

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



Tesi di laurea in Medicina e Chirurgia

**NIH Toolbox Standing Balance Test: un nuovo
metodo di misura del deficit dell'equilibrio nella
Sclerosi Multipla**

*Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia,
Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINO GMI)*

Relatrice:

Prof.ssa MATILDE INGLESE

Candidato:

AMEDEO LA CAVA

Correlatrice:

Dott.ssa CATERINA LAPUCCI

Anno accademico 2019-2020

Sessione di Laurea di Luglio 2020

INDICE

- 1) Sclerosi Multipla
 - 1.1) Epidemiologia
 - 1.2) Fisiopatologia
 - 1.3) Clinica
 - 1.4) Decorso e Prognosi
 - 1.5) Diagnosi
 - 1.5.1) Esame del Liquor
 - 1.5.2) Potenziali Evocati
 - 1.5.3) Risonanza Magnetica

- 2) Anatomia e fisiologia del cervelletto
 - 2.1) Anatomia Macroscopica
 - 2.1.1) Struttura
 - 2.1.2) Vascolarizzazione
 - 2.2) Anatomia Microscopica

- 3) Cervelletto ed Equilibrio in Sclerosi Multipla
 - 3.1) Il sistema dell'equilibrio in generale
 - 3.2) Coinvolgimento dell'equilibrio nella patologia cerebellare e in SM
 - 3.3) Relazione tra anomalie strutturali cerebellari e disabilità clinica

- 4) Valutazione della disabilità clinica nella SM
 - 4.1) EDSS
 - 4.2) MSFC

- 5) Valutazione dell'equilibrio nella SM
 - 5.1) Romberg test

- 6) NIH Toolbox Standing Balance Test
 - 6.1) Interpretazione dei risultati di "NIH Toolbox Standing Balance Test"

- 7) Utilizzo di NIH Toolbox Standing Balance Test nella valutazione dell'equilibrio in Sclerosi Multipla
 - 7.1) Background
 - 7.2) Obiettivi
 - 7.3) Materiali e Metodi
 - 7.4) Risultati
 - 7.5) Discussione
 - 7.6) Conclusioni

1 La Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizzante, caratterizzata da una sofferenza della mielina secondaria ad un processo infiammatorio di probabile origine autoimmune, a decorso cronico, a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Caratteristiche della patologia sono la distruzione della mielinica focale, la lesione, la perdita assonale di vario grado e la progressiva disfunzione neurologica.

1.1 Epidemiologia

È una patologia che colpisce più di 2 milioni di persone nel mondo, e rappresenta, essendo una patologia cronica ed in taluni casi progressiva, una grave causa di disabilità ed un enorme costo per la spesa sanitaria, nonché la seconda causa di disabilità neurologica nel giovane adulto dopo i traumi cranici. Ha una prevalenza di 50-300 casi per 100.000 abitanti nei paesi civilizzati, con un interessante distribuzione secondo la latitudine, aumentando la frequenza proporzionalmente alla distanza dall'equatore, secondo alcuni studi spiegabile con l'esposizione solare (e quindi con i livelli di vitamina D) differente alle suddette latitudini. [14]

In Italia la media è leggermente superiore a quella europea, con 113 casi su 100.000, ma più bassa di quella di paesi nordici come la Danimarca (230) e la Svezia (190).

La fascia di età in cui più frequentemente si assiste all'esordio della patologia è quella dei 20-45 anni. Inoltre, tre affetti su quattro sono di sesso femminile, dato in linea con altre patologie autoimmuni

1.2 Fisiopatologia

Per quanto non ancora noto, le evidenze (associazione con MHCII, encefalite autoimmune sperimentale nel topo, produzione Ig clonali nel SNC, neuropatologia della placca, risposta alla terapia immunomodulante e immunosoppressiva) suggeriscono la definizione di SM come malattia autoimmune, in cui i fattori ambientali, genetici, immunologici giocano un ruolo importante:

a) Fattori genetici:

- 1) Frequente nella razza caucasica, rara nelle altre;
- 2) Il rischio di contrarre la SM nei fratelli è più alta e si riduce gradualmente nei figli e nei cugini (probabile trasmissione poligenica);

- 3) Studi di linkage hanno indicato MHCII come determinante genetico della SM (DRB1*1501, DCDA1*8102, DQB1*0602, DR2 DR4 e DQW3);
- b) Agenti infettivi: virus, tra i quali morbillo, EBV, HSV, HTLV1 e altri, ma per nessuno di essi si è osservata una associazione significativa. In sezioni cerebrali di soggetti affetti da SM, si sono riscontrate cellule esprimenti EBNA2 di EBV nelle lesioni attive e croniche perivascolari (Serafini B. et al., 2007), dato ancora oggi, però, oggetto di notevole discussione nella comunità scientifica;
- c) Fattori di immunologici: la malattia è verosimilmente dovuta ad una risposta immunomediata linfocitaria T e anticorpale diretta contro antigeni del SNC

Detto ciò, tra le ipotesi teorizzate per la patogenesi della sclerosi multipla rientrano quei meccanismi di mimetismo molecolare che sarebbero in grado, in seguito all'esposizione con particolari patogeni, di innescare una risposta immune diretta però contro antigeni self, scatenando quindi un processo autoimmune.

In relazione a tali ipotesi, studi recenti hanno focalizzato l'attenzione sull'analisi del microbioma intestinale, il quale potrebbe giocare un ruolo più importante di quanto non si pensasse in passato. Il corredo microbiologico commensale potrebbe fungere da sorgente di fattori innescanti per tutti quei processi immunologici che sarebbero alla base dei processi autoimmuni, e quindi un intervento su questo corredo (attraverso dieta e uso di antibiotici specifici) potrebbe rivelarsi un ulteriore arma in futuro per prevenire o limitare la patologia, anche con lo sviluppo di nuove terapie target specifiche che saranno rivelate dallo studio approfondito di tutti i meccanismi microbiologici alla base. [15]

Il ruolo dell'immunità adattiva sarebbe, secondo le correnti di pensiero più moderne, il punto centrale dell'origine della malattia. Sarebbero coinvolte T cell, B cell, anticorpi e cellule del sistema innato. In fase iniziale si ipotizza che la risposta T sia diretta verso un epitopo immunodominante, e in seguito, anche verso epitopi diversi della stessa molecola ("epitope spreading"). Esempio è l'encefalite autoimmune sperimentale (EAS) nel topo (simile alla SM umana): usando omogenati di mielina e frazioni di proteine della mielina (HBP, MOG, PLP....) si osserva come queste vengano processate nei linfonodi regionali, presentate alle Antigen Presenting Cells (APC), da qui ai linfociti T, i quali passano la barriera ematoencefalica (BEE), riconoscono erroneamente le proteine mieliniche espresse a livello del complesso MHCII di macrofagi, microglia e astrociti; questo determina il rilascio di citochine e chemochine quali IL1, TNF alfa, IL12, Rantes e MIP1 alfa, che stimolano l'espressione di molecole di adesione sui piccoli vasi capillari, da cui deriva una

maggior permeabilità della BEE e quindi l'ingresso di una seconda ondata di linfociti T, esecutori finali del danno anatomico.

Infine, mentre nelle prime fasi della patologia (dove generalmente prevale l'attività infiammatoria su quella neurodegenerativa) si pensa che l'immunità adattiva svolga un ruolo dominante, nelle fasi successive o nelle forme in cui la neurodegenerazione prevale ab initio è stato ipotizzato che la microglia svolga un ruolo molto importante. In particolare, si ritiene che l'attivazione pro-infiammatoria della microglia sia responsabile di una infiammazione più compartimentalizzata all'interno del SNC, in cui il danno della BEE ed il conseguente leakage proteico nel parenchima risultano meno marcati e più difficilmente evidenziabili con le comuni tecniche di Risonanza Magnetica (RM), ma in grado tuttavia di perpetuare il danno mielinico in maniera progressiva nel tempo.

1.3 Clinica

La SM è una malattia estremamente variabile e imprevedibile in tutti gli aspetti, a partire dalle modalità di esordio, che può essere monosintomatico o polisintomatico.

Nel 40% dei casi l'esordio è rappresentato dalla comparsa di ipostenia di uno o più arti; nel 22% da una neurite ottica; nel 21% da parestesie e disestesie, vertigini e disturbi della minzione.

Tali disturbi tendono a regredire dopo tempo variabile e poi a ricomparire, uguali a se stessi o in altre forme, sempre indicatrici di sofferenza focale del SNC.

a) Disturbi piramidali

- 1) Ipostenia, più spesso degli arti inferiori in genere in modo asimmetrico, più raramente, ma possibile, ad un solo arto. Raramente sono colpiti i due arti superiori isolati o uno solo di essi;
- 2) Spasticità, utile per il mantenimento della stazione eretta e per camminare nelle prime fasi, ma tale da impedire completamente la deambulazione quando l'arto è iperesteso ed il piede flesso plantarmente;
- 3) Fatica (80% dei casi), definita come eccessivo affaticamento anche dopo attività banali. La sua correlazione con la compromissione della via piramidale è attestata dall'alterazione dei tempi di conduzione centrale. È indagabile attraverso appositi questionari (MFIS).

b) Disturbi delle sensibilità

- 1) Superficiali: per lesioni del fascio spinotalamico; sensazione di intorpidimento, fasciatura (esempio: lesione al MS toracico provoca la

sensazione di essere avvolti in un corsetto stretto), formicolii, la cui sede è in genere, all'esordio, riferibile ad un solo piede, ma che frequentemente diviene poi bilaterale e si estende in senso disto-proximale. Talvolta sono interessate una o entrambe le mani (sensazione di *“avere i guanti”*). Lesioni al midollo sacrale esitano in ipo-anestesia perianale con associata perdita della sensazione del passaggio di urine o feci. Soprattutto in una fase iniziale il paziente può avvertire lo stimolo tattile o termico o dolorifico come *“diverso”* o *“lontano”*; con il tempo residuano spesso disestesie e parestesie a carico delle mani e dei piedi e una ipoestesia distale agli arti inferiori;

- 2) Profonde: per le lesioni a carico dei cordoni posteriori del MS. In particolare si ha più frequentemente una ipopallestesia agli arti inferiori a volte associata ad alterazioni della batiestesia.

c) Disturbi cerebellari:

- 1) Se all'esordio (rari) sono indice prognostico sfavorevole;
- 2) Tremore intenzionale e dismetria agli arti (invalidante e poco responsiva alla terapia);
- 3) Nelle fasi avanzate sono frequenti la disartria cerebellare e l'andatura atassospastica;
- 4) Nistagmo (per lesione a carico delle vie cerebellari o delle vie internucleari del tronco encefalico);

d) Disturbi visivi

- 1) Frequenti all'esordio con una neurite ottica unilaterale spesso associata o preceduta da dolore sovraorbitario o ai globi oculari, determinante un calo, spesso rapido, dell'acuità visiva (*“vista annebbiata”*, attraverso un *“vetro appannato”*);
- 2) Fenomeno di Uthoff: peggioramento della conduzione nervosa col calore e conseguente riduzione dell'acuità visiva;
- 3) Fundus oculi: papilla normale se retrobulbare, con il tempo diviene pallida, soprattutto nei settori temporali ed infine completamente pallida ed atrofica;
- 4) Il recupero è lento è variabile e talvolta sono presenti esiti, ad esempio una ridotta sensibilità agli colori.

e) Nervi oculomotori ed altri nervi cranici

- 1) VI, III e più raramente il IV paio con diplopia;
- 2) Più frequente è la paralisi internucleare dello sguardo per lesione del Fascicolo Longitudinale Mediale;

- 3) Nevralgia del V paio (coinvolgimento del nucleo o dell'ingresso delle fibre nervose nel ponte);
 - 4) Paralisi periferica del VII paio;
 - 5) Vertigini soggettive, ipoacusia;
 - 6) Frequente nistagmo (pendolare, fasico, tonico);
- f) Disturbi affettivi e cognitivi
- 1) Depressione (spesso secondaria);
 - 2) Disturbi cognitivi (memoria, attenzione visuo-spaziale, capacità di calcolo) per demielinizzazione in sede periventricolare;
- g) Disturbi sfinterici e sessuali
- 1) Minzione imperiosa, talvolta associata a incontinenza;
 - 2) Difficoltà ad iniziare il mitto con incapacità a svuotare la vescica e rischio di IVU;
 - 3) Rallentato transito intestinale;
 - 4) Riduzione della libido e ed impotenza;
- h) Sintomi parossistici:
- 1) Segno di Lhermitte (sensazione di scossa che si propaga lungo il tronco e agli arti a seguito di un movimento attivo o provocato dall'esaminatore di flessione del capo);
 - 2) Contrazioni toniche degli arti;
 - 3) Crisi di disartria ed atassia parossistica;
 - 4) Dolori improvvisi o parestesie al volto o ad uno degli arti;
- i) Disseminazione delle placche
- 1) Narcolessia;
 - 2) Movimenti involontari patologici (tremore e coreoatetosi);
 - 3) Cefalea;
 - 4) Crisi convulsive generalizzate o parziali.

Una sindrome clinicamente isolata può essere monofocale (patologia riflettente in un'unica posizione) o multifocale. Le presentazioni tipiche includono neurite ottica unilaterale, sindrome sopratentoriale focale, tronco encefalico focale o sindrome cerebellare, o mielopatia parziale; esempi di presentazioni atipiche includono neurite ottica bilaterale, oftalmoplegia completa, mielopatia completa, encefalopatia, mal di testa, alterazione della coscienza, meningismus o stanchezza isolata [10].

