

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA

Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche

Direttore: Chiar.mo Prof. Antonio Nardone



MODIFICHE DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE ALLA fMRI INDOTTE DA TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTENSIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA CHARCOT-MARIE-TOOTH 1A

Correlatori: Egr. Dott.ssa Laura Roncari

Egr. Dott. Stefano Zarattini

Specializzando:

Dott. Andrea Marini

Matricola n. 504250

Anno Accademico 2023/2024

Indice

1. Malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT)	3
1.1 Patogenesi	3
1.2 Opzioni terapeutiche	5
1.2.1 Riabilitazione	5
1.2.2 Ortesi e ausili	7
1.2.3 Chirurgia funzionale	8
1.2.4 Terapia farmacologica sintomatica	9
1.2.5 Terapie malattia-modificanti e sperimentazioni	9
2. Malattia di Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A)	10
2.1 Quadro clinico	10
2.1.1 Età di esordio	10
2.1.2 Segni e sintomi motori	10
2.1.3 Sintomi sensitivi	11
2.1.4 Riduzione dei riflessi osteotendinei	12
2.1.5 Deformità muscolo-scheletriche	12
2.2 Diagnosi	13
2.2.1 Diagnosi clinica	13
2.2.2 Diagnosi neurofisiologica	13
2.2.3 Diagnosi genetica	14
2.2.4 Diagnosi differenziale	15
2.3 Scale di valutazione clinica	17
3. Risonanza magnetica funzionale (fMRI)	19
4. Connettività funzionale e metodi di analisi statistica dei dati in fMRI	21
5. Neuroplasticità centrale e capacità compensatoria a deficit periferico	31
5.1 Meccanismi molecolari e cellulo-molecolari	31
5.2 Riorganizzazione corticale	32
5.3 Plasticità adattativa vs maladattativa	32

5.4 Principi operativi per la riabilitazione derivati dalla neuroplasticità	32
6. <i>Resting state</i> fMRI e pazienti affetti da CMT1A: lo stato dell'arte	35
7. Disegno dello studio	38
7.1 Scopi	38
7.2 Materiali e metodi	38
8. Risultati	43
8.1 Scale di valutazione clinica e strumentale	43
8.2 Analisi fMRI	44
8.3 Correlazione dati fMRI - Dati clinico/funzionali	47
9. Discussione	49
10. Bibliografia	52
Ringraziamenti	57

1. Malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT)

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT), conosciuta anche come neuropatia ereditaria motoria e sensitiva (HMSN), rappresenta la più frequente neuropatia periferica ereditaria, con una prevalenza stimata di circa 1 caso ogni 2.500 individui nella popolazione generale¹. La patologia è caratterizzata da una degenerazione progressiva dei nervi periferici, che si manifesta clinicamente con debolezza e atrofia muscolare distale, deformità ortopediche tipiche come il piede cavo e le dita a martello, riduzione o perdita della sensibilità e diminuzione dei riflessi osteotendinei². Sulla base dei meccanismi patogenetici predominanti, la CMT viene distinta principalmente in due forme: demielinizzanti (CMT1) e forme assonali (CMT2)³. In entrambi i casi, la degenerazione delle fibre periferiche è cronica e lunghezza-dipendente, con denervazione distale, ricorrenti cicli di demielinizzazione-rimielinizzazione e perdita progressiva di unità motorie e sensitive⁴.

Dal punto di vista storico, la malattia fu descritta per la prima volta nel 1886, quasi contemporaneamente e in modo indipendente, da Jean-Martin Charcot e Pierre Marie in Francia e da Howard Henry Tooth in Inghilterra, che ne delinearono le principali caratteristiche cliniche e neuropatologiche. Per tale motivo la patologia porta tutt'oggi il nome eponimico dei tre autori².

1.1 Patogenesi

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è una neuropatia ereditaria eterogenea dal punto di vista genetico, causata da mutazioni che interessano oltre un centinaio di geni coinvolti nello sviluppo, nella struttura e nella funzionalità del nervo periferico.

La forma più frequente è la CMT1A, responsabile di circa il 70–80% dei casi di CMT1, causata da una duplicazione del gene PMP22 (Peripheral Myelin Protein 22) sul cromosoma 17p11.2⁵. Altre mutazioni note includono quelle del gene MPZ (Myelin Protein Zero), che provocano difetti strutturali della mielina, e del gene GJB1, che codifica per la connexina 32 e determina la forma legata all'X

¹ Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*. 1974;6(2):98–118.

² Dyck PJ, Lambert EH. Charcot-Marie-Tooth disease: peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 1968;18(6):619–625.

³ Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):654–667.

⁴ Saporta, M. A., & Shy, M. E. (2011). Inherited peripheral neuropathies. *Neurologic Clinics*, 29(3), 591–620.

⁵ Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*. 1991;66(2):219–32.

(CMTX)⁶. In queste forme la cellula di Schwann è il principale bersaglio. La duplicazione di PMP22 in CMT1A determina un eccesso di proteina mielinica periferica 22: ne derivano misfolding, ritenzione nel reticolo endoplasmatico, attivazione della risposta allo stress del RE e sovraccarico del sistema di degradazione proteica, con mielina instabile e segmentazione anomala⁵. Le mutazioni di MPZ (P0) interferiscono con l'adesione e compattazione lamellare della mielina; molte varianti agiscono con meccanismo dominant-negative e inducono stress proteostatico nella Schwann cell, culminando in dis-/rimielinizzazione e riduzione marcata della velocità di conduzione⁷. Nella CMTX dovuta a GJB1 (connexina-32), il difetto dei gap junctions paranodali e internodali ostacola il flusso di ioni e metaboliti tra compartimenti mielinici, compromettendo il supporto metabolico all'assone e la stabilità del nodo di Ranvier⁸. In alcune forme autosomiche recessive (CMT4), geni coinvolti nel metabolismo dei fosfoinositidi e nel traffico endosomiale (es. MTMR2/13, FIG4, SH3TC2) alterano l'omeostasi di membrana della mielina e la biogenesi delle pieghe mieliniche, generando outfoldings e alterazioni paranodali⁴.

Sul piano morfologico, le neuropatie demielinizzanti mostrano segmentazione della mielina, "onion bulbs" da iperplasia delle cellule di Schwann e rimielinizzazione, disorganizzazione nodo-paranodale; funzionalmente, la riduzione della saltatory conduction spiega la marcata rallentata conduzione alla neurografia e la debolezza precoce⁷.

Nelle forme assonali (CMT2), tra i geni maggiormente coinvolti vi è MFN2 (Mitofusin 2); le mutazioni in questo gene sono responsabili della variante CMT2A, caratterizzata da fenotipo clinico spesso più severo e a esordio precoce. In esse il danno primario riguarda l'assone, soprattutto nelle fibre lunghe. Le mutazioni di MFN2 compromettono la dinamica mitocondriale (fusione) e il trasporto assonale dei mitocondri, con deficit energetico distale, aumento dello stress ossidativo e suscettibilità alla degenerazione dying-back⁹. Altri geni convergono su vie analoghe: GDAP1 (fissione mitocondriale) e HSPB1/HSPB8 (chaperonopatie) alterano proteostasi e cito-architettura; NEFL compromette l'impalcatura neurofilamentosa e il calibro assonale, con rallentamento del trasporto assoplasmatico; geni del traffico endo-lisosomiale (es. RAB7) e della endocitosi (DNM2) interferiscono con il riciclo di membrane e recettori, perturbando segnali trofici essenziali per la sopravvivenza dell'assone. Mutazioni delle amminoacil-tRNA sintetasi (es. GARS1, YARS, AARS) determinano gain-of-function tossici non canonici che disturbano la traduzione locale e i segnali

⁶ Nicholson G, Corbett A. Slowing of central conduction in X linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(1):43-6.

⁷ Stojkovic, T. (2016). Hereditary neuropathies: An update. *Revue Neurologique*, 172(12), 775–778.

⁸ Nicholson, G., & Corbett, A. (1996). Slowing of central conduction in X linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(1), 43–46.

⁹ Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet*. 2004;36(5):449-51.

neurotrofici nel compartimento distale, contribuendo alla lunghezza-dipendenza del fenotipo⁴.

In entrambe le categorie, la diade cellule di Schwann-assone è interdipendente: la disfunzione mielinica riduce il supporto metabolico e la bufferizzazione ionica all'assone, accelerandone la perdita; viceversa, il danno assonale destabilizza i domini nodali/paranodali e induce rimodellamento mielinico patologico. Il risultato finale è un gradiente distale-prossimale di degenerazione, clinicamente espresso da debolezza dei muscoli intrinseci del piede e della mano, ipoestesia distale e progressiva disabilità⁷.

1.2 Opzioni terapeutiche

Ad oggi non esistono terapie risolutive per la Charcot-Marie-Tooth; la gestione è prevalentemente sintomatica e riabilitativa, con l'obiettivo di preservare autonomia e qualità di vita attraverso un approccio multidisciplinare³.

1.2.1 Riabilitazione

Il trattamento riabilitativo rappresenta il cardine terapeutico. Programmi individualizzati di rinforzo muscolare, esercizi aerobici e training dell'equilibrio hanno dimostrato benefici nella gestione della malattia, con l'obiettivo di mantenere la forza muscolare, ridurre la progressione delle deformità, ottimizzare il controllo posturale e preservare la funzionalità globale della persona¹⁰. L'approccio deve essere personalizzato in relazione al fenotipo clinico, al grado di disabilità e alla progressione della malattia. Viene raccomandato un approccio individualizzato, progressivo, multimodale e continuativo.

Rinforzo muscolare

Studi controllati hanno dimostrato che programmi di resistance training a bassa o moderata intensità non solo non determinano peggioramento della neuropatia e risultano sicuri, ma risultano efficaci nel migliorare la forza residua, in particolare a livello della muscolatura prossimale¹¹. Il rinforzo deve privilegiare esercizi isotonici e funzionali, con attenzione a evitare sovraccarichi che possano indurre affaticamento o lesioni¹².

