



# Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA  
PRESIDENTE: *Ch.mo Prof. Raffaele De Caro*

## TESI DI LAUREA

### PROPOSTA DI UN INTERVENTO FISIOTERAPICO INTENSIVO FINALIZZATO AL CONTROLLO DEL TRONCO IN PAZIENTI CON ATASSIA DI FRIEDREICH DI GRADO MEDIO: STUDIO PILOTA

(Proposal for an intensive physiotherapeutic  
intervention aimed at trunk control in medium  
severity Friedreich's Ataxia patients: a pilot study)

RELATORE: Prof. Martinuzzi Andrea  
Correlatore: Ft. Comiotto Jimmy  
Correlatore: Dott.ssa Vavla Marinela

LAUREANDO: Forni Francesca



# Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA  
PRESIDENTE: *Ch.mo Prof. Raffaele De Caro*

## TESI DI LAUREA

### PROPOSTA DI UN INTERVENTO FISIOTERAPICO INTENSIVO FINALIZZATO AL CONTROLLO DEL TRONCO IN PAZIENTI CON ATASSIA DI FRIEDREICH DI GRADO MEDIO: STUDIO PILOTA

(Proposal for an intensive physiotherapeutic  
intervention aimed at trunk control in medium  
severity Friedreich's Ataxia patients: a pilot study)

RELATORE: Prof. Martinuzzi Andrea  
Correlatore: Ft. Comiotto Jimmy  
Correlatore: Dott.ssa Vavla Marinela

LAUREANDO: Forni Francesca

Anno Accademico 2015-2016



## INDICE

RIASSUNTO.....	1
INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1: ATASSIA DI FRIEDREICH.....	4
1.1 Definizione.....	4
1.2 Epidemiologia.....	4
1.3 Eziopatogenesi.....	4
1.4 Sintomatologia.....	5
1.4.1 Segni neurologici.....	6
1.4.2 Segni non neurologici.....	9
1.5 Decorso clinico.....	10
1.6 Terapie farmacologiche.....	10
CAPITOLO 2: CONTROLLO POSTURALE NEL PAZIENTE ATASSICO....	11
2.1 Il cervelletto.....	11
2.1.1 Architettura cerebellare e anatomia funzionale.....	11
2.1.2 Suddivisione e circuiti cerebellari.....	12
2.1.3 Apprendimento e funzioni non motorie.....	13
2.1.4 Coinvolgimento nel controllo motorio e posturale.....	14
2.2 Il controllo posturale.....	14
2.2.1 Mantenimento di una posizione statica.....	16
2.2.2 Il controllo posturale anticipatorio.....	17
2.2.3 Il controllo posturale nei passaggi seduto-in piedi e in piedi-seduto.....	17
2.3 Organizzazione del controllo posturale nell'atassia.....	18
2.3.1 La posizione seduta.....	20
2.3.2 La stazione eretta.....	20
2.3.3 Il controllo posturale anticipatorio nell'atassia.....	21
CAPITOLO 3: TRATTAMENTO.....	22
CAPITOLO 4: MATERIALI E METODI.....	25
4.1 Pazienti coinvolti.....	25

4.2 Disegno dell'esperimento.....	25
4.3 Misure di outcome.....	26
4.4 Protocollo riabilitativo.....	28
CAPITOLO 5: RISULTATI.....	32
CAPITOLO 6: DISCUSSIONE.....	37
CONCLUSIONI.....	40
BIBLIOGRAFIA.....	41



## **RIASSUNTO**

L'Atassia di Friedreich (FRDA) è un'atassia spino-cerebellare progressiva con coinvolgimento multisistemico. Ad oggi non esiste ancora una cura farmacologica specifica per la FRDA, a parte quella sintomatica, quindi il ruolo del trattamento fisioterapico diviene cruciale. In letteratura il materiale che tratta questo argomento è limitato, specialmente per questo tipo di atassia nello specifico e per i pazienti di grado medio, confinati agli spostamenti in carrozzina o con ausili per il cammino con stretta supervisione. Sulla base di queste considerazioni lo studio pilota propone un intervento fisioterapico intensivo per i pazienti di media gravità rivolto al miglioramento del controllo posturale, al perseguimento del miglior allineamento possibile delle strutture biomeccaniche del tronco e poi degli arti, al raggiungimento dell'attivazione della muscolatura profonda del tronco e quindi al trasferimento dei risultati nelle attività funzionali.

Nello studio sono stati inclusi 3 pazienti rientranti nei criteri di inclusione quali diagnosi di FRDA, gravità stadio FARS 4-5, volontà di partecipazione al progetto. I pazienti si sono sottoposti a un trattamento intensivo di fisioterapia comprendente due sedute al giorno di 45 minuti per la durata complessiva di 5 settimane. Sono state somministrate le seguenti scale di valutazione all'inizio e alla fine del ricovero: International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS), Scale for Assessment and Rating for Ataxia (SARA), Trunk Impairment Scale (TIS), Functional Reach Test Modificato (MFRT), Goal Attainment Scaling (GAS), Scala MRC.

Sono stati raggiunti gli obiettivi dell'intervento riabilitativo messo in atto. Le misure di outcome selezionate hanno rivelato un miglioramento nelle funzioni cinetiche degli arti, coordinazione del tronco, equilibrio statico del tronco, reaching anteriore e soprattutto un oggettivo raggiungimento degli obiettivi funzionali e delle attività selezionate.

L'esiguità del gruppo di pazienti trattati non ha conferito dei risultati statisticamente significativi. Sono necessari ulteriori studi mirati al trattamento fisioterapico specifico per la FRDA di gravità media per poter confrontare i risultati ottenuti con questa tesi e costruire un intervento riabilitativo più specifico.

## **SUMMARY**

Friedreich's Ataxia (FRDA) is a progressive multi-systemic spino-cerebellar ataxia. There is still no specific FRDA pharmacological treatment. Therefore, the physiotherapeutic intervention becomes an important resource. There are few studies regarding this topic in FRDA in general. However there are no findings regarding the physiotherapeutic intervention for FRDA patients of moderate (patients walking with aids) or severe disability (confined to a wheelchair).

This pilot study proposes an intensive physiotherapeutic intervention, in medium severity FRDA patients, aimed at making improvements of postural control, of trunk and limbs alignment, of deep trunk musculature activation. In addition we want to consider the effect into specific functional activities.

Three medium severity FRDA patients (FARS 4-5) were included in this study. These patients underwent an intensive physiotherapeutic intervention of 45 minutes sessions twice a day, for 5 weeks. The following rating scales have been administered at the beginning and at the end of the programme: International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS), Scale for Assessment and Rating for Ataxia (SARA), Trunk Impairment Scale (TIS), Modified Functional Reach Test (MFRT), Goal Attainment Scaling (GAS), MRC Scale.

The main objective of the study are fulfilled. The selected outcome measures have pointed out improvements in the kinetic functions of the limbs, trunk coordination, anterior reaching, and most importantly in the functional and activity objectives achievement.

The small cohort size did not provide statistically significant results. This was probably due to the rarity of FRDA and level of disability considered. Further studies are required in order to validate the results of this study and create a more specific physiotherapeutic intervention.

## INTRODUZIONE

L'atassia di Friedreich (FRDA) è la più comune atassia ereditaria progressiva ad esordio precoce nella popolazione caucasica. La prevalenza è variabile a seconda della collocazione geografica ma si stima intorno a 1: 20 000- 50 000 abitanti. Il 95% degli individui con FRDA presenta l'espansione GAA, codificante la proteina mitocondriale fratassina, nel cromosoma 9, introne 1 del gene fratassina (*FXN*) in entrambi gli alleli. L'espansione GAA comporta il silenziamento del gene *FXN* e di seguito una riduzione del prodotto genico, ovvero la proteina fratassina, causando il fenotipo della FRDA. La lunghezza della tripletta GAA è inversamente proporzionale all'età di esordio e fornisce un marcatore genetico di severità. La FRDA è una patologia multisistemica con interessamento del sistema nervoso centrale e periferico che si riflette nell'atassia degli arti, della marcia e del tronco in posizione seduta, l'ipotrofia, l'affaticamento, il tremore intenzionale, l'areflessia specialmente degli arti inferiori e la perdita di sensibilità termica-dolorifica, pallestesica e propriocettiva e in un secondo momento l'esordio dei segni piramidali, quale la debolezza muscolare. Tra i segni non neurologici si elencano la cardiomiopatia ipertrofica progressiva e le anomalie scheletriche come scoliosi, piede cavo ed equino- varo. Ad oggi, nonostante le crescenti sperimentazioni di nuovi farmaci, non esiste una terapia farmacologica in grado di migliorare o arrestare la progressione della malattia. Le linee guida di trattamento della FRDA concordano in modo unanime sul fatto che l'intervento riabilitativo fisioterapico sia la forma di trattamento più efficace quantomeno per migliorare la qualità di vita dei pazienti, a volte per rallentare il decorso della patologia o nel fornire dei miglioramenti localizzati negli obiettivi prestabiliti da mantenersi poi a domicilio con un programma di esercizi appositi. Attualmente si trova un numero esiguo di studi che trattino l'argomento senza dimostrare la superiorità di un tipo di trattamento riabilitativo intensivo rispetto a un altro, basandosi prevalentemente su campioni eterogenei e di lieve gravità di pazienti affetti da patologie cerebellari, raramente FRDA nello specifico. Prendendo in analisi la stadiazione FARS 4-5 della FRDA, non esiste ancora in letteratura un intervento riabilitativo, comprendente valutazione fisioterapica e trattamento. L'obiettivo del lavoro è stato quello di stabilire un intervento riabilitativo fisioterapico specifico e adeguato indirizzato ai pazienti con FRDA in fase avanzata della malattia. In particolare, sono stati implementati esercizi volti principalmente al controllo del tronco, sotto forma di un intervento fisioterapico intensivo di 5 settimane.

## **CAPITOLO 1: ATASSIA DI FRIEDREICH**

### **1.1 Definizione**

L'atassia di Friedreich (FRDA) è la più comune atassia ereditaria ad esordio precoce nella popolazione caucasica, descritta per la prima volta nel 1863 da Nicholas Friedreich. È un'atassia spino-cerebellare trasmessa in modalità autosomica recessiva caratterizzata da una progressiva disabilità che porta fino alla perdita del cammino, cardiopatia ipertrofica ed eventuale sviluppo di diabete mellito. Inoltre, si riscontra un interessamento dell'apparato muscoloscheletrico con deformità scheletriche come scoliosi e piede cavo. (1) L'elemento centrale del fenotipo clinico è dato da atassia della marcia e degli arti, riduzione dell'equilibrio e della coordinazione, debolezza degli arti inferiori, perdita di sensibilità, areflessia, disartria, disfagia e anormalità dei movimenti oculari. (2)

### **1.2 Epidemiologia**

La prevalenza della FRDA mostra grandi differenze in base alla collocazione geografica. La malattia si presenta raramente nella popolazione dell'Africa Sub-Sahariana e dell'Estremo Oriente. La prevalenza nella popolazione caucasica si stima tra 1: 20 000 e 1: 50 000 abitanti, comunque la letteratura parla di una prevalenza estremamente variabile di 1: 21 000 nel Nord della Spagna, 1: 750 000 in Finlandia e 1: 330 000 in Russia. Le differenze sono causate dall'esistenza di un gradiente di prevalenza con livelli di 1: 20 000 nel sud-ovest (Spagna del nord, sud e centro della Francia) e livelli bassi di 1: 250 000 o minori in Scandinavia e nell'Est (Germania orientale, Austria orientale, Repubblica Ceca, Russia). (3) La distribuzione tra i due sessi è la stessa e si stima che la frequenza di portatori sani sia di 1: 60- 1: 110. (2)

### **1.3 Eziopatogenesi**

La maggior parte dei casi di FRDA è causata dall'espansione della tripletta GAA nel gene *Frxn* che codifica la proteina mitocondriale frataxina. A causa dell'espansione GAA, nel primo introne del gene *Frxn* che risulta silenziato, verrà prodotta una minore quantità di frataxina, causando il fenotipo della malattia. (4) La patogenesi è dovuta fondamentalmente alla mancanza di frataxina che è coinvolta nel ruolo di sintesi del cluster ferro-zolfo (ISC) e si ripercuote nell'alterata omeostasi del ferro, interrompendo l'assemblaggio degli ISC e la biosintesi eme, quindi vengono severamente danneggiati i complessi respiratori mitocondriali I, II e III. La compromissione della sintesi degli ISC causa l'incremento di ferro cellulare e

mitocondriale. La disregolazione nel metabolismo del ferro induce depositi dello stesso causando la degenerazione cellulare primariamente nei neuroni, poi nel tessuto cardiaco e nel pancreas, infatti il gene *FXN* è ubicato nel cromosoma 9 (q21.11) e dimostra un'espressione tessuto-specifica. Negli adulti il suo mRNA è più abbondante nel cuore, nel fegato, nei muscoli scheletrici e nel pancreas. Nel sistema nervoso centrale (SNC) la massima concentrazione si trova nel midollo spinale, nel cervelletto e i livelli minimi si misurano nella corteccia cerebrale. Ne risulta la degenerazione del midollo spinale e del cervelletto, in accordo anche con i primi segni della FRDA. Studi istologici dei nervi hanno confermato la degenerazione assonale. Gli studi sulla velocità di conduzione dei nervi hanno rivelato una riduzione o perdita totale del potenziale d'azione del nervo sensitivo. Varie regioni del SNC mostrano alterazioni nella morfologia o fisiologia: l'assottigliamento del tratto spinale cervicale, perdita neuronale nelle colonne di Clarke, atrofia del tratto cortico-spinale e degenerazione del tratto piramidale. (5) Lo stress ossidativo può colpire il citoscheletro e danneggiare il trasporto assonale e mitocondriale, il che suggerirebbe la causa delle assonopatie, non solo coinvolgendo i nervi sensitivi ma anche nei tratti sensitivi (lemnisco mediale) e piramidali del midollo spinale e delle proiezioni cerebellari. (6)