1.4 Decorso e Prognosi

Il decorso della SM è variabile e, nel singolo caso, imprevedibile; sono oramai, però, ben note le modalità più comuni di decorso della patologia:

- a) Ricadute e remissioni (RR, 80% dei casi), caratterizzato dalla comparsa acuta/subacuta di un sintomo clinico, raggiunge la sua massima espressione nel giro di giorni/settimane, e che regredisce poi (parzialmente o completamente) in circa uno o due mesi. Affinché si possa parlare di “*ricaduta*” è necessario che il peggioramento del quadro neurologico si protragga per almeno 24 ore; la fluttuazione di una sintomatologia preesistente o la comparsa di una nuova sintomatologia di durata inferiore alle 24 ore non è considerata di rilevanza clinica. In accordo con i criteri di McDonald (D’Souza M. et al., 2008) bisogna considerare “*ricaduta*” nuovi sintomi e segni clinici che compaiano dopo almeno 30 giorni dal manifestarsi di quella definita come “*prima ricaduta*” (generalmente, comunque, il secondo episodio si estrinseca a distanza di circa due anni dalla prima manifestazione di malattia). La frequenza delle ricadute è stimata in quota inferiore a 1 all’anno, con una ulteriore riduzione di frequenza con l’avanzare della durata di malattia;
- b) Secondariamente progressiva (SP, 50% dei pazienti entro 10 anni dalla diagnosi di malattia e 90% dopo 25 anni dall’esordio della stessa). Può anch’essa essere caratterizzata da ricadute ;
- c) Primariamente progressiva (PP, 10-15% dei casi), caratterizzata dalla comparsa di deficit e disabilità permanenti sin dall’inizio, con decorso graduale e senza un peggioramento improvviso, con modeste fluttuazioni, ma senza precedenti recidive.

Negli ultimi anni questa differenziazione è stata ulteriormente modificata, enfatizzando il ruolo dell’“attività” di malattia anche nelle forme progressive

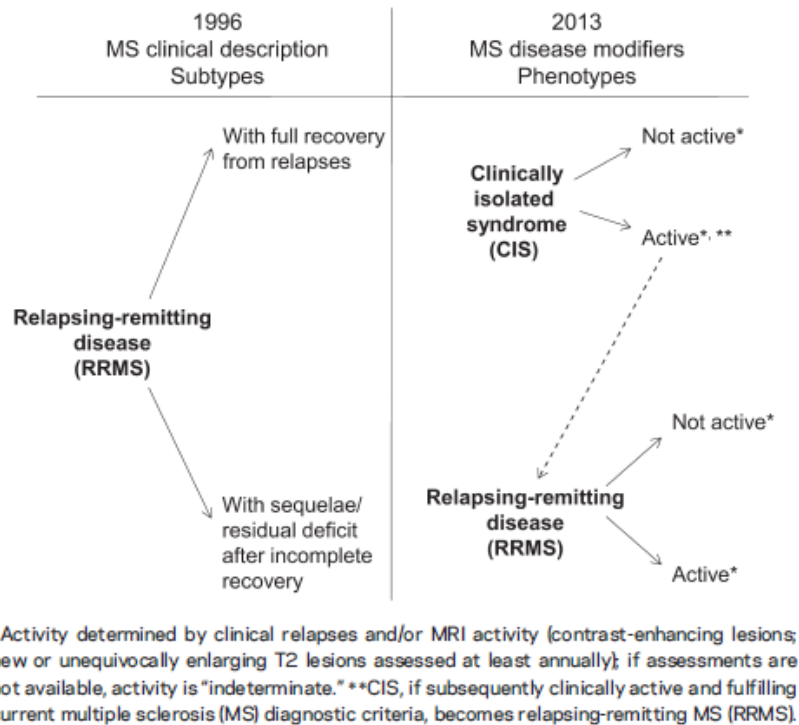


Figura 1.1: Schematizzazione Iter di malattia tra i fenotipi RRMS e CIS; differenze tra il modello del 1996 e del 2013.

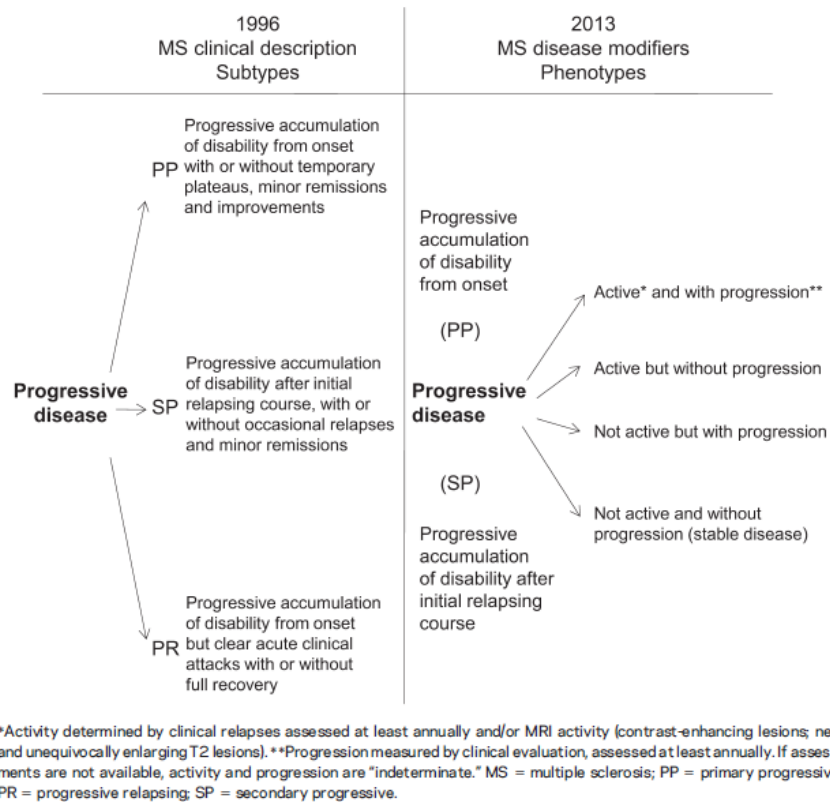


Figura 1.2: Differenze tra i modelli del 1996 e del 2013 per i fenotipi Progressivi di malattia.

Come già sottolineato in precedenza, la SM è una malattia imprevedibile; pertanto, più che di una vera e propria “prognosi”, sarebbe opportuno parlare di “fattori prognostici”:

- a) Sesso: il decorso è generalmente più favorevole nei soggetti di sesso femminile rispetto ai soggetti di sesso maschile;
- b) Età di esordio: se precoce, è associato ad una prognosi migliore;
- c) Modalità di esordio: il coinvolgimento delle sensibilità o dei nervi cranici è associato ad un decorso migliore rispetto a quello della via piramidale o del cervelletto;
- d) Numero e frequenza di ricadute nei primi anni di malattia, essendo entrambi questi parametri associati ad una diversa velocità di progressione verso la disabilità.

1.5 Diagnosi

La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sull'evidenza di Disseminazione nello Spazio (DIS) e Disseminazione nel Tempo (DIT) del processo demielinizzante che ne caratterizza la fisiopatologia.

Qui le definizioni ampiamente accettate:

- a) Disseminazione nello spazio: lo sviluppo di lesioni in siti anatomici distinti all'interno del SNC, cioè un processo multifocale del SNC.
- b) Diffusione nel tempo: lo sviluppo o la comparsa di nuove lesioni del SNC nel tempo.

L'esame clinico, le prove delle bande Oligoclonali (OCB) sull'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) e le caratteristiche neuroradiologiche interagiscono tra loro nella definizione di DIS e DIT, i cui segni distintivi sono stati sottoposti a diversi cambiamenti tra i diversi criteri proposti.

La cosiddetta "Sindrome clinicamente isolata" (CIS) rappresenta spesso la prima manifestazione del processo di demielinizzazione in corso in tutti i casi in cui i criteri DIS e DIT non sono ancora soddisfatti e, pertanto, la diagnosi di SM non può ancora essere eseguita.

Qui la definizione più recente di CIS: un episodio clinico monofasico con sintomi segnalati dal paziente e risultati oggettivi che riflettono un evento di demielinazione infiammatoria focale o multifocale nel SNC, sviluppandosi acutamente o subacutamente, con una durata di almeno 24 h, con o senza recupero, e in assenza di febbre o infezione; simile a una tipica ricaduta di sclerosi multipla (attacco ed esacerbazione) ma in un paziente che non soddisfa i criteri DIS e DIT necessari per formulare una diagnosi di SM [11,12,13].

Il concetto fondamentale per la diagnosi di SM è quello di disseminazione spaziale e temporale: sulla base irrinunciabile della clinica e degli esami di laboratorio si enuncia la diagnosi in presenza di demielinizzazione focale che abbia colpito più di una parte del sistema nervoso centrale, in più di un'occasione.

Attualmente, per la diagnosi di SM, si fa riferimento ai Criteri di McDonald rivisitati alla fine del 2017 da Thompson e collaboratori. La tabella sottostante riassume questi criteri.

✓ Requires elimination of more likely diagnoses ✓ Requires demonstration of dissemination of lesions in the central nervous system in space and time	
CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL CRITERIA TO MAKE MS DIAGNOSIS
...in a person who has experienced a typical attack/CIS at onset	
<ul style="list-style-type: none"> 2 or more attacks and clinical evidence of 2 or more lesions; OR 2 or more attacks and clinical evidence of 1 lesion with clear historical evidence of prior attack involving lesion in different location 	None. DIS and DIT have been met.
<ul style="list-style-type: none"> 2 or more attacks and clinical evidence of 1 lesion 	DIS shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> - additional clinical attack implicating different CNS site - 1 or more MS-typical T2 lesions in 2 or more areas of CNS: periventricular, cortical, juxtacortical, infratentorial or spinal cord
<ul style="list-style-type: none"> 1 attack and clinical evidence of 2 or more lesions 	DIT shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Additional clinical attack - Simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing MS-typical MRI lesions, or new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) - CSF oligoclonal bands
<ul style="list-style-type: none"> 1 attack and clinical evidence of 1 lesion 	DIS shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Additional attack implicating different CNS site - 1 or more MS-typical T2 lesions in 2 or more areas of CNS: periventricular, cortical, juxtacortical, infratentorial or spinal cord AND DIT shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> - additional clinical attack - Simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing MS-typical MRI lesions, or new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) - CSF oligoclonal bands
...in a person who has steady progression of disease since onset	
1 year of disease progression (retrospective or prospective)	DIS shown by at least <u>two</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> - 1 or more MS-typical T2 lesions (periventricular, cortical, juxtacortical or infratentorial) - 2 or more T2 spinal cord lesions - CSF oligoclonal bands
DIT = Dissemination in time DIS = Dissemination in space	CNS = central nervous system T2 lesion = hyperintense lesion on T2-weighted MRI
	CSF = cerebrospinal fluid

Figura 1.3: Riassunto dei principali criteri di McDonald rivisitati nel 2017

1.5.1 Esame del liquor

I cardini dell'analisi del liquor cerebrospinale sono principalmente:

- a) Modesta pleiocitosi, fino ad un massimo di 50 cell /mm³;
- b) Incremento delle Ig liquorali per sintesi intratecale di IgG (meno frequentemente IgA e IgM) come evidenziato dall'aumento dell'Indice di Link (così calcolato:
 $A = \text{IgG Liquor} / \text{IgG Siero}$; $B = \text{Albumina Liquor} / \text{Albumina Siero}$; Indice di Link = A/B con v.n. < 0.69
- c) Gold standard: riscontro liquorale all'ImmunoBlotting di bande oligoclonali (BO) di IgG (90% dei casi di SM) espressione di una risposta immunitaria aspecifica contro un ampio pannello antigenico.

La presenza di bande oligoclonali non è però specifica della SM, potendosi riscontrare anche in altre malattie infiammatorie a carico del SNC, come nel caso dell'infezione da virus HIV o nella malattia di Lyme.

In un 3-5% di casi è possibile il riscontro di pazienti con una clinica suggestiva per SM ma con un liquor negativo.

1.5.2 Potenziali Evocati

Sono importanti perché possono rivelare la presenza di alterazioni in sedi diverse da quelle clinicamente evidenti (disseminazione spaziale di malattia).

Sono visivi, uditivi, somatosensitivi e motori e mettono in evidenza, trattandosi di una malattia demielinizzante, un aumento del tempo di latenza con ampiezza del potenziale invariato.

- a) PEV (potenziali evocati visivi): alterati nel 90% dei pazienti con storia di neurite ottica e in più dei 2/3 dei pazienti con SM definita.
- b) PES (potenziali evocati somatosensitivi): rallentati nel 70-90% dei casi come espressione della conduzione nei cordoni posteriori del midollo.
- c) PEM e Tempo di Conduzione Centrale: esprimono il grado di integrità del fascio piramidale.
- d) PEU (potenziali evocati uditivi): positivi nel 50% dei casi.

1.5.3 Risonanza Magnetica

La RM svolge un ruolo fondamentale, anche e soprattutto alla luce dei più recenti criteri, nella diagnosi di SM.

La SM colpisce il SNC, pertanto si dovranno descrivere gli aspetti relativi a:

- a) Encefalo: in oltre il 95% dei pazienti con SM clinicamente definita si riscontra la presenza nelle sequenze T2 pesate e in doppio eco (figura 1.4) di lesioni iperintense della sostanza bianca, di aspetto prevalentemente ovoidale, con morfologia digitata, e localizzazione soprattutto periventricolare (figura 1.5) dove possono confluire tra di loro per assumere l'aspetto di "cappucci" peritrigonali o, se a livello delle celle medie dei ventricoli laterali, l'aspetto a tipo "corona di rosario".