Allenamento aerobico

L'esercizio aerobico regolare (biciicletta, cammino, nuoto) migliora la capacità cardiorespiratoria e la resistenza alla fatica, oltre a favorire un miglior metabolismo

¹⁰ Pedersen, J., Andersen, J., & Fuglsang-Frederiksen, A. (2023). Balance and coordination training in Charcot-Marie-Tooth disease: A randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 28(3), 159–169.

¹¹ Chetlin, R. D., Gutmann, L., Tarnopolsky, M. A., Ullrich, I. H., & Yeater, R. A. (2004). Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(8), 1217–1223.

¹² Burns, J., Ramchandren, S., Ryan, M. M., Shy, M. E., & Ouvrier, R. A. (2009). Determinants of reduced health-related quality of life in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*, 73(21), 1826–1832.

muscolare. Meta-analisi recenti hanno confermato che l'esercizio supervisionato produce benefici significativi sulla performance fisica e sulla partecipazione sociale¹³. L'intensità deve essere moderata, con monitoraggio dei parametri cardiovascolari e attenta progressione del carico.

Stretching e mobilizzazione articolare

La tendenza allo sviluppo di retrazioni e deformità, in particolare a livello di piede cavo-varo e di caviglia, rende fondamentale l'esecuzione regolare di stretching passivo e attivo-assistito dei muscoli tricipite surale, ischiocrurali e plantari¹⁴. La mobilizzazione articolare manuale, eseguita dal fisioterapista, contribuisce a mantenere le lunghezze muscolari e prevenire rigidità che possono compromettere la deambulazione¹⁵.

Training dell'equilibrio e della coordinazione

Il deficit propriocettivo e la debolezza distali predispongono a instabilità posturale e rischio di cadute. Programmi mirati di balance training (uso di tavolette propriocettive, esercizi su superfici instabili, strategie di anticipazione e reazione) si sono dimostrati efficaci nel migliorare il controllo dell'equilibrio e la stabilità dinamica¹⁰. L'integrazione con esercizi di coordinazione motoria e schemi locomotori complessi favorisce, infine, un miglior mantenimento delle autonomie funzionali del paziente.

Elettrostimolazione e tecniche complementari

L'elettrostimolazione neuromuscolare (NMES) è stata studiata come coadiuvante nella prevenzione dell'atrofia muscolare e nel mantenimento della forza, con risultati promettenti ma ancora limitati da scarsa standardizzazione dei protocolli¹⁶. Tecniche complementari come l'idrochinesiterapia e il treadmill training con supporto di peso corporeo hanno mostrato benefici su resistenza e cammino¹⁷.

Tele-riabilitazione e aderenza terapeutica

La cronicità della malattia rende cruciale il mantenimento di una aderenza a lungo termine ai programmi fisioterapici. Nuovi modelli di tele-riabilitazione e telecoaching hanno evidenziato buona efficacia nel migliorare la compliance del

¹³ Kim, Y., Kim, Y. H., Shin, J. H., & Cho, Y. R. (2024). The effects of exercise interventions on physical function in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 48(1), 3–15.

¹⁴ Dreher, T., Wolf, S. I., Heitzmann, D., Fremd, C., Klotz, M. C. M., Schröder, S., & Wenz, W. (2015). Conservative versus surgical treatment of the cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease. *Gait & Posture*, 41(3), 683–688.

¹⁵ Basini, G., Maini, M., Zambianchi, A., Vannini, F., & Buda, R. (2024). Surgical management of cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease: A current concepts review. *Foot and Ankle Clinics*, 29(2), 227–241.

¹⁶ Pazzaglia, C., Imbimbo, I., Todisco, V., Vollono, C., Colicchio, S., & Caramia, F. (2016). Use of functional electrical stimulation in Charcot-Marie-Tooth disease: A pilot study. *Neurological Sciences*, 37(9), 1475–1482.

¹⁷ El-Abassi, R., England, J. D., & Carter, G. T. (2014). Charcot-Marie-Tooth disease: An overview of genotypes, phenotypes, and clinical management. *Neurologic Clinics*, 32(2), 447–470.

paziente e nel favorire un incremento dell'attività fisica quotidiana, riducendo al contempo i costi assistenziali¹⁸.

1.2.2 Ortesi e ausili

Le ortesi svolgono un ruolo fondamentale nella gestione dell'ipostenia distale e delle deformità. In particolare, gli ankle-foot orthoses (AFO) migliorano la cinematica e la temporizzazione del passo, riducendo il rischio di caduta¹⁹. La scelta del dispositivo va personalizzata, considerando la severità della debolezza dorsiflessoria, la presenza di instabilità e le esigenze estetiche e funzionali del paziente⁴.

La prescrizione delle ortesi deve essere il risultato di una valutazione multidisciplinare che includa medico fisiatra, fisioterapista e tecnico ortopedico, con periodico follow-up per l'adattamento del dispositivo in base all'evoluzione della malattia e alle esigenze del paziente¹⁹.

Ankle-Foot Orthoses (AFO)

Le AFO costituiscono il dispositivo più utilizzato. Nei pazienti con debolezza dorsiflessoria e instabilità di caviglia, queste ortesi riducono il rischio di foot drop e migliorano la cinematica del passo, con un incremento dell'autonomia deambulatoria¹⁹. Le AFO dinamiche in materiale composito (ad esempio carbonio) hanno il vantaggio di fornire supporto senza compromettere eccessivamente la mobilità articolare, riducendo il dispendio energetico durante la deambulazione²⁰.

Ortesi su misura

In presenza di deformità strutturate, come ad esempio in caso di piede cavo-varo, possono essere realizzate ortesi personalizzate che redistribuiscono i carichi plantari e migliorano la stabilità. L'utilizzo precoce è essenziale per limitare la progressione della deformità stessa e prevenire complicanze secondarie, come ulcere o dolore metatarsale¹⁵.

Ortesi notturne e splint

Le ortezioni notturne o splint dinamici possono essere impiegati per il mantenimento dell'allineamento articolare e la prevenzione delle retrazioni, soprattutto in pazienti pediatrici o in fase di crescita¹⁴.

Ausili per la deambulazione

Nei casi più avanzati, caratterizzati da grave debolezza o atassia sensitiva, possono rendersi necessari ausili aggiuntivi per garantire la sicurezza nella deambulazione.

¹⁸ Bertini, E., Gagliardi, D., Meneri, M., Zuccarino, R., Mantegazza, R., & Corti, S. (2023). Telecoaching in Charcot-Marie-Tooth disease: A novel rehabilitation strategy. *Neuromuscular Disorders*, 33(5), 371-379.

¹⁹ Tedeschi, A., Buzzi, M. G., Dalla Torre, C., & Martinuzzi, A. (2025). Orthotic management in Charcot-Marie-Tooth disease: Current perspectives. *Disability and Rehabilitation*, 47(1), 45-55.

²⁰ Vinci, P., Perelli, S. L., & Bertolasi, L. (2022). Orthoses in Charcot-Marie-Tooth disease: Indications and effectiveness. *Neurological Sciences*, 43(3), 1633-1641.

L'uso di bastoni, tripodi o deambulatori contribuisce a ridurre il rischio di caduta e a mantenere l'autonomia del paziente nelle attività quotidiane⁴.

Ortesi per gli arti superiori

Sebbene meno frequenti, nei pazienti con compromissione della muscolatura intrinseca o sublussazioni a livello delle articolazioni di mano, possono essere utilizzati splint funzionali per favorire la prensione, migliorare la destrezza manuale e ridurre la fatica durante le attività di vita quotidiana¹⁷.

1.2.3 Chirurgia funzionale

La chirurgia funzionale rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con deformità strutturate, dolore refrattario e perdita di funzionalità non sufficientemente controllabili con la fisioterapia o l'ortesi. L'obiettivo principale non è la guarigione della neuropatia sottostante, ma il raggiungimento di un piede plantigrado, stabile e indolore, capace di garantire una deambulazione più efficiente e, quindi, sicura¹⁴.

Deformità di piede e indicazioni chirurgiche

La deformità più comune è rappresentata dal piede cavo-varo, determinata da squilibri muscolari progressivi: la debolezza dei muscoli peronei e tibiali anteriori, associata all'iperattività relativa del tibiale posteriore e del tricipite surale, determina progressiva flessione plantare dell'avampiede, varismo del retropiede e dita en griffes²¹. La chirurgia è indicata in caso di deformità rigide o non correggibili ortesicamente, il dolore limita le attività quotidiane, sono presenti instabilità croniche di caviglia o ulcere da carico²².

Le tecniche chirurgiche principali utilizzate nelle fasi iniziali o in deformità ancora flessibili, comprendono l'allungamento del tricipite surale per la correzione dell'equinismo, il release della fascia plantare per ridurre l'accentuazione del cavismo, i trasferimenti tendinei come quello del tibiale posteriore al dorso del piede, per ripristinare la dorsiflessione e contrastare il foot drop¹⁴.

Quando la deformità diventa invece strutturata, le osteotomie permettono di riallineare le componenti ossee del piede¹⁵.

Infine, nei casi più avanzati caratterizzati da rigidità marcata, dolore severo o instabilità articolare, si ricorre alla artrodesi selettiva o tripla (sottotalare, astragalo-scafoidea e calcaneo-cuboidea). Questa tecnica sacrifica la mobilità articolare ma garantisce stabilità e riduzione del dolore²³.

²¹ Rossor, A. M., Polke, J. M., Houlden, H., & Reilly, M. M. (2013). Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nature Reviews Neurology*, 9(10), 562–571.

²² Qin, Y., Ren, M., Xu, J., Wang, Y., & Li, H. (2022). Surgical treatment of cavovarus foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease: A systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 900.

²³ Haupt, M., von Kries, R., Müller, D., & Wirth, T. (2024). Long-term outcomes after surgery for cavovarus foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Children's Orthopaedics*, 18(1), 12–20.

Timing e strategie chirurgiche

Il timing della chirurgia è cruciale: interventi troppo precoci espongono al rischio di recidiva per la progressione della neuropatia, mentre interventi tardivi si associano a deformità più gravi e difficilmente correggibili. È quindi raccomandata una valutazione caso per caso, integrata in un approccio multidisciplinare¹⁵.