Il 95% degli individui con FRDA presenta l'espansione GAA nell'introne 1 del gene *FXN* in entrambi gli alleli; il restante 5% è causato dall'associazione tra l'eterozigosi per l'espansione GAA e una mutazione puntiforme o delezione. Il numero di triplette GAA è di 5-8 ripetizioni nella norma, 9-33 leggermente maggiore ma nella norma, 34-65 pre-mutazione, in cui non è presente FRDA ma possono generarsi ulteriori espansioni nella trasmissione tra generazioni di trasmissione materna e paterna. L'espansione del range di 66-1600 è definita completa ed è patologica. (5)

#### **1.4 Sintomatologia**

La principale caratteristica è quella di un'atassia progressiva senza remissione accompagnata da un'andatura scoordinata. L'insorgenza avviene solitamente negli anni della pubertà, ma c'è una variabilità clinica molto eterogenea. La lunghezza della tripletta GAA è inversamente proporzionale all'età di esordio e fornisce un marcatore genetico di severità. (7) Sono tutt'oggi in uso i criteri di classificazione della FRDA ed altre forme di atassie di Anita Harding del 1983. La forma classica di FRDA comprende oltre all'ereditarietà autosomica recessiva ed esordio prima dei 25 anni di età, atassia progressiva degli arti e del cammino, neuropatia sensitiva assonale, disartria, areflessia

dei quattro arti, perdita distale della sensibilità pallestesica e propriocettiva, risposta di Babinski e debolezza piramidale prevalentemente a carico degli arti inferiori. La presentazione clinica rispecchia il danno neuropatologico con una sostanziosa perdita di neuroni primari nei tratti dei gangli spinali, seguiti da degenerazione dei cordoni posteriori, dei tratti spino- cerebellari e dei tratti motori cortico- spinali e atrofia delle fibre lunghe sensitive dei nervi periferici. (5)

#### **1.4.1 Segni neurologici**

##### **Atassia degli arti e della marcia.**

L'atassia di origine mista risulta da degenerazione spino-cerebellare, neuropatia sensitiva periferica e coinvolgimento cerebellare e vestibolare con secondaria comparsa dei segni piramidali. Il cammino atassico diviene instabile nella seconda decade di vita con aumento delle cadute, perdite di equilibrio e base d'appoggio allargata. Camminare su terreni irregolari e con scarsa illuminazione diviene problematico. La difficoltà nel mantenere la stazione eretta e il cammino in tandem è un segno precoce di FRDA. Molti pazienti descrivono una storia pregressa di goffaggine e incapacità di svolgere attività sportive. Si verifica una maggiore dipendenza dagli aiuti per camminare, inizialmente appoggio ai mobili, ai muri o a persone, poi bastoni e deambulatori. Secondo Harding il tempo che intercorre tra l'esordio dei primi sintomi e la dipendenza dalla carrozzina è di 15,5 anni (range 3-44). L'atassia del tronco si nota nelle oscillazioni nella posizione seduta e può essere necessario un supporto posteriore. L'atassia degli arti causa un aumento di difficoltà nelle attività di vita quotidiana che richiedono manualità fine quindi scrivere, vestirsi, uso delle posate e portare bevande e cibi. Il 99% dei casi presenta atassia dito-naso, il 97% adiadococinesia degli arti superiori, il 72% atassia nella prova calcagno-tibia (2).

##### **Debolezza, ipotrofia e affaticamento.**

La debolezza piramidale è un segno relativamente tardivo e più accentuato agli arti inferiori piuttosto che a quelli superiori (2). La debolezza degli arti di origine centrale peggiora con il progredire della malattia, fino a diventare generalizzata e confondere, nei casi avanzati, la valutazione dell'atassia ed eliminare alcuni segni caratteristici come il tremore intenzionale. L'amiotrofia, specialmente nelle mani, è molto comune. (8)

L'ipotrofia è presente in una parte significativa dei casi, sebbene la massa muscolare non si sia mai sviluppata completamente nei pazienti che hanno avuto un esordio precoce e quindi senza una perdita significativa di trofismo. Harding riporta moderata

ipotrofia distale degli arti superiori nel 39% dei casi, severa nel 3% dei casi; ipotrofia distale agli arti inferiori nel 39% dei casi e generalizzata nel 25% dei casi (2).

L'affaticamento fisico è una delle maggiori manifestazioni nella FRDA correlato alla severità e durata della malattia. Non si riesce ad accertare il preciso istante dell'esordio della faticabilità e sembra essere un problema multifattoriale non solo associato alla gravità dell'atassia ma anche alla depressione e alla sonnolenza diurna, non è però correlato alla cardiomiopatia. (9)

### **Riflessi, tono e perdita di sensibilità.**

L'areflessia, specialmente degli arti inferiori, è un segno precoce presente in tutti i pazienti sottolineando la neuropatia periferica; il 74% dei pazienti presenta completa areflessia con la presenza del riflesso bicipitale nel 25% e patellare nell'1%. La reazione di Babinski è presente nel 73-89% dei casi. Il tono muscolare è tipicamente ridotto; la spasticità, specialmente agli arti inferiori, si presenta negli stadi avanzati della malattia e può causare dolore, disagio, problemi di posizionamento e contratture. Può essere associata a crampi e spasmi muscolari che sono oggetti di disturbo del riposo notturno. La stima di perdita di sensibilità pallestesica varia dal 73 all'88% dei casi ma anche la sensibilità termica-dolorifica e propriocettiva risultano compromesse (2). Negli stadi avanzati le estremità distali degli arti inferiori possono presentarsi fredde e cianotiche a causa dei disturbi autonomici (10)

### **Caratteristiche oftalmiche.**

Le anomalie dei movimenti oculari hanno esordio precoce nella FRDA. Si presenta instabilità di fissazione interrotta da saccadi involontarie o nistagmo in posizione primaria, verticale o orizzontale. I movimenti ad inseguimento lento hanno velocità normale o leggermente ridotta ma sono comunemente interrotti da saccadi di intrusione. La dismetria è molto comune, spesso data sia da ipermetria che ipometria. Una diminuzione dell'acuità visiva avviene nel 20% dei pazienti; si verificano inoltre restringimento concentrico del campo visivo generalizzato, concentrico superiore o inferiore o paracentrale isolato. (2)

### **Linguaggio e deglutizione.**

La disartria è presente in più del 90% dei casi e progredisce con la durata della malattia. Il linguaggio diviene lento e difficoltoso, con imprecisione delle consonanti, diminuzione della variazione del tono, difficoltà nel mantenere il volume della voce, riduzione della lunghezza delle frasi, ipernasalità e compromissione del supporto

respiratorio per parlare. Anche la disfagia è un sintomo comune e può diventare problematico con l'avanzare della malattia (2).

### **Intestino e vescica.**

I disturbi sfinterici sono studiati scarsamente nella FRDA. L'urgenza urinaria con secondaria incontinenza urinaria è il problema più comune con capacità alterata della vescica ed ipereccitabilità. I disturbi intestinali sono ancora poco studiati ma sono meno problematici di quelli urinari (2).

### **Funzione cognitiva.**

I pazienti con FRDA hanno un quoziente intellettivo nella norma con osservati deficit della fluency verbale. Viene riscontrato un aumento del tempo di reazione ed anche una riduzione della velocità dell'elaborazione delle informazioni a livello cognitivo. Si osservano difficoltà di memoria, in particolare per quanto riguarda la memoria nel richiamare dei testi nell'immediato e nella ripetizione in ritardo. Si verifica soprattutto la difficoltà nel ricopiare disegni complessi, il che suggerisce la compromissione della capacità di strutturare, organizzare e pianificare compiti visuo-costruttivi. I pazienti con FRDA mostrano rallentamento di elaborazione, compromissione della creazione di concetti e nella fluency verbale, deficit di acquisizione di informazioni verbali e nell'uso di strategie semantiche di recupero, problemi visuo- percettivi e visuo- costruttivi. L'attenzione, la memoria di lavoro, la memoria visiva e la comprensione del linguaggio sono conservati. Emergono inoltre difficoltà nel generare strategie per la risoluzione di problemi e mancanza di flessibilità di ragionamento. Il deterioramento visuo- percettivo e visuo- cognitivo indicano una disfunzione nella regione temporo-parietale destra, mentre le difficoltà nel denominare si associano al lobo frontale. (11)

### **Altri aspetti.**

Il tremore intenzionale è caratteristico dell'atassia e a bassa frequenza (minore di 5 Hz). Affligge in particolare il capo e la metà superiore del corpo. Il tremore si presenta durante il movimento o nel mantenimento di una postura e peggiora nel momento in cui l'obiettivo del movimento viene raggiunto (tremore terminale). Le oscillazioni hanno ampiezza variabile e sono perpendicolari alla direzione del movimento. La ritmicità è ciò che lo distingue dall'atassia del tronco. (12)

Possono presentarsi epilessia, depressione, disturbi dell'umore, disturbi autonomici e vasomotori. (2)

## **1.4.2 Segni non neurologici.**

### **Cardiomiopatia.**

La progressiva cardiomiopatia ipertrofica (ispessimento delle pareti ventricolari) può causare aritmie o insufficienza cardiaca. I sintomi cardiaci possono svilupparsi precocemente ma le tempistiche e il grado di coinvolgimento sono scarsamente correlati con il livello neurologico di disabilità. I cambiamenti istologici nel ventricolo sinistro consistono in ipertrofia cellulare, fibrosi diffusa e necrosi focale del miocardio. La maggior parte dei pazienti affetti da FRDA muore prima dei 40 anni a causa di insufficienza cardiaca. L'età di esordio dei segni e sintomi cardiaci avviene negli ultimi anni della prima decade o i primi della seconda. La capacità di esercizio è limitata più dal coinvolgimento neurologico che cardiaco. La cardiopatia può essere asintomatica o presentarsi, nei livelli avanzati di malattia, con tachicardia e aritmia incontrollata che scatena insufficienza cardiaca scompensata ed eventualmente la morte. (13)

### **Diabete mellito.**

L'incidenza del diabete mellito varia tra l'8% e il 32%; l'iperglicemia si presenta 15 anni dopo l'esordio dei sintomi neurologici. Il diabete si sviluppa come risultato dell'insufficiente secrezione delle cellule  $\beta$  del pancreas in un contesto di aumento di richiesta di insulina a causa di insulino-resistenza. La disfunzione dei mitocondri nel fegato, nei muscoli e nel tessuto adiposo conduce all'insulino-resistenza, questo processo è motivo di stress metabolico per le cellule  $\beta$ . I mitocondri hanno il ruolo centrale di accoppiamento stimolo-secrezione nelle cellule  $\beta$ , ma la loro disfunzione causa insufficienza insulinica. Inoltre lo stress ossidativo provoca processi di apoptosi nelle cellule  $\beta$ . (14)

### **Anormalità scheletriche.**

La prevalenza di scoliosi è del 100%, si possono presentare curve progressive  $>60^\circ$  Cobb che richiedono l'intervento chirurgico o curve  $<40^\circ$  Cobb e non progressive che dovrebbero essere monitorate. Le curve più progressive si instaurano prima dei 10 anni di età e quelle non progressive dopo la pubertà. Il tipo di scoliosi sviluppato è molto simile alla scoliosi idiopatica con una componente rotatoria più grave rispetto a una scoliosi secondaria a cause neuromuscolari. Non esiste correlazione tra la debolezza muscolare e la progressione della scoliosi. Le deformità dei piedi colpiscono il 96% dei pazienti con FRDA, specialmente il piede cavo ed equino-varo. Se le deformità sono gravi colpiscono la biomeccanica e riducono la superficie di appoggio del piede. (7)

## **1.5 Decorso clinico.**

I sintomi associati alla FRDA sono progressivi: perdita di coordinazione, di equilibrio e atassia compaiono precocemente andando poi a limitare nel decorso clinico attività e partecipazione dei pazienti. L'uso della carrozzina per spostarsi avviene all'età di 25 anni, approssimativamente  $15.5 \pm 7.4$  anni dall'esordio della malattia. La progressione verso gli spostamenti con ausili o carrozzina è più veloce nelle pazienti di sesso femminile, indipendentemente dall'età di esordio della FRDA. (7) La debolezza piramidale degli arti inferiori compare a 25-30 anni dall'esordio della malattia. Monitorando il decorso nel tempo tramite le scale International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) e Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS), si nota la progressione in un anno di 9,5 punti nella scala FARS e 5 punti nella scala ICARS, dati che variano in base all'età di esordio della FRDA. (2) La causa più comune di morte è data dalle complicanze cardiache (59% dei casi) in particolare aritmie e insufficienza cardiaca congestizia, la morte per cause cardiache riduce l'aspettativa di vita di 10 anni rispetto ai pazienti con FRDA che muoiono per altre cause, ad esempio complicanze respiratorie date da polmoniti da aspirazione o ictus. L'età media del decesso è di 36.5 anni. (15)

## **1.6 Terapie farmacologiche.**

Gli antiossidanti usati principalmente per la FRDA sono l'idebenone (analogo sintetico del coenzima Q10) con la proprietà di eliminare i radicali liberi. Il coenzima Q10, naturalmente presente in ogni cellula del corpo e liposolubile, con funzione di carrier elettronico. La vitamina E, la cui carenza crea neuropatia periferica. Può essere somministrata una combinazione degli antiossidanti sopra citati con altri tipi di antiossidanti. L'idebenone ha mostrato effetti positivi sull'ipertrofia cardiaca ma non per i sintomi neurologici. (16) Altri farmaci impiegati sono L-Carnitina (carrier degli acidi grassi), Deferiprone (chelante del ferro) ed Eritropoietine. (17)

Recentemente è stato impiegato l'Interferone Gamma, si sta studiando ad oggi la sua efficacia, infatti il livello di fratassina può essere regolato dall'IFN  $\gamma$ , una citochina coinvolta in molteplici aspetti del metabolismo del ferro e della risposta immunitaria. In vivo, con esperimenti sui topi, l'IFN  $\gamma$  ha aumentato i livelli di fratassina nei gangli dorsali e ha sostanzialmente prevenuto la degenerazione neuronale. (18)