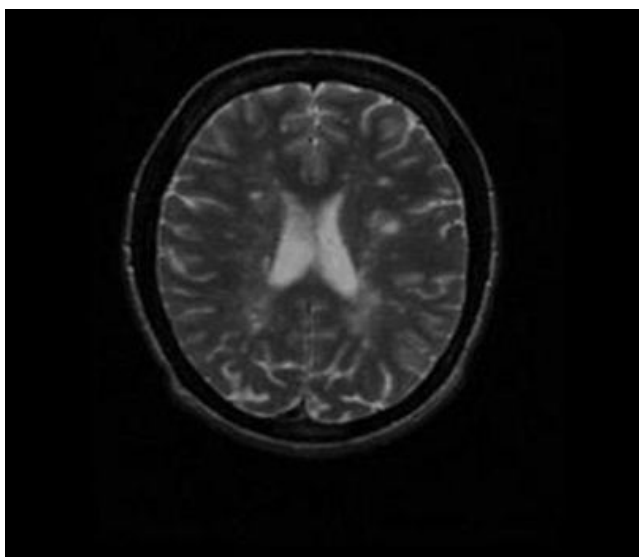


Figura Errore. Nel documento non esiste testo dello stile specificato..4: Aspetto delle lesioni in T2/doppio eco

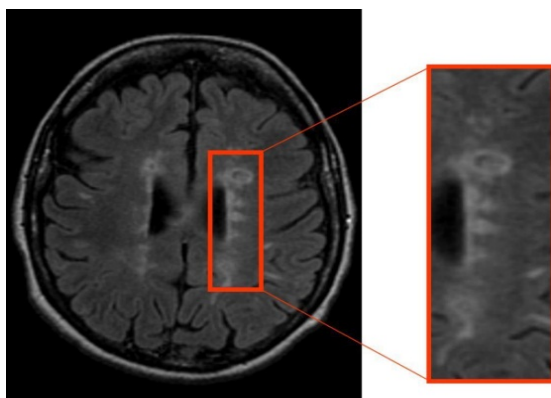


Figura Errore. Nel documento non esiste testo dello stile specificato..5: Localizzazione delle lesioni

Le lesioni possono essere osservate anche in sede sottocorticale, e frequente è il coinvolgimento del corpo calloso (meglio visibile comunque su sezioni RM sagittali, con il tipico aspetto di "lesioni a fiamma").

Nelle sequenze T1 pesate, dopo somministrazione di Gadolinio (figura 1.6) alcune delle lesioni possono mostrare presa di contrasto e la captazione può essere omogenea, disomogenea o a cercine; in quest'ultimo caso si ipotizza che l'orletto

iperintenso corrisponda al fronte di demielinizzazione ricco di macrofagi in attività, che si estende dalla porzione centrale della placca alla periferia.

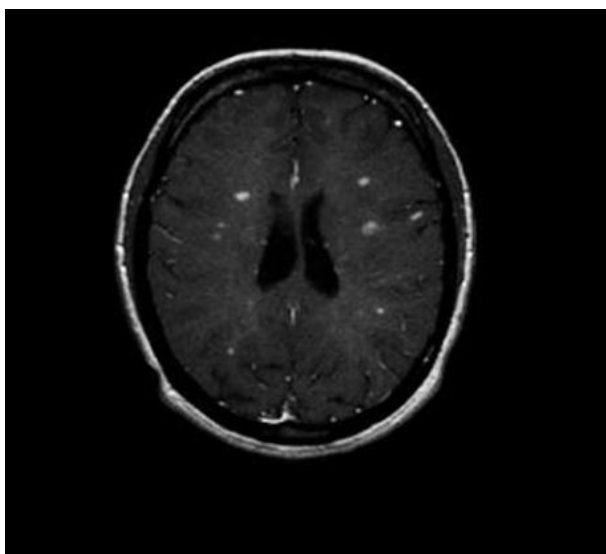


Figura Errore. Nel documento non esiste testo dello stile specificato..6: T1 dopo somministrazione di

- b) Midollo spinale: (figura 1.7 e 1.8) lesioni midollari sono descritte nel 97% circa dei pazienti con SM definita e nel 30-40% dei pazienti all'esordio della malattia

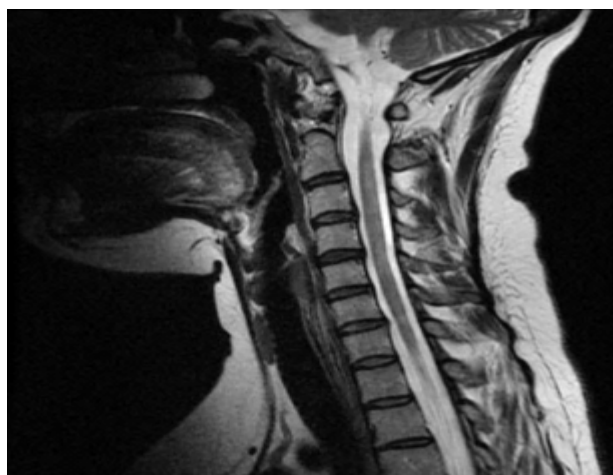


Figura Errore. Nel documento non esiste testo dello stile specificato..7: Lesioni midollo spinale

Generalmente, queste lesioni hanno una morfologia “cigar-like”, sono localizzate a livello cervicale (C1-C4), si estendono per uno o due mielomeri, la sostanza grigia è frequentemente coinvolta e non causano un rigonfiamento midollare.



Figura 1.8: STIR

A differenza delle lesioni encefaliche, le lesioni midollari attive, captanti il Gd, sono in un'elevata percentuale di casi sintomatiche.

2 Anatomia e Fisiologia del Cervelletto

2.1 Anatomia Macroscopica

2.1.1 Struttura

Il cervelletto è un organo impari e mediano soprassiale che si colloca in quella che viene definita la fossa cranica posteriore, accolto nelle fosse cerebellari della squama dell'occipitale, e collocato posteriormente ai segmenti pontino e bulbare del tronco encefalico. Si rapporta quindi con bulbo e ponte anteriormente, con il IV ventricolo ventralmente. Superiormente invece è separato dai lobi occipitali telencefalici da una robusta lamina di dura madre, il tentorio del cervelletto. Nel suo insieme rappresenta una massa ovoidale a due emisferi uniti da un corpo centrale, il verme, a costituire una sorta di forma "a farfalla", di 8-10 cm di diametro laterolaterale, e 4-5 cm di spessore verticale, di circa 130-150 grammi.

È collegata al tronco encefalico mediante tre paia di peduncoli detti appunto cerebellari, inferiori medi e superiori (corpi restiformi, brachia pontis e brachia conjunctiva) che lo collegano rispettivamente con bulbo ponte e mesencefalo, e convergono verso l'ilo cerebellare che ne costituisce il punto di ingresso al cervelletto.

Sono distinguibili nel cervelletto una porzione centrale, detta verme, e due laterali, gli emisferi. Due piccole formazioni, i flocculi, completano la struttura. Importante anche ricordare le tonsille cerebellari, strutture infero-mediali, che sono spesso coinvolte in quelle situazioni che comportano un aumento di pressione endocranica, situazione che porta le tonsille ad andare a comprimere altre zone come per esempio il bulbo determinando gravi sequele neurologiche.

Scissure, o solchi, percorrono la superficie del cervelletto dividendolo in molti lobuli. Di queste le scissure principali sono la primaria, la posterosuperiore, la orizzontale, la prepiramidale e la posterolaterale, queste identificano i lobuli. Ogni lobulo poi è diviso in lamine dalle scissure secondarie. I lobuli principali sono:

- a) Lobulo flocculonodulare, che viene identificato prendendo quella zona di verme stante caudalmente alla scissura posteronodulare (o posterolaterale)
- b) Lobo anteriore: situato rostralmente alla scissura primaria
- c) Lobo posteriore: compreso tra il lobo anteriore e la scissura posterolaterale.

2.1.2 Vascolarizzazione

Il cervelletto è irrorato principalmente dalle arterie cerebellari. Si distinguono da ogni lato una arteria cerebellare anteriore (o superiore) proveniente dal tronco basilare, e una

posteriore (o inferiore) derivante dalla vertebrale. Si ramificano sulla superficie del cervelletto percorrendo perpendicolarmente alle scissure e alle lamelle, anastomizzandosi tra di loro e con quelle controlaterali formando la rete piaie, che oltretutto si anastomizza con rami di circoli arteriosi adiacenti come quello troncoencefalico e quello telencefalico. Dalla rete piaie, i rami corticali che irrorano la corteccia, i rami midollari la bianca, e i nucleari i nuclei intrinseci. Da queste destinazioni poi la rete venosa si riporta in superficie confluendo nella rete venosa piaie e dalla quale dipartono rami venosi (vena mediana superiore, mediana inferiore, vene laterali anteriori e posteriori) che scorrono indipendentemente dai rami arteriosi suddetti.

Una delle più classiche suddivisioni, basata sullo sviluppo filogenetico del cervelletto e utile per lo più all'analisi funzionale del cervelletto, è quella che identifica:

- a) Archicerebellum, o vestibolocerebello; è la parte più antica del cervelletto ed è costituita principalmente da nodulo (estremità anteriore del verme inferiore) e dai flocculi, quindi dal lobulo flocculonodulare. Essa si collega ai nuclei vestibolari, a loro volta collegati e implicati con funzioni di equilibrio statico e dinamico relativo all'orecchio interno (labirinto).
- b) Paleocerebellum: o spinocerebello, o somatocerebello; è la parte anteriore al solco primario (lobo anteriore) e comprende anche la piramide, l'uvula e le tonsille. Filogeneticamente molto antica, si connette con il midollo spinale al fine della regolazione della postura e del tono muscolare.
- c) Neocerebellum, o cerebrocerebellum; costituito dalla maggior parte degli emisferi laterali, nella porzione compresa tra la scissura primaria e la scissura posterolaterale. È filogeneticamente più recente ed è connesso con la corteccia cerebrale (via corticopontocerebellare), implicato quindi in funzioni quali la regolazione dei movimenti volontari e del programma motorio.

2.2. Anatomia microscopica

L'architettura interna del cervelletto prevede la suddivisione in sostanza grigia, esterna, formante la corteccia, e della sostanza bianca, più interna, frammista alla quale troviamo alcuni nuclei di grigia, i cosiddetti nuclei intrinseci del cervelletto. La bianca midollare si estrinseca e si solleva in lamine e lamelle verso la superficie, in un complesso che viene definito "albero della vita". Dalla superficie alla profondità del cervelletto si distinguono:

- a) Corteccia cerebellare: uno strato di circa 1mm di spessore di sostanza grigia, che risulta ulteriormente suddivisa in:

- Strato molecolare: in questo strato spesso circa 300µm vi sono principalmente le arborizzazioni dendritiche e gli assoni amielinici detti fibre parallele (perché in questo modo percorrono le scissure). Contiene poche cellule che svolgono principalmente funzione associativa; di tre tipi:
 - 1) Stellate: i loro assoni si contraggono con i dendriti delle cellule del Purkinje.
 - 2) Dei Canestri: ognuna di queste si mette in comunicazione con circa 10-12 cellule del Purkinje.
 - 3) Fusiformi: elementi associativi che non abbandonano lo strato molecolare.
 - Strato Gangliare (o del Purkinje): unica fila di cellule omonime allineate, che danno arborizzazioni dendritiche nel superiore molecolare e l'unico tipo di fibre corticifughe, formate dagli assoni delle cellule stesse, che si portano ai nuclei intrinseci.
 - Strato dei Granuli: il più profondo, contiene
 - 1) Granuli (piccoli e grandi): ricevono la maggiorparte delle fibre afferenti e svolgono un ruolo integrativo, e li ridistribuiscono verso la corteccia in particolare alle cellule del purkinje. La parte ricettiva dendritica della cellula è in rapporto con le fibre muscoidi, mentre con il loro assone che attraversa gli strati fino alla corteccia, per poi divaricarsi a T, crea le fibre parallele che poi entreranno in sinapsi con i dendriti delle cellule del Purkinje.
 - 2) Fibre di tipo muscoide: afferenti, dal tronco encefalico, che si mettono in sinapsi con i granuli.
 - 3) Fibre rampicanti
 - 4) Cellule del Golgi (interneuroni): appena sottostanti alle purkinje, ma dieci volte meno numerose di queste, i loro dendriti ramificano in ogni direzione, alcune risalendo lo strato molecolare altre restando nello strato granulare. Sono poste tra le cellule muschiose e le glomerulari.
 - 5) Assoni delle cellule del purkinje che la attraversano.
- b) Nuclei profondi del cervelletto:
- Nucleo del Tetto: connesso all'archicerebellum
 - Nuclei Globoso ed Emboliforme: accorpati nei mammiferi nel cosiddetto nucleo interposito. Si connettono entrambi al paleocerebellum
 - Nucleo Dentato: in connessione al neocerebellum.

Sono nuclei intercalati nelle vie efferenti del cervelletto, ricevendo fibre cortico-nucleari inibitori delle cellule del purkinje, ma anche fibre afferenti eccitatorie dal nucleo olivare inferiore (a tutti i nuclei), dai nuclei vestibolari (n. del tetto), dal nucleo rosso (dentato e interposito). Dai nuclei stessi nascono poi appunto fasci di fibre nervose che percorrendo i peduncoli cerebellari si portano fuori dal cervelletto.

- c) Il sistema di tutte le fibre che afferiscono al cervelletto è composto dalle fibre muscoidi e dalle fibre rampicanti:
- Fibre muscoidi: originano da varie zone prevalentemente dal tronco encefalico ma anche dal midollo e da nuclei soprassiali, e rappresentano la principale via afferente al cervelletto. Sono fibre mieliche che però perdono il rivestimento poco prima di ramificarsi e entrare in contatto con i glomeruli cerebellari, formazioni sferoidali del diametro di 20µm circa, rivestite da glia. Questi permettono una trasmissione ai granuli degli impulsi afferenti, dai quali poi dipartiranno gli assoni che dividendosi a T formano le fibre parallele, e da queste alle cellule del Purkinje.
 - Fibre rampicanti: queste sono fibre mieliche che raggiungono lo strato del Purkinje avvolgendosi attorno ai dendriti delle cellule del Purkinje e contraendo con essa moltissimi contatti sinaptici, non prima di aver dato numerosi collaterali verso neuroni dei nuclei intrinseci e alle cellule dei canestri e stellate. Le fibre rampicanti sembrano derivare prevalentemente dall'oliva bulbare.

Da qui notiamo quindi come tutti gli impulsi in arrivo al cervelletto in un modo o nell'altro scarichino impulsi sulle cellule del Purkinje, e da queste originano tutte le fibre corticifughe, previo passaggio dai nuclei intrinseci. I nuclei intrinseci avrebbero quindi un'attività di permanente eccitatoria sostenuta da collaterali delle fibre afferenti al cervelletto, che però è modulata dall'inibizione delle cellule del Purnkinje.