1.2.4 Terapia farmacologica sintomatica

Il trattamento del dolore neuropatico segue le linee guida internazionali: prima linea con gabapentinoidi (gabapentin, pregabalin), SNRI (duloxetina, venlafaxina) o antidepressivi triciclici (amitriptilina, nortriptilina), in base alle caratteristiche del paziente²⁴. Per dolore localizzato si possono usare trattamenti topici (lidocaina o capsaicina). È, invece, sconsigliato l'uso di vincristina, che può indurre gravi peggioramenti della neuropatia³.

1.2.5 Terapie malattia-modificanti e sperimentazioni

Nella CMT1A la supplementazione di vitamina C si è dimostrata inefficace²⁵.

Il farmaco combinato PXT3003 (baclofen, naltrexone e sorbitolo) ha mostrato segnali iniziali di efficacia, ma lo studio di fase III PREMIER non ha raggiunto l'endpoint primario²⁶.

Approcci basati su RNA silencing per ridurre l'espressione di PMP22 sono in fase preclinica²⁷.

Per la CMT2A (mutazioni MFN2) sono in fase di studio molecole in grado di ripristinare la dinamica mitocondriale²⁸.

Nella neuropatia da deficit di SORD l'inibitore dell'aldoso-reduttasi govorestat (AT-007) ha mostrato riduzione dei livelli di sorbitolo, ma con risultati clinici ancora contrastanti²⁹.

²⁴ Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., & Rice, A. S. C. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162–173.

²⁵ Micallef, J., Attarian, S., Dubourg, O., Gonnaud, P. M., Hogrel, J. Y., Stojkovic, T., Bernard, R., Jouve, E., Pitel, S., Vial, C., Louboutin, J. P., & Lévy, N. (2009). Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1103–1110.

²⁶ Dong, M., Azzedine, H., Ait-El-Mkadem, S., Dufour, C., & Magdelaine, C. (2024). PXT3003 in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: Results from the PREMIER trial. *Neurology*, 102(6), e512–e520.

²⁷ Suter, U., & Scherer, S. S. (2003). Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(9), 714–726.

²⁸ Züchner, S., Mersiyanova, I. V., Muglia, M., Bissar-Tadmouri, N., Rochelle, J., Dadali, E. L., Zappia, M., Nelis, E., Patitucci, A., Senderek, J., Parman, Y., Evgrafov, O., Jonghe, P. D., Takahashi, Y., Tsuji, S., Pericak-Vance, M. A., Quattrone, A., Battaloglu, E., Polyakov, A. V., ... Vance, J. M. (2004). Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nature Genetics*, 36(5), 449–451.

²⁹ Parikh, S., Leventer, R. J., Pyle, A., Murphy, R., Rahman, S., & Züchner, S. (2023). Govorestat in sorbitol dehydrogenase deficiency: A novel therapeutic approach for hereditary neuropathy. *Neurology Genetics*, 9(2), e667.

2. Malattia di Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A)

La malattia di Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A) è la forma più frequente di CMT (80% dei casi totali). È una neuropatia demielinizzante ereditaria caratterizzata da un'alterazione della struttura e della funzione della mielina periferica, con conseguente rallentamento della conduzione nervosa e debolezza muscolare progressiva, prevalentemente distale²¹. La modalità di trasmissione è di tipo autosomico dominante ma l'interazione con altri geni e con fattori ambientali (epigenetica) sembra condizionarne l'espressione fenotipica.

2.1 Quadro clinico

Sebbene, a parità di modificazione genetica, la clinica possa essere variabile per caratteristiche, evolutività e severità dei sintomi, la CMT1A presenta un quadro tipicamente progressivo, con esordio precoce e interessamento simmetrico dei nervi periferici. La manifestazione clinica riflette il danno demielinizzante diffuso, con compromissione della conduzione nervosa e degenerazione secondaria delle fibre assonali³⁰.

2.1.1 Età di esordio

La malattia si manifesta comunemente in età pediatrica o adolescenziale, spesso tra la prima e la seconda decade di vita. In alcuni pazienti i segni iniziali possono essere più tardivi, con esordio in età adulta, ma con progressione più lenta³.

2.1.2 Segni e sintomi motori

Costituiscono la manifestazione clinica più evidente e precoce della CMT1A, riflettendo il danno demielinizzante dei nervi periferici con degenerazione assonale secondaria. Essi si caratterizzano per una debolezza muscolare distale, simmetrica e lentamente progressiva, che evolve nel corso degli anni compromettendo la deambulazione e le abilità motorie fini³⁰.

Ipostenia distale

Il primo segno clinico è spesso rappresentato dalla debolezza dei muscoli intrinseci di piede, dei tibiali e dei peronei, con difficoltà nella dorsiflessione e nell'eversione del piede. Ciò determina il tipico "foot drop", responsabile di inciampi e cadute ripetute, soprattutto durante la corsa o la marcia veloce²¹.

Con la progressione della malattia, la debolezza si estende ai muscoli intrinseci di mano, con perdita della forza prensile e difficoltà nelle attività che richiedono una buona manualità fine (es. scrittura, abbottonamento, aprire/chiudere zip)³¹.

³⁰ Shy, M. E., Blake, J., Krajewski, K., Fuerst, D. R., Laura, M., Hahn, A. F., Li, J., & Lewis, R. A. (2005). Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*, 64(7), 1209–1214.

³¹ Murphy, S. M., Laura, M., Fawcett, K., Pandraud, A., Liu, Y. T., Davidson, G. L., Rossor, A. M., Polke, J. M., Castleman, V., Manji, H., Lunn, M. P., Reilly, M. M., & Consortium, U. K. I. N. (2012). Charcot-

Ipotrofia/atrofia muscolare

Alla debolezza si associa un'ipotrofia muscolare marcata, che conferisce l'aspetto tipico a "zampa di cicogna", dovuto all'assottigliamento dei polpacci come conseguenza della degenerazione dei muscoli peronei e tibiali anteriori. Essa progredisce lentamente, coinvolgendo successivamente avambraccia e mani⁴.

Alterazioni del cammino

La malattia determina un pattern di deambulazione caratteristico, caratterizzato da:

- Marcia steppante: cammino con sollevamento eccessivo del ginocchio per compensare il foot drop;
- Instabilità posturale dovuta all'inefficacia dei muscoli peronei nel controllo del varismo di piede;
- Riduzione della velocità e della resistenza alla marcia, con precoce affaticabilità¹².

Ipostenia prossimale tardiva

Sebbene la CMT1A colpisca prevalentemente i distretti distali, nei casi avanzati può comparire un interessamento dei muscoli prossimali degli arti inferiori e superiori, con riduzione della forza globale e peggioramento dell'autonomia funzionale³².

2.1.3 Sintomi sensitivi

I sintomi sensitivi della CMT1A sono espressione del coinvolgimento delle fibre sensoriali mielinizzate di grande e medio calibro, secondario alla demielinizzazione cronica e al danno assonale progressivo. Anche i disturbi sensitivi contribuiscono in maniera significativa alla disabilità funzionale, in particolare attraverso l'alterazione della propriocezione sono correlate all'aumentato rischio di caduta²¹.

Ipoestesia distale

Il sintomo sensitivo più comune è l'ipoestesia simmetrica a distribuzione "a guanto e calza", che interessa inizialmente i piedi e progressivamente le mani. Maggiormente compromesse sono:

- Sensibilità vibratoria, valutabile con diapason a 128 Hz;
- Sensibilità propriocettiva, con difficoltà nel riconoscere la posizione delle dita dei piedi e delle mani nello spazio;
- Sensibilità tattile fine, responsabile della difficoltà nella destrezza manuale fine³.

Marie-Tooth disease: Frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 83(7), 706–710.

³² Reilly, M. M., Murphy, S. M., & Laura, M. (2011). Charcot-Marie-Tooth disease. Journal of the Peripheral Nervous System, 16(1), 1–14.

Parestesie e disestesie

Alcuni pazienti riferiscono formicolii, sensazione di intorpidimento e crampi notturni, più marcati a livello dei piedi. Questi sintomi possono precedere o accompagnare la comparsa della debolezza muscolare e rappresentano un segno precoce della compromissione nervosa³¹.

Atassia sensitiva

La perdita di afferenze propriocettive determina una atassia sensitiva, che si manifesta con instabilità posturale, deficit di equilibrio in stazione eretta e peggioramento della deambulazione in condizioni di scarsa illuminazione o con occhi chiusi (segno di Romberg). Questa condizione contribuisce in maniera rilevante al rischio di caduta³².

Dolore neuropatico

In una quota di pazienti, stimata intorno al 15–20%, è riportata la presenza di dolore neuropatico cronico, caratterizzato da parestesie, bruciori e disestesie distali. Sebbene non sia una caratteristica universale, il dolore può ridurre significativamente la qualità di vita e richiedere trattamento farmacologico specifico³³.

2.1.4 Riduzione dei riflessi osteotendinei

La riduzione o scomparsa dei riflessi osteotendinei (iporeflessia o areflessia) rappresenta un segno clinico costante e precoce nella CMT1A. Esso risulta particolarmente evidente nei riflessi profondi dei muscoli distali, come a livello patellare, achilleo, plantare, bicipitale, tricipitale.

La causa principale è il danno demielinizante diffuso che rallenta drasticamente la conduzione nervosa e che, di conseguenza, riduce l'integrità dell'arco riflesso e la sua espressione³⁴.

2.1.5 Deformità muscolo-scheletriche

Rappresentano una delle manifestazioni cliniche più rilevanti della CMT1A. La debolezza cronica porta a squilibri muscolari, che determinano deformità muscolo-scheletriche progressive:

- Piede cavo-varo → debolezza dei muscoli peronei e del tibiale anteriore, iperattività relativa del tibiale posteriore e del tricipite surale, retrazione della fascia plantare;
- Dita a martello → deficit muscoli estensori delle dita;
- Deformità digitali → ipostenia muscolatura intrinseca di mano¹⁴;

³³ Vincent, A., Pareyson, D., & Rebelo, A. (2010). Pain and Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 74(5), 409–414.

