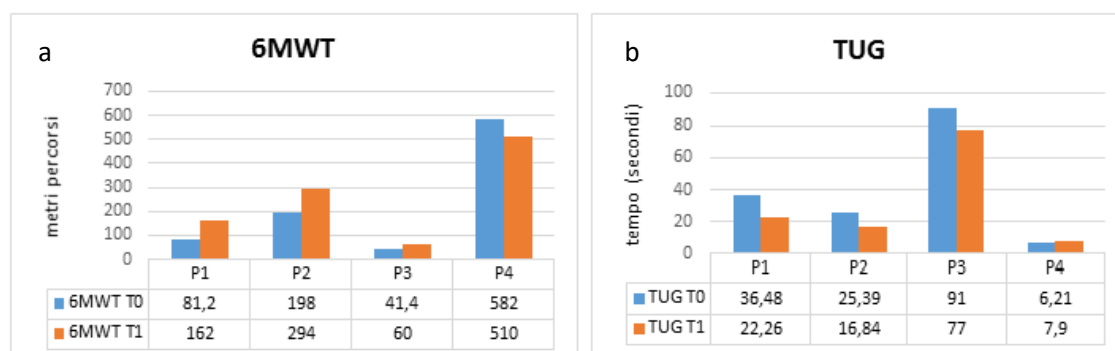


Figura 6. Distribuzione risultati relativi al 6MWT, metri percorsi (a) e relativi al TUG, tempo impiegato in secondi (b).

Confronto gruppo attivo vs gruppo di controllo

Dal confronto tra i due gruppi per quanto riguarda la postura e il cammino, considerando le scale FARS e ICARS, emerge un miglioramento soprattutto a carico del gruppo attivo.

Nella scala ICARS i pazienti del gruppo di controllo presentano una situazione stazionaria, come era già precedentemente emerso, e c'è invece un lieve miglioramento nel gruppo tDCS.

La FARS riporta risultati leggermente diversi, con miglioramenti in entrambi i gruppi, ma nettamente maggiori nel gruppo attivo (Figura 7).

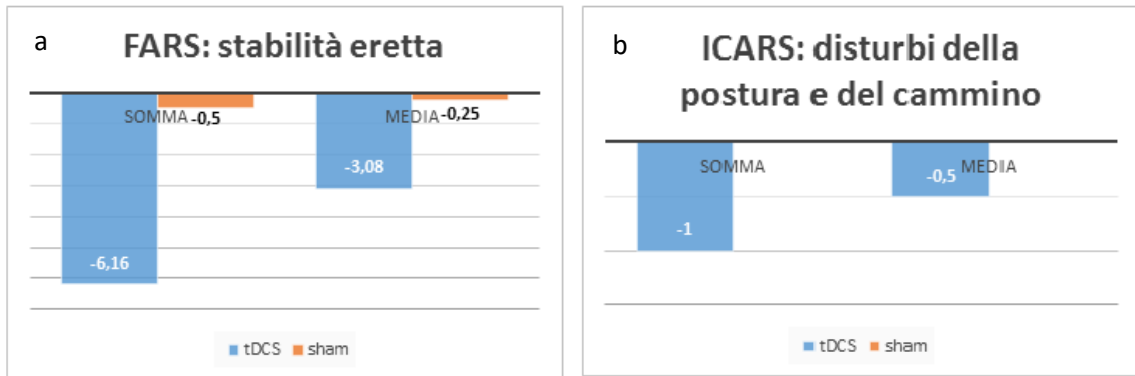


Figura 7. Distribuzione del confronto tra gruppo attivo e gruppo di controllo, scala FARS sottogruppo “stabilità eretta” (a) e scala ICARS sottogruppo “disturbi della postura e del cammino” (b)

Anche nel confronto dei risultati relativi al sottogruppo “cammino dinamico” della MiniBEST, emerge un maggior miglioramento a carico del gruppo attivo (Figura 8)