3 Cervelletto ed Equilibrio in SM

3.1 Il Sistema dell'equilibrio in generale

Il sistema dell'equilibrio rappresenta un fine strumento di controllo fondamentale per il mantenimento della postura e del controllo del movimento nella vita di tutti i giorni. È rappresentato dall'integrazione di diverse componenti, di cui fondamentali sono:

- a) Cervelletto: sistema integrativo, riceve le afferenze delle diverse componenti e ne modula un'adeguata risposta motoria al fine di mantenere la postura e la coordinazione.
- b) Vista: rilevamento dei punti di riferimento come pavimento o ambiente circostante;
- c) Sensibilità periferiche e propriocettive: rilevamento della posizione delle articolazioni e dei muscoli nello spazio, quindi analisi della posizione dei diversi segmenti corporei, e del contatto con la superficie di appoggio;
- d) Sistema vestibolare: rilevamento della posizione della testa rispetto al corpo e all'ambiente, e del suo movimento nelle tre dimensioni.

Il cervelletto risulta quindi fondamentale per sommare tutte queste informazioni, e modulare una univoca risposta che si tramuti in un effettivo movimento muscoloscheletrico atto a mantenere la posizione al meglio.

3.2 Coinvolgimento dell'equilibrio nella patologia cerebellare e in Sclerosi Multipla

Tra il 50 e l'80% dei pazienti con SM hanno problemi di equilibrio, sia nelle fasi di ricaduta sia nei momenti di remissione, e questi sintomi possono essere tra i primi a manifestarsi nel corso della patologia. Oltre ai danni ai vari singoli sistemi che competono, come detto, all'equilibrio (vestibolare, propriocettivo, visivo, controllo dei muscoli e dei movimenti dei globi oculari...) sono coinvolti in questi meccanismi patologici anche i sistemi integrativi di tutte queste informazioni (come il cervelletto).

I deficit a cui vanno incontro quindi i pazienti con SM riguardano per lo più la capacità di mantenere una posizione stabile da fermi, il mantenimento dell'equilibrio durante la camminata, e la capacità coordinativa dei movimenti degli arti, dai più grossolani ai più fini. Altresì è stato notato un ritardo nella risposta, misurata tramite posturografia dinamica,

quando ai pazienti viene chiesto di mantenere la postura nell'atto di stare posizionati su una superficie mobile, la quale viene appositamente ed improvvisamente fatta spostare in avanti o in altre direzioni (Jackson et al., 1995; Williams et al., 1997; Lanzetta et al., 2004; Cameron et al., 2008) il che viene probabilmente ricondotto a ritardi nella conduzione spinale somatosensoriale.

Sono due gli aspetti da citare:

- a) Andatura: il deficit dell'andatura come già detto è sicuramente un caposaldo della disabilità clinica in SM, ed è anche uno dei parametri che più influenza le scale di valutazione utilizzate in SM, quali EDSS e MSFC. I pazienti hanno un'andatura lenta, a passi corti e lenti, cadenza ridotta, ed anche una riduzione della resistenza, comprovato con test di camminata a lunga durata (2 e 6-minute walking test). Anche la biomeccanica viene ad essere alterata: riduzione della ampiezza delle articolazioni caviglia e anca, e aumentata di quella del ginocchio, con iperestensione di quest'ultima. Il tutto peggiora se viene chiesto al paziente di aumentare la velocità del passo oltre il loro normale confort.
- b) Cadute: le cadute nei pazienti con SM sono un fatto piuttosto comune, spesso uno dei simboli delle fasi di insorgenza di malattia, ed aumentano di frequenza con la progressione della stessa (Moen et al., 2011). È facile immaginarne il motivo: il sistema della visione e quello della proprioccezione sono molto colpiti nella patologia, tanto da causare per l'appunto problemi nel coordinare gli arti inferiori nel tentativo di trovare una buona base d'appoggio, oppure nell'evitare ostacoli nell'ambiente. Un ulteriore fatto interessante è stato il collegamento con un altro importante deficit della SM, quello dell'incontinenza urinaria: l'urgenza minzionale da essa provocata affretterebbe il paziente nel recarsi al bagno, aumentando quindi la probabilità di inciampare, per esempio. La necessità nel tempo di ricorrere a strumenti di aiuto per la camminata quali stampelle e bastoni, mono o bilaterali, è risaputa. Riduzione dell'efficacia di equilibrio e camminata riducono la compliance dei pazienti allo svolgere attività fisica, si muovono molto meno, e questo porta a tutte le conseguenze che possiamo immaginare a livello di salute, nonostante la fisioterapia e l'esercizio stesso siano invece fondamentali anche per evitare ulteriori deficit dell'andatura ed episodi di cadute.

Dalla storica triade di Jean-Martin Charcot, che descriveva tre principali sintomi cerebellari

quali il tremore, il nistagmo e la disartria, si è capita l'importanza importanza del cervelletto nello sviluppo della disabilità patologia-correlata. Tuttavia gli sforzi della ricerca hanno posto la loro attenzione su di esso solo negli ultimi due decenni.

Nonostante il cervelletto rappresenti solo il 10% della massa nervosa totale, contiene circa lo stesso numero di cellule della corteccia cerebrale, circa 100 miliardi. Questo è possibile anche grazie alla caratteristica ripiegata struttura della grigia corticale, la foliae. Oltre alla classica nomenclatura di suddivisione delle porzioni del cervelletto, in archi-paleo-neocerebellum (o rispettivamente vestibolo-spino-cerebro cerebello), esiste una suddivisione più specifica, ideata da Larsell e rivisitata da Schmahmann, che identifica da I a X lobuli e che è utilizzata anche molto in MRI.

In sostanza il cervelletto svolge un ruolo di integrazione di numerosi input di origine sia cerebrale che periferica, e collabora nel creare loop cortico-nucleo-talamo-corticali, implicati non solo in funzioni motorie ma anche come visto in vari ordini dell'aspetto cognitivo ed emozionale. Si è visto come lesioni nelle zone centromediane (verme e pars mediale degli emisferi) implicano un deficit nelle funzioni motorie di base come coordinazione degli arti e dell'equilibrio, mentre lesioni delle zone laterali (emisferi laterali) porterebbero per lo più a deficit delle funzioni motorie più fini e dei processi cognitivi. Se il ruolo del cervelletto in questi processi è ormai chiarito, meno chiaro rimane invece il "come" avvengano questi processi a livello cellulare e sinaptico. Ad oggi sono state dimostrate più di 15 tipologie di plasticità inerenti a questi circuiti, che arricchiscono la visione iniziale dove si descrivevano circuiti in cui prendevano parte le fibre parallele, le cellule di Purkinje, e le fibre rampicanti. Le ultime innovazioni nel campo MRI e nella transcranial magnetic stimulation (TMS), stanno aiutando a capirne di più.

Quello che si sa sulle lesioni in SM però è che comprendono, per quanto concerne il cervelletto, sia la sostanza bianca sia la sostanza grigia. Si presentano tipicamente come lesioni, talvolta confluenti in grado di colpire anche gli strati della corteccia cerebellare, soprattutto nelle fasi avanzate e/o nelle forme progressive di malattia.

Accanto alla presenza di lesioni focali a carico delle diverse componenti del cervelletto, la progressiva perdita di volume è un altro elemento di fondamentale importanza nel determinare la comparsa di una disabilità correlata alla funzione cerebellare; questo fenomeno può verificarsi anche molto precocemente nella storia della patologia, rappresentando pertanto un predittore efficace di disfunzione cerebellare.

3.3 Relazione tra anomalie strutturali cerebellari e disabilità clinica

Andando ad analizzare il correlato neuroradiologico, è stato osservato che sebbene le lesioni iperintense T2-pesate cerebellari siano frequenti, specialmente nella malattia progressiva, la relazione tra la loro estensione e la disabilità clinica è piuttosto incerta.

Le lesioni ipointense nelle sequenze T1-pesate invece, che rappresentano aree di severo danno tissutale e perdita assonale permanente, sono state identificate frequentemente in pazienti con atassia cronica e correlate con la severità della disabilità (Hickman et al., 2001). Le immagini in vivo comunque si sono rivelate piuttosto limitate nella sensibilità delle lesioni corticali, soprattutto nella distinzione tra lesioni intracorticali, subcorticali o miste, nonostante l'aiuto di sequenze avanzate come PSIR e DIR, per la complessa conformazione anatomica del cervelletto stesso

Una correlazione tra le anomalie nelle principali vie di connessione cerebellari e la peggiorata funzionalità di deambulazione e dell'arto superiore è stata trovata soprattutto in pazienti con forma PP. (Anderson et al., 2011). Pazienti con disfunzione di deambulazione e dei sistemi funzionali del tronco encefalico, si sono dimostrati più inclini all'avere lesioni T2 pesate a livello del PCM e dei PCS (Preziosa et al., 2014). Alterazione della funzione cerebellare è stata riscontrata anche nei pazienti con danno nelle connessioni cerebellari e delle vie di connessione con la bianca associativa sopratentoriale (Prosperini et al., 2013), indicando come, oltre al danno focale cerebellare focale, anche l'alterazione delle vie di connessione tra il cervelletto e altre strutture cerebrali svolga un ruolo fondamentale nel determinare il grado di disabilità complessiva dei pazienti. Gli studi di RM funzionale invece hanno suggerito, inoltre, il ruolo importante dei meccanismi di plasticità sinaptica a livello cerebellare, nel limitare le conseguenze cliniche dei danni strutturali in questi pazienti. (Rocca et al., 2007).

Analizzato tutto ciò, possiamo capire come lo studio del coinvolgimento di tutte queste strutture, soprattutto del cervelletto, sia fondamentale in SM. La disabilità clinica che ne risulta è non di certo trascurabile, e sicuramente il capire meglio i meccanismi che ad essa sottendono sarà di grandissima utilità in futuro per limitare sempre di più l'effetto della patologia sui pazienti, e garantire a questi una "quality of life" maggiore.

4 Valutazione della disabilità clinica nella Sclerosi Multipla

4.1 EDSS: Extended Disability Status Scale

La EDSS rappresenta la principale scala valutativa utilizzata in SM per identificare il grado di compromissione neurologica dei pazienti il loro conseguente stato invalidante. Nasce dalla precedente scala DSS (disability status scale) messa a punto da John Kurtzke, il quale, rendendosi conto della unimodalità della scala (che al tempo prevedeva un punteggio da 0 a 9 senza gradi intermedi), decide di ampliarla suddividendo ogni gradino in due parti, raddoppiando idealmente il numero dei gradini stessi (adesso prevede quindi anche le mezze misure come 0.5, 1.5, 2.5 ecc...).

Essa indaga 7 sfere neurologiche: piramidale, cerebellare, tronco encefalica, sensitiva, sfinterica (intestinale e vescicale) visiva e cognitiva, e a queste aggiunge l'indagine della deambulazione, portando all'assegnazione di un punteggio, su una scala da 0 a 10 (dove lo 0 indica la totale capacità fisiologica mentre il 10 la morte cerebrale).

La scala EDSS ci torna molto utile per identificare i vari pazienti, sapere in che stato della loro situazione patologica si ritrovano, e soprattutto monitorare l'andamento e la risposta alla terapia nel tempo.

Di seguito (figura 4.1) una tabella riassuntiva per punti della scala EDSS.

0	Normal neurological examination (all grade 0 in functional systems [FS]; cerebral grade 1 acceptable)
1	No disability, minimal signs in 1 FS (i.e. grade 1 excluding cerebral grade 1)
1.5	No disability, minimal signs in >1 FS (>1 grade 1 excluding cerebral grade 1)
2	Minimal disability in 1 FS (1 FS grade 2, others 0 or 1)
2.5	Minimal disability in 2 FS (2 FS grade 2, others 0 or 1)
3	Moderate disability in 1 FS (1 FS grade 3, others 0 or 1), or mild disability in 3-4 FS (3-4 FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in 1 FS (1 FS grade 3) and 1-2 FS grade 2; or 2 FS grade 3; or 5 FS grade 2 (others 0 or 1)
4	Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of 1 FS grade 4 (others 0 or 1), or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest some 500 m
4.5	Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability, usually consisting of 1 FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest for some 300 m
5	Ambulatory without aid or rest for about 200 m; disability severe enough to impair full daily activities (e.g. to work full day without special provisions). (Usual FS equivalents are 1 grade 5 alone, others 0 or 1; or combination of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0)
5.5	Ambulatory without aid or rest for about 100 m, disability severe enough to preclude full daily activities. (Usual FS equivalents are 1 grade 5 alone, others 0 or 1; or combination of lesser grades usually exceeding those for step 4.0)
6	Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch or brace) required to walk about 100 m with or without resting. (Usual FS equivalents are combinations with >2 FS grade 3+)
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches or braces) required to walk about 20 m without resting. (Usual FS equivalents are combinations with >2 FS grade 3+)
7	Unable to walk beyond about 5 m even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day. (Usual FS equivalents are combinations with >1 FS grade 4+; very rarely, pyramidal grade 5 alone)
7.5	Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair, may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; may require motorized wheelchair. (Usual FS
	equivalents are combinations with >1 FS grade 4+)
8	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms. (Usual FS equivalents are combinations, generally 4+ in several systems)
8.5	Essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions. (Usual FS equivalents are combinations, generally 4+ in several systems)
9	Helpless bedridden patient; can communicate and eat. (Usual FS equivalents are combinations, mostly grade 4+)
9.5	Totally helpless bedridden patient; unable to communicate effectively or eat/swallow. (Usual FS equivalents are combinations, almost all grade 4+)
10	Death due to multiple sclerosis

Figura 4.1: Riassunto per punti della scala EDSS e interpretazione del punteggio relativo

Si noti che:

- a) Nell'intervallo compreso tra 0 e 3.5 l'EDSS si basa su modificazioni, da modeste a moderate, in uno o più dei SF.
- b) Al di sopra di 4.0, il punteggio è basato primariamente sui deficit nella deambulazione.
- c) da 6.0 a 7.5 la disabilità è legata a:
 - uso di un appoggio (6.0 se unilaterale, 6.5 se bilaterale)
 - intervallo libero nella deambulazione.
- d) Un EDSS pari a 8.0 indica la perdita della capacità di deambulare. Lo stato funzionale degli arti superiori caratterizza i punteggi 8.0-9.0, la funzione bulbare i punteggi 9.0 e 9.5 e il decesso si identifica con un punteggio di 10.0 (Goldman M.D. et al., 2010).