³⁴ Krajewski, R. A. Lewis, Fuerst, C. Turansky, Hinderer, J. Garbern, J. Kamholz, M. E. Shy. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1°. *Brain*. 2000 Jul;123 (Pt 7):1516–27.

- Deformità secondarie e adattative → ginocchio recurvato per debolezza quadricipitale; instabilità croniche di caviglia per insufficienza dei peronei¹².

2.2 Diagnosi

Si basa su un approccio multidimensionale, che integra valutazione clinica, esami neurofisiologici, indagini di laboratorio e di imaging, conferma genetica molecolare. L'obiettivo è identificare precocemente la malattia, caratterizzarne il sottotipo e differenziarla da altre neuropatie ereditarie o acquisite²¹.

2.2.1 Diagnosi clinica

La diagnosi inizia con l'anamnesi familiare e personale, seguita dall'esame obiettivo neurologico. Gli elementi chiave comprendono:

- Esordio infantile o adolescenziale, con difficoltà nella corsa, goffaggine e cadute frequenti;
- Debolezza distale progressiva agli arti inferiori e successivamente superiori;
- Ipotrofiaatrofia muscolare;
- Ipoestesia distale simmetrica;
- Riduzione o assenza dei riflessi osteotendinei (soprattutto achillei e rotulei);
- Deformità muscolo-scheletriche.

2.2.2 Diagnosi neurofisiologica

La diagnosi neurofisiologica rappresenta un passaggio cruciale nell'iter diagnostico della CMT1A, in quanto consente di caratterizzare il tipo di neuropatia (demielinizzante vs assonale), quantificare il grado di compromissione delle fibre nervose e distinguere la malattia da altre forme ereditarie o acquisite di neuropatia periferica³.

Gli studi di conduzione nervosa (NCS) e l'elettromiografia (EMG) rappresentano, quindi, strumenti fondamentali a tale scopo.

Studi di conduzione nervosa (Nerve Conduction Studies, NCS)

Costituiscono il principale strumento neurofisiologico. Nella CMT1A, essi mostrano un quadro caratteristico di neuropatia demielinizzante simmetrica e generalizzata, con le seguenti caratteristiche:

- Riduzione marcata e uniforme della MCV, tipicamente < 38 m/s nei nervi mediani e ulnari;
- Latenze distali prolungate, indicanti rallentamento della conduzione a livello dei segmenti distali;
- Onde F ritardate o assenti, a testimonianza di una compromissione diffusa della conduzione prossimale;
- Potenziali d'azione motori (CMAP) e sensitivi (SNAP) di ampiezza variabile, che tendono a ridursi con l'avanzare della malattia, riflettendo un danno assonale secondario⁴.

L'uniformità del rallentamento è un elemento distintivo della CMT1A, che la differenzia da neuropatie acquisite come la polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP), in cui il rallentamento è tipicamente multifocale e irregolare³².

Elettromiografia (EMG)

L'elettromiografia ad ago documenta segni di denervazione cronica e riorganizzazione neuromuscolare, quali:

- Potenziali di unità motoria di ampiezza aumentata e durata prolungata;
- Potenziali polifasici;
- Riduzione del reclutamento in contrazione volontaria.

Questi reperti riflettono la perdita di assoni motori e la successiva reinnervazione collaterale, che contribuiscono alla progressiva debolezza muscolare distale³.

Correlazioni clinico-neurofisiologiche

I dati neurofisiologici correlano strettamente con il quadro clinico. La riduzione della MCV è proporzionale, infatti, alla gravità della malattia e si manifesta già in età pediatrica, rappresentando un marker precoce di CMT1A.

La riduzione dell'ampiezza dei CMAP e SNAP si associa alla progressione della disabilità motoria e sensitiva, mentre l'abolizione delle onde F riflette una compromissione precoce delle radici e dei segmenti prossimali³⁰.

Ruolo nella classificazione e nel follow-up

La diagnosi neurofisiologica non solo permette di distinguere la CMT1 (forme demielinizzanti) dalla CMT2 (forme assonali), ma rappresenta anche uno strumento fondamentale nel monitoraggio longitudinale della malattia e nella valutazione della risposta a interventi riabilitativi o farmacologici sperimentali¹².

2.2.3 Diagnosi genetica

Rappresenta il gold standard per la conferma diagnostica della CMT1A. Permette non solo di distinguere la malattia da altri sottotipi di CMT e da neuropatie acquisite, ma anche di fornire informazioni prognostiche e indicazioni fondamentali per la consulenza genetica.

Essa si ottiene tramite analisi molecolare del gene PMP22: la duplicazione di 1,4 Mb sul cromosoma 17p11.2–p12, che include il gene PMP22, è responsabile di circa il 70% di tutti i casi di CMT1 ed è trasmessa con modalità autosomica dominante⁵. Tale duplicazione determina un aumento del dosaggio genico di PMP22, con conseguente disfunzione della mielinizzazione periferica.

Le tecniche attuali includono MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) e array-CGH, che consentono l'identificazione rapida delle duplicazioni/delezioni³¹.

In casi più rari, la delezione della stessa regione cromosomica provoca la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione (HNPP).

Questo evidenzia il ruolo critico del gene PMP22 nell'omeostasi della mielina periferica³⁵.

Tecniche di indagine genetica

L'identificazione della duplicazione di PMP22 è effettuata mediante tecniche di analisi quantitativa del DNA. Le più utilizzate includono:

- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), considerata la tecnica di riferimento in quanto consente di rilevare duplicazioni e delezioni con elevata sensibilità e specificità³¹;
- Array Comparative Genomic Hybridization (array-CGH), tecnica che permette di individuare alterazioni di numero di copie (CNV) su larga scala, utile nei casi complessi o con sospetto di sindromi genomiche più ampie;
- qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction), utilizzata in alcuni laboratori come metodo di conferma del numero di copie del gene PMP22;
- Next-Generation Sequencing (NGS), sebbene principalmente impiegata per l'analisi di mutazioni puntiformi in geni associati ad altri sottotipi di CMT, essa può essere integrata con pannelli di CNV per individuare anche duplicazioni di PMP22²¹.

Indicazioni alla diagnosi genetica

L'analisi genetica è indicata in presenza di sospetto clinico e neurofisiologico di CMT1A in presenza di storia familiare compatibile con ereditarietà autosomica dominante. Viene utilizzata, inoltre, qualora vi sia la necessità di confermare la diagnosi per motivi di consulenza genetica, pianificazione familiare o arruolamento in trial clinici.

2.2.4 Diagnosi differenziale

Rappresenta un passaggio fondamentale per distinguere questa neuropatia ereditaria da altre forme genetiche e da neuropatie acquisite che condividono caratteristiche cliniche e neurofisiologiche simili. Tale processo è cruciale per evitare errori diagnostici e impostare un adeguato percorso terapeutico e di consulenza genetica³².

È fondamentale distinguere la CMT1A da:

- Altre neuropatie ereditarie (CMT1B da mutazioni MPZ, CMTX da mutazioni GJB1, CMT2 assonali);
- Neuropatie acquisite demielinizzanti, come la polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP), che si differenzia per decorso subacuto, risposta immunomodulante e assenza di storia familiare³².

³⁵ Patel, P. I., Roa, B. B., Welcher, A. A., Schoener-Scott, R., Trask, B. J., Pentao, L., & Lupski, J. R. (2017). The PMP22 gene and its role in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and related neuropathies. *Neurogenetics*, 18(1), 1–13.

Altre forme ereditarie di CMT

La CMT1A deve essere distinta da altri sottotipi di CMT, caratterizzati da differenti basi genetiche e modalità di trasmissione:

- CMT1B (mutazioni MPZ), clinicamente simile alla CMT1A, ma può presentare variabilità fenotipica maggiore, con esordio infantile grave (neuropatia congenita ipomielinizzante) o forme a esordio tardivo. Neurofisiologicamente, il rallentamento della conduzione può essere meno uniforme. La conferma diagnostica avviene con analisi molecolare del gene MPZ³⁰;
- CMTX1 (mutazioni GJB1), a trasmissione X-linked. I maschi presentano forme più severe, mentre le femmine mostrano quadri clinici lievi o asintomatici. Alla NCS, il rallentamento può essere asimmetrico e non uniforme, a differenza della CMT1A²¹;
- CMT2 (forme assonali), caratterizzate da normale o lievemente ridotta velocità di conduzione nervosa e da riduzione marcata delle ampiezze dei potenziali (CMAP e SNAP). La distinzione con la CMT1A, che mostra un marcato rallentamento uniforme, è netta sul piano neurofisiologico⁴;
- HNPP (Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies), determinata da una delezione del gene PMP22, si caratterizza per episodi ricorrenti di paralisi da compressione nervosa (es. peroneo comune, ulnare). La diagnosi differenziale si basa sulla presentazione clinica episodica e sulla conferma genetica³⁵.

Neuropatie acquisite demielinizzanti

Tra le neuropatie acquisite, la condizione che più frequentemente entra in diagnosi differenziale è la polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP). Essa è caratterizzata da un decorso subacuto o cronico-progressivo, con debolezza prossimale e distale, iporeflessia, e frequente coinvolgimento sensitivo doloroso. Alla NCS, il rallentamento della conduzione non è uniforme e multifocale, spesso con blocchi di conduzione e dispersione temporale. La risposta ai trattamenti immunomodulanti (corticosteroidi, immunoglobuline) rappresenta un ulteriore criterio discriminante³⁶.

Neuropatie tossiche, carenziali o metaboliche (ad esempio neuropatia diabetica o da chemioterapici) si distinguono per anamnesi positiva a esposizioni o comorbidità sistemiche e per un pattern neurofisiologico non tipicamente demielinizzante uniforme.

Altre patologie neuromuscolari

La CMT1A va distinta anche da alcune patologie neuromuscolari non neuropatiche, che possono presentare debolezza e deformità muscolo-scheletriche simili:

³⁶ Vallat, J. M., Mathis, S., & Funalot, B. (2010). The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Current Opinion in Neurology*, 23(5), 536–541.