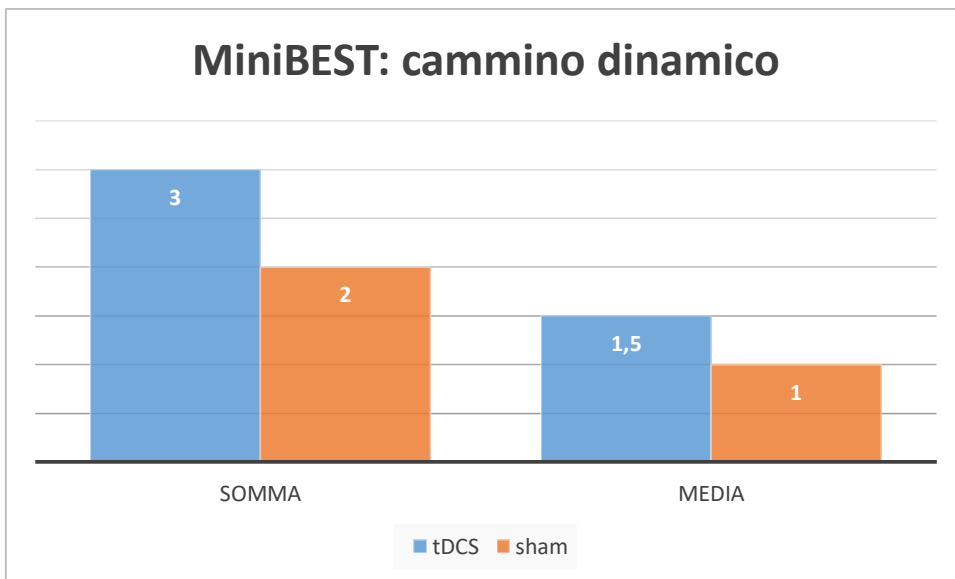


Figura 8. Distribuzione del confronto tra gruppo attivo e gruppo di controllo, scala MiniBEST sottogruppo “cammino dinamico”

➤ *Equilibrio statico e dinamico*

Per la valutazione delle capacità di equilibrio, statico e dinamico, sono state utilizzate le scale BERG e MiniBEST.

Confronto pre e post trattamento

Dal confronto dei punteggi pre e post trattamento, è stato riscontrato un miglioramento in tutti i pazienti (Figura 9).

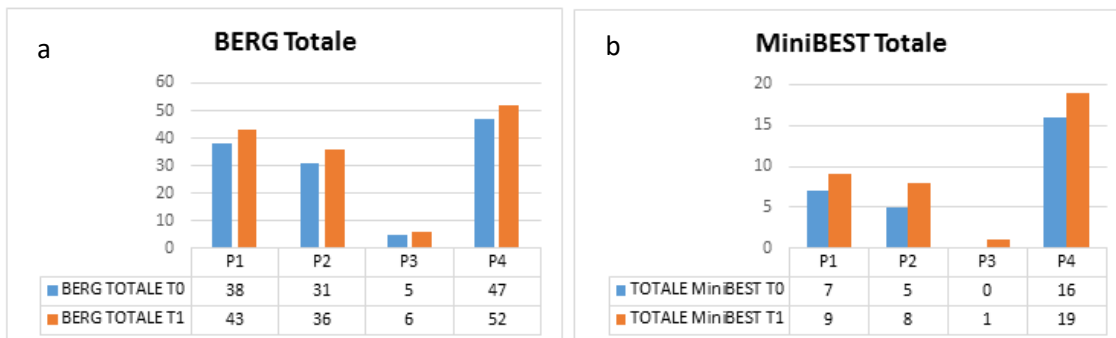


Figura 9. Distribuzione risultati relativi alla scala BERG (a) e relativi alla MiniBEST (b) pre e post trattamento

Confronto gruppo attivo vs gruppo di controllo

Dal confronto tra i due gruppi, per quanto riguarda l'equilibrio statico e dinamico, si evidenzia un miglioramento maggiore a carico del gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo. Questo emerge in entrambe le scale utilizzate (Figura 10).