Secondo alcuni comunque la validità di questo approccio rimane incerta, ma soprattutto rimane indefinita la modificazione che, in maniera ottimale, sia in grado di predire a lungo termine lo sviluppo di una disabilità permanente di grado importante (Ebers G. et al., 2008).

Inoltre EDSS è una scala:

- a) Ordinale non proporzionata: passare da un grado 1.0 a un grado 2.0 ha totalmente implicazione diversa che passare per esempio da 6.0 a 7.0.
- b) Non lineare: non è detto che l'avanzamento nel tempo sulla scala sia costante, anzi si è visto che la maggiorparte del tempo di patologia viene speso tra i 3.0 e i 6.0.
- c) Debolmente sensibile di modificazioni ai limiti più bassi e più alti della scala stessa (Van Winsen L. et al., 2010; Rudick R. et al., 2009; Kragt J. et al., 2008; Hobart J. et al., 2003; Schwid S.R. et al., 2000; Sharrack B. et al., 1999);
- d) Poco oggettiva nella sua rilevazione: la valutazione da una visita all'altra e da un esaminatore all'altro, o addirittura nello stesso esaminatore nel tempo, risulta non costante e variabile nella sua interpretazione, e alcuni dati come l'intervallo libero di camminata e la funzione contenitiva vescicale e intestinale, sono basati esclusivamente sul racconto anamnestico del paziente, che risulta quindi poco oggettivo e non sempre attendibile.
- e) Basata principalmente sulla deambulazione, e tenendo poco conto di altre funzioni motorie come quelle degli arti superiori.
- f) Assenza di esame approfondito di alcune sfere, come quella cognitiva.

Appare quindi chiaro che, sebbene la scala sia ampiamente utilizzata in clinica, e nonostante vi siano molti fondamenti scientifici che la approvino, abbia non poche lacune valutative, come i già citati ambiti cognitivo e motorio degli arti superiori, per non parlare della scarsa attendibilità e sensibilità della scala per quanto riguarda i pazienti progressivi, dove la capacità deambulatoria perduta rende poco efficiente la misurazione della scala stessa.

4.2 MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

Nel febbraio del 1994 il National Multiple Sclerosis Society (NMSS) indisse un workshop internazionale a Charleston dal titolo “*Outcome assessment in Multiple Sclerosis Clinical Trials: a critical analysis*”, durante il quale vennero rivisitate le misure di outcome cliniche, laboratoristiche e neuroradiologiche fino a quel momento utilizzate, con la consapevolezza che nessuna di esse poteva definirsi propriamente adeguata allo scopo per il quale era stata creata.

La Task Force incaricata era costituita da membri provenienti da cinque paesi convocati in virtù della loro esperienza in campo neurologico, psicologico, biostatistico, epidemiologico e farmacologico, e ad essa venne affidato il compito di identificare misure cliniche di outcome che fossero al contempo sensibili delle contemporanee (e predittive delle successive) modificazioni cliniche e dello stato di salute dei pazienti.

Tenendo conto che i requisiti richiesti erano:

- a) la multidimensionalità, al fine di rispecchiare adeguatamente le varie espressioni cliniche della malattia;
- b) la possibilità, per ciascuna delle dimensioni analizzate, di variare nel corso del tempo in maniera relativamente indipendente l'una rispetto all'altra;
- c) la necessità che una di esse fosse utilizzabile come misura della funzione cognitiva

Si arrivarono ad identificare tre dimensioni cliniche, rappresentate dalla deambulazione, dalla funzione degli arti superiori (e dalle mani in particolare), e dalla funzione cognitiva, testate rispettivamente da:

- 1) Timed 25-Foot Walk (T-25W) ;
- 2) 9-Hole Peg Test (9-HPT) ;
- 3) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3version).

T-25 W fornisce una misura quantitativa della funzione degli arti inferiori e della deambulazione; deve essere eseguita come prima prova ad ogni visita del paziente, e consiste nell'invitare il paziente stesso a percorrere una distanza pari a 25 passi il più velocemente possibile, pur mantenendo un'andatura sicura, mentre l'esaminatore, grazie all'uso di un cronometro, annota il tempo che è stato necessario per il completamento della prova (Figura 4.2).

La prova stessa viene poi ripetuta una seconda volta. Se paziente deambula con l'ausilio di un appoggio, questo può e deve essere utilizzato nel corso della prova.

I tempi ottenuti vanno poi riportati nell'apposita scheda, nella quale è necessario notare eventuali situazioni che possono aver inficiato l'esecuzione della prova stessa, senza però creare la necessità di ripeterla (ad esempio, il paziente sbanda ma non cade, oppure non si sente bene per motivi intercorrenti) o che invece ne determinano una nuova esecuzione (ad esempio, paziente cade, l'esaminatore si dimentica di far partire/stoppare il cronometro, il paziente si ferma a parlare con qualcuno durante la prova), oppure ancora eventuali motivi di una impossibilità a sostenerla (ad esempio, il paziente è sulla sedia rotelle o prova una sensazione di fatica che non gli consente di deambulare).

RECORD FORMS FOR THE MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE

LOWER EXTREMITY FUNCTION: TIMED 25-FOOT WALK

Subject ID Number	Subject Initials	Visit Date: <table style="display: inline-table; border: none;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td></tr><tr><td style="font-size: 8px;">Day</td><td style="font-size: 8px;">Month</td><td style="font-size: 8px;">Year</td><td colspan="2"></td></tr></table>						Day	Month	Year		
Day	Month	Year										

TIMED 25-FOOT WALK

Did patient wear an AFO? Yes No

Was assistive device used? Yes No

Assistive device used (mark one):

Unilateral Assistance Cane Crutch

Bilateral Assistance Cane Crutch Walker/Rollator

Trial 1

Time for 25-Foot Walk:

--	--	--	--	--

 seconds

For a complete trial, record any circumstances that affected the patient's performance:

If trial was not completed (mark one): Specify:

Unable to complete trial due to physical limitations ➔ _____

Other ➔ _____

Trial 2

Time for 25-Foot Walk:

--	--	--	--	--

 seconds

For a complete trial, record any circumstances that affected the patient's performance:

If trial was not completed (mark one): Specify:

Unable to complete trial due to physical limitations ➔ _____

Other ➔ _____

Did it take more than two attempts to get two successful trials? Yes No

If yes, please specify reason(s) for more than two attempted trials:

Figura 4.2: modulo T25FW

UPPER EXTREMITY FUNCTION: NINE-HOLE PEG TEST (9-HPT)

Subject ID Number	Subject Initials	Visit Date: <table style="display: inline-table; border: none;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td></tr><tr><td style="font-size: 8px;">Day</td><td style="font-size: 8px;">Month</td><td style="font-size: 8px;">Year</td><td colspan="2"></td></tr></table>						Day	Month	Year		
Day	Month	Year										

9-HOLE PEG TEST

DOMINANT HAND (Check one): Right
Left

<p style="text-align: center;">DOMINANT HAND</p> <p style="text-align: center;">Trial 1</p> <p><table style="display: inline-table; border: none;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td></tr></table> seconds</p> <p>For a complete trial, record any circumstances that affected the patient's performance:</p> <p>_____ _____</p> <p>If trial was not completed (mark one):</p> <p><input type="checkbox"/> Unable to complete trial due to physical limitations ➔ Specify: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other ➔ _____</p> <p style="text-align: center;">Trial 2</p> <p><table style="display: inline-table; border: none;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td></tr></table> seconds</p> <p>For a complete trial, record any circumstances that affected the patient's performance:</p> <p>_____ _____</p> <p>If trial was not completed (mark one):</p> <p><input type="checkbox"/> Unable to complete trial due to physical limitations ➔ Specify: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other ➔ _____</p> <p>Did it take more than two attempts to get two successful trials? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>If Yes, please specify reason(s) for more than two attempted trials:</p> <p>_____</p>											<p style="text-align: center;">NON-DOMINANT HAND</p> <p style="text-align: center;">Trial 1</p> <p><table style="display: inline-table; border: none;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td></tr></table> seconds</p> <p>For a complete trial, record any circumstances that affected the patient's performance:</p> <p>_____ _____</p> <p>If trial was not completed (mark one):</p> <p><input type="checkbox"/> Unable to complete trial due to physical limitations ➔ Specify: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other ➔ _____</p> <p style="text-align: center;">Trial 2</p> <p><table style="display: inline-table; border: none;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td></tr></table> seconds</p> <p>For a complete trial, record any circumstances that affected the patient's performance:</p> <p>_____ _____</p> <p>If trial was not completed (mark one):</p> <p><input type="checkbox"/> Unable to complete trial due to physical limitations ➔ Specify: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other ➔ _____</p> <p>Did it take more than two attempts to get two successful trials? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>If Yes, please specify reason(s) for more than two attempted trials:</p> <p>_____</p>										

Figura 4.3: modulo 9HPT

Il secondo componente dell'MSFC è il 9HPT (Figura 4.3), che fornisce una misura quantitativa della funzione degli arti superiori e delle mani in particolare.

Il paziente viene invitato ad inserire nove cilindretti all'interno di altrettanti buchi localizzati su una piattaforma di plastica rettangolare, opportunamente posizionata in relazione alla lateralizzazione del paziente per quanto concerne l'uso delle mani; il paziente deve posizionare uno per volta tutti e nove i cilindretti più rapidamente possibile e, una volta riempiti tutti i buchi, senza fermarsi, rimuoverli uno per uno sempre il più rapidamente possibile, il tutto anche qui cronometrato dall'esaminatore.

La prova viene eseguita due volte per ciascuna mano, annotando i tempi parziali.

Nel caso in cui, durante la prova, il paziente facesse cadere un cilindretto o più, sarà l'esaminatore a doversi adoperare per recuperarlo, in modo da non inficiare il risultato del test.

Anche in questo caso, sulla apposita scheda, si dovranno riportare eventuali situazioni disturbanti la performance del paziente ma non tali da richiederne la ripetizione (ad esempio, il paziente non vede bene e si è dimenticato gli occhiali, fa cadere per terra un cilindretto, parla durante la prova) o da renderla necessaria (ad esempio, il paziente fa cadere a terra tutto il dispositivo, l'esaminatore dimentica di far partire/stoppare il cronometro).

Infine il PASAT, che è una misura della funzione cognitiva, che valuta la flessibilità e la velocità di processazione delle informazioni uditive, nonché la capacità di calcolo. (Figura 4.4)

COGNITIVE FUNCTION: PASAT - PRACTICE ITEMS											
Subject ID Number				Subject Initials				Visit Date			

PASAT Practice Items

RATE #1
(3 sec)

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

Figura 4.4: Scheda PASAT Practice Items

COGNITIVE FUNCTION: PASAT - FORM B											
Subject ID Number				Subject Initials				Visit Date			

RATE #1
(3 sec)

2+7	5	8	2	9	6	4	1	3	6
9	12	13	10	11	15	10	5	4	9
3	6	2	8	4	9	1	6	7	2
9	9	8	10	12	13	10	7	13	9
4	1	5	7	3	9	7	2	6	8
6	5	6	12	10	12	16	9	8	14
4	2	5	8	5	9	3	7	1	4
12	6	7	13	13	14	12	10	8	5
2	4	3	6	1	7	3	8	3	9
6	6	7	9	7	8	10	11	11	12
1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

Total Correct (raw) = _____

Percent Correct = _____

Figura 4.5: Scheda PASAT Form B

Grazie all'ausilio di una cassetta e di uno stereo, al paziente vengono dati numeri in successione, dei quali il paziente stesso deve fare la somma, secondo un criterio ben preciso: dati due numeri, il paziente dovrà calcolare la somma e riferirla all'esaminatore, a voce alta; il terzo numero pronunciato dalla cassetta dovrà essere sommato all'ultimo percepito e non alla somma appena eseguita, e così via, dapprima con un test di prova costituito dalla successione di nove numeri e poi con quello definitivo (Figura 4.5), costituito dalla successione di sessanta numeri.

L'esaminatore, sulla apposita scheda, segnerà con un cerchietto le somme giustamente calcolate dal paziente, con una barra quelle mancate e scriverà la somma riferitagli dal paziente, se inesatta. Infine conterà quante somme, su 60, siano state calcolate con esattezza.

Il MSFC è basato sul concetto che i punteggi di questi tre aspetti (arti inferiori, arti superiori e la funzione cognitiva) possono essere utilizzati per creare un punteggio complessivo che permetta di fare valutazioni comparative nel corso del tempo.

Implicita in questo approccio è l'idea che i pazienti con una compromissione o un deterioramento in tutte e tre le dimensioni avranno delle modificazioni, nel punteggio complessivo, più rilevanti rispetto ai pazienti in cui solo uno dei tre aspetti va incontro a un peggioramento.

Inoltre, nei pazienti in cui al deterioramento di un'area si affianca un miglioramento nelle altre due, non si osserva alcuna modificazione nel punteggio complessivo, che rappresenta infatti una media dei punteggi singoli ottenuti nei tre test.

5 Valutazione clinica dell'equilibrio nella Sclerosi Multipla

5.1 Romberg Test

Ideato dall'omonimo neurologo tedesco, è un pratico e astuto strumento semeiologico che ci permette di indagare la sfera dell'equilibrio. Come sappiamo sono molti i sistemi funzionali che entrano in gioco al fine del mantenimento dell'equilibrio, tra questi i principali sono sicuramente il sistema vestibolare, il cervelletto, il sistema visivo e la propriocezione articolare e periferica.

Questi sistemi continuamente si confrontano, anche grazie all'attività integrativa del cervelletto, al fine di mantenere l'equilibrio e la posizione nello spazio del corpo e della testa.