- Distrofie muscolari distali, caratterizzate da debolezza prevalentemente muscolare senza alterazioni significative della conduzione nervosa;
- Atrofia muscolare spinale (SMA), debolezza muscolare progressiva con riduzione dei riflessi, ma senza segni di neuropatia demielinizzante agli studi di conduzione³².

2.3 Scale di valutazione clinica

La valutazione della disabilità nella CMT1A richiede strumenti standardizzati, validati e riproducibili, in grado di quantificare la compromissione clinica e monitorare la progressione della malattia. Tali scale sono fondamentali sia per la pratica clinica, al fine di orientare il percorso riabilitativo e terapeutico, sia nella ricerca, per valutare l'efficacia di trattamenti³².

CMT Neuropathy Score (CMTNS)

La CMT Neuropathy Score (CMTNS) è la scala più utilizzata e validata per quantificare la gravità della neuropatia nelle diverse forme di CMT.

Essa include 9 item suddivisi in tre aree principali:

- I. Sintomi: motori e sensitivi;
- II. Esame obiettivo: forza muscolare prossimale e distale, sensibilità, riflessi;
- III. Parametri neurofisiologici: ampiezza del CMAP ulnare, SNAP surale, velocità di conduzione.

Il punteggio varia da 0 a 36, con gravità classificata in lieve (0–10), moderata (11–20) e severa (21–36). Un suo limite è rappresentato da una ridotta sensibilità nel rilevare variazioni cliniche in tempi brevi³⁰.

CMTNS2 (versione rivista)

La CMTNS2 è una versione aggiornata, sviluppata per migliorare la sensibilità e l'affidabilità. Introduce punteggi più dettagliati per alcuni item e chiarisce i criteri di valutazione, riducendo la variabilità inter-osservatore. Si è dimostrata più adatta per un follow-up longitudinale³¹.

Charcot-Marie-Tooth Examination Score (CMTES)

La CMTES è una versione semplificata della CMTNS che esclude i parametri neurofisiologici, basandosi solo su anamnesi ed esame clinico. Essa, quindi, presenta il vantaggio di essere utilizzabile in contesti clinici dove non sono disponibili studi di conduzione nervosa. Lo svantaggio, di contro, è rappresentato da una minore precisione rispetto alla CMTNS completa.

Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

La ONLS è una scala funzionale che valuta le limitazioni nelle attività della vita quotidiana. Essa è strutturata in due sezioni:

- I. Upper Limb Score (0–5): abilità manuali e prensione;
- II. Lower Limb Score (0–7): deambulazione e uso di ausili.

Il punteggio totale varia da 0 (nessuna disabilità) a 12 (massima disabilità). Essa risulta particolarmente utile per misurare la disabilità percepita e la risposta ai trattamenti³⁷.

Six-Minute Walk Test (6MWT)

Pur non essendo una scala specifica per la CMT, il 6MWT è ampiamente utilizzato per valutare la resistenza funzionale alla deambulazione. Consiste nel misurare la distanza percorsa in sei minuti su una superficie piana. È sensibile ai cambiamenti clinici ed è frequentemente utilizzato negli studi di riabilitazione e nei trial farmacologici¹².

Nine-Hole Peg Test (9HPT)

Test di valutazione della destrezza manuale, particolarmente rilevante nelle fasi avanzate della CMT1A in cui vi è coinvolgimento degli arti superiori. Misura il tempo necessario a inserire e rimuovere nove pioli in un'apposita tavoletta. È complementare alla valutazione globale fornita dal CMTNS³².

Pediatric CMT Scale (CMTPedS)

Per la popolazione pediatrica è stata sviluppata la CMTPedS, una scala multidimensionale validata per bambini e adolescenti. Comprende valutazioni di forza, sensibilità, funzionalità motoria e destrezza manuale. È particolarmente utile per monitorare la progressione in età evolutiva e valutare gli effetti degli interventi precoci¹².

³⁷ Graham, R. C., & Hughes, R. A. (2006). A modified peripheral neuropathy scale: The Overall Neuropathy Limitations Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(8), 973–976.

3. Risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) è uno tra i metodi utilizzati per studiare il funzionamento e la connettività del cervello umano, e si fonda sul mappaggio dell'attività elettrica cerebrale. Essa, infatti, possiede la capacità di indagare indirettamente il grado di attivazione metabolica delle diverse aree cerebrali in funzione del tempo. Le tecniche di fMRI possono essere sensibili ai cambiamenti nella perfusione ematica regionale, nel volume ematico (ad esempio iniettando mezzo di contrasto), o nell'ossigenazione ematica che accompagna l'attività neuronale.

L'acronimo BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) identifica un particolare tipo di segnale utilizzato nelle tecniche di risonanza magnetica funzionale.

Durante queste acquisizioni vengono utilizzate sequenze pesate in T2, sensibili alla presenza di ioni paramagnetici come la deossiemoglobina (deoxyHb), la cui concentrazione nel microcircolo cerebrale produce una variazione di intensità di segnale nei vari voxel (pixel 3D)³⁸.

La tecnica BOLD permette una risoluzione spaziale dell'ordine di pochi millimetri con una risoluzione temporale di pochi secondi.

Durante l'esecuzione di una qualsiasi funzione, sia essa motoria, sensitiva o cognitiva si osserva un aumento del flusso ematico cerebrale (CBF-Cerebral Blood Flow) nei distretti cerebrali coinvolti nella funzione espletata.

L'origine dei cambiamenti di segnale BOLD fMRI risiede nelle differenti proprietà magnetiche dell'emoglobina ossigenata (oxyHb) rispetto all'emoglobina deossigenata (deoxyHb). La deoxyHb, infatti, è lievemente paramagnetica rispetto al parenchima cerebrale, mentre l'oxyHb è isomagnetica.

I vasi contenenti sangue ossigenato perciò non causano pressoché alcuna distorsione del campo magnetico nel tessuto circostante, mentre i capillari e le vene, contenenti sangue parzialmente deossigenato, determinano una distorsione di campo. Le disomogeneità microscopiche del campo associate alla presenza di deoxyHb determinano un'interferenza distruttiva di segnale nel voxel tissutale.

Un aspetto di questa metodica importante da sottolineare è che l'intensità del segnale BOLD aumenta proporzionalmente rispetto al quadrato dell'intensità del campo magnetico B_0 , posto che esso sia maggiore di 1,5 T (valore al di sotto del quale non sono apprezzabili differenze di segnale tra regioni più o meno attive)³⁹.

³⁸ Andellini, Martina. 2014. "Analisi Delle Componenti Indipendenti Di Segnali Cerebrali Ottenuti Con Risonanza Magnetica Funzionale Task-Driven Applicata Allo Studio Di Soggetti Affetti Da Deficit Uditivo".

http://arpg-serv.ing2.uniroma1.it/arpg_site/images/ARPG_MEDIA/Tesi/tesi_finale_Andellini.pdf.

³⁹ Faro, Scott H., and Feroze B. Mohamed. 2010. BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists BOLD FMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists. Springer New York.

Lo scopo principale della fMRI è indagare quella che è definita connettività funzionale (FC, Functional Connectivity), ovvero gli schemi di cooperazione tra le diverse aree, al di là della loro connessione anatomica dimostrabile.

Questa correlazione non è di tipo spaziale, bensì di tipo temporale (correlazione di aree spazialmente non-correlate)⁴⁰.

Il principio sottostante si fonda sul fatto che, se in modo sistematico gruppi di aree lontane tra loro si attivano contestualmente allo svolgimento di una determinata funzione, tra queste aree potrebbe esserci un legame di natura funzionale. Questo tipo di analisi è applicabile in due contesti molto diversi tra loro: la fase task e la fase resting state.

Nel primo caso, il soggetto è invitato a svolgere delle attività (di natura motoria, sensitiva, visiva, mnesica, cognitiva, emotiva) così da poter valutare quali aree e quali circuiti siano maggiormente coinvolti nell'espletamento della suddetta funzione.

Nella *resting state* fMRI il soggetto è, invece, invitato a rimanere immobile, rilassato e a non svolgere attivamente alcuna funzione, non deve fissarsi su pensieri particolari e non deve addormentarsi; così facendo si è scoperta l'esistenza di un segnale fluttuante spontaneo a bassa frequenza (0,01-0,08 Hz) che caratterizza e accompagna questa particolare condizione⁴¹.

L'insieme di aree e circuiti che attivandosi creano questo segnale prendono il nome di resting state networks (RSN)⁴².

Tra le caratteristiche più sorprendenti osservate vi è il fatto che questo tipo di attività neurale persiste durante il sonno e durante l'anestesia, oltre che nella fase di rest vera e propria durante la veglia.

⁴⁰ Biswal, Bharat B. 2012. "Resting State fMRI: A Personal History." *NeuroImage* 62(2): 938–44.

⁴¹ Smitha, K. A. et al. 2017. "Resting State fMRI: A Review on Methods in Resting State Connectivity Analysis and Resting State Networks." *Neuroradiology Journal* 30(4): 305–17.

⁴² Greicius, M. D., B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon. 2003. "Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

4. Connettività funzionale e metodi di analisi statistica dei dati in fMRI

Lo studio della connettività funzionale non ha lo scopo di indagare le connessioni anatomiche dirette tra differenti aree cerebrali, bensì di riuscire a trovare una correlazione temporale lineare tra l'attivazione di aree diverse, così da comprenderne un eventuale sinergismo nel mantenimento di una determinata funzione.

Per fare questo esistono diversi metodi analitici, che permettono di interpretare e fornire correlazioni spazio-temporali partendo dall'immagine derivante dal segnale BOLD; le tecniche più utilizzate a questo scopo sono divisibili in due macrocategorie:

- Functional Segregation Method che si compone a sua volta di due sottometodiche: la ALFF analysis e la Regional Homogeneity analysis (ReHo);
- Functional Integration Method, a sua volta sottocategorizzata in: seed-based analysis (o ROI-based analysis), Functional Connectivity Density Analysis, Independent Component Analysis (ICA) e Graph Theory⁴³.