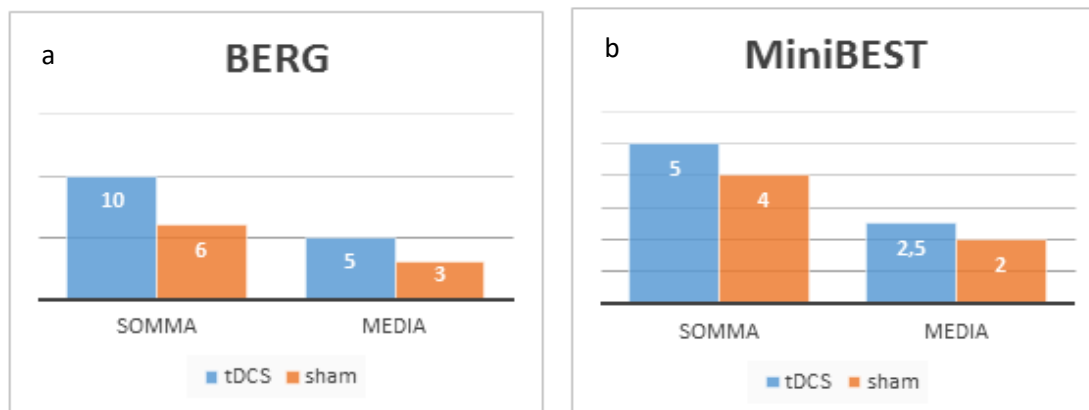


Figura 10. Distribuzione dei risultati relativi al confronto tra i due gruppi, scala BERG (a) e relativi al confronto tra i due gruppi, scala MiniBEST (b).

Confronto generale gruppo attivo e gruppo di controllo

Facciamo ora un confronto generale tra i due gruppi, considerando il punteggio totale delle scale utilizzate.

Per quanto riguarda la scala ICARS, i cambiamenti sono emersi solo a carico delle funzioni cinetiche di cui abbiamo già visto il grafico in precedenza, il quale evidenziava un maggior, seppur lieve, miglioramento nel gruppo di controllo. Osservando invece il punteggio totale dell'esame neurologico della scala FARS e confrontando i due gruppi, si nota un maggior miglioramento a carico del gruppo attivo (Figura 11).

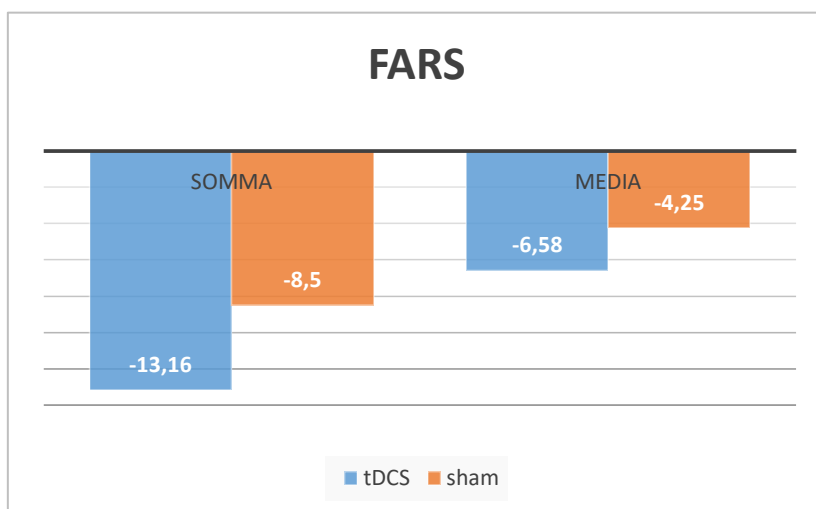


Figura 11. Distribuzione dei risultati relativi al confronto tra i due gruppi, scala FARS

In media un soggetto che ha ricevuto la tDCS in aggiunta al trattamento è migliorato di 6,58 punti rispetto al soggetto che ha ricevuto il solo trattamento, evidenziando comunque un miglioramento di 4,25 punti in media, ovvero di circa 1,54 volte in più.

Percezione di sicurezza dei soggetti

Oltre a valutare gli aspetti prettamente motori, sono state applicate anche delle scale e dei questionari relativi allo stato di salute generale e alla qualità di vita per valutare se il trattamento abbia inciso positivamente o negativamente sulla percezione dei soggetti rispetto alla loro sicurezza nello svolgere le attività della vita quotidiana.

L'ABC Scale permette di valutare quanto un soggetto si sente sicuro nel portare a termine alcune attività ambulatoriali senza cadere o provare sensazione di instabilità.

I pazienti 1, 3 e 4 presentano sia delle situazioni in cui si sentono più sicuri, sia delle situazioni in cui la loro percezione di sicurezza risulta diminuita.

Per quanto riguarda il paziente 2 invece ci sono solo alcune situazioni in cui la percezione di sicurezza finale risulta minore di quella percepita all'inizio dello studio (Tabella 4).

Tabella 4. Risultati ABC Scale. Legenda: verde attività con maggior percezione di sicurezza; rosso attività con minor percezione di sicurezza.