Il test di Romberg è un semplice metodo per analizzare in summa queste funzioni dell'equilibrio e anche per capire se c'è una di queste sfere suddette che la compromette, e nel caso quale.

Il test consiste nel mantenere una posizione ortostatica, con i piedi uniti e le braccia estese in avanti formando un angolo di circa 90° con il corpo, per una trentina di secondi, ad occhi aperti. Dopodiché si procede a far chiudere gli occhi ed a valutare l'eventuale cambiamento dell'efficienza di svolgimento dell'esercizio. Il test viene considerato positivo se il paziente che non trova difficoltà nello svolgimento a occhi aperti, ha invece dei problemi con gli occhi chiusi. Si ritiene negativo se invece il paziente non riesce a svolgere l'esercizio già ad occhi aperti. Il significato di questo test si esplica per l'appunto nello studio delle diverse funzioni che concorrono all'equilibrio come detto prima. Quando il test risulta positivo, mi porta a pensare che il problema sia di tipo vestibolare o propriocettivo (atassia d'informazione) poiché il paziente riesce a stare in equilibrio fino a quando tiene aperti gli occhi (quindi il supporto della vista e l'integrazione cerebellare mi riescono a compensare); Mentre quando il test risulta negativo, mi porta a pensare che il problema sia più probabilmente a livello cerebellare (atassia cerebellare), poiché già con il supporto della vista non riesce comunque a mantenere la postura e quindi tende a sbandare.

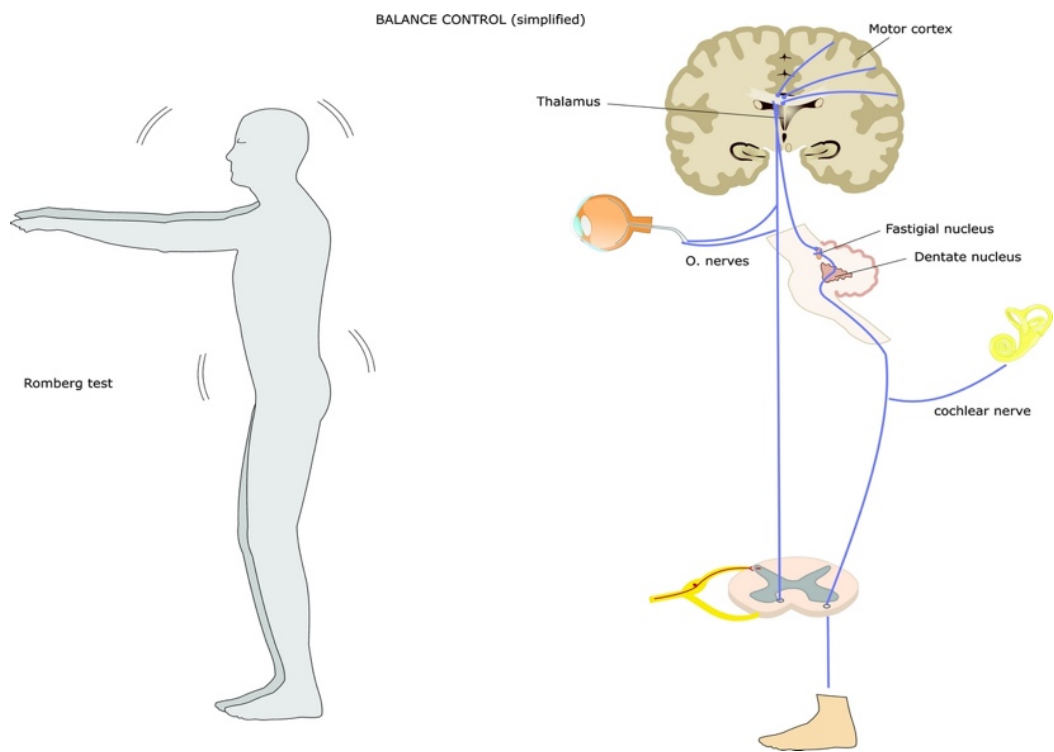


Figura 5.1: Romberg Test e visualizzazione vie anatomiche

6 NIH Toolbox: Standing Balance Test

NIH Toolbox è un strumento multidimensionale che racchiude una serie di test utili all'indagine di diverse sfere neurologiche, tra cui quella cognitiva, emozionale, motoria e sensitiva. È un insieme di strumenti che può essere molto utile per il monitoraggio nel tempo della disabilità dei pazienti, aiutandoci nel follow up ma anche negli studi di ricerca per meglio capire le basi fisiopatologiche di alcune malattie.

Il Toolbox è diviso nelle quattro aree suddette, e in diversi sottodomini. Inoltre vi sono test specifici per fasce d'età, soprattutto per la fascia 3-7 anni ci sono tutta una serie di test che consentono uno studio più specifico e corretto per questa fascia d'età.

Per quanto riguarda la sfera motoria, esistono quindi diverse sottocategorie, ognuna delle quali possiede diverse metodologie d'indagine da parte di questo strumento:

- 1) Dexterity: (destrezza) con NIH Toolbox 9-Hole Pegboard Dexterity Test
- 2) Strength: (forza) con NIH Toolbox Grip Strength Test
- 3) Balance: (equilibrio) con NIH Toolbox Standing Balance Test
- 4) Locomotion: (deambulazione) con NIH Toolbox 4-Meter Walk Gait Speed Test
- 5) Endurance: (resistenza) con NIH Toolbox 2-Minute Walk Endurance Test

Per quanto concerne il nostro interesse quindi ci addentriamo specificatamente nella sottocategoria "balance". Con la categoria Balance ci riferiamo all'indagine dell'abilità di orientare il corpo nello spazio, mantenendo una postura eretta in situazione statica e dinamica, e della capacità di movimento e deambulazione senza cadere. È una capacità importante quindi per proteggere la propria persona dal cadere, e per lo svolgimento di moltissimi compiti quotidiani.

Il test quindi specifico per il "balance" è come detto sopra il "NIH Toolbox Standing Balance Test": esso prevede il mantenimento di 5 diverse posizioni, per la durata di 50 secondi ognuna. La sequenza delle diverse posizioni è la seguente (figura 6.1 e 6.2):

- 1) Piedi uniti e occhi aperti su una superficie solida (pavimento)
- 2) Piedi uniti e occhi chiusi su una superficie solida
- 3) Piedi uniti e occhi aperti su una superficie morbida (definita "foam")
- 4) Piedi uniti e occhi chiusi su una superficie morbida
- 5) Piedi in posizione "tandem" (ovvero un piede davanti all'altro toccando con la punta del piede posteriore il tallone del piede anteriore) occhi aperti su superficie solida.



Figura 6.1: Rispettivamente le prime 4 posizioni dell'NIH Toolbox Standing Balance Test.



Figura 6.2: quinta ed ultima posizione dell'NIH Toolbox Standing Balance Test, e i dispositivi in dotazione dello strumento.

Tutte le precedenti inoltre prevedono il mantenimento delle braccia incrociate con le mani all'altezza delle spalle. Nelle posizioni 1), 3) e 5) lo sguardo deve essere fisso e rivolto verso uno specifico punto identificato e ben segnalato, esattamente di fronte al paziente.

Gli strumenti che registrano tutte queste performance consistono in un Ipad Touch, che viene agganciato tramite una apposita cintura direttamente in vita al tester, che quindi fungerà da rilevatore delle oscillazioni del tester stesso, e da un Ipad che invece funge da ricevitore dei dati provenienti dall'Ipad Touch, dove saranno automaticamente analizzati, registrati, e modificati a seconda dei vari parametri impostati dall'operatore.

Come superficie "foam" viene utilizzato un tappetino in gomma morbida. Questo tappetino ha la funzione di eliminare la componente delle sensibilità profonde nel mantenimento dell'equilibrio, e quindi di poter confrontare l'equilibrio del paziente con e senza il loro contributo, così come la chiusura degli occhi dovrebbe eliminare il contributo della vista, e quindi isolare sempre di più la singola funzionalità cerebellare.

Se durante l'esecuzione di uno di questi test avviene una caduta o comunque un fallimento del test stesso (per es. il paziente non riesce a portare a termine il task), il programma prevede un secondo tentativo; se anche questo non viene portato a termine, lo strumento preclude

automaticamente la possibilità di svolgere test successivi, interpretandolo come un limite funzionale al test dato dalla disabilità del paziente.

Il grado di valutazione del test viene normalizzato su una scala ordinata da 5 a 1 (dove 5 rappresenta il punteggio migliore in termini di qualità dell'esercizio quindi di minor oscillamento, e 1 il punteggio peggiore). Questo punteggio è la rappresentazione normalizzata di un valore di oscillazione, per cui

- 5 = valori tra 0 e 0,005
- 4 = valori tra 0,005 e 0,015
- 3 = valori tra 0,015 e 0,025
- 2 = valori tra 0,025 e 0,045
- 1 = valori maggiori di 0,045

In base a quanto detto prima, se sussiste un fallimento del test, viene assegnato un punteggio di 1, equivalente al peggiore oscillamento possibile.

Lo strumento è quindi in grado di fornire diversi parametri quali risultato dell'elaborazione dei dati.

I dati vengono processati come segue:

$$\text{Normalized Path Length} = \frac{1}{t} \sum_{j=1}^{N-1} |p_{j+1} - p_j|$$

dove:

- t : durata nel tempo
- N: numero dei tentativi

P_j : dati dell'accelerometro al tempo campione j

I parametri forniti sono quindi i seguenti:

- 1) Theta Score: punteggio grezzo espressione della generica capacità di mantenimento dell'equilibrio da parte del tester; più alto è il valore, migliore è la performance del tester, con la possibilità di raggiungere anche valori negativi in caso di performances particolarmente inficcate da alterazioni dell'equilibrio. Dal Theta score, dopo opportune correzioni, si ottengono gli altri seguenti parametri;
- 2) Age-Adjusted Scale Score: confronto tra il partecipante e la media rappresentativa della stessa età del paziente. Deviazione standard di 15, su un mean di 100. (100 significa quindi che la performance è stata al livello medio correlato all'età del paziente)

- 3) Fully-Adjusted Scale Score: stessa cosa ma correlata alla nazionalità del paziente. Qui però abbiamo un mean di 50 e un SD di 10. Questo score include informazioni come età, sesso, razza, etnia, e livello di educazione. Questo aggiustamento può essere molto utile in alcuni casi, come per esempio nel Grip Strength Test dove c'è sicuramente una differenza tra uomo e donna nella performance, che però viene aggiustata grazie a questo parametro.
- 4) Unadjusted Scale Score: questo aggiustamento riguarda solo il parametro in se del test senza riguardi per sesso età e razza. Anche questo usa un mean di 100 con una SD di 15.
- 5) National Percentile Rank: è la rappresentazione dello score visto sopra in una scala di percentili a livello nazionale. Questo significa che paragoniamo la performance del tester a quello della media nazionale e diamo un risultato in percentuale. Per esempio se un dato tester ottiene un percentile di 84 significa che il tester performa meglio del 84% dei suoi coetanei nella popolazione generale (è quindi aggiustato sulla base dell'età).
- 6) Computed Score (convertito dal Theta Score in un range di 200 a 800)
- 7) 2/1 Ratio Score (comparazione tra le performance della posizione 2 e la 1), rappresenta l'abilità del paziente di usare input somatosensoriali periferici e vestibolari per mantenere l'equilibrio, verificando, appunto, come varia la performance alla chiusura degli occhi
- 8) 4/1 Ratio Score (comparazione tra le performance della posizione 4 e la 1); in questo caso viene meno sia la somatosensoriale che la visuale, poiché qui siamo su superficie "foam". Questo parametro sarebbe quindi maggiormente specifico del controllo posturale determinato dalla componente vestibolare. Per i parametri 7) e 8) punteggi più bassi (cioè vicini a 1) sono indicativi di una migliore performance

7 Utilizzo di NIH Toolbox Standing Balance Test nella valutazione dell'equilibrio in Sclerosi Multipla

7.1 Background

Il mantenimento dell'equilibrio rappresenta il risultato della complessa integrazione tra diversi sistemi funzionali; in particolare il cervelletto, le vie somato-sensoriali e il sistema vestibolare ne rappresentano gli attori principali.

Il cervelletto rappresenta una sede frequentemente colpita dalla SM, e risulta correlata ad una peggiore prognosi, in termini di accumulo di disabilità nel lungo termine [8;9;].

Dal punto di vista clinico, l'esame neurologico è in grado di valutare la presenza di deficit focali compatibili con la presenza di un danno cerebellare, e di distinguerlo da altre possibili sedi di danno (come midollo spinale e sistema vestibolare) potenzialmente in grado di determinare anch'esse una ridotta capacità di mantenere l'equilibrio da parte del paziente.

L'EDSS, che rappresenta la scala di valutazione della disabilità correlata alla SM maggiormente utilizzata in ambito clinico, non è però scevra da limitazioni, riferendoci in particolare alla presenza di una possibile, e anche marcata, variabilità tra i diversi raters e da una limitata sensibilità, per lo meno in alcune delle sue componenti, soprattutto nelle forme di malattia caratterizzata da gradi di disabilità di tipo "mild".

In questo contesto, la sperimentazione di nuovi strumenti e software in grado di fornire una valutazione il più possibile sensibile ed oggettiva dello status neurologico del paziente, rappresenta un enorme passo avanti per la standardizzazione e l'individuazione precoce della disabilità non solo globale, ma anche di quella correlata a specifici sottodomini dell'esame neurologico, quale ad esempio, la capacità di mantenere l'equilibrio.

7.2 Obiettivi

L'obiettivo del nostro lavoro è quello di utilizzare NIH toolbox Standing Balance Test al fine di valutare la sensibilità e la specificità di questo strumento nel rilevare la presenza di un deficit dell'equilibrio in una popolazione di pazienti con SM seguiti presso il nostro Centro, confrontata con una popolazione di soggetti sani di riferimento.