## **CAPITOLO 2: CONTROLLO POSTURALE NEL PAZIENTE ATASSICO**

### **2.1 Il cervelletto**

#### **2.1.1 Architettura cerebellare e anatomia funzionale**

Il cervelletto contiene la metà dei neuroni presenti nel SNC ed è dotato di un'architettura circuitale identica in tutte le parti dell'organo. Ad esso giunge un volume di fibre afferenti 40 volte superiore a quello delle fibre efferenti. La sua funzione in ambito motorio è quella di comparare quanto atteso e quanto si sta effettivamente realizzando e corregge le eventuali disuguaglianze tra intenzione e prestazione motoria. Gli elementi anatomici fondamentali del cervelletto sono la corteccia, i nuclei cerebellari e i peduncoli cerebellari superiore (SCP), medio (MCP) e inferiore (ICP). La corteccia è divisa in tre lobi, anteriore, posteriore e flocculo-nodulare, e da due fessure, primaria e posterolaterale. Due solchi verticali e paralleli distinguono la parte centrale, detta verme, dai due emisferi. Nella profondità del cervelletto (sostanza bianca) si trovano i nuclei cerebellari: fastigio, interposito (diviso in globoso ed emboliforme) e dentato. Il nucleo fastigio, situato vicino alla linea mediana: riceve fibre dal verme, dai nuclei vestibolari e dall'oliva e altrettanto invia fibre ai nuclei vestibolari e ad altri nuclei del bulbo. Il nucleo interposito è diviso in globoso ed emboliforme. Il nucleo globoso riceve fibre dal verme e manda fibre ai nuclei bulbari. Le fibre del nucleo emboliforme attraversano il SCP per andare al talamo. Le fibre corticali dell'emisfero terminano nel nucleo dentato e si estendono da qui al SCP e quindi al nucleo rosso e al talamo. Infine il cervelletto è connesso al tronco cerebrale da tre fasci di fibre, simmetrici nei due lati: SCP, MCP e ICP. Nella corteccia cerebellare sono presenti cinque tipi di cellule: stellate, a canestro, di Purkinje, di Golgi e dei granuli. Di questi tipi di cellule solo quelle dei granuli esercitano in effetto eccitatorio, a dispetto delle altre che sono inibitorie. L'assone delle cellule di Purkinje (CP) è l'unico che esce dalla corteccia cerebellare e va a inibire i neuroni dei nuclei cerebellari. Le altre cellule inibitorie servono a definire e limitare il modulo di scarica delle CP. Le afferenze alla corteccia sono eccitatorie e sono costituite dalle fibre muscoidi e dalle fibre rampicanti. Le fibre muscoidi giungono dal midollo spinale e dal tronco cerebrale e si connettono con le cellule dei granuli, che proiettano ai dendriti delle CP. Ogni cellula dei granuli con il suo assone contrae sinapsi con numerose CP. Le fibre rampicanti originano dai nuclei olivari inferiori del bulbo e si arrotolano intorno alle CP, la loro funzione è di

portare informazioni di tipo visivo. Le afferenze scaricano inizialmente sui nuclei cerebellari, per poi successivamente scaricare sulla corteccia cerebellare. Così si creano due circuiti a livello cerebellare: uno principale eccitatorio e il secondario inibitorio. Il circuito eccitatorio parte dal midollo spinale e dal tronco cerebrale, giunge direttamente ai nuclei cerebellari e da qui proietta ai sistemi motori che dalla corteccia cerebrale discendono al tronco cerebrale e al midollo spinale. Il circuito secondario, pur avendo la medesima origine, proietta alla corteccia cerebellare mediante le fibre afferenti muscolari e rampicanti; queste afferenze sono elaborate dalla corteccia cerebellare e trasformate in un'azione inibitoria. Perciò il circuito secondario modula, inibendolo, il circuito principale e definisce la scarica eccitatoria che esce dai nuclei cerebellari. (19) (20)

### **2.1.2 Suddivisione e circuiti cerebellari.**

L'*archicerebello* è la regione filo-geneticamente più antica del cervelletto, è composto dal lobo flocculo- nodulare ed è detto anche vestibolo-cerebello. Riceve afferenze visive, informazioni sui movimenti del capo e sulla posizione rispetto alla forza di gravità con funzione sui movimenti oculari e sull'equilibrio. La parte archicerebellare è connessa quasi esclusivamente con i nuclei vestibolari. Il circuito aperto a feed-forward opera un controllo sul riflesso vestibolo- oculomotore (RVO) con afferenze vestibolari che informano i microcomplessi corticocerebellari del lobulo flocculo- nodulare sugli spostamenti della testa senza che arrivino al cervelletto informazioni dirette sullo spostamento dell'occhio.

Il *paleocerebello*, o spino-cerebello, è formato dal verme e dalle porzioni mediali degli emisferi. Il circuito con cui si attua il controllo è chiuso a feed-back sul movimento in atto che trasmette informazioni sensoriali multimodali sulle proprie caratteristiche ai microcomplessi corticonucleari dove viene elaborato l'eventuale segnale di correzione. Il verme riceve informazioni dai muscoli e dalle articolazioni degli arti inferiori e dalle aree del tronco cerebrale che generano i pattern tipici di movimento. Il verme proietta al nucleo del fastigio, queste proiezioni sono inviate sia al tronco cerebrale e da qui al midollo, sia ai nuclei motori del talamo e da qui alla corteccia motoria primaria per il controllo dei muscoli del capo, del collo, prossimali e degli arti. Il verme esercita un importante controllo della postura. La lesione del nucleo interposito causa una diminuita facilitazione del nucleo rosso e della corteccia motoria primaria (M1), da cui consegue una diminuita eccitabilità dei motoneuroni spinali, causando ipotonia muscolare.

Lesioni della stessa area provocano inoltre movimenti dismetrici e perdita di coordinazione. Inoltre, insorge anche il tipico tremore come conseguenza del tentativo di correggere il movimento ma con modalità errata.

Il *neocerebello*, o cerebro-cerebello, costituito dalla regione emisferica, è la parte filogeneticamente più recente. È implicato nella continuità dell'esecuzione motoria, che altrimenti risulterebbe frammentata. Le parti laterali degli emisferi proiettano al nucleo dentato che a sua volta agisce sia sui nuclei motori del talamo con seguito sulle aree premotorie e motorie corticali, sia sul nucleo rosso del mesencefalo e quindi sul complesso olivare inferiore del bulbo che a sua volta riproietta al cervelletto con un circuito a feedback. L'ipotesi del ruolo del neocerebello è di quella di memorizzare, grazie alle proprietà plastiche della corteccia, gli schemi di movimento e riconoscere se la sequenza motoria iniziata dalla corteccia motrice è conforme o meno al modello più recente in memoria. Se non lo è il neocerebello invia un ordine di correzione alla corteccia attraverso il circuito che lo connette con le aree motorie mediante il nucleo dentato e il talamo e così la corteccia potrà modificare il movimento mentre è ancora in atto senza aspettare il feedback sensoriale a movimento avvenuto.

La concezione del controllo compartimentale sopra esposta è stata recentemente modificata ritenendo che ogni nucleo cerebellare contenga almeno una mappa più o meno completa della periferia motoria del corpo. Queste rappresentazioni multiple nei nuclei cerebellari offrono un substrato anatomico per ipotizzare un controllo globale delle zone del corpo. Ogni nucleo ha un'azione specifica: il nucleo dentato è coinvolto nell'esecuzione di movimenti di prensione e afferramento sotto la guida visiva; il nucleo interposito controlla le sinergie tra muscoli agonisti e antagonisti a livello delle articolazioni; il nucleo fastigio subentra nel controllo degli stessi gruppi muscolari quando sono impegnati in movimenti posturali e di locomozione. (19) (20) (21)

### **2.1.3 Apprendimento e funzioni non motorie.**

La plasticità cerebellare avviene durante l'apprendimento di un nuovo compito motorio e durante l'adattamento di compiti già noti ma soggetti a perturbazioni esterne. In questo caso un gruppo di afferenze rampicanti aumenta la propria frequenza di scarica (innescate dalla discrepanza di movimento), la quale evoca a livello dei dendriti delle CP una serie di eventi che portano a una depressione prolungata nel tempo della efficacia sinaptica delle fibre parallele che eccitano quel gruppo di CP. Di seguito, l'attività inibitoria delle CP collegata al segnale di errore che proviene dalle fibre

rampicanti rimane attiva. Questa situazione si protrae nel processo di apprendimento o di adattamento motorio rinforzando l'efficacia delle fibre parallele che contribuiscono nel movimento corretto e indebolendo le fibre che eccitano il gruppo delle CP che a loro volta mantengono lo stesso tipo di controllo errato sui motoneuroni. (20) I circuiti anticipatori di controllo si trasformano in sistemi più sofisticati capaci di prevedere conseguenze distanti e astratte di un'azione, di provare mentalmente intere sequenze, immaginarne di nuove, monitorarle e valutarle. (22)

#### **2.1.4 Coinvolgimento nel controllo motorio e posturale.**

Al cervelletto è stato assegnato un ruolo preciso di controllo riguardante il feed-back motorio e la correzione dell'errore, accanto al suo coinvolgimento nel predire le conseguenze sensitive di comandi motori. Il cervelletto agisce di concerto con la corteccia parietale, dove sono immagazzinate le informazioni sullo stato del corpo (posizione del tronco e degli arti) e dello spazio ambientale. Studi sperimentali suggeriscono che il cervelletto partecipi sia a modelli anticipatori che inversi; per questo lesioni del cervelletto impediscono di adattarsi ai cambiamenti ambientali, poiché i modelli interni difficilmente possono essere modificati attraverso gli errori tra l'intenzione del movimento e il movimento realmente svolto. Così pazienti con atassia cerebellare o con perdita della sensibilità propriocettiva hanno difficoltà ad anticipare adeguatamente le coppie di interazione: non riescono a mandare segnali predittivi che correggono gli errori prima che avvengano con comparsa della dismetria. Si presentano anomalie nel raggiungimento e nella presa dovuti all'incapacità di anticipare la quantità di forza segmentale. Questi deficit nell'anticipazione ostacolano il paziente cerebellare nell'apprendimento di nuove azioni. Il cervelletto quindi interviene fin dalle fasi precoci della pianificazione del movimento, dà le stime predittive che permettono la coordinazione a feed-forward tra muscoli agonisti e antagonisti e tra segmenti di arti nell'anticipazione del movimento. (23) Il controllo posturale cerebellare si basa sulla connessione tra il cervelletto, la sostanza reticolare e il sistema vestibolare: agisce attraverso la funzione antigravitaria e di balance e la funzione di orientamento e posizione dei segmenti corporei. (24)

#### **2.2 Il controllo posturale.**

Il controllo posturale, come tutti gli aspetti del controllo motorio, emerge dall'interazione dell'individuo con il compito da svolgere e l'ambiente. L'abilità di controllare la posizione del corpo nello spazio ha origine dalla complessa interazione tra

il sistema muscolo-scheletrico e il sistema nevoso, collettivamente riassunti nell'espressione "sistema del controllo posturale". Il controllo posturale comprende il controllo della posizione del corpo nello spazio con gli obiettivi di stabilità e di orientamento. L'orientamento posturale è l'abilità di mantenere una relazione appropriata tra i segmenti corporei e tra il corpo e l'ambiente per svolgere un compito. Nella maggior parte delle attività funzionali viene mantenuta la posizione verticale del corpo, questo processo include molteplici riferimenti sensoriali, tra i quali la gravità (sistema vestibolare), l'interrelazione fra i diversi segmenti del corpo, la relazione fra il corpo e la superficie di appoggio (sistema somatosensoriale) e la relazione tra il corpo e gli oggetti nell'ambiente (sistema visivo). La stabilità posturale, anche detta equilibrio, è l'abilità di controllare il centro di massa (COM) in relazione alla base di appoggio, considerando il COM come la variabile direttamente controllata dal sistema di controllo posturale. La proiezione verticale del COM è il centro di gravità (COG), mentre la base di appoggio (BOS) è l'area del corpo in contatto con la superficie di appoggio. Il sistema nervoso genera delle forze per controllare il movimento del COM e il centro di distribuzione di queste forze sulla superficie di appoggio è il centro di pressione (COP), che si muove in continuazione intorno al COM per mantenerlo all'interno della base d'appoggio. La distanza tra il COM e il COP è proposta come un segnale di errore che viene intercettato e usato per guidare il sistema di controllo posturale nel controllo dell'equilibrio, perciò la distanza COM-COP viene usata per stimare l'efficacia del controllo posturale.

Ogni compito motorio richiede il controllo posturale, quindi una componente di orientamento e di stabilità, che cambiano in base all'ambiente e al compito stesso. Affinché avvengano questi processi si verifica una complessa interazione tra il sistema muscoloscheletrico e nervoso. Le componenti muscoloscheletriche includono il ROM articolare, flessibilità della colonna vertebrale, proprietà dei muscoli e le relazioni biomeccaniche tra i segmenti corporei. Le componenti nervose essenziali per il controllo posturale sono invece: l'elaborazione motoria, che include l'organizzazione dei muscoli del corpo nelle sinergie neuromuscolari; l'elaborazione sensoriale e percettiva, che comprende l'organizzazione e l'integrazione visiva, vestibolare e il sistema somatosensoriale; livelli più elevati di elaborazione, essenziali per mappare la sensazione per lo svolgimento dell'azione ed assicurare gli aspetti anticipatori e adattivi del controllo posturale. (25)

### **2.2.1 Mantenimento di una posizione statica.**

Il mantenimento del controllo posturale nella posizione seduta è stato poco studiato rispetto a quello della stazione eretta. Tuttavia, viene ipotizzato che in entrambi i casi siano validi gli stessi concetti e meccanismi di controllo motorio. Ad ogni modo, il controllo posturale è un'attività altamente automatizzata che richiede un coinvolgimento attenzionale limitato, con delle differenze tra la posizione seduta e la stazione eretta. La stazione eretta richiede un controllo attento maggiore della posizione seduta ed è per questo che si ritrova una maggiore regolarità dell'oscillazione del COP nella prima posizione, rispetto ad una spiccata irregolarità delle oscillazioni della posizione seduta. Questi concetti valgono per i soggetti sani e malati, ma nei secondi è necessaria una maggiore attenzione rivolta al controllo posturale e alla regolarizzazione delle oscillazioni (26). Quando si parla di equilibrio statico si intende la stazione eretta ferma o la posizione seduta perché la base d'appoggio non cambia. Queste posizioni sono caratterizzate da piccole oscillazioni spontanee. Come prima cosa, però, l'allineamento corporeo può minimizzare l'effetto della forza di gravità, in secondo luogo il tono muscolare dei muscoli antigravitari (tono posturale) previene il collasso corporeo alla stessa forza. Il tono posturale del tronco viene infatti considerato come la chiave di volta della normale stabilità posturale in stazione eretta. I muscoli tonicamente attivi nella funzione precedentemente descritta in stazione eretta sono soleo e gastrocnemio, dato che la linea di gravità cade davanti a ginocchio e caviglia; il tibiale anteriore, quando le oscillazioni corporee sono posteriori; il medio gluteo e il tensore della fascia lata, l'ileopsoas, che previene l'iperestensione dell'anca e gli estensori profondi del rachide nel tratto toracico, con partecipazione intermittente degli addominali. L'attivazione appropriata dei muscoli del tronco e degli addominali, definita "core stability" è importante per un efficiente controllo posturale, includendo le compensazioni posturali per i movimenti corporei indotti dalla respirazione.