La Functional Segregation Method si focalizza prevalentemente sull'individuazione di aree cerebrali di maggiore o minore attività; non è necessaria la preventiva individuazione di una region of interest (ROI), sono anzi metodiche d'analisi che possono essere utilizzate proprio per localizzare delle ROI che verranno poi sottoposte a seed-based analysis.

Le tecniche di Functional Integration Method si focalizzano, invece, sul riscontro di connessioni funzionali tra le aree di interesse.

Seed-based analysis

La seed-based analysis fu il primo metodo di analisi utilizzato per elaborare correlazioni non-spaziali e per sviluppare il concetto di resting state network.

Questa metodologia si basa sulla scelta di una ROI, ovvero di una precisa area di encefalo su cui si vuole porre l'attenzione, per poi trovare correlazioni lineari di attivazione tra questa e tutti gli altri voxel scansionati, alla ricerca di attivazioni simultanee che possano sottendere una sinergia funzionale.

Per sfruttare al massimo la potenzialità di questa metodica è necessario fissare una o più ROI, ma per farlo deve già essere presente un'ipotesi a priori circa la relazione primaria di una ROI rispetto alla funzione presa in esame⁴⁴.

⁴³ Ly, H. et al. 2018. "Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know." *American Journal of Neuroradiology* 39(8): 1390–99.

⁴⁴ Lee, M. H., C. D. Smyser, and J. S. Shimony. 2013. "Resting-State FMRI: A Review of Methods and Clinical Applications." *American Journal of Neuroradiology* 34(10): 1866–72.

I tipi di analisi che si possono effettuare con tale metodica sono i seguenti:

- Seed-to-voxel: il segnale medio estratto dalla seed viene correlato voxel-per-voxel, generando una mappa di connettività per ciascun soggetto;
- Seed-to-ROI (o ROI-to-ROI): il segnale medio della seed viene correlato con il segnale medio di altre ROI predefinite; produce matrici di connettività più compatte, utili per analisi di rete e metriche topologiche;
- Estensioni: correlazioni parziali, regressione condizionata, PPI (psychophysiological interaction) per studiare modulazione task-dipendente, e analisi dinamiche (sliding-window) per la connettività tempo-variabile.

La scelta e la definizione spaziale della seed sono critiche:

- Anatomica vs funzionale;
- Forme comuni: singolo voxel, sfera (raggio tipico 4–8 mm), maschera anatomica binaria. Specificare coordinate anatomiche, volume e metodo di estrazione è essenziale per la riproducibilità.

Il preprocessing influisce fortemente sui risultati di connettività: è buona pratica riportare ogni passaggio e i parametri utilizzati. I tipici step raccomandati sono i seguenti:

- Correzione della differenza di tempo di acquisizione (slice-timing);
- Realign/correzione del movimento rigid-body;
- Coregistrazione anatomica e normalizzazione nello spazio template;
- Smoothing spaziale (FWHM 4–8 mm);
- Regressione dei confondenti, come ad esempio i parametri di movimento;
- Filtraggio temporale (band-pass): tipicamente 0.01–0.1 Hz (o 0.008–0.09 Hz) nella *resting state* fMRI per isolare le basse frequenze di interesse⁴⁵;
- Scrubbing/censoring: rimozione o modellazione di frame con movimento eccessivo (es. Framewise Displacement > 0.5 mm) o DVARS elevato⁴⁶.

Il calcolo della connettività, infine, prevede le seguenti metodiche:

- Estrazione del segnale medio (o componenti principali) dalla seed;
- Calcolo della correlazione Pearson (o Spearman) tra la seed e ogni voxel/ROI;
- Per correlazioni parziali o regressione multipla, rimozione dell'effetto di altre ROI/confondenti per evidenziare connessioni dirette.

⁴⁵ Van Dijk, K. R. A., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., & Buckner, R. L. (2010). Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: Theory, properties, and optimization. *NeuroImage*, 49(4), 2011–2027.

⁴⁶ Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154.

Functional Connectivity Density Analysis

La Functional Connectivity Density Analysis (FCD) è la tecnica più basilare tra queste, permette, infatti, di calcolare la correlazione tra le BOLD time-series tra un voxel principale, definito “hub” per via delle sue fitte connessioni, e gli altri voxel presenti.

La FCD calcola per ciascun voxel la quantità di connessioni funzionali significative con altri voxel, definendo la “densità di connettività” come indice locale di centralità funzionale. In tal modo, è possibile identificare regioni che agiscono come nodi centrali della rete cerebrale, sia a livello globale sia locale.

Le mappe FDC (Field map Distortion Correction) sono classificabili come short range o long range in funzione della distanza tra il voxel hub e quelli presi in considerazione, con una distanza di cut-off pari a 75 mm. Le mappe short range rendono ragione, quindi, della connessione funzionale attorno al singolo voxel, mentre le long range riflettono le connessioni plastiche su lunga distanza⁴³.

La procedura metodologica per la Functional Connectivity Density Analysis comprende i seguenti passaggi:

- Preprocessing dei dati: correzione del movimento, normalizzazione nello spazio standard MNI (Montreal Neurological Institute), smoothing, regressione dei confondenti (movimento, segnali WM/CSF, eventualmente global signal regression), filtraggio temporale (0.01–0.1 Hz);
- Calcolo delle correlazioni voxel-wise: per ciascun voxel viene calcolata la correlazione Pearson del suo time-series con tutti gli altri voxel cerebrali;
- Definizione della Soglia di significatività: si definisce un valore soglia (ad esempio $r > 0.25$) per considerare la correlazione come connessione significativa;
- Conteggio delle connessioni: il numero di connessioni sopra soglia costituisce la misura di FCD per quel voxel;
- Creazione di una mappa FDC: la distribuzione voxel-wise dei valori FCD viene trasformata con la funzione z di Fisher e utilizzata per analisi di gruppo⁴⁷.

Le mappe FDC individuali vengono, infine, sottoposte ad analisi di gruppo (es. t-test, ANOVA, regressioni lineari con covariate cliniche), con necessità di correggere per comparazioni multiple⁴⁸.

Graph Theory

L'applicazione della Graph Theory alla fMRI rappresenta uno dei principali approcci analitici per lo studio delle reti cerebrali. La teoria dei grafi consente di modellizzare il cervello come un sistema complesso costituito da nodi (regioni

⁴⁷ Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(21), 9885–9890.

⁴⁸ Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2011). Functional connectivity hubs in the human brain. *NeuroImage*, 57(3), 908–917.

cerebrali o voxel) e archi (connessioni funzionali o strutturali tra le regioni), permettendo di quantificare proprietà topologiche e organizzative delle reti neurali. Questo approccio è stato cruciale nello sviluppo del concetto di connectome, definito come la mappa completa delle connessioni cerebrali⁴⁹.

Il grafo rappresenta l'insieme di nodi e archi e forma una rete matematica che può essere analizzata mediante metriche topologiche.

Le metriche principali della teoria dei grafi sono le seguenti:

- Grado (degree): numero di connessioni di un nodo; individua i nodi più connessi (hub);
- Centralità (betweenness, eigenvector): misura il ruolo di un nodo nel coordinare l'informazione tra sottoreti;
- Clustering coefficient: grado di interconnessione tra i vicini di un nodo; riflette la segregazione locale;
- Path length: lunghezza media dei cammini minimi tra nodi; rappresenta l'efficienza globale della rete;
- Small-worldness: caratteristica di reti che bilanciano alta segregazione locale e alta integrazione globale, tipica dell'organizzazione cerebrale;
- Modularità: capacità della rete di suddividersi in comunità funzionalmente specializzate.

La costruzione della matrice di connettività è calcolata, infine, attraverso correlazioni Pearson o altre metriche di dipendenza statistica tra le serie temporali BOLD⁵⁰.

Independent Component Analysis

La Independent Component Analysis (ICA) utilizza un approccio esplorativo in grado di separare il segnale BOLD nelle sue diverse componenti in funzione dell'attivazione sincrona, così da creare mappe spaziali tempo-correlate.

Queste mappe spaziali vengono poi interpretate come circuiti neuronali indipendenti con attività BOLD sincronizzata; sono poi queste reti neurali a prendere il nome di resting state networks (RSN). Le principali sono:

- I. Default mode network (DMN);
- II. Salience Network (SN);
- III. Auditory Network (AN);
- IV. Executive Control Network (ECN);
- V. Visuospatial Network (VN);
- VI. Sensorimotor Network (SMN);
- VII. Basal ganglia Network (BGN);
- VIII. Language Network (LN).

⁴⁹ Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42.

⁵⁰ Wang, J., Zuo, X., & He, Y. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 16.

Questa analisi è concettualmente opposta alla seed-based analysis, non si basa infatti su ipotesi formulate a priori e non è contemplato il concetto di selezione di una ROI.

L'ICA si fonda sul concetto di blind source separation: partendo da un segnale misto (i dati fMRI), l'algoritmo scompone il dataset in un insieme di componenti statisticamente indipendenti.

Ogni componente è definito da una mappa spaziale, che identifica i voxel tra loro correlati e una time course, che descrive l'andamento temporale del segnale comune a quella mappa. Essa massimizza l'indipendenza statistica dei segnali, rendendola particolarmente adatta a separare fonti neurali da artefatti (es. movimento, pulsazione cardiaca, respirazione)⁵¹.

La Spatial ICA (sICA) è la variante più diffusa in fMRI. Individua, infatti, componenti spazialmente indipendenti, mantenendo la dipendenza temporale tra voxel. È la più utilizzata per identificare RSN.