7.3 Materiali e metodi

In questo studio sono stati arruolati:

- 129 pazienti con SM (CIS, RIS RR, PP e SP), di qualsiasi età. L'unico parametro di esclusione è stato rappresentato dalla presenza di un punteggio EDSS \geq 6 (indicativo della necessità da parte del paziente di utilizzare il singolo appoggio, fattore che avrebbe inficiato la corretta esecuzione del test)
- 36 controlli sani

Sia i pazienti sia i controlli hanno eseguito NIH toolbox Standing Balance Test costituito dal mantenimento di 5 diverse posizioni, per la durata di 50 secondi ognuna.

Riportiamo qui di seguito la sequenza delle diverse posizioni:

- 1) Piedi uniti e occhi aperti su una superficie solida (pavimento)
- 2) Piedi uniti e occhi chiusi su una superficie solida
- 3) Piedi uniti e occhi aperti su una superficie morbida (definita "foam")
- 4) Piedi uniti e occhi chiusi su una superficie morbida
- 5) Piedi in posizione "tandem" (ovvero un piede davanti all'altro toccando con la punta del piede posteriore il tallone del piede anteriore) ad occhi aperti su superficie solida.

Tutte le precedenti inoltre prevedevano il mantenimento delle braccia incrociate con le mani all'altezza delle spalle. Nelle posizioni 1), 3) e 5) lo sguardo è stato mantenuto fisso e rivolto verso uno specifico punto identificato e ben segnalato, esattamente di fronte al paziente.

Per una più dettagliata descrizione della procedura si rimanda al capitolo 6 di questa tesi.

Per ogni paziente sono stati quindi ottenuti i seguenti parametri:

- 1) Theta Score:
- 2) Age-Adjusted Scale Score
- 3) Fully-Adjusted Scale Score
- 4) Unadjusted Scale Score
- 5) National Percentile Rank
- 6) Computed Score (convertito dal Theta Score in un range di 200 a 800)
- 7) 2/1 Ratio Score
- 8) 4/1 Ratio Score

Il Theta score è stato quindi utilizzato per effettuare confronti tra i seguenti gruppi (Independent Sample T test) al fine di valutarne la sensibilità:

- 1) Controlli sani vs. pazienti con SM
- 2) Pazienti con forma di SM di tipo RR vs pazienti con forma progressiva di SM
- 3) Pazienti con SM e assenza di evidenza di danno cerebellare valutato mediante scala EDSS (SF cerebellare = 0) vs. controlli sani

A questo punto, sono state effettuate delle correlazioni, corrette per età e sesso, tra il Theta score e:

- a) Durata di malattia
- b) EDSS score globale
- c) Punteggio SF cerebellare dell'EDSS
- d) Punteggio del SF sensitivo dell'EDSS
- e) Punteggio del SF tronco-encefalico dell'EDSS

Infine, con l'obiettivo di indagare il contributo relativo delle singole suddette variabili associate al Theta score, abbiamo creato un modello di regressione lineare, corretto per età e sesso, comprendente il sistema funzionale sensitivo, cerebellare e tronco-encefalico.

7.4 Risultati

La Tabella riporta i dati demografico-clinici della popolazione di pazienti e di controlli sani arruolati nello studio.

	Pazienti (n. 129)	Controlli (n. 36)	p-Value
Età, media (DS), anni	41 (11)	38 (11)	
Donne, n (%)	93 (72)	21(58)	
Uomini, n (%)	36 (28)	15 (42)	
Durata malattia, media (DS), anni	10 (9)	/	
Fenotipi clinici:			
SMRR, n (%)	99 (77)	/	
SMPP, n (%)	13 (10)	/	
SMSP, n (%)	8 (6)	/	
CIS o RIS, n (%)	9 (7)	/	
Terapie modificanti la malattia:			
Anti-CD20, n (%)	57 (44)	/	
Alemtuzumab, n (%)	11 (9)	/	
Fingolimod, n (%)	12 (9)	/	
Dimetilfumarato, n (%)	8 (6)	/	
Cladibrina, n (%)	8 (6)	/	
Copaxone, n (%)	6 (5)	/	
Natalizumab, n (%)	3 (2,5)	/	
Trapianto, n (%)	4 (3)	/	
INF, n (%)	3 (2)	/	
Terapie sperimentali, n (%)	2 (1,5)	/	
Nessuna terapia, n (%)	15 (12)	/	
EDSS, mediano (IQR)	2,5 (1,0-4,0)	/	
Sistemi funzionali:			
Cerebellare, mediana (IQR)	0 (0-1)	/	
Pazienti con cFSS>0, n (%)	55 (43)	/	

Pazienti con cFSS=0, n (%)	74 (57)	/	
Visivo, mediana (IQR)	0 (0-0)	/	
Troncoencefalo, mediana (IQR)	0 (0-1)	/	
Piramidale, mediana (IQR)	1 (1-2)	/	
Sensitivo, mediana (IQR)	1 (1-2)	/	
Sfinterico, mediana (IQR)	0 (0-1)	/	
Cerebrale, mediana (IQR)	0 (0-0)	/	
Ambulation-index, mediana (IQR)	0 (0-1)	/	
Θ-score NIH, media (DS)	-0,1 (0,5)	0,3 (0,6)	[...]

Confronto Theta score tra gruppi:

- 1) Il confronto tra i Theta score dei pazienti con SM e dei controlli sani ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi ($p < 0.0001$)

	Media	DS	Significatività
Theta Score pz SM	+0,31275	0,557559	
Theta Score controlli sani	-0,10574	0,534138	
			$p < 0,0001$

- 2) Il confronto tra i Theta score dei pazienti con SM forma RR e dei pazienti con SM forma progressiva ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi ($p = 0.003$)

	Media	DS	Significatività
Theta Score pz RR	-0,04514	0,505130	
Theta Score pz progressivi	-0,41743	0,582253	
			$p = 0,003$

- 3) Pazienti con SM e assenza di evidenza di danno cerebellare valutato mediante scala EDSS (SF cerebellare = 0) vs. controlli sani ($p = 0,018$)

	Media	DS	Significatività
Theta Score controlli sani	+0,31275	0,557559	
Theta Score pz SM con EDSS cerebellare 0	+0,05184	0,523678	
			$p = 0,018$

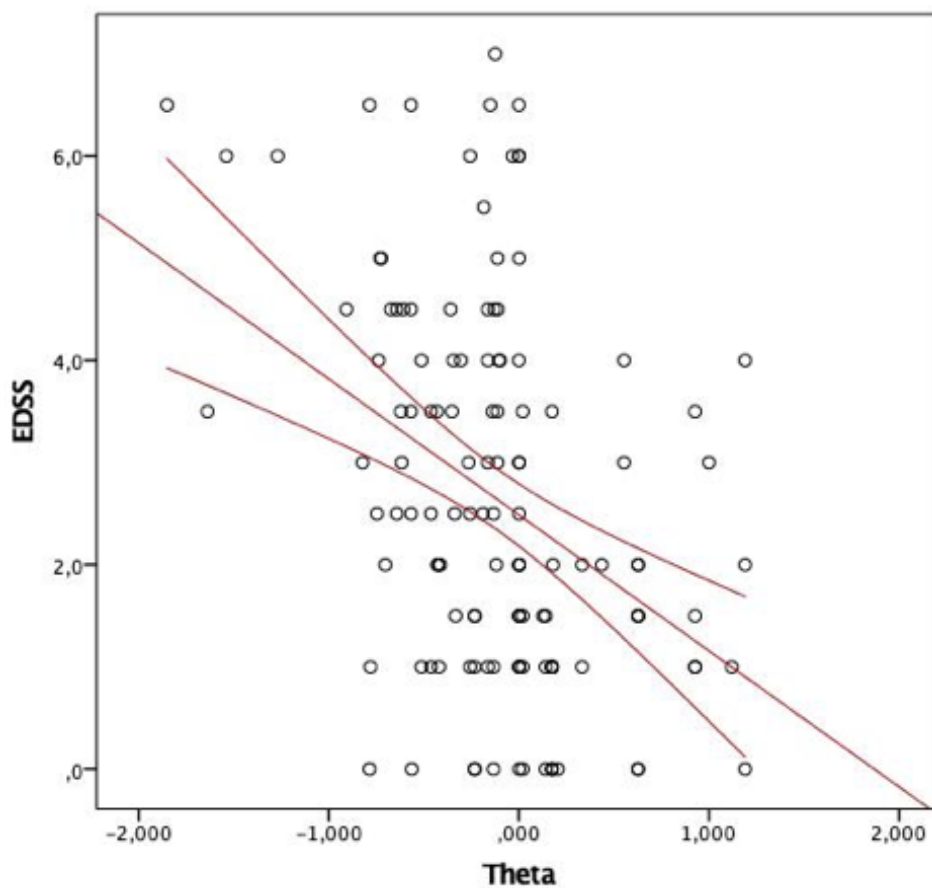
Correlazioni tra Theta score e gli altri parametri:

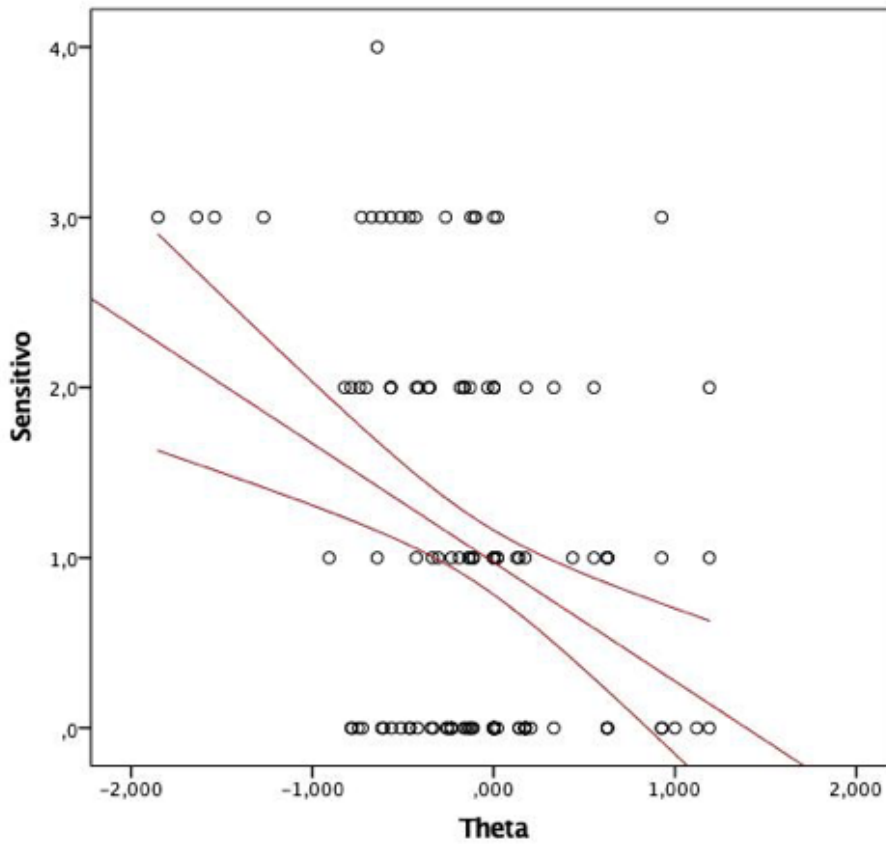
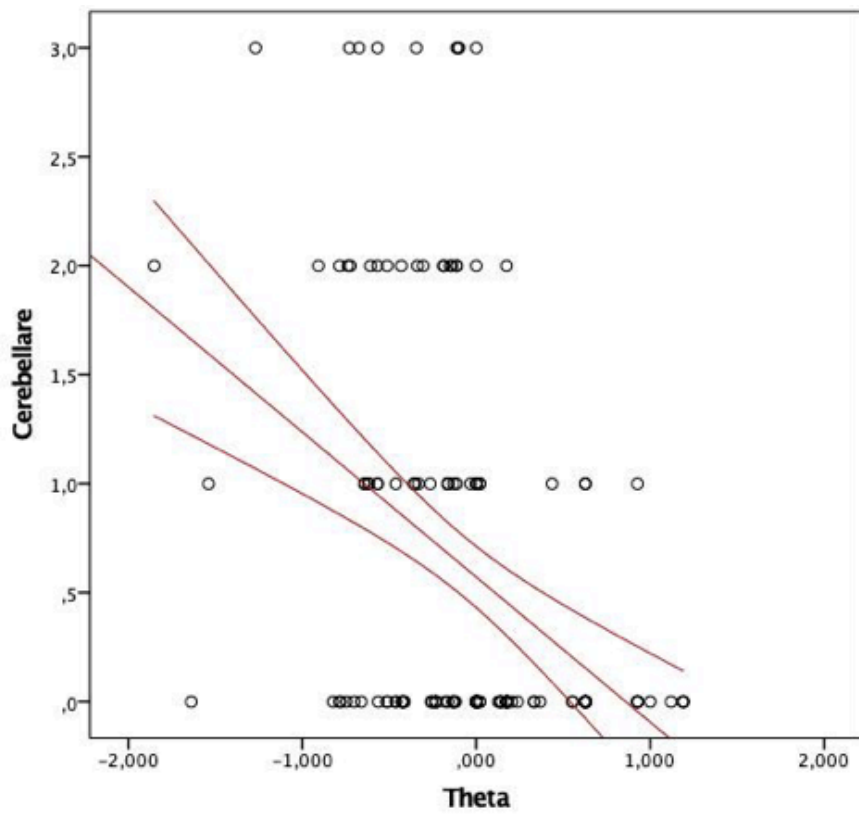
Theta score correla con:

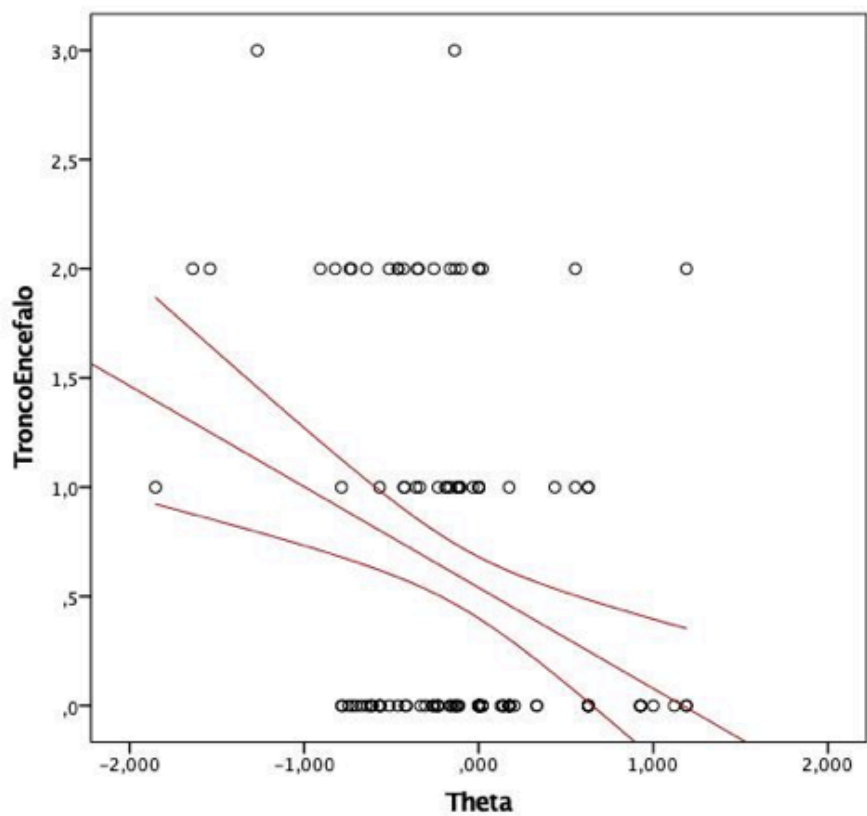
- a) EDSS score globale (rho -0.323 p<0.001)
- b) SF Cerebellare (rho -0.327 p<0.0001)
- c) SF Sensitivo (rho -0,280 p=0.001)
- d) SF Tronco-Encefalo (rho -0.270 p=0.002)

Non è stata trovata invece alcuna correlazione tra il Theta score e la durata di malattia.