Le strategie di controllo in stazione eretta ferma possono essere sostanzialmente due: la strategia di caviglia, nella quale si muovono in fase sia il tronco che gli arti inferiori e la frequenza di oscillazione è bassa ( $< 1$  Hz), o la strategia di anca, dove gli arti inferiori e il tronco si muovono fuori fase, il che avviene quando la frequenza di oscillazione è  $> 1$  Hz. A seconda delle condizioni il SNC può muoversi tra questi modelli di controllo: entrambi sono sempre presenti ma uno può predominare sull'altro in base alle informazioni sensoriali o alle condizioni del compito motorio. Queste stesse strategie, insieme alle sinergie muscolari e alla strategia dei passi, che comporta il cambiamento

della base di appoggio, intervengono anche nel mantenimento della posizione coinvolta da perturbazioni esterne. Queste strategie di movimento posturali sono usate sia nel controllo a feedback che a feedforward. Le strategie di stabilizzazione non avvengono solo nella direzione antero-posteriore, ma anche medio-laterale. Le articolazioni della caviglia e del ginocchio possono ben poco intervenire in questa direzione, quindi intervengono primariamente le anche e il tronco. Il primo movimento che avviene è lo spostamento laterale del bacino, che richiede l'adduzione di un'anca e l'abduzione della controlaterale. Differentemente dalle risposte antero-posteriori, organizzate disto-prossimalmente, quelle medio-laterali sono organizzate prossimo-distalmente, con l'attivazione precedente dei muscoli dell'anca piuttosto che della caviglia. (25)

### **2.2.2 Il controllo posturale anticipatorio.**

I primi studi su questo tipo di controllo sono stati svolti negli anni '60, scoprendo che con la richiesta di un compito motorio di flettere un braccio, a un adulto in stazione eretta, si attivano sia i muscoli posturali (tronco e arti inferiori) che i motori primari. L'attivazione dei muscoli posturali si divide poi in due parti: la parte anticipatoria, che avviene per compensare le perturbazioni e che causerà il movimento del braccio e una seconda fase compensatoria, in cui i muscoli lavorano per stabilizzare il corpo dopo il movimento dell'arto superiore. Avviene inoltre una preselezione dei muscoli posturali per dare un supporto appropriato in base all'azione da svolgere. È presente inoltre una differenza di azione di questi meccanismi tra perturbazioni attese e inattese, infatti quando la perturbazione è attesa esiste una vasta gamma di modulazione anticipatoria. La prova che gli aggiustamenti posturali anticipatori (APA) siano correlati al controllo del SNC si trova nel fatto che stimolando la corteccia motoria o il nucleo rosso avverrà il movimento desiderato accompagnato dagli aggiustamenti posturali, iniziati nella maniera a feedforward. Si è ipotizzato quindi che gli aggiustamenti posturali anticipatori siano organizzati nel tronco encefalico e nel tratto piramidale, per poi essere modulati in varie parti del sistema nervoso, tra le quali il cervelletto. Anche il controllo visivo contribuisce in quello anticipatorio: gli indizi visivi possono suggerire quali strategie attuare. (25)

### **2.2.3 Il controllo posturale nei passaggi seduto-in piedi e in piedi-seduto.**

I passaggi seduto-in piedi e in piedi-seduto sono stati analizzati cambiando l'inclinazione della base d'appoggio, l'orientamento e l'inclinazione della sedia. Sono state prese in considerazione la durata del movimento, l'ampiezza di inclinazione del

tronco e il suo orientamento e le strategie di stabilizzazione della testa. Si assiste, quindi, a un processo di aggiornamento del modello interno di azione fornendo vincoli ambientali (inclinazioni delle superfici di appoggio) per la pianificazione motoria, per il controllo posturale e l'esecuzione dell'azione. Quello che si verifica è un'asimmetria temporale tra il passaggio seduto-in piedi e in piedi-seduto, dove il primo passaggio viene eseguito più velocemente, anche se si svolge contro gravità. È stato ipotizzato che questa differenza nascesse dalla mancanza di informazioni visive e dal target nello spazio posteriore, ma per queste attività interviene principalmente il sistema somatosensoriale piuttosto che quello visivo. In molti studi in assenza di gravità non si verifica la consistente differenza temporale che avviene nelle normali condizioni di gravità, fornendo dirette evidenze che sono i limiti di gravità ad influire direttamente in questo processo. Quindi il motivo delle differenze temporali si ritrova più nell'integrazione delle forze gravito-inerziali nel comando motorio piuttosto che in altri fattori come vincoli di equilibrio e posturali, come era stato inizialmente proposto da Papaxanthis et al. (27) Nei soggetti si presenta un processo di adattamento immediato con il cambiamento dell'inclinazione del tronco quando la base di appoggio viene variata, suggerendo il coinvolgimento del SNC che crea una nuova configurazione corporea in base alle variazioni ambientali, per il controllo motorio, posturale e di esecuzione dell'azione. Il SNC tiene conto dello spostamento dell'iniziale COM e integra nella rappresentazione interna il limite ambientale. Viene inoltre adottata una strategia di stabilizzazione selettiva del capo quando si inseriscono i vincoli ambientali, usandolo come una cornice di riferimento intorno alla quale si costruisce il movimento. Il capo viene efficientemente stabilizzato nello spazio nel passaggio seduto-in piedi rispetto alle perturbazioni antero-posteriori del tronco, suggerendo che la testa e il tronco sono controllate indipendentemente. Questa stabilizzazione avviene sistematicamente sull'asse x, ma non in quelli y e z, infatti il passaggio consiste in una propulsione anteriore, interessando principalmente il primo asse preso in considerazione. La stabilizzazione sistematica del capo nell'ambiente o sul tronco non viene adottata nel passaggio in piedi-seduto né con il controllo visivo né senza, essendo correlata a vincoli di equilibrio. (27)

### **2.3 Organizzazione del controllo posturale nell'atassia.**

In base alla zona di coinvolgimento cerebellare, si verificano oscillazioni posturali differenti. La patologia della parte spinocerebellare del lobo anteriore crea principalmente l'oscillazione antero-posteriore del corpo con la frequenza di 3 Hz. Le

lesioni del vestibolocerebello (verme inferiore) danno un incremento di oscillazioni posturali omnidirezionali. Le lesioni delle afferenze spinocerebellari, come nell'ataxia di Friedreich, sono associate ad oscillazioni a bassa frequenza e grande ampiezza in direzione laterale. Poi, tra i pazienti con alterazioni del lobo anteriore cerebellare, le oscillazioni posturali aumentano in modo significativo in assenza di controllo visivo, ma si riducono se viene dato un input di orientamento al sistema somatosensoriale come il leggero tocco di un dito. L'obiettivo principale del sistema di controllo posturale è quello di assicurarsi i limiti di stabilità, in parte determinati dalla biomeccanica del corpo e in parte influenzati da altri fattori come la percezione soggettiva, le abilità nel controllo posturale e i fattori ambientali. I limiti funzionali di stabilità si quantificano chiedendo al paziente di sporgersi il più possibile in avanti o indietro e misurando la massima escursione del COP. (28) I danni cerebellari sono associati anche a risposte posturali in ipermetria agli spostamenti sulle superfici con risposte esagerate e prolungate di attivazione muscolare; inoltre nella stazione eretta l'abilità di imparare le risposte posturali a perturbazioni attese risulta compromessa. Un'ulteriore caratteristica è la scomposizione dei movimenti, strategia adottata per segmentare i movimenti multi-articolari. Molti studi hanno inoltre dimostrato che il danno cerebellare causa deficit nel controllo dell'interazione delle coppie di forze durante i movimenti di reaching. Perciò il paziente atassico può presentare difficoltà nel mantenere l'equilibrio in posizione seduta, in stazione eretta e nel cammino e si presentano un tono posturale anormale e frequenti cadute durante il cammino. (29) Misurare l'ampiezza delle risposte posturali a perturbazioni esterne diventa molto difficoltoso e il paziente tende a rispondere in eccesso. Le perturbazioni che arrecano maggiore instabilità sono quelle laterali e le spinte anteriori che inducono una caduta posteriore, inoltre si assiste ad un aumento di oscillazioni se la perturbazione che viene indotta al paziente presenta una componente sul piano trasversale. Una strategia che viene usata per ridurre le oscillazioni del tronco è quella di co-attivare i muscoli irrigidendo e bloccando il tronco, può essere presente per la paura di cadere o come un tentativo di adattamento posturale anticipatorio a un movimento previsto. (29)

### **2.3.1 La posizione seduta.**

Le oscillazioni in posizione seduta si presentano maggiormente quando il paziente tiene gli occhi chiusi e quando viene ridotta la stabilità della base d'appoggio, ad esempio

usando un cuscino di gommapiuma. In presenza di un danno al nucleo fastigio si assiste all'incremento delle oscillazioni delle spalle in tutte e quattro le direzioni, si pronunciano di più le oscillazioni antero-posteriori nella condizione di superficie di appoggio instabile con occhi chiusi. L'aumento delle oscillazioni in posizione seduta è generalmente dovuto a compromissioni del verme e della parte mediale del nucleo interposito. L'atassia del tronco, specialmente in posizione seduta, è correlata a disordini del vestibolocerebello. (30)

### **2.3.2 La stazione eretta.**

Di solito, per un paziente cerebellare, la stazione eretta è di più difficile gestione rispetto alla posizione seduta. Solitamente le oscillazioni sono minori da seduti rispetto alla stazione eretta per motivi biomeccanici in quanto in posizione seduta il COM è più vicino alla base di appoggio, esiste un minor numero di segmenti corporei nelle catene cinematiche da controllare, e quindi minori gradi di libertà. Le maggiori oscillazioni, con caduta di conseguenza, si verificano nella posizione in tandem e con l'instabilità della base di appoggio. (30) L'instabilità aumenta anche quando si presentano perturbazioni laterali e anteriori con componenti sul piano trasversale probabilmente a causa dei ridotti aggiustamenti posturali in flessione dorsale della caviglia o in flessione di ginocchio, ma anche a causa di un aumento della mobilità del bacino e del tronco alle perturbazioni sui piani trasversale e frontale. La riduzione della flessione del ginocchio può rappresentare una strategia per compensare il problema di coordinare i movimenti che coinvolgono un maggior numero di articolazioni. Si verifica anche una flessione del tronco in avanti superiore rispetto alla norma, una spiegazione può essere il risultato biomeccanico della riduzione della flessione del ginocchio. L'instabilità posturale nasce quindi da un'iperattivazione muscolare che riduce la flessione delle ginocchia e blocca il bacino. (31) I movimenti degli arti superiori sono reazioni protettive per un'imminente caduta, consistono nell'abduzione bilaterale che tende probabilmente al raggiungimento di riferimenti laterali. (32)

### **2.3.3 Il controllo posturale anticipatorio nell'atassia.**

I pazienti con atassia presentano un'interruzione del timing degli aggiustamenti posturali anticipatori (APA) tra gli arti. Infatti si ritiene che i pazienti con atassia non mostrino una forza normale di presa nel sollevare o spostare un oggetto. L'ipotesi che il cervelletto adegui il timing degli APA rispetto all'attivazione motoria apre anche la questione che la dismetria cerebellare possa nascere dall'erroneo timing degli APA. Si potrebbe dedurre che l'errore si trovi nel timing e non nelle caratteristiche dell'APA. Infatti la flessione del gomito senza la fissazione muscolare del distretto della spalla sfocia in dismetria, mentre se si presenta la fissazione il movimento risulta normale, il che può essere interpretato come un deterioramento degli APA nella muscolatura prossimale. (33)

### CAPITOLO 3: TRATTAMENTO

Ad oggi non esiste ancora una cura farmacologica specifica per la FRDA, a parte il trattamento sintomatico, quindi il ruolo del trattamento fisioterapico diviene cruciale. In letteratura si trova un riscontro nelle linee guida per il trattamento dell'Atassia di Friedreich. La fisioterapia interviene nel migliorare l'equilibrio, la flessibilità, l'accuratezza dei movimenti degli arti e nel mantenimento della forza. Gli esercizi impiegati possono anche ridurre la faticabilità. Gli obiettivi riabilitativi da porsi riguardano la mobilità, l'equilibrio, la core stability, il controllo del tronco, la spasticità, la forza e l'allineamento delle caviglie e dei piedi. Le strategie suggerite per ridurre il rischio di cadute e mantenere la deambulazione più a lungo sono un adeguato programma di esercizi, il mantenimento delle lunghezze muscolari e l'idrochinesiterapia. Tutti questi interventi dovrebbero essere messi in atto anche nei pazienti vincolati alla sedia a rotelle in modo da mantenere la mobilità presente. Gli ausili, anche zavorrati, possono prolungare nel tempo la capacità di camminare. Si possono usare ausili e tavoli per la statica per mantenere l'allineamento dei piedi e facilitare quindi i trasferimenti. Infine un programma riabilitativo intensivo può prolungare la mobilità e la capacità di svolgere i trasferimenti in autonomia. (34) La letteratura risulta però esigua per quanto riguarda la fisioterapia nella FRDA, quindi sono stati presi in considerazione anche i trattamenti svolti per le atassie degenerative. Gli interventi descritti sono il PNF, gli esercizi di Frenkel, il training dinamico della stabilità posturale focalizzandosi sul compito e sull'attività, il training al treadmill anche con indizi visivi, gli indumenti in lycra, l'aggiunta di pesi ai polsi per la dismetria e il tremore o assialmente al tronco per il cammino e la terapia del freddo agli arti superiori per ridurre il tremore. (35)