ABC scale	P 1		P 2		P 3		P 4	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
Cammina in giro per la casa	90%	100%	90%	90%	90%	90%	100%	100%
Sale/scende le scale	80%	70%	70%	50%	90%	80%	80%	80%
Si china e raccoglie pantofola	80%	80%	80%	70%	80%	90%	90%	100%
Raggiunge barattolo in scaffale alto	80%	90%	100%	90%	100%	100%	100%	100%
Sta in punta di piedi e raggiunge qualcosa	60%	50%	80%	80%	100%	90%	80%	80%
Sta in piedi su sedia e raggiunge qualcosa	30%	20%	60%	60%	20%	40%	70%	70%
Spazza il pavimento	40%	40%	80%	70%	40%	20%	80%	80%
Cammina fuori casa fino ad una macchina	50%	60%	90%	60%	100%	100%	100%	90%
Esce o entra dalla macchina	100%	100%	90%	90%	100%	100%	90%	90%
Attraversa parcheggio al centro c.	30%	50%	90%	70%	80%	80%	100%	90%
Sale o scende una rampa	30%	30%	90%	80%	90%	80%	70%	80%
Cammina in centro c. affollato	30%	50%	80%	70%	60%	60%	80%	90%
È urtato da persone	30%	40%	80%	70%	40%	60%	70%	80%
Sale o scende una scala mobile tenendosi	30%	50%	90%	90%	100%	100%	100%	100%
Sale o scende scala mobile portando pacchi	0%	0%	50%	50%	0%	0%	60%	70%
Cammina su marciapiedi ghiacciati	0%	0%	40%	30%	10%	20%	60%	60%

DISCUSSIONE

Questo progetto di ricerca ha visto la partecipazione di quattro ragazzi con diagnosi di FRDA, con grado di disabilità lieve-moderato, ai quali è stato proposto un trattamento riabilitativo intensivo e l'applicazione di una stimolazione transcranica elettrica a correnti dirette.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti dati dalla combinazione della tDCS e della riabilitazione, partendo dal presupposto che la fisioterapia sia utile per rallentare la progressione della patologia e ipotizzando che l'aggiunta della stimolazione possa migliorare gli effetti stessi del trattamento.

Dal momento che non sono tuttora presenti linee guida o trattamenti specifici per questo tipo di patologia, questo studio potrebbe evidenziare la possibilità di fornire ai pazienti uno strumento in più per migliorare la loro qualità di vita.

L'intervento riabilitativo si è focalizzato principalmente sulla stabilità in stazione eretta e nel cammino, ricercando la stabilizzazione centrale e inserendola nei vari gesti funzionali. Non è stata trattata in modo diretto la coordinazione tra gli arti, ma il presupposto di partenza è stato che, una volta migliorato il controllo posturale a livello prossimale, potessero migliorare anche i movimenti distali a livello degli arti.

I risultati ottenuti hanno innanzitutto messo in evidenza e confermato l'utilità del trattamento riabilitativo in quanto tutti i soggetti hanno presentato dei miglioramenti, sia a carico della stabilità e del cammino, sia a carico della coordinazione degli arti.

Confronto gruppo attivo vs gruppo di controllo

Il confronto tra i due gruppi ha permesso di mettere in evidenza le differenze, seppur minime, date dall'aggiunta della tDCS al trattamento riabilitativo.

Dall'analisi dei risultati è emerso che il gruppo attivo ha ottenuto maggiori risultati sulla qualità del cammino (FARS sottogruppo "stabilità eretta", ICARS sottogruppo "disordini della postura e del cammino" e MiniBEST sottogruppo "cammino dinamico") e soprattutto sull'equilibrio, statico e dinamico (BERG e MiniBEST).

Vi è stato invece un maggior miglioramento a carico delle funzioni cinetiche per il gruppo di controllo rispetto ai risultati del gruppo attivo (FARS sottogruppo "coordinazione arti" e ICARS sottogruppo "funzioni cinetiche").

Per quanto riguarda la deambulazione e in particolare il 6MWT, è emerso che i primi 3 pazienti hanno riportato un aumento della velocità del cammino mentre il paziente 4, che è l'unico ad avere un cammino autonomo senza ausilio, una riduzione della velocità. Va segnalato che questo risultato può essere dovuto al fatto che, prima dello studio, il paziente 4 sfruttava la velocità come compenso, rincorrendo il baricentro, e durante il periodo di trattamento ha imparato a controllare meglio il pattern del cammino; quindi il fatto di aver ridotto la velocità potrebbe essere un aspetto positivo in favore di maggior controllo e stabilità.