Riportiamo qui di seguito la rappresentazione grafica delle suddette correlazioni:







Contributo relativo delle singole variabili associate al Theta score:

Il modello di regressione lineare, corretto per età e sesso, comprendente il sistema funzionale sensitivo, cerebellare e tronco-encefalico è risultato altamente significativo ($p < 0.0001$).

Solo il punteggio del SF cerebellare dato dalla scala EDSS è risultato essere associato in modo indipendentemente alla performance con NIH toolbox valutata mediante il Theta score ($p = 0.021$).

7.5 Discussione

Tra i sistemi funzionali coinvolti nel mantenimento dell'equilibrio, il cervelletto svolge senza dubbio un ruolo di fondamentale importanza. Il coinvolgimento del cervelletto nei pazienti con Sclerosi Multipla rappresenta un evento frequente, spesso anche nelle fasi molto precoci di malattia o addirittura all'esordio della stessa, rappresentando un importante fattore prognostico negativo.

In tale contesto una attenta valutazione clinica mediante l'utilizzo della scala EDSS rappresenta l'approccio maggiormente utilizzato dai neurologi per evidenziare la presenza di una alterata funzione cerebellare in grado di causare un deficit nel mantenimento dell'equilibrio. Il Sistema Funzionale (SF) Cerebellare rappresenta uno dei componenti di tale scala, che non risulta però scevra da limitazioni. Accanto alla relativamente scarsa sensibilità nel rilevare lievi deficit della funzione cerebellare (soprattutto nelle fasi precoci di malattia), il maggior limite è rappresentato dalla rilevante variabilità inter-osservatore, che spesso va ad inficiare l'accuratezza della valutazione clinica, soprattutto in studi di tipo longitudinale.

Al fine di incrementare l'oggettività di tale valutazione, i colleghi del NIH hanno messo a punto un toolbox, detto NIH Toolbox Standing Balance (parte di un software più ampio, in grado di esplorare anche la funzione motoria e cognitiva), capace di esprimere, sotto forma di un punteggio, la presenza di un impairment cerebellare.

NIH Toolbox Standing Balance è stato utilizzato recentemente per studiare e predire, in una popolazione di pazienti affetti da SM, il rischio di cadute [18]. In questo lavoro, in cui sono stati arruolati 185 pz e 50 controlli, si è andato a vedere se, a distanza di un anno dall'esame, gli studi dinamici di equilibrio (anche mediante NIH toolbox Standing Balance) fossero più sensibili rispetto alle classiche metodiche di valutazione (come EDSS, e T25FW del MSFC) nel predire il rischio di futuro deficit di andatura e di cadute. NIH toolbox Standing Balance, mediante il valore del Theta score, ha dimostrato di essere in grado di predire il rischio di cadute nell'anno successivo nei pazienti con Sclerosi Multipla.

L'obiettivo del nostro studio è stato quindi quello di valutare sensibilità e specificità di NIH toolbox Standing Balance nella valutazione della funzione cerebellare, con particolare riferimento, anche nel nostro caso, all'impairment nell'equilibrio.

La valutazione data da NIH toolbox Standing Balance ha dimostrato di essere sia specifica, in quanto solo il punteggio del SF cerebellare della scala EDSS è risultato essere associato in modo indipendente alla performance valutata mediante il Theta score, sia sensibile, in

quanto lo stesso parametro è risultato essere significativamente diverso tra pazienti affetti da SM e soggetti sani. Anche nel confronto tra i diversi fenotipi di SM, il Theta score è stato in grado di discriminare in modo significativo i pazienti con forma RR da quelli con forme Progressive, dimostrando la presenza di uno *spectrum* di impairment dell'equilibrio (cerebello-correlato) nell'ambito della medesima patologia.

Il dato più interessante è però rappresentato dal confronto tra i pazienti (indipendentemente dal fenotipo di malattia) che presentavano un punteggio pari a 0 nel SF cerebellare e i soggetti sani. Anche in questo caso il Theta score è stato in grado di discriminare in modo significativo le due coorti, andando quindi a distinguere dai controlli sani i pazienti in cui la scala EDSS non era stata in grado di rilevare la presenza di un deficit cerebellare, verosimilmente di grado molto lieve.

Dimostrata l'ottima performance di NIH toolbox Standing Balance nel nostro studio cross-sectional, stiamo ora raccogliendo i dati di follow-up nei medesimi pazienti, al fine di effettuare nel prossimo futuro, una valutazione di tipo longitudinale, che sia in grado di verificare la capacità dello strumento nel monitorare il decorso del suddetto deficit, in relazione alla storia naturale di malattia e alle diverse terapie modificanti il decorso/programmi di fisioterapia effettuati dai pazienti.

7.6 Conclusioni

Il nostro studio ci permette di affermare che NIH Toolbox Standing Balance Test è uno strumento dotato di elevata sensibilità e specificità nella rilevazione di un danno cerebellare che vada a determinare un impairment nel mantenimento dell'equilibrio, anche nei pazienti con SM in cui il SF cerebellare calcolato mediante la scala EDSS non sarebbe stato in grado di dimostrarne la presenza.

Questi risultati rappresentano un importante punto di partenza per condurre studi di tipo longitudinale, al fine di valutare l'affidabilità dello strumento nel monitoraggio a breve e medio-lungo termine. Dato il ruolo dell'impairment del cervelletto nella SM e il suo valore prognostico negativo, l'utilizzo di NIH toolbox Standing Balance potrebbe rivelarsi molto utile, nella pratica clinica, data anche la semplicità e rapidità di utilizzo, nell'identificare precocemente i pazienti con deficit cerebellare, anche lieve, al fine di effettuare trattamenti farmacologici e fisiochinesioterapici mirati.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Alan J Thompson, Sergio E Baranzini, Jeroen Geurts, Bernhard Hemmer, Olga Ciccarelli; *Multiple Sclerosis, The Lancet* 2018
- 2) Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., Claudia F. Lucchinetti, M.D., and Peter A. Calabresi, M.D.; *Multiple Sclerosis, Review, The New England Journal of Medicine*, 2018
- 3) Balboni et Al.: *Anatomia Umana*, volume 3; casa editrice Edi-Ermes; 2004.
- 4) Sandra Meyer-Moock, You-Shan Feng, Mathias Maeurer, Franz-Werner Dippel and Thomas Kohlmann; *Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis; BMC Neurology*, 2014.
- 5) NIH Toolbox[®] Scoring and Interpretation Guide for the iPad © 2006-2016 National Institutes of Health and Northwestern University
- 6) Jerry Slotkin, PhD, Michael Kallen, PhD, James Griffith, PhD, Susan Magasi, PhD, John Salsman, PhD, Cindy Nowinski, MD, PhD, and Richard Gershon, PhD; *NIH TOOLBOX Technical Manual*, 2012.
- 7) Meyer-Moock, S., Feng, Y., Maeurer, M. et al. *Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol* 14, 58 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>
- 8) Katrin Parmar, Christine Stadelmann, Maria A. Rocca, Dawn Langdon, Egidio D'Angelo, Marcus D'Souza, Jessica Burggraaff, Christiane Wegner, Jaume Sastre-Garriga, Alonso Barrantes-Freer, Jonas Dorn, Bernard M.J. Uitdehaag, Xavier Montalban, Jens Wuerfel, Christian Enzinger, Alex Rovira, Mar Tintore, Massimo Filippi, Ludwig Kappos, Till Sprenger, for the MAGNIMS study group: "The Role of the Cerebellum in Multiple Sclerosis – 150 years after Charcot".
- 9) Katrin Weier & Brenda Banwell & Antonio Cerasa & D. Louis Collins & Anne-Marie Dogonowski & Hans Lassmann & Aldo Quattrone & Mohammad A. Sahraian & Hartwig R. Siebner & Till Sprenger : *The Role of the Cerebellum in Multiple Sclerosis*
- 10) Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al., *Multiple Sclerosis 1. Diagnosis of*

- multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet* 2016;389: 1336–46
- 11) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology.* 2014;83(3):278-86
- 12) Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al., *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol* 2005;4: 281–88.9.
- 13) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler* 2008;14: 1157–74
- 14) *Vitamin D and Demyelinating Diseases: Neuromyelitis Optica (NMO) and Multiple Sclerosis (MS).* Rodney C¹, Rodney S¹, Millis RM¹
- 15) Boziki, M.K.; Kesidou, E.; Theotokis, P.; Mentis, A.-F.A.; Karafoulidou, E.; Melnikov, M.; Sviridova, A.; Rogovski, V.; Boyko, A.; Grigoriadis, N. *Microbiome in Multiple Sclerosis: Where Are We, What We Know and Do Not Know. Brain Sci.* **2020**, *10*, 234
- 16) Michelle H. Cameron, Ylva Nilsagard: *Balance, gait, and falls in multiple sclerosis; Handbook of Clinical Neurology, vol 159 (3rd series); 2018 Elsevier B. V.*
- 17) Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M.: *Principi di Neuroscienze; terza edizione italiana, casa editrice Ambrosiana.*
- 18) Brandstadter, Rachel, Oluwasheyi Ayeni, Stephen C. Krieger, Noam Y. Harel, Miguel X. Escalon, Ilana Katz Sand, Victoria M. Leavitt, et al. «*Detection of Subtle Gait Disturbance and Future Fall Risk in Early Multiple Sclerosis*». *Neurology* 94, n. 13 (31 marzo 2020): e1395–1406.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008938>.

Si ringraziano

La mia relatrice, professoressa Matilde Inglese,

La mia correlatrice, dottoressa Caterina Lapucci, e il dottor Giacomo Boffa,

La Clinica Neurologica dell'ospedale San Martino di Genova ed il team Sclerosi Multipla, in particolare il dottor Giovanni Novi, la dottoressa Elisabetta Mancuso, il dottor Nicolò Bruschi, la dottoressa Elvira Sbragia, la dottoressa Eleonora Colombo, la dottoressa Maria Cellerino, la dottoressa Pilar Ferraro,

che hanno reso l'esperienza presso la clinica neurologica formativa, ma anche vivace ed accogliente, dedicandomi il tutto tempo e le risorse a disposizione.

Ai miei Genitori, Daniela e Luca, che non mi hanno mai fatto mancare niente, e senza i quali nulla sarebbe stato possibile.

Ad Andrea, amico che ringrazio ogni giorno di aver trovato, che mi ha insegnato più di quanto immagina. A Marco, il fratello maggiore che non ho mai avuto.

A Tolomeo, il mio primo amico di sempre, separati dalla distanza e dal destino ma sempre vicini alla fine. Ad Alessandro, senza il quale sicuramente avrei fatto questo discorso molto più avanti nel tempo.

Agli Schiacciati: Valerio, Alessio, Davide, Matteo, Umberto, Gianluca, Enrico, e Gabriele, compagni di merende ed avventure insostituibili.

Ai miei coinquilini storici, Alessio ed Enrico, con i quali, nonostante i reciproci difetti, siamo riusciti a sopportarci e supportarci per tutto il nostro percorso universitario ed oltre.

Agli amici di una vita: Maeve, Chiara, Samuele, Benedetta, Bianca, Matilde, Emanuela, Claudio, Federica, Sonia, Miriana, Selene, Matilde, Beatrice, Giacomo, Christian, e Lorenzo.

A chi, da poco, si è trovato insieme, anche un po' per caso, ognuno diverso dall'altro, ma in fondo tutti uguali: Stefano, Pietro, Andrea, Eraldo, Sebastiano, Luca, Federico, Alessandro.

Ai compagni di studio (si fa per dire): Chiara, Chiara, Benedetta, Ilda, Paolo, Riccardo, Camilla, Carolina, Lorenzo, Marta, Giulia, Giacomo e Bianca.

A tutti voi, che nel bene e nel male avete contribuito a rendere unica questa vita.

A tutti noi. Non sappiamo cosa il futuro abbia in serbo, ma so che se rimarremo insieme sarà il migliore dei futuri possibili.

Grazie anche a chi non ha creduto in me, perché mi ha dato la forza per arrivare dove sono adesso.

E infine grazie anche a me.

Ce lo siamo meritati.