Nascono però essenzialmente due domande riguardanti i benefici della riabilitazione in pazienti con atassia cerebellare degenerativa: il primo riguarda la capacità dei pazienti di imparare o re-imparare le sequenze motorie necessarie per svolgere ad esempio le attività della vita quotidiana, poiché il cervelletto gioca un ruolo cruciale nell'apprendimento motorio e nel passare da una richiesta attentiva elevata all'automatismo del gesto. Il secondo dubbio riguarda la permanenza nel tempo degli eventuali risultati raggiunti dopo l'intervento riabilitativo intensivo, che possono essere minati dalla natura degenerativa di alcune atassie. Molti studi basati su un disegno

stimolo-risposta hanno dimostrato che la performance motoria può essere influenzata dalla memoria di lavoro basata sull'azione più che su di un meccanismo di apprendimento. Una spiegazione dei miglioramenti può essere data dal fatto di dare dirette istruzioni al paziente focalizzate sulle sequenze motorie richieste. Ad esempio il fisioterapista può modificare le reazioni di equilibrio direttamente toccando il tronco del paziente e indirettamente dando comandi verbali. Questi input multimodali, con indizi visivi, somatosensoriali e vestibolari possono aiutare il paziente a imparare abilità motorie più efficienti. Quindi il trattamento oltre ad essere intensivo deve ben focalizzarsi sull'obiettivo da raggiungere. Sulla base di quanto detto un trattamento intensivo di 4 settimane con esercizi ripetitivi mirati all'equilibrio, al cammino e al miglioramento nelle ADL dà miglioramenti nell'ataxia del tronco e degli arti in pazienti con atassia cerebellare degenerativa del tipo SCA6, SCA 31 e atassia cerebellare idiopatica (ICA). Per quanto riguarda il mantenimento dei risultati nel tempo, essi iniziano ad attenuarsi a 24 settimane dal trattamento, ma associando un programma di esercizi da svolgersi a domicilio possono prolungarsi ulteriormente. (36) Gli studi parlano di almeno tre ore al giorno di trattamento intensivo per quattro settimane per minimizzare la progressione degenerativa, per mantenere i risultati una volta ritornati a casa occorre un'ora di esercizi prestabiliti. (37) Per quanto riguarda gli interventi riabilitativi mirati ai disordini posturali, in letteratura si trovano trattamenti intensivi che si avvalgono di programmi di esercizi per l'equilibrio statico e dinamico e per la coordinazione. Tecniche come la realtà virtuale, biofeedback, treadmill con indizi visivi o uditivi e con imbragature di supporto, devono ancora essere valutate con accuratezza. (38) Si è assistito a miglioramenti, dopo trattamento intensivo in pazienti con FRDA, nello stato funzionale e nell'assistenza richiesta nei trasferimenti, con un intervento adattato ai bisogni e agli obiettivi del paziente comprendente esercizi funzionali, di rinforzo, per l'equilibrio, per il mantenimento delle lunghezze muscolari, per il controllo del distretto dell'anca e del tronco, per il controllo della spasticità e per la funzione della mano. (39)

L'intervento riabilitativo può avere un approccio compensativo oppure riparativo.

L'approccio compensativo si avvale di strategie per scomporre il movimento in singoli distretti articolari, fornisce indizi visivi e verbali per migliorare la lunghezza del passo o la velocità del cammino, usa la tecnologia, crea sedute e sistemi di postura personalizzati, aumenta le proprietà visco-elastiche dei tessuti per mezzo di supplementi in lycra, aumenta la forza di inerzia appesantendo il tronco per ridurre il tremore o

migliorare l'equilibrio, raffredda un arto per ridurre temporaneamente il tremore, riducendo le proprietà tissotropiche del tessuto, aumentando la rigidità muscolare e riducendo la velocità di conduzione nervosa. L'approccio riparativo si rivolge al sintomo specifico, si avvale del biofeedback, di esercizi volti al miglioramento dell'equilibrio, della forza e della stabilità posturale, dell'uso del treadmill e di esercizi di Frenkel che si focalizzano sul feedback visivo. (40)

Sostanzialmente però non viene presentata alcuna differenza di trattamento tra un paziente lieve, con la deambulazione conservata, o medio-grave che necessita dell'uso di un ausilio per gli spostamenti quale il deambulatore o la carrozzina, né nelle linee guida FRDA né nel trattamento delle atassie di natura degenerativa. L'obiettivo di questa tesi risulta quindi quello di proporre un intervento riabilitativo per i pazienti di gravità media focalizzandosi sul miglioramento del controllo posturale, sul perseguimento del miglior allineamento possibile delle strutture biomeccaniche del tronco e poi degli arti, sul raggiungimento dell'attivazione della muscolatura profonda del tronco e sul suo controllo nell'attività concentrica ed eccentrica, sulla coordinazione delle coppie di muscoli agonisti e antagonisti e quindi sul trasferimento dei risultati nelle attività funzionali, in vista di un miglioramento nella gestione delle ADL e della qualità di vita.

## CAPITOLO 4: MATERIALI E METODI

### 4.1 Pazienti coinvolti

Sono stati inclusi nello studio 3 pazienti affetti da FRDA di media gravità (stadi FARS 4-5). Nello stadio FARS 4 il paziente necessita di un deambulatore, di stampelle o altri ausili per il cammino, riesce a compiere molte ADL, è presente una moderata disabilità. Nello stadio FARS 5 il paziente è confinato agli spostamenti in sedia a rotelle, riesce a svolgere le ADL che non richiedono la stazione eretta o il cammino, si presenta una disabilità severa. (41) Per maggiori dettagli dei dati demografici vedi Tabella 1.

I criteri di inclusione comprendono la diagnosi di FRDA, lo stadio di gravità FARS 4-5 e la volontà dei pazienti di partecipare allo studio.

**Tabella 1. Dati demografici e clinici dei pazienti reclutati.**

Codice Pz.	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
Genere	Femmina	Maschio	Femmina
Età alla FKT	18 anni	18 anni	30 anni
Età all'esordio	12 anni	4 anni	13 anni
Durata della malattia	6 anni	14 anni	17 anni
GAA1/GAA2	800/1000	600/750	700/700
Stadio FARS	5	4,5	5
Dominanza	dx	dx	dx
Età alla carrozzina	12 anni	17 anni	17 anni
Interessamento sistemico	Cardiomiopatia ipertrofica, Scoliosi	Cardiomiopatia ipertrofica, Scoliosi doppia curva con gibbo D-L, Piede cavo, Disfagia per liquidi	Cardiomiopatia ipertrofica, Scoliosi D-L, Piede cavo, Cefalee ricorrenti
Attività fisica	Nuoto 3 volte/sett Fkt 2 volte/sett	Cicli regolari Fkt	Frequenta regolarmente la palestra
Altro: interventi chirurgici	Artrodesi vertebrale T3-L4	-	-

Note: FKT, fisioterapia; dx, destra; FARS, Friedreich's Ataxia Rating Scale.

### 4.2 Disegno dell'esperimento.

I pazienti reclutati nello studio sono stati ricoverati presso l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Eugenio Medea" La Nostra Famiglia di Pieve di Soligo (TV) per 5 settimane, in cui si sono sottoposti a due trattamenti di fisioterapia al giorno della durata complessiva di 90 minuti, dal lunedì al venerdì. Sono state somministrate le

stesse scale di valutazione all'inizio e alla fine del ricovero. Le valutazioni e i trattamenti sono stati svolti dai due fisioterapisti responsabili del progetto.

### **4.3 Misure di outcome**

#### **International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)**

La scala ICARS è una scala di valutazione semi-quantitativa, pubblicata nel 1997 per descrivere e quantificare i sintomi dell'ataxia cerebellare e composta da 19 item raccolti in 4 gruppi: (1) postura/disturbi del cammino (7 item, massimo 34 punti); (2) funzioni cinetiche (7 item, massimo 52 punti); (3) disordini del linguaggio (2 item, massimo 8 punti); (4) disordini oculomotori (3 item, massimo 6 punti), per un punteggio massimo di 100. Più alto risulta il punteggio finale e maggiore sarà la compromissione. Il dominio ICF coinvolto è Attività. MDC: 11.58 punti per FRDA. (42)

#### **Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS)**

La scala di valutazione Friedreich's Ataxia Rating Scale, pubblicata nel 2005, è ideata nello specifico per la FRDA e valuta sia la parte funzionale che neurologica dei pazienti. Si divide in 4 componenti: la prima parte dà una stadiazione globale della mobilità con un range da 0 (normale) a 6 (confinato in carrozzina). La seconda parte ha 9 item di valutazione funzionale con un range da 0 (normale) a 36 (completamente dipendente). La terza parte ha 23 item che si basano sull'esame neurologico, divisi in 5 sottogruppi: bulbare, coordinazione degli arti superiori, coordinazione degli arti inferiori, sistema nervoso periferico, stabilità in stazione eretta e cammino. La quarta parte contiene due item di test strumentali: un test di ripetizione di sillabe cronometrato e il 9 hole pegboard test (9HPT) svolto per entrambe le mani, negli stadi più gravi della malattia in questa quarta parte può intervenire il floor effect. Il punteggio massimo è di 159 punti, come per la scala ICARS maggiore è il punteggio più è alta la severità della malattia. Nelle parti 1 e 2 si può aumentare il punteggio di 0,5 se si ritiene che si collochi tra due possibili valutazioni prestabilite. (41)

#### **Scale for Assessment and Rating for Ataxia (SARA)**

La SARA è una scala di valutazione semi-quantitativa per l'ataxia cerebellare (spinocerebellare, FRDA, ataxia sporadica). È costituita da 8 item basati sulle performance, il punteggio totale va da 0 (normale) a 40 (massima gravità di ataxia). I test comprendono il cammino, la stazione eretta, la posizione seduta, disturbi del

linguaggio, inseguimento delle dita, test indice-naso, movimenti veloci alternati delle mani e scivolamento calcagno-tibia. I domini ICF coinvolti sono Strutture corporee, Funzioni corporee, Attività. MDC: 3,5. (43)

### **Trunk Impairment Scale (TIS)**

È una scala usata per quantificare i disordini motori del tronco attraverso l'equilibrio statico e dinamico in posizione seduta e la coordinazione dei movimenti del tronco. Il punteggio minimo è 0 e massimo 23, dove 0 equivale all'impossibilità di svolgere gli item richiesti. I domini ICF sono Strutture corporee, Funzioni corporee e Attività. La popolazione testata dalla scala comprende ictus, paralisi cerebrale infantile, sclerosi multipla, malattia di Parkinson, traumi cranici. (44)

### **Functional Reach Test Modificato (MFRT)**

Il MFRT valuta l'equilibrio dinamico del paziente in una posizione seduta fissa mediante la richiesta di sporgersi il più possibile in avanti, a destra e a sinistra. Si effettua la misurazione in cm del raggiungimento. Il dominio ICF coinvolto è quello delle Attività. La popolazione target della scala è composta da pazienti affetti da Malattia di Parkinson, disordini vestibolari, ictus, traumi midollari, popolazione geriatrica. (45)

### **Goal Attainment Scaling (GAS)**

La GAS permette di scrivere una scala di valutazione personalizzata in modo da quantificare i progressi attraverso gli obiettivi riabilitativi stabiliti, in quanto abbastanza sensibile. L'applicazione di questa scala richiede una metodologia rigida in modo da ridurre tutti i tipi di errori che possono avere origine dal suo impiego. Gli obiettivi e i loro livelli di importanza si stabiliscono in accordo con il paziente, così come i tempi di rivalutazione. Gli obiettivi devono essere SMART, ovvero specifici, misurabili, raggiungibili, realistici e tempestivi. Il peso che si attribuisce agli obiettivi deriva dal prodotto tra l'importanza (da 0 a 3) e la difficoltà (da 0 a 3). Il livello base solitamente parte dal punteggio -1, diventa -2 se non è presente alcuna funzione di base. L'outcome atteso va stabilito a priori e il punteggio, se verrà raggiunto il risultato, sarà pari a 0. Se invece il livello raggiunto sarà uguale a quello di partenza, il punteggio da attribuirsi sarà -1; se il livello sarà peggiore, allora -2. Invece se si assiste a un miglioramento moderato il punteggio da attribuirsi risulta +1, se il miglioramento è ancora maggiore +2. Questi 5 livelli devono essere pensati nel momento iniziale di applicazione della GAS. Tutti i punteggi elencati sopra si inseriscono nella formula di calcolo della GAS

sia per il livello base che per il risultato raggiunto. Il cambiamento MDC tra i due punteggi è di 10 punti. I domini ICF coinvolti sono Funzioni corporee, Attività e Partecipazione, Fattori ambientali e la GAS permette di trasformare gli obiettivi in domini dell'ICF. La scala GAS gode di una spiccata sensibilità, d'altra parte la validità e l'affidabilità variano a seconda di come vengono formulati gli obiettivi e in base agli operatori. (46) (47) Abbiamo scelto degli obiettivi target della patologia, suddividendoli in Funzioni corporee, ovvero controllo posturale, e Attività, quindi uso degli arti superiori e trasferimenti, in modo da seguire il principio SMART e non sfociare in errori metodologici. Il paziente sceglie in accordo con il fisioterapista 4 obiettivi per ciascun dominio. Gli obiettivi sono stati inseriti nei seguenti gruppi: seduta statica, perturbazioni attese, perturbazioni inattese, attività funzionali degli arti superiori, trasferimenti.

### **Scala MRC**

È stato effettuato l'esame muscolare secondo la scala MRC dei seguenti distretti (bilateralmente): deltoidei, interossei, bicipiti, ileopsoas, tibiale anteriore, quadricipiti, estensori d'anca, estensori del tronco, addominali, obliqui; i gruppi muscolari esaminati sono stati scelti in quanto maggiormente interessati dalla malattia e per il loro ruolo chiave nelle attività e nelle funzioni corporee.