Per gli altri invece la maggior velocità di cammino ci riconduce ad un aumento della stabilità in dinamica ma anche ad una maggior confidenza con l'ausilio che è stato fornito loro al momento dell'inizio dello studio.

Percezione di sicurezza

L'ABC Scale ha messo in evidenza che i soggetti a fine periodo di studio presentano in alcune attività una maggior percezione di sicurezza e in altre attività minor sicurezza, ad eccezione del paziente 2 che, nel complesso, si sente più insicuro. Questo potrebbe essere correlato al fatto che, pochi giorni prima della valutazione finale, il paziente 2 ha riportato una caduta con lesione a livello della nuca e questo potrebbe aver influito sulla sua percezione di sicurezza in stazione eretta e nel cammino. Inoltre bisogna anche tener conto del fatto che i soggetti, durante il periodo di ricovero, sono stati costretti a muoversi molto di più rispetto a prima di prendere parte al trattamento e questo può aver aumentato la loro consapevolezza di avere delle difficoltà a mantenere l'equilibrio. In particolare, il paziente 2, prima del ricovero, utilizzava una carrozzina che è stata sostituita con un deambulatore pesato al momento del ricovero; questo può aver influito sulla sua percezione di sicurezza.

Per valutare i risultati ottenuti si deve però tenere in considerazione il fatto che, nonostante i soggetti presentassero tutti FRDA di grado lieve-moderato, la gravità del quadro dei pazienti non era sovrapponibile all'inizio dello studio.

Osservando le valutazioni di ogni singolo soggetto è emerso che i due pazienti del gruppo attivo e uno del gruppo di controllo (pazienti 1, 2 e 4), hanno ottenuto, a livello quantitativo, un miglioramento molto simile. Analizzando il caso, è emerso che il

soggetto che ha riportato meno cambiamenti è quello che presentava uno stadio più grave della patologia prima di iniziare lo studio (stadiazione FARS 4). Si può quindi ipotizzare che il trattamento riabilitativo, così impostato, sia utile soprattutto per pazienti con FRDA di grado lieve (FARS 2) e che l'aggiunta di tDCS permetta a soggetti con uno stadio lievemente più grave (FARS 3) di ottenere risultati simili rendendo le strutture periferiche più reattive alle stimolazioni che vengono fornite con la riabilitazione.

Limiti dello studio

Il limite principale dello studio è il numero del campione, in quanto 4 soggetti non sono sufficienti per ottenere dei risultati significativi.

Va inoltre aggiunto che i soggetti non presentavano quadri sovrapponibili in termini di gravità della patologia all'inizio dello studio, pur essendo tutti in uno stadio lieve-moderato e questo può aver influito sull'entità dei miglioramenti ottenuti.

Inoltre, un altro limite dello studio è l'utilizzo di scale di valutazione poco sensibili ad evidenziare le differenze tra pre e post trattamento ed inoltre operatore dipendente e con un alta componente soggettiva.

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti in questo studio hanno messo in evidenza un maggior miglioramento, seppur di lieve entità, nel gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo, a favore quindi dell'ipotesi di partenza.

Questi miglioramenti si sono ottenuti soprattutto a carico dell'equilibrio, evidenziati per mezzo delle scale BERG e MiniBEST.

La qualità della marcia è rimasta pressoché invariata, con solo qualche miglioramento nel gruppo attivo.

La riabilitazione del cammino rimarrà una sfida per pazienti e terapisti nei confronti della malattie cerebellari degenerative ma una maggior comprensione delle diverse influenze sul cammino atassico permetterà lo sviluppo di concetti di trattamento individualizzati. Tali trattamenti dovrebbero coinvolgere, insieme al puro trattamento motorio, modalità multiple di training e anche potenziare la riabilitazione tecnologica, come ad esempio la stimolazione non invasiva, per sostenere ulteriormente la riabilitazione.