La procedura metodologica prevede più fasi:

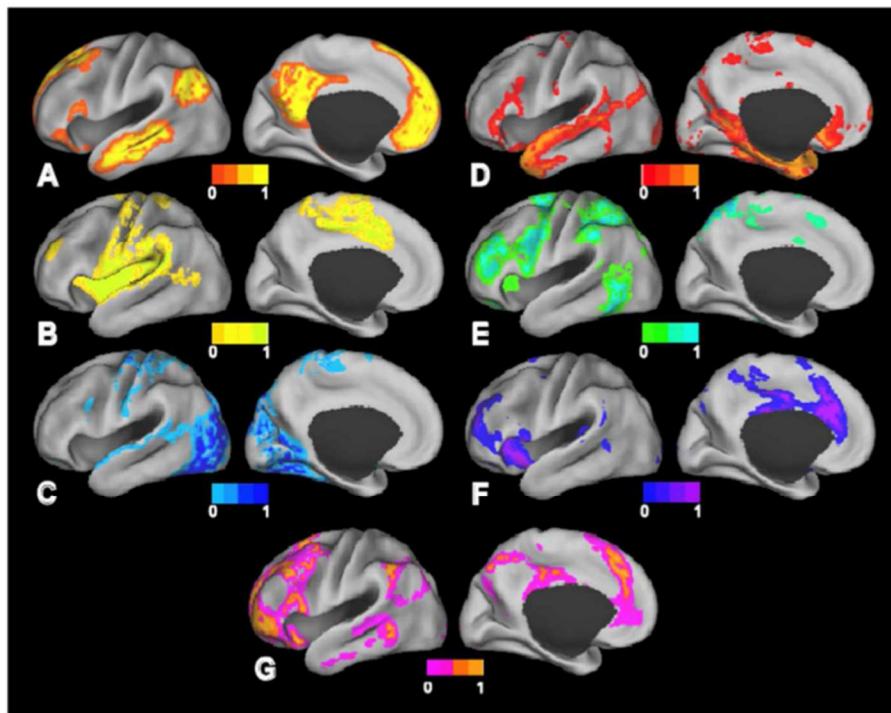
- Preprocessing: correzione del movimento, normalizzazione nello spazio MNI MNI (Montreal Neurological Institute), smoothing e rimozione di segnali di rumore;
- Decomposizione ICA: l'algoritmo (es. FastICA, Infomax, MELODIC di FSL) separa i segnali in un numero definito di componenti;
- Stima del numero di componenti: determinato tramite criteri statistici (Bayesian Information Criterion, Minimum Description Length) o fissato dall'utente;
- Classificazione delle componenti: alcune riflettono reti neurali fisiologiche (es. Default Mode Network, Visual Network, Salience Network), altre corrispondono a rumore (movimento, artefatti fisiologici, fluttuazioni random)⁵².

Per analizzare dati multi-soggetto si utilizzano approcci come la Group ICA, che combina i dati di tutti i soggetti (concatenazione temporale) e applica ICA per identificare componenti comuni, oppure la Dual regression che consente di stimare, per ogni soggetto, la mappa spaziale e la time course corrispondente a ciascun componente individuato a livello di gruppo, permettendo analisi statistiche tra gruppi o correlazioni con misure cliniche⁵³.

⁵¹ McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6(3), 160–188.

⁵² Beckmann, C. F., & Smith, S. M. (2004). Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(2), 137–152.

⁵³ Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14(3), 140–151.



Rappresentazioni di superficie dei resting state networks: A) DMN, B) Sensimotor Network, C) Visuospatial Network, D) Language Network, E) Dorsal Attention Network, F) Ventral Attention Network, G) Auditory Network

Default Mode Network

Il Default Mode Network (DMN) ha la peculiarità di essere il circuito che più marcatamente si attiva in fase di rest, mentre riduce la sua attività nel momento in cui il soggetto è impegnato in una funzione qualsiasi di task.

Anatomicamente le regioni riconosciute far parte di questo circuito sono:

- I. Corteccia orbito-frontale;
- II. Corteccia prefrontale mediale, ventrale e dorsale (VMPFC-DMPFC);
- III. Corteccia cingolata anteriore e posteriore;
- IV. Precuneo;
- V. Corteccia parietale inferiore;
- VI. Ippocampo e corteccia paraippocampale.

La corteccia prefrontale mediale (VMPFC) svolge compiti importanti, tra cui ricevere informazioni sensitive di natura complessa dalla corteccia orbito-frontale, per poi veicolarle a strutture sottocorticali come l'ippocampo, l'ipotalamo, l'amigdala ed il grigio periacqueduttale mesencefalico.

Questo circuito, che è solo una piccola parte del default mode network, svolge un ruolo predominante nella regolazione emotiva del comportamento, nella regolazione dell'umore, nella motivazione e nelle caratteristiche che delineano la personalità.

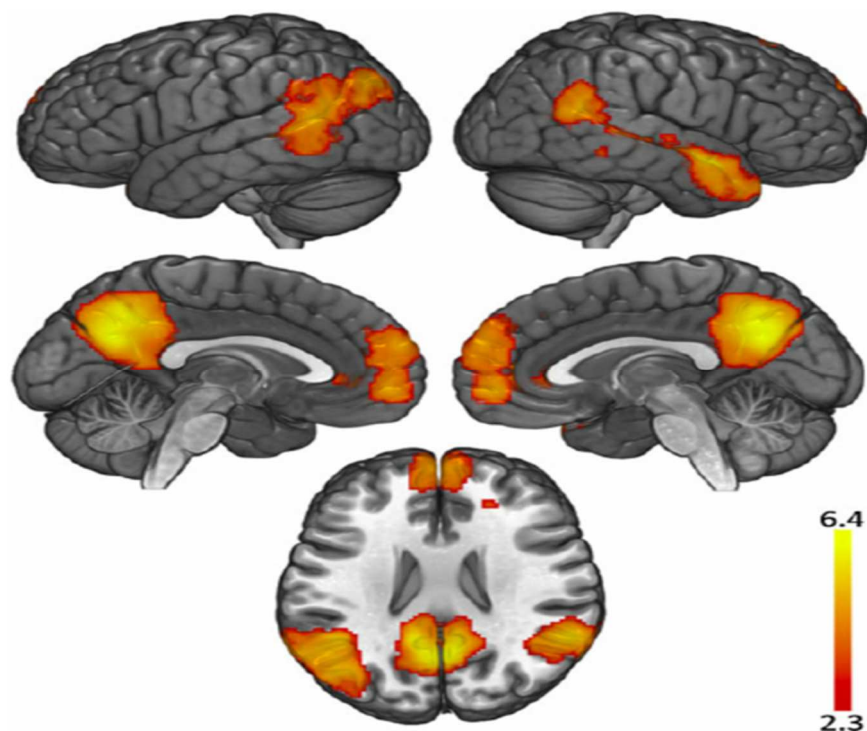
Alcuni studi di neuroimaging hanno rivelato come vi sia una correlazione di proporzionalità indiretta non solo tra l'impegno che un task richiede e l'attivazione

del VMPFC, ma che lo stesso rapporto esista tra l'attivazione di quest'ultimo e il livello di ansia indotto nel paziente utilizzando il task come stressor.

Possiamo quindi concludere che quest'area abbia un ruolo preponderante nella regolazione emotivo-comportamentale.

La DMPFC, al contrario, mostra un'attivazione più marcata durante le richieste attentive piuttosto che durante stimoli di natura emotiva, infatti tipicamente si assiste ad una proporzionalità inversa di attivazione tra VMPFC e DMPFC, in quanto i task cognitivi attenuano i processi emotivi.

Per quanto riguarda le componenti posteriori del DMN, ovvero la corteccia cingolata posteriore ed il precuneo, è dimostrata una forte correlazione funzionale con l'ippocampo e la corteccia paraippocampale.



Rappresentazione delle aree di attivazione fMRI appartenenti al Default Mode Network (DMN)

Saliency Network

Il Saliency Network (SN) è un circuito neurale molto esteso, che svolge un ruolo fondamentale nei processi cognitivi di regolazione del comportamento.

Anatomicamente il circuito presenta due punti chiave di “ancoraggio” a livello corticale, ovvero l'insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore dorsale.

Similmente esistono tre centri sottocorticali coinvolti nel circuito, tra cui l'amigdala, il nucleo striato ventrale, ovvero il nucleo accumbens, la substantia nigra e l'area tegmentale ventrale del mesencefalo.

Il ruolo principale di questo circuito sembra essere quello di contribuire all'individuazione di stimoli ambientali di rilievo per le loro caratteristiche spaziali e temporali e predisporre, in collaborazione con numerose aree limbiche, paralimbiche e frontali, una risposta comportamentale adeguata agli stessi.

Auditory Network

L'Auditory Network (AN) costituisce il circuito neurale deputato all'elaborazione, integrazione e interpretazione degli stimoli acustici. Esso non si limita alla percezione dei suoni, ma svolge un ruolo fondamentale anche nei processi cognitivi superiori legati al linguaggio, alla memoria uditiva e all'orientamento spaziale. Esso è organizzato gerarchicamente in regioni primarie, secondarie e associative, le quali interagiscono con altre reti corticali e sottocorticali in un sistema dinamico ed altamente integrato.

Anatomicamente le regioni coinvolte nel network sono:

- I. Corteccia uditiva primaria;
- II. Corteccia uditiva secondaria;
- III. Corteccia temporale superiore (STG) e planum temporale;
- IV. Corteccia prefrontale e corteccia parietale;
- V. Insula⁵⁴.

Executive Control Network

L'executive control network (ECN) è una rete neurale che mostra una particolare attivazione durante le fasi di task ed è coinvolta nella regolazione delle funzioni esecutive. Questo network risulta particolarmente attivo durante lo svolgimento di task che richiedano un alto livello di controllo cognitivo, intellettuale e memoria di lavoro.

Anatomicamente le regioni coinvolte nel network sono:

- I. Corteccia prefrontale dorsolaterale;
- II. Corteccia parietale posteriore;
- III. Giro frontale mediale e superiore;
- IV. Giro cingolato anteriore e paracingolato;
- V. Talamo⁴¹.

Visuospatial Network (Dorsal Attention Network e Ventral Attention Network)

Il Visuospatial Network (VN) è costituito da una rete neurale molto ampia il cui compito principale sembra essere quello di gestire la rappresentazione visuospatiale dell'ambiente a livello mentale. Un suo deficit comporta difetti nella percezione e rappresentazione dello spazio stesso, come nel caso del neglect.

Le aree primariamente coinvolte nel Visuospatial Network sono:

- I. Corteccia parietale posteriore e giunzione occipitoparietale;
- II. Precuneo;
- III. Corteccia cingolata posteriore;
- IV. Corteccia frontale polare⁵⁵.