### **4.4 Protocollo riabilitativo**

Dopo un'opportuna valutazione dell'attività spontanea dei pazienti, dell'interazione con l'ambiente e della posizione seduta sia statica che dinamica, è stato applicato un intervento fisioterapico costruito sul singolo paziente e modificabile nel corso dell'iter riabilitativo. I punti chiave comuni presi in esame nella doppia seduta di fisioterapia della giornata (90 minuti) verranno ora descritti in ordine di attuazione:

- Riduzione delle asimmetrie e preparazione delle strutture biomeccaniche del tronco e degli arti con particolare attenzione alle parti prossimali.
- Attivazione della muscolatura profonda della parete addominale dapprima con contrazioni isometriche, successivamente concentriche ed eccentriche.
- Coordinazione dell'attività concentrica ed eccentrica dei muscoli attivati.
- Trasferimento di quanto ottenuto in attività funzionali, in questo caso ad esempio con il raggiungimento.

- Attivazione della muscolatura paravertebrale per ottenere un raddrizzamento di tronco inferiore su bacino.
- Raddrizzamento di tronco superiore su tronco inferiore.
- Integrazione di quanto ottenuto con la componente posturale degli arti superiori, realizzata dal cingolo scapolare, incaricata soprattutto di compiti di orientamento.
- Trasferimento di quanto ottenuto in attività funzionali, come esercizi di puntamento.
- Una volta reclutate queste due catene cinetiche si eseguono esercizi per il coordinamento tra le coppie di lavoro agonisti-antagonisti della muscolatura del tronco.
- In conclusione sono stati proposti degli esercizi funzionali volti a perseguire una miglior stabilità del tronco, anche con opportuni sostegni, al fine di costruire la base per il miglior orientamento dell'arto superiore prossimale. L'obiettivo è l'attuazione di un gesto il più libero possibile da errori e compensi.

Per maggiori dettagli sugli esercizi proposti dal protocollo consultare la Tabella 2.

Il setting della seduta iniziale prevede l'impiego di più sostegni. Appena il paziente presenta l'acquisizione di nuove abilità nel controllo posturale si può aumentare la difficoltà dei compiti proposti, specialmente di quelli funzionali, che possono migliorare la qualità di vita e le attività della vita quotidiana, piuttosto che degli esercizi afinalistici, che possono risultare difficoltosi e mettere in discussione il prosieguo dell'intervento riabilitativo.

Una parte del trattamento si è focalizzata sul training di miglioramento dei passaggi posturali, come il passaggio da supino a seduto sul bordo del letto e sui trasferimenti, in particolar modo quello dal letto alla carrozzina.

Sono stati inoltre individuati dei nuovi ausili, con il conseguente addestramento al loro utilizzo, e sono state apportate le opportune modifiche agli ausili già in dotazione.

**Tabella 2. Descrizione degli esercizi.**

<b>Esercizio</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Note</b>
<b>Preparazione</b>	Vengono effettuate mobilizzazioni per ridurre l'asimmetria di bacino e di tronco da supino o da seduto con l'ausilio di eventuali supporti; si reclutano i muscoli prossimali della coscia per poi avere una base d'appoggio della posizione seduta il più possibile attiva e priva di disallineamenti come l'abduzione/adduzione delle anche.	Si accettano le asimmetrie strutturali del tronco.
<b>Addominali profondi</b>	In posizione seduta stabile, reclinata all'indietro su un cuneo, si stimolano i gravicettori presenti nei visceri dell'addome manualmente così da ottenere l'attivazione degli addominali profondi. Raggiunta l'attivazione si richiedono piccole contrazioni prima concentriche, poi eccentriche degli addominali dentro un range che non destabilizzi il paziente.	Si aumenta il range di movimento solamente quando la stabilità del sistema posturale permette uno spostamento più ampio privo di sbilanciamenti.
<b>Attività concentrica ed eccentrica</b>	Dalla stessa posizione si richiedono flessioni prima di un emitronco, il meno compromesso. Ottenuta una buona performance che preveda anche un controllo del ritorno nella posizione reclinata, si passa all'altro emitronco. Si possono quindi inserire flessioni del tronco ritmiche alternate oppure simmetriche.	Gli arti superiori possono essere sostenuti da un operatore oppure da un tavolo.
<b>Attività Funzionale</b>	Viene richiesto un raggiungimento anteriore mantenendo l'attivazione degli addominali profondi e la coordinazione dell'attività concentrica ed eccentrica raggiunta.	In progressione con il controllo motorio raggiunto aumentare la distanza
<b>Muscolatura Paravertebrale Tronco inferiore</b>	In posizione seduta stabile, con arti superiori ben sostenuti da un riferimento anteriore (tavolo), si chiedono piccoli movimenti in retro-antiversione del bacino con raddrizzamento della colonna lombare su di esso.	Si possono usare asciugamani arrotolati o rulli per facilitare il movimento, questo però non deve

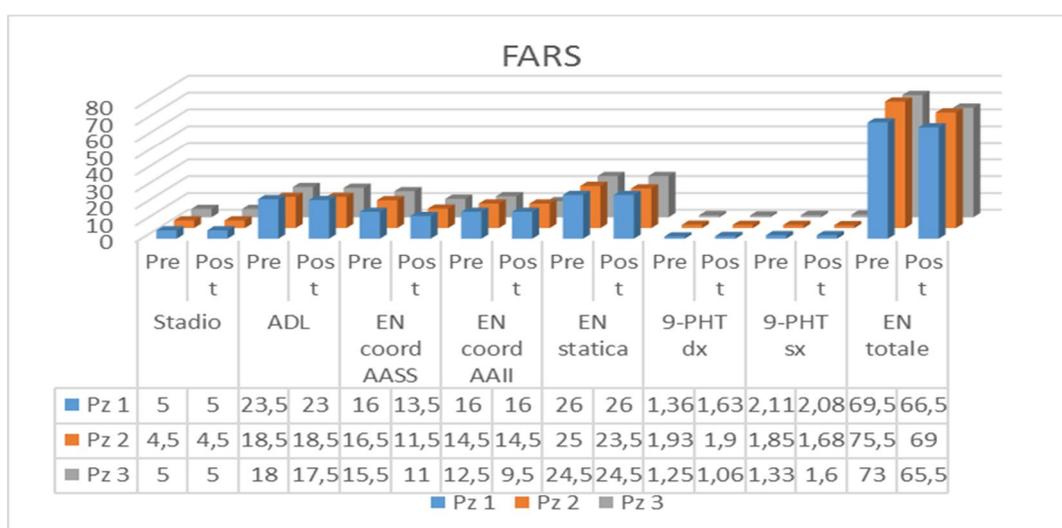
		portare ad un incremento dell'instabilità.
<b>Muscolatura Paravertebrale Tronco superiore</b>	Attivata la muscolatura paravertebrale lombare si cerca l'attivazione di quella dorsale stimolando prima un raddrizzamento di tronco superiore su tronco inferiore, poi piccoli movimenti di dissociazioni tra le due componenti in modo da evidenziare i diversi ruoli di stabilità ed orientamento.	Le dissociazioni possono avvenire sul piano sagittale ma anche sul piano frontale e trasversale.
<b>Orientamento</b>	Si conclude integrando i movimenti dell'arto superiore prossimale (scapolo-toracica), previa opportuna stabilizzazione del tronco, nel controllo posturale adibito all'orientamento: attivazione del m. Gran Dentato e del m. Trapezio Medio.	-
<b>Attività Funzionale</b>	Effettuare esercizi di pointing con target laterali o sopra alla testa in modo da richiedere il raddrizzamento e l'orientamento.	La distanza del pointing regola il raddrizzamento, la direzione regola il puntamento.
<b>Agonisti - Antagonisti</b>	Dalla posizione seduta si richiedono piccoli spostamenti ritmici di flesso-estensione del tronco, prima di un emilato alla volta e poi bilaterali, con un riferimento anteriore di appoggio (mani dell'operatore) da cui non si devono mai staccare.	I movimenti richiesti sono dapprima piccoli e lenti, per poi progredire in ampiezza e velocità.
<b>Attività Funzionale</b>	Si possono richiedere spostamenti di oggetti da un piano all'altro, oppure colpire un palloncino che viene lanciato dal terapeuta, il tutto mantenendo il livello di attivazione raggiunta.	Progressione diminuendo i sostegni o aumentando la difficoltà dei compiti (oggetti più lontani, cambiamenti di direzione del lancio).

## CAPITOLO 5: RISULTATI

Lo studio è stato portato a termine e nessuno dei pazienti si è ritirato. Sono stati svolti gli esercizi prestabiliti e il trattamento è stato ben tollerato dai pazienti. Di seguito riportiamo i risultati dei tre pazienti per ogni misura di outcome usata pre e post trattamento.

### Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS)

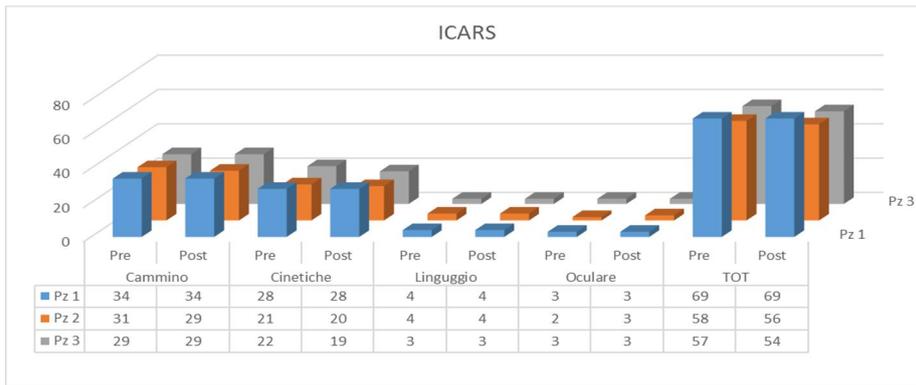
Nei tre pazienti il punteggio della stadiazione funzionale è rimasto lo stesso. Nella parte "ADL" sono avvenute le seguenti variazioni in due pazienti: Pz 1: 23,5→23; Pz 3: 18,5→18. I valori dell'esame neurologico totale pre e post- trattamento sono i seguenti: Pz 1: 69,5→66,5 (3 punti); Pz 2: 75,5→69 (6,5 punti); Pz 3 73→65,5 (7,5 punti). Nella parte strumentale 9-PHT il Pz 1 ha diminuito il tempo impiegato nel test con la mano dominante di 16", il Pz 2 di 2" e il Pz 3 di 11".



**Figura 1.** Punteggi pre e post trattamento della scala FARS.

### International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)

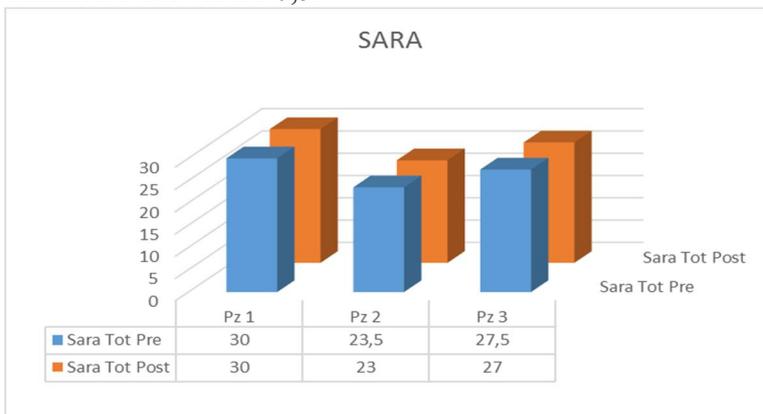
Il punteggio sia totale che parziale del Paziente 1 rimane invariato. Per quanto riguarda il Paziente 2 si assiste a un miglioramento del punteggio "Cammino" (31→29) e in "Funzioni cinetiche" (21→20). Il punteggio totale è variato da 58 nel pre-trattamento a 56 nel post- trattamento. Nel Paziente 3 si verifica un cambiamento in "Funzioni cinetiche" (22→19), totale: 57→54.



**Figura 2.** Punteggi pre e post trattamento della scala ICARS.

### Scale for Assessment and Rating for Ataxia (SARA)

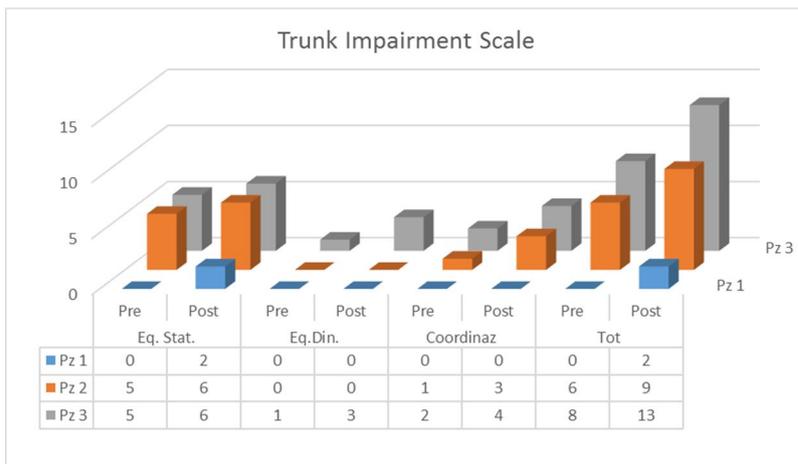
Il punteggio totale SARA nel Pz 1 è rimasto invariato; nei pazienti 2 e 3 il punteggio è diminuito del valore 0,5.