Considerata la natura progressiva della patologia e la complessità di gestione, i miglioramenti ottenuti, anche se minimi, sono indicatori positivi del lavoro svolto. In patologie degenerative, come la FRDA, anche il mantenimento funzionale e quindi l'assenza di peggioramento del quadro di partenza, è un obiettivo riabilitativo volto a migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Ulteriori studi sono necessari per capire l'efficacia della tDCS in aggiunta al trattamento riabilitativo in quanto i dati ottenuti in questo studio non sono statisticamente significativi. Sarà necessario avere a disposizione un campione più ampio, possibilmente con quadro clinico sovrapponibile tra i soggetti, e l'utilizzo di scale di misura più adatte alla rilevazione dei risultati.

BIBLIOGRAFIA:

1. Parkinson M, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P (2013), “Clinical features of Friedreich’s ataxia: classical and atypical Phenotypes”, *Journal of neurochemistry*, Vol 126, n° 1, pp. 102-117
2. Schulz J.B., Pandolfo M. (2013) “150 years of Friedreich Ataxia: from its discovery to therapy”, *Journal of neurochemistry*, Vol 126, pp. 1-3
3. Reetz K., Dogan I., Costa A.S. et al (2015) “Biological and clinical characteristics of the European Friedreich’s Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data”, *Lancet Neurol*, pp 174-82
4. Perdomini M, Hick A, Puccio H, Pook M.A (2013), “Animal and cellular models of Friedreich ataxia”, *Journal of neurochemistry*, Vol 126, pp. 65-79
5. Durr A., Cossée M., Agid Y., Campuzano V., Miganrd C., Penet C., Mandel J.-L., Brice A. and Koenig M. (1996), “Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich’s ataxia” *N. Engl. J. Med.* Vol 335, pp 1169-1175
6. McCabe D.J.H., Ryan F., Moore D.P., McQuaid S., King M.D., Kelly A., Daly K., Barton D.E. and Murphy R.P. (2000), “Typical Friedreich’s ataxia without GAA expansions and GAA expansions without typical Friedreich’s ataxia” *J. Neurol.* Vol 247, pp 346-355
7. Harding A.E. (1981) “Friedreich’s ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features” *Brain*, Vol 104, pp 589-620
8. Delatycki M.B., Paris D.B.B.P., Gardner R.J.M., Nicholson G.A., Nassif N., Storey E., MacMillan J.C., Collins V., Williamson R. and Forrest S.M. (1999), “Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population” *Am. J. Med. Genet.* Vol 87, pp 168-174
9. Klopper F., Delatycki M.B., Corben L.A., Bradshaw J.L., Rance G. and Georgiou-Karistianis N. (2011), “The test of everyday attention reveals significant sustained volitional attention and working memory deficits in Friedreich ataxia” *J. Int. Neuropsychol. Soc.* Vol 17, pp 196-200

10. Mantovan MC, Martinuzzi A, Squarzanti F, Bolla A, Silvestri I, Liessi G, Macchi C, Ruzza G, Trevisan CP, Angelini C. (2006) "Exploring mental status in Friedreich's ataxia: a combined neuropsychological, behavioral and neuroimaging study", *Eur J Neurol*. Vol 13(8), pp 827-35
11. 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
12. Mancuso M., Orsucci D., Choub A., Siciliano G. (2010) "Current and emerging treatment options in the management of Friedreich ataxia", *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol 6, pp 491-499
13. Ilg W., Bastian A.J., Boesch S., et al (2014) "Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders" *Cerebellum*, Vol 13(2), pp 248-268
14. Gottesfeld J.M., Rusche J.R., Pandolfo M. (2013) "Increasing frataxin gene expression with histone deacetylase inhibitors as a therapeutic approach for Friedreich's ataxia" *Journal of Neurochemistry*, Vol 126 (Suppl. 1), pp 147-154
15. Pandolfo M. and Hausmann L. (2013) "Deferiprone for the treatment of Friedreich's ataxia", *Journal of Neurochemistry*, Vol 126 (Suppl. 1), pp 142-146
16. Wyller V.B., Jacobsen K., Dahl M.B., Nilsen H., Proske S., Horter T., Brun H. (2016) "Interferon gamma may improve cardiac function in Friedreich's ataxia cardiomyopathy" *International Journal of Cardiology*, Vol 221, pp 376-378
17. Schwenkreis P., Tegenthoff M., Witscher K., Bornke C., Przuntek H., Malin J.P., Schols L (2002) "Motor cortex activation by transcranial magnetic stimulation in ataxia patients depends on the genetic defect", *Brain*, Vol 125, pp 301-309
18. Alper G., Narayanan V. (2003) "Friedreich's Ataxia" *Pediatr Neurol*, Vol 28, pp 335-341
19. Koeppen A.H., Mazurkiewicz J.E., PhD (2013) "Friedreich Ataxia: Neuropathology Revised", *J Neuropathol Exp Neurol*. Vol 72
20. Koeppen A.H., Morral J.A., Davis A.N., Qian J., Petrocine S.V., Knutson M.D., Gibson W.M., Cusack M.J., Li D. (2009) "The dorsal root ganglion in Friedreich's ataxia", *Acta Neuropathol*, Vol 118, pp 763-776
21. Conti F. (2005) "Via piramidale" e "Ruolo del cerebrocerebello nella programmazione motoria", In Conti F. (2005) "Fisiologia Medica", ed-ermes s.r.l. Milano, Vol. 1 pp. 501-503 e p 582