⁵⁴ Griffiths, T. D., & Warren, J. D. (2002). The planum temporale as a computational hub. *Trends in Neurosciences*, 25(7), 348–353.

⁵⁵ Chen, Zhencai, Alain De Beuckelaer, Xu Wang, and Jia Liu. 2017. "Distinct Neural Substrates of Visuospatial and Verbal-Analytic Reasoning as Assessed by Raven's Advanced Progressive Matrices." *Scientific Reports* 7(1): 1–15.

Sensorimotor Network

Il Sensorimotor Network (SMN) rappresenta una delle reti funzionali fondamentali del sistema nervoso centrale, deputata all'integrazione delle informazioni sensitive e motorie e al controllo esecutivo del movimento volontario. Esso costituisce la base anatomica e funzionale per la pianificazione, l'inizio e la modulazione delle azioni motorie, mantenendo al contempo una stretta connessione con le aree deputate alla percezione somatosensoriale. Questa rete non solo è responsabile dei movimenti finalizzati, ma partecipa anche al controllo posturale, alla coordinazione e alla plasticità.

Anatomicamente le regioni coinvolte nel network sono:

- I. Corteccia motoria primaria;
- II. Corteccia somatosensoriale primaria;
- III. Aree premotorie (PMA) e corteccia motoria supplementare (SMA);
- IV. Corteccia parietale;
- V. Giro temporale superiore;
- VI. Cervelletto;
- VII. Talamo⁵⁶.

Basal ganglia Network

Il Basal Ganglia Network (BGN) rappresenta una rete funzionale sottocorticale fondamentale per il controllo motorio, la regolazione cognitiva e il processamento motivazionale ed emotivo. I gangli della base non generano direttamente il movimento, ma modulano l'attività delle vie motorie corticali attraverso complessi circuiti eccitatori e inibitori. Essi svolgono un ruolo cruciale nella selezione delle azioni appropriate, nell'inibizione di quelle indesiderate e nell'apprendimento di sequenze motorie automatizzate, oltre a contribuire a processi decisionali e comportamentali.

Le regioni anatomiche principali che costituiscono il BGN sono:

- I. Striato (nucleo caudato e putamen);
- II. Globo pallido (interno ed esterno);
- III. Nucleo subtalamico (STN);
- IV. Substantia nigra;
- V. Talamo (nuclei ventrolaterali e ventroanteriori).

Le vie funzionali principali che compongono il Basal Ganglia Network (BGN) sono la via diretta che facilita il movimento disinibendo i neuroni talamici eccitatori verso la corteccia motoria, la via indiretta sopprime i movimenti indesiderati, potenziando l'inibizione talamica e la via iperdiretta che attraverso il STN consente un controllo rapido e globale dell'attività motoria.

⁵⁶ Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541.

Il bilanciamento dinamico tra queste vie garantisce un controllo motorio fluido ed efficiente. Alterazioni di questo equilibrio, al contrario, sono alla base di disturbi del movimento come il morbo di Parkinson, la corea di Huntington e le distonie⁵⁷.

Language Network

Il Language Network (LN) rappresenta la rete funzionale cortico-sottocorticale deputata alla comprensione, produzione ed elaborazione del linguaggio, scritto e parlato. È una delle reti cognitive più complesse e lateralizzate del sistema nervoso centrale, localizzata prevalentemente nell'emisfero sinistro nella maggior parte degli individui, ma con contributi anche dall'emisfero destro per aspetti prosodici ed emozionali. Il LN non è costituito da aree isolate, bensì da un insieme di nodi interconnessi attraverso fasci di sostanza bianca che consentono la trasmissione rapida e coordinata delle informazioni.

Anatomicamente le regioni coinvolte nel network sono:

- I. Area di Broca (giro frontale inferiore);
- II. Area di Wernicke (giro temporale superiore posteriore);
- III. Giro angolare e giro sopramarginale;
- IV. Lobi frontali dorsolaterali;
- V. Corteccia temporale anteriore;
- VI. Cervelletto e gangli della base;
- VII. Fibre di sostanza bianca⁵⁸.

⁵⁷ Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.

⁵⁸ Friederici, A. D. (2011). The brain basis of language processing: From structure to function. *Physiological Reviews*, 91(4), 1357–1392.

5. Neuroplasticità centrale e capacità compensatoria a deficit periferico

La neuroplasticità è la capacità del cervello di modificare la propria struttura, la propria funzione e connessioni in risposta agli stimoli a cui è sottoposto. Tali stimoli possono essere di differente tipo, quali la necessità di apprendere nuove competenze o informazioni o, invece, recuperare una funzione in risposta a patologie acute/croniche.

Dal momento che la neurogenesi propriamente detta (creazione di nuovi neuroni) termina nella prima adolescenza, la plasticità neuronale è l'unico meccanismo a disposizione in età adulta per modificare le caratteristiche morfologiche e funzionali del nostro cervello.

Essa si manifesta attraverso molteplici processi, tra questi l'aumento del numero di sinapsi tramite lo smascheramento di sinapsi latenti, la gemmazione dendritica (o arborizzazione), la rigenerazione assonale, la modifica dell'eccitabilità neuronale, la neoangiogenesi. Questi cambiamenti possono essere indotti dall'apprendimento, dall'esercizio motorio o dall'esperienza sensoriale e sono essenziali per la memoria a lungo termine e per la riabilitazione post-lesione⁵⁹.

5.1 Meccanismi molecolari e cellulo-molecolari

Recettori ionotropi e trasduzione del calcio

L'attivazione dei recettori NMDA e il conseguente ingresso di Ca^{2+} attivano chinasi (es. CaMKII), fosfatasi e vie di segnalazione che regolano il traffico di recettori AMPA e la plasticità a breve termine.

Segnalazione trascrizionale e sintesi proteica locale

Avviene attraverso la traduzione locale e trascrizione (es. attivazione di CREB), con produzione di proteine strutturali e enzimatiche che consolidano la modifica sinaptica³⁸.

Neurotrofine (BDNF/TrkB)

Il BDNF è un regolatore centrale della plasticità sinaptica e strutturale: modula il traffico recettoriale, la sopravvivenza neurale, la differenziazione dendritica e il consolidamento della memoria; l'espressione e il rilascio di BDNF sono attività tra loro dipendenti⁶⁰.

Ruolo della glia

Astroцити e microglia partecipano attivamente alla plasticità (regolazione del glutammato, rilascio di fattori trofici, rimodellamento sinaptico); la glia regola

⁵⁹ Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18–41.

⁶⁰ Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 220, pp. 223–250).

anche l'omeostasi ionica e la clearance sinaptica, influenzando l'induzione della plasticità³⁸.

5.2 Riorganizzazione corticale

L'esperienza e l'addestramento motorio producono riorganizzazioni topografiche nelle aree sensomotorie adulte: la "map plasticity" è stata dimostrata in modelli animali in cui il training mirato induce l'espansione di rappresentazioni corticali per movimenti o aree usate frequentemente; analoghe modificazioni sono state osservate nell'uomo con tecniche di mapping. Queste riorganizzazioni sono rilevanti sia per l'apprendimento che per il recupero dopo lesioni cerebrali.

5.3 Plasticità adattativa vs maladattativa

Gli effetti clinici e funzionali della neuroplasticità possono essere distinti in adattativi e maladattativi, a seconda che favoriscano o ostacolino il recupero funzionale e l'efficienza dei circuiti nervosi⁶¹.

In termini funzionali, la plasticità adattativa permette al SNC di compensare danni o degenerazioni e rappresenta il fondamento biologico della riabilitazione. La plasticità maladattativa, al contrario, descrive modificazioni neurali che, pur essendo indotte dall'esperienza o dal danno, risultano controproducenti sul piano funzionale, contribuendo a deficit cronici, sintomi patologici o strategie di compenso non ottimali⁶².

Essa è causata da riorganizzazioni corticali inappropriate o eccessive, dal rafforzamento di circuiti disfunzionali attraverso LTD (long-term depression) o uso ripetitivo scorretto, da alterazioni della plasticità inibitoria/eccitatoria, con sbilanciamento dei circuiti GABAergici e glutammatergici, dal consolidamento di strategie motorie compensatorie inefficaci.

Plasticità adattativa e maladattativa non sono fenomeni rigidamente separati, ma rappresentano poli opposti di un continuum. La stessa riorganizzazione corticale può essere benefica o deleteria a seconda del contesto: ad esempio, il reclutamento di aree motorie controlaterali può facilitare il recupero nelle fasi iniziali di un ictus, ma diventare maladattativo se persiste a lungo, impedendo il riutilizzo delle aree ipsilesionali.

Per prevenire la plasticità maladattativa è necessario identificare precocemente strategie scorrette, modulando l'eccessiva attivazione compensatoria di aree non primarie, e trattando condizioni cliniche correlate (dolore cronico, spasticità).

5.4 Principi operativi per la riabilitazione derivati dalla neuroplasticità

Kleim & Jones sintetizzarono principi traslazionali che influenzano tutt'ora la progettazione di interventi riabilitativi. Essi, infatti, regolano i processi di plasticità esperienza-dipendente del sistema nervoso centrale. Questi principi, basati su

⁶¹ Kolb, B., & Gibb, R. (2014). Searching for the principles of brain plasticity and behavior. *Cortex*, 58, 251–260.

⁶² Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 134(6), 1591–1609.

solide evidenze sperimentali e cliniche, costituiscono la cornice concettuale per comprendere come le esperienze, l'apprendimento e la riabilitazione modellino le reti neurali, determinando cambiamenti funzionali e strutturali a livello corticale e sottocorticale. Essi, quindi, guidano l'organizzazione di programmi di fisioterapia intensiva e task-specific.

Uso-dipendenza

La mancata attivazione di specifici circuiti neuronali porta a una regressione della loro efficienza funzionale. L'inattività favorisce fenomeni di atrofia sinaptica e perdita della rappresentazione corticale. Questo principio sottolinea l'importanza di mantenere un'attività motoria e cognitiva costante per preservare le funzioni