**Figura 3.** Punteggi pre e post trattamento della scala SARA.

### Trunk Impairment Scale (TIS)

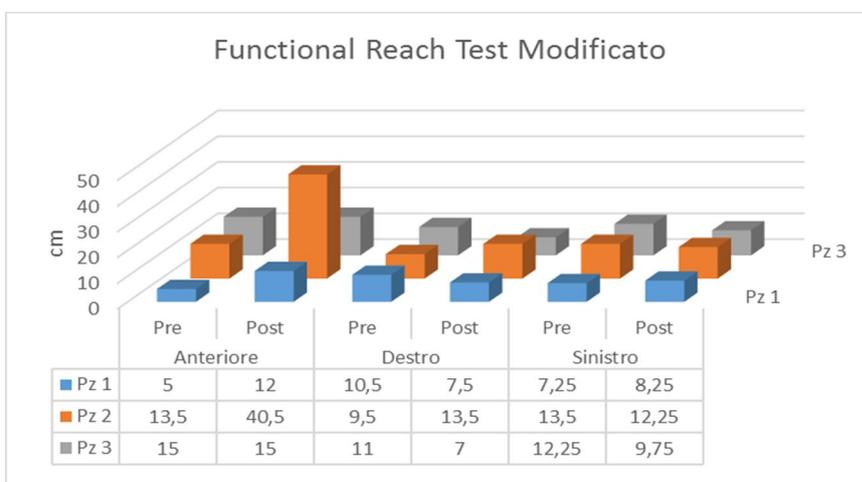
Il Pz. 1 presentava un punteggio base di 0, il punteggio finale totale 2 risulta dal miglioramento nell'equilibrio statico. Nel Pz 2 il punteggio totale è variato 6→ con la variazione di 1 punto in "Equilibrio statico" e 2 punti "Coordinazione". Nel Pz 3 si è verificato un incremento del punteggio nei tre domini che compongono la scala; il cambiamento del punteggio totale è 8→13.



**Figura 4.** Punteggi pre e post trattamento della scala TIS.

### Functional Reach Test Modificato (MFRT)

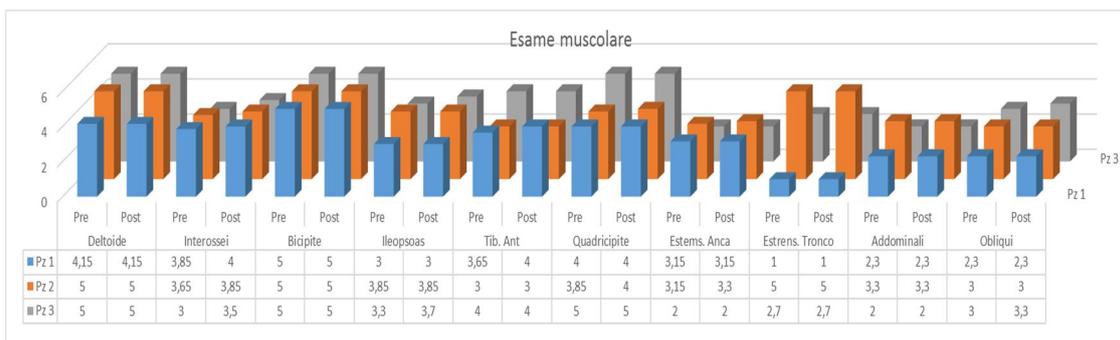
Nel Pz 1 il raggiungimento anteriore è incrementato di 7cm, quello destro è diminuito di 3 cm e quello sinistro aumentato di 1 cm. Nel Pz 2 l'anteriore è aumentato di 27 cm, il destro di 4 cm e il sinistro è diminuito di circa 1 cm. Il Pz 3 ha mantenuto la stessa distanza in direzione anteriore, i raggiungimenti destro e sinistro sono diminuiti rispettivamente di 4 cm e 2,5 cm.



**Figura 5.** Punteggi pre e post trattamento del Functional Reach Test Modificato.

### Scala MRC

La forza muscolare è rimasta sostanzialmente invariata. Nel Pz 1 si assiste a lievi incrementi nei distretti interossei e tibiale anteriore; nel Pz 2 nei distretti interossei, quadricipite, estensori d'anca; nel Pz 3 nei distretti interossei, ileopsoas e obliqui.



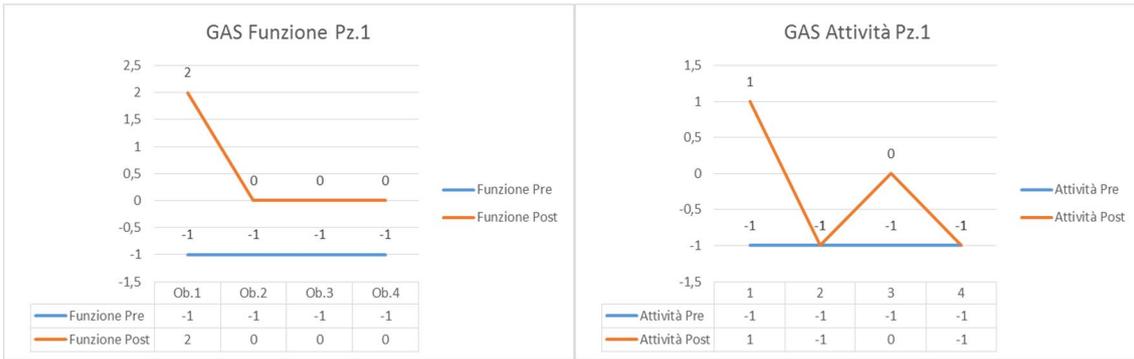
**Figura 6.** Valori dell'esame muscolare pre e post trattamento.

### Goal Attainment Scaling (GAS)

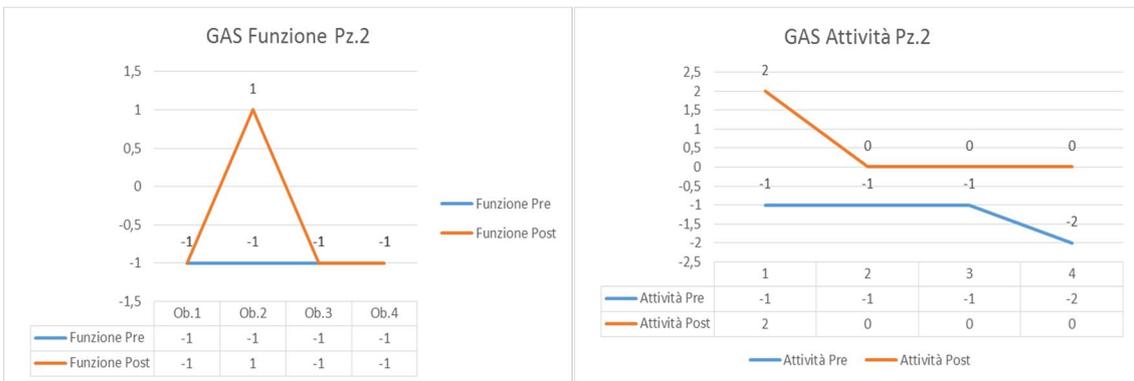
Pz 1: nella sezione “**Funzione**” della GAS si assiste a un incremento di 13,74 punti (40,86→54,6). Il miglioramento atteso si è verificato in tre obiettivi su quattro (controllo di perturbazioni inattese, flessioni di cingolo scapolare e movimenti del capo), nel quarto obiettivo (mantenimento della seduta statica con occhi aperti) è avvenuto un miglioramento maggiore. Nella sezione “**Attività**” in due obiettivi non si è verificato alcun miglioramento (trasferimento e spostarsi con ausilio), in un obiettivo è avvenuto il miglioramento atteso (passaggio supino-seduto) e nell'ultimo obiettivo (girarsi per prendere un oggetto posteriormente) un miglioramento superiore a quello atteso. La variazione del punteggio totale è 40,92→45,91.

Pz 2: nell'area “**Funzione**” tre obiettivi non hanno avuto alcun miglioramento (diminuire le oscillazioni, controllo di perturbazioni inattese e alzare un piede); il quarto obiettivo ha avuto un miglioramento superiore a quello atteso (inclinazioni antero-posteriori del tronco). Punteggio totale: 36,06→43,49. In “**Attività**” il miglioramento atteso si è verificato nel passaggio supino-seduto, in piedi- seduto e spostarsi usando ausili. Un netto miglioramento è avvenuto nel girarsi per prendere un oggetto posteriormente. Il punteggio totale in questa sezione è aumentato di 22,15 punti (31,54→53,69).

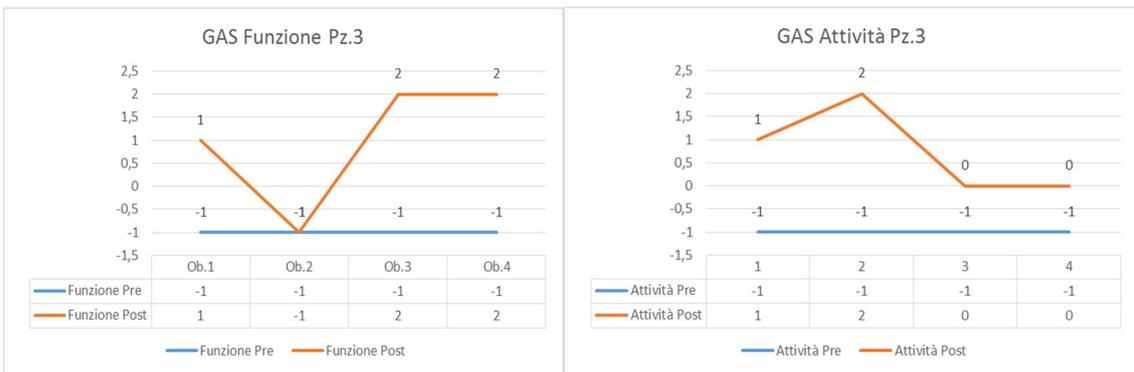
Pz 3: nell'area “**Funzione**” tre obiettivi hanno presentato miglioramenti superiori a quelli attesi (mantenere la posizione seduta statica, inclinazioni antero-posteriori del tronco e controllo di perturbazioni inattese), la presenza di oscillazioni è rimasta invariata. In totale l'incremento di punteggio è di 27,32 (36,34→63,66). In “**Attività**” due obiettivi sono stati raggiunti come da attese (passaggio seduto- in piedi e trasferimento letto- carrozzina), nei restanti due obiettivi si è verificato un miglioramento superiore (passaggio supino-seduto e raccogliere oggetti dal pavimento). Il punteggio totale è aumentato di 17,78 (36,42→54,2).



**Figura 7a.** Valori della scala GAS pre e post trattamento di Funzione e Attività del Pz.1.



**Figura 7b.** Valori della scala GAS pre e post trattamento di Funzione e Attività del Pz.2.



**Figura 7c.** Valori della scala GAS pre e post trattamento di Funzione e Attività del Pz.3.

## CAPITOLO 6: DISCUSSIONE

In letteratura sono presenti pochi studi riguardanti l'intervento riabilitativo nella FRDA. Tuttavia non esiste alcun lavoro che tratti pazienti FRDA di media gravità. Gli obiettivi riabilitativi generali riportati nella tesi mirano al raggiungimento di una migliore autonomia e qualità di vita. Lo studio fornisce un'esperienza pilota dato che gli obiettivi presi in considerazione sono ancora poco esplorati nella letteratura scientifica, in particolare nei pazienti FRDA non deambulanti, quindi non è possibile confrontare i risultati ottenuti nella tesi con altri studi. Abbiamo somministrato un intervento riabilitativo intensivo di 5 settimane e le valutazioni pre e post trattamento.

Dal confronto tra le misure di outcome risulta che nella scala FARS sono stati osservati miglioramenti nel punteggio totale di ogni paziente e del gruppo. Considerando le singole sezioni della scala, c'è stato un incremento di alcuni domini e stazionarietà di altri. Valutando tutto il campione, riscontriamo che dopo 5 settimane di trattamento si assiste a un lieve miglioramento nelle ADL. Si osserva un netto miglioramento in tutti i pazienti nel dominio della coordinazione degli arti superiori compatibilmente con quanto svolto nel trattamento fisioterapico per garantire una miglior stabilità del tronco, quindi un miglior controllo posturale e della coordinazione delle coppie di muscoli agonisti e antagonisti. Un solo paziente ha riportato un miglioramento nel dominio che esplora la funzione statica della FARS. Le restanti sezioni esplorate sono rimaste invariate. Di seguito, possiamo confermare che nessun paziente è peggiorato dato che la stadiazione della gravità è rimasta la stessa.

Per quanto riguarda la valutazione con la ICARS, abbiamo riscontrato un miglioramento dei punteggi in due pazienti su tre, in particolare nel dominio delle funzioni cinetiche e nel punteggio totale della scala. Un paziente, similmente a quanto riscontrato con la FARS, è migliorato anche nelle funzioni deambulatorie.

Dalla valutazione con la SARA è stato rilevato un lieve miglioramento in due pazienti con stazionarietà del terzo.

Quindi le scale FARS, ICARS e SARA forniscono una visione del quadro clinico generale concorde e senza discrepanze.

In merito al controllo del tronco, la scala TIS ha evidenziato un miglioramento nei tre pazienti in termini non solo di punteggio totale, ma anche dell'equilibrio statico. In due pazienti è stato riscontrato un miglioramento nella coordinazione del tronco. Tuttavia un

solo paziente ha dimostrato un miglioramento nell'equilibrio dinamico del tronco.

Il Functional Reach Test ha presentato dei risultati discordanti. È stato osservato un miglioramento del reaching anteriore in due pazienti con stazionarietà nel terzo. Questo riflette anche l'effetto positivo del trattamento somministrato ai pazienti. Nelle direzioni destra e sinistra si è verificato un sostanziale mantenimento e talvolta leggera diminuzione della performance di raggiungimento laterale. Questi risultati probabilmente sono dovuti al fatto che un raggiungimento puramente laterale, come quello proposto dal test, risulterebbe poco funzionale, infatti non è stato preso in considerazione nel trattamento che si è focalizzato sui raggiungimenti in direzioni diverse, contro-laterali ad esempio al lato coinvolto, rinforzando gesti e catene cinetiche più funzionali.

Dal punto di vista della forza muscolare, si è verificato un miglioramento comune ai tre pazienti nello stesso distretto muscolare riguardante gli interossei. Questo risultato potrebbe essere spiegato dal lavoro eseguito nell'ambito della prensione di oggetti in seguito agli esercizi di raggiungimento. Nei restanti segmenti muscolari valutati si è osservato qualche sporadico miglioramenti nei muscoli ileopsoas, tibiale anteriore, quadricipite, estensori dell'anca e obliqui inferiori. Tuttavia gli incrementi di forza sono stati molto contenuti in tutti i pazienti.

La GAS ha dimostrato che gli obiettivi concordati con i pazienti sono stati raggiunti.