22. Babady N.E., Carelle N., Wells R.D., Rouault T.A., Hirano M., Lynch D.R., Delatycki M.B., Wilson R.B., Isaya G., Puccio H. (2007) "Advancements in the pathophysiology of Friedreich's Ataxia and new prospects for treatments" *Molecular Genetics and Metabolism*, Vol 92, pp 23-35
23. Brighina F., Scalia S., Gennuso M., Lupo I., Matta F., Piccoli T., Fierro B. (2005) "Hypo-excitability of cortical areas in patients affected by Friedreich ataxia: A TMS study", *Journal of the Neurological Sciences*, Vol 235, pp 19-22
24. Dr Maring J., Ms Croarkin E., Dr Morgn S., Dr Planck M. (2013) "Perceived effectiveness and barriers to physical therapy services for families and children with Friedreich Ataxia" *Pediatric Physical Therapy*, Vol 25(3), pp 305-313
25. Harris-Love M.O., Siegel K.L., Paul S.M., Benson K. (2004) "Rehabilitation Management of Friedreich Ataxia: Lower Extremity Force-Control Variability and Gait Performance" *Neurorehabil Repair*, Vol 18, pp 117-124
26. Milne S.C., Campagna E.J., Corben L.A., Delatycki M.B., Teo K., Churchyard A.J., Haines T.P. (2012) "Retrospective Study of the Effects of Inpatient Rehabilitation on Improving and Maintaining Functional Independence in People With Friedreich Ataxia" *Arch Phys Med Rehabil*, Vol 93
27. Ilg W., Timmann D. (2013) "Gait Ataxia - Specific Cerebellar Influences and Their Rehabilitation" *Movement Disorders*, Vol 28, pp 1566-1575
28. Braga-Neto P., Pedroso J.L., Kuo S.H., Junior M.C.F., Teive H.A.G., Barsottini O.G.P. (2016) "Current concepts in the treatment of hereditary ataxias" *Arq Neuropsiquiatr*, Vol 74(3), pp 244-252
29. Grygus I., Romanyshyn M., (2013) "Clinical review of physical therapy intervention for ataxia" *Journal of Health Sciences*, Vol 3(10), pp 203-212
30. Bolognini N., Pascual-Leone A., Fregni F. (2009) "Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity" *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, Vol 6
31. Ferrucci R., Cortese F., Priori A. (2015) "Cerebellar tDCS: How to Do It", *Cerebellum*, Vol 14, pp 27-30
32. Pozzi N.G., Minafra B., Zangaglia R., De Marzi R., Sandrini G., Priori A., Pacchetti C. (2014) "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the

- Cortical Motor Areas in Three Cases of Cerebellar Ataxia”, *Cerebellum*, Vol 13, pp 109-112
33. Benussi A., Koch G., Cotelli M., Padovani A., Borroni B. (2015) “Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation in Patients With Ataxia: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study” *Movement Disorders*, Vol 30
 34. Pope P.A., Miall R.C. (2014) “Restoring cognitive functions using non-invasive brain stimulation techniques in patients with cerebellar disorders”, *Frontiers in Psychiatric*, Vol 5, articolo 33
 35. Jayaram G., Tang B., Pallegadda R., Vasudevan E.V.L., Celnik P., Bastian A. (2012) “Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation”, *Journal Neurophysiol*, Vol 107, pp 2950-2957
 36. Kaski D., Dominguez R.O., Allum J.H., Islam A.F., Bronstein A.M. (2014) “Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson’s disease: a pilot randomized controlled study”, *Clinical Rehabilitation*, Vol 28(11), pp 1115-1124