I dati emersi dal nostro studio sono complessivamente rimasti costanti, tendendo al miglioramento, quantificabile più facilmente con la scala GAS.

L'andamento non si è rivelato lo stesso nei tre pazienti. Il paziente 1 ha mantenuto le abilità presenti all'inizio del trattamento, con un andamento più costante; i pazienti 2 e 3 hanno evidenziato la tendenza al miglioramento. La motivazione può risiedere nella variabilità di manifestazione della FRDA con lievi differenze di stadiazione tra i pazienti e quindi diverse risposte al trattamento. I punteggi della scala GAS suggeriscono dei risultati più significativi rispetto alle altre misure di outcome utilizzate. Questa scala ha permesso di quantificare i miglioramenti funzionali, il fine ultimo degli esercizi proposti nel protocollo.

In letteratura sono presenti dei dati interessanti sull'impegno del paziente con atassia nel dual-task: svolgendo dei movimenti e attivando la memoria di lavoro, i pazienti hanno dimostrato un'interferenza tra il compito motorio e cognitivo peggiorando la performance motoria rispetto al livello di partenza. Per quanto riguarda le oscillazioni, il

paziente impegnato in un dual-task le riduce, però allo stesso tempo aumenta il rischio di caduta. (48) Da questa considerazione e riflettendo sul ruolo essenziale nella vita quotidiana di un doppio compito motorio-cognitivo, si rendono necessari degli studi futuri che tengano in considerazione anche l'aspetto appena citato con l'obiettivo di migliorare questo tipo di performance.

Complessivamente l'intervento riabilitativo è stato ben tollerato e portato a termine da tutti i pazienti in termini di esercizi svolti e disponibilità. Nessun paziente è peggiorato.

## CONCLUSIONI

Considerando la natura progressiva della patologia e la gravità media del nostro campione di pazienti, si è assistito a un sostanziale mantenimento nelle attività e nelle funzioni. Sono stati raggiunti gli obiettivi dell'intervento riabilitativo messo in atto. Le misure di outcome selezionate hanno rilevato miglioramenti nelle funzioni cinetiche degli arti, nella coordinazione del tronco, nell'equilibrio statico del tronco, nel reaching anteriore e soprattutto, un oggettivo raggiungimento degli obiettivi funzionali e delle attività selezionate.

Il trattamento ha rivelato una buona tollerabilità, la scala GAS ha permesso di quantificare positivamente i risultati degli obiettivi stabiliti insieme ai pazienti, rispecchiando la percezione di beneficio riferita dai soggetti riguardo alle funzioni ed attività. Nasce da questa considerazione la proposta di continuare ad usare la scala appena citata nei prossimi studi per analizzare la percezione dello stato di salute, attraverso obiettivi specifici per i pazienti, congiuntamente ad uno strumento per misurare la qualità di vita, ad esempio il questionario sf-36.

L'esiguità del gruppo dei pazienti trattati, dovuta alla rarità della malattia e alla selezione della gravità considerata, non ha potuto conferire dei risultati statisticamente significativi, suggerendo la necessità di un campione maggiore di pazienti da coinvolgere nelle prossime ricerche, che potrebbero tenere in considerazione anche l'aspetto del dual-task nel trattamento.

Sono necessari ulteriori studi mirati al trattamento fisioterapico specifico per la FRDA di gravità media per poter confrontare i risultati ottenuti con questa tesi e costruire un intervento riabilitativo più specifico, comprendente la valutazione e il trattamento, sulla base delle evidenze statistiche.

## **Bibliografia:**

1. Pandolfo M. (2009), "*Friedreich Ataxia*". In Elsevier (2009), " Encyclopedia of Neuroscience", Squire L.R. Ed., pag 357-362, San Diego.
2. Nachbauer W., Mariotti C., Giunti P. (2013), "*Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes*", Journal of Neurochemistry, Vol. 126, n°, pag 103-117.
3. Vankan P. (2013), "*Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Paleolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge.*", Journal of Neurochemistry, Vol. 126, n° 1, pag 11-20.
4. Yandim C., Natisvili T., Festenstein R. (2013), "*Gene regulation and epigenetics in Friedreich's ataxia*", Journal of Neurochemistry, Vol. 126, n°1 pag 21-42.
5. Muthuswamy S., Agarwal S. (2015), "*Friedreich Ataxia From the Eye of a Molecular Biologist*", The neurologist, Vol. 20, n°3, pag 51-55.
6. Gonzalez-Cabo P., Palau F. (2013), "*Mitochondrial pathophysiology in Friedreich's ataxia*", Journal of Neurochemistry, Vol. 126, n°1, pag 53-64.
7. Marging J.R., Croarkin E. (2007), "*Presentation and Progression of Friedreich Ataxia and Implications for Physical Therapist Examination*", Physical Therapy, Vol. 87, n°12, pag 1687-1696.
8. Pandolfo M. (2009), "*Friedreich Ataxia: The clinical picture*", Journal of Neurology, Vol. 256, n°1, pag 2-8.
9. Da Silva C.B., Chevis C.F., D'Ambreu A. (2013), "*Fatigue is frequent and multifactorial in Friedreich's Ataxia*", Parkinsonism and Related Disorders, Vol. 19, n°8, pag 766-777.
10. Delatycki M.B., Corben L.A. (2012), "*Clinical Features of Friedreich Ataxia*", Journal of Child Neurology, Vol. 27, n°9, pag 1133-1137.
11. Nieto A., Correia R., Nobrega E., Monton F., Hess S., Barroso J. (2012), "*Cognition in Friedreich Ataxia*", Cerebellum, Vol. 11, n°4, pag 834-844.
12. Bhidayasiri R. (2005), "*Differential diagnosis of common tremor syndromes*", Postgraduate Medical Journal, Vol. 81, n° 962, pag 756-762.
13. Weidemann F., Stork S., Liu D., Hu K., Hermann S., Ertl G., Niemann M. (2013), "*Cardiomyopathy of Friedreich Ataxia*", Journal of Neurochemistry, Vol. 126, n°1, pag 88-93.

14. Cnop M., Mulder H., Igoillo-Esteve M. (2013), *"Diabetes in Friedreich Ataxia"*, Journal of Neurochemistry , Vol. 126, n°1, pag 94-102.
15. Tsou A. Y., Paulsen E. K., Lagedrost S.J., Perlman S.L., Mathews K.D., Wilmot G.R., Ravina B., Koeppen A.H., Lynch D.R. (2011), *"Mortality in Friedreich Ataxia"*, Journal of the Neurological Science , Vol. 307, n°1-2, pag 46-49.
16. Kearney M., Orrell R.W., Fahey M., Pandolfo M. (2012), *"Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia (Review)"*, The Cochrane Library, Vol. 7, n°4, pag 1-27.
17. Ilg W., Bastian A.J., Boesch S., Burciu R.G., Celnik P., Claaben J., Feil K., Kalla R., Miyai I., Nachbauer W., Schols L., Strupp M., Synofzyk M., Teufel J., Timann D. (2104), *"Consensus Paper: management of Degenerative Cerebellar Disorders"*, Cerebellum, Vol. 13, n°2, pag 248-268.
18. Tomassini B., Arcuri G., Fortuni S., Sandi C., Ezzatizadeh V., Casali C., Condò I., Malisan F., Al-Mahdawi S., Pook M., Testi R. (2012), *"Interferon gamma upregulates frataxin and corrects the functional deficits in a Friedreich ataxia model"*, Human Molecular Genetics , Vol. 21, n°13, pag 2855-2861.
19. Azzena, G.B. (2012), *"Corteccia e funzioni motorie"*. In M. Midrio (2012), *"Compendio di fisiologia umana"*. Piccin Ed., pag 111-113, Padova.
20. A. Ferrari, G. Cioni (1998), *"L'interpretazione funzionale del cervelletto: dubbi e certezze su un ruolo in continua evoluzione"*. In A. Ferrari (1998) *"Le atassie non progressive del bambino: quadri clinici ed orientamenti riabilitativi"*, Del Cerro Ed., pag 11-38.
21. W. Khale, M. Frotscher (2003), *"Cerebellum"*. In Kahle W. (2003), *"Color Atlas and Textbook of Human Anatomy"* Thieme Ed., Vol. 3, pag 152-167.
22. Koziol L.F., Budding D., Andreasen N., D'Arrigo S., Bulgheroni S., Imamizu H., Ito M., Manto M., Marvel C., Parker K., Pezzulo G., Ramnani N., Riva D., Schmammann J., Vandervert L., Yamazaki T. (2014), *"Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition"*, Cerebellum, Vol. 13, n°1, pag 151-177.
23. Frey S.H., Fogassi L., Grafton S., Picard N., Rothwell J.C., Schweighofer N., Corbetta M., Fitzpatrick S.M. (2011), *"Neurological principles and rehabilitation of action disorders: computation, anatomy and physiology (CAP) model"*, Neurorehabilitation and Neural Repair , Vol. 25, n°5, pag 6-20.

24. Ioffe M.E. (2013), "*Cerebellar control of posture*". In Schmahmann J.D., Rossi F., Groll D.L., Koibuchi N., Manto M. (2013), "Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders", Springer-Verlag Gmbh Ed., pag 1221-1240.
25. Shumway-Cook A., Woollacott M. (2007), "*Normal postural control*". In Shumway-Cook A., Woollacott M. (2007), "Motor Control", Lippincott Williams & Wilkins Ed., pag 161-193.
26. Roerdink M., Hlavackova P., Vuillerme N. (2011), "*Center-of-pressure regularity as a marker for attentional investment in postural control: A comparison between sitting and standing postures*", Human Movement Science, Vol. 30, n°2, pag 203-212.
27. Assaiante C., Chabeauti P., Sveistrup H., Vaugoyeau M. (2011), "*Updating process of internal model of action as assessed from motor and postural strategies in young adults*", Human Movement Science, Vol. 30, n°2, pag 227-237.
28. Shumway-Cook A., Woollacott M. (2007) "*Abnormal postural control*". In Shumway-Cook A., Woollacott M. (2007), "Motor Control", Lippincott Williams & Wilkins Ed., pag 246-270.
29. Morton S. M., Bastian A. J. (2004), "*Cerebellar control of balance and locomotion*" ,The Neuroscientist, Vol. 10, n°3, pag 247-259.
30. Schoch B., Hogan A., Gizewski E. R., Timmann D., Konczak J. (2010), "*Balance Control in Sitting and Standing in Children and Young Adults with Benign Cerebellar Tumors*", Cerebellum, Vol. 9, n°3, pag 324-335.
31. Asaka T., Wang Y. (2011), "*Feedforward postural muscle modes and multi-mode coordination in mild cerebellar ataxia*", Experimental Brain Research, Vol. 210, n°1, pag 153-163.
32. Bakker M., Allum J.H.J., Visser J. E., Gruneberg C., Warrenburg P.B., Kremer B., Bloem B.R. (2006), "*Postural responses to multidirectional stance perturbation in cerebellar ataxia*", Experimental Neurology, Vol. 202, n°1, pag 21-35.
33. Bruttini C., Esposti R., Bolzoni F., Vanotti A., Mariotti C., Cavallari P. (2015), "*Temporal disruption of upper-limb anticipatory postural adjustments in cerebellar ataxic patients*", Experimental Brain Research , Vol. 233, n°1, pag 197-203.
34. Corben L.A., Lynch D., Pandolfo M., Schulz J.B., Delatycki M. B. (2014), "*Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia*", Orphanet Journal of Rare Diseases, Vol. 9, n°184, pag 1-23.

35. Martin C.L., Tan D., Bragge P., Bialocerkowski A. (2009), "*Effectiveness of physiotherapy for adults with cerebellar dysfunction: a systematic review*", *Clinical Rehabilitation* , Vol. 23, n°1, pag 15-26.
36. Miyai I., Ito M., Hattori N., Mihara M., Hatakenaka M., Yagura H., Sobue G., Nishizawa M.(2012), "*Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases*", *Neurorehabilitation and Neural Repair* , Vol. 26, n°5, pag 515-522.
37. Ig W., Bastian A.J., Boesch S., Burciu R.J., Celnik P., Claaben J., Feil K., Kalla R., Miyai I., Nachbauer W., Schöls L., Strupp M., Synofzik M., Teufel J., Timmann D. (2014), "*Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorder*", *Cerebellum*, Vol. 13, n°2, pag 248-268.
38. Marquer A., Barbieri G., Perennou D. (2014), "*The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: a systematic review*", *Annal of Physical and Rehabilitation Medicine* , Vol. 57, n°2, pag 67-78.
39. 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 mantaining functional indipendence in people with Friedreich Ataxia*", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* , Vol. 93, n°10, pag 1860-3.
40. Marsden J., Harris C. (2011), "*Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation*", *Clinical Rehabilitation* , Vol. 25, n°3, pag 195-216.
41. Shmitz-Hubsch (2010), "*Friederich's Ataxia Rating Scale (FARS)*", *Encyclopedia of Movement Disorders*, Vol. ISBN: 978-0-12-374105-9, pag 497-506.
42. Shmitz-Hubsch (2010), "*International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)*", *Encyclopedia of Movement Disorders* , Vol. ISBN: 978-0-12-374105-9, pag 75-81.
43. *Scale for Assessment and Rating of Ataxia (2014)*. //http:rehabmeasure.org/,  
Disponibile on-line all'indirizzo:.
44. *Trunk Impairment Scale (2014)*- Rehabmeasures Database. Disponibile on-line all'indirizzo: .//http:rehabmeasure.org/.
45. *Modified Functional Reach Test (2010)*- Rehabmeasures Database. Disponibile on-line all'indirizzo: .//http:rehabmeasure.org/.
46. Krasnj-Pacini A., Evans J., Sohlberg M.M., Chevignard M. (2016), "*Proposed criteria for appraising goal attainment scales used as outcome measures in rehabilitation research*", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Vol. 97, n°1, pag 157-170.

47. Turner-Stokes L. (2009), "*Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide*", *Clinical Rehabilitation* , Vol. 23, n°4, pag 362-370.
48. Jacobi H., Alfes J., Minnerop M., Konvzac J., Klockgethe T., Timmann D. (2015), "*Dual task effect on postural control in patients with degenerative cerebellar disorders*", *Cerebellum & Ataxias*, Vol. 2, n°6, pag 1-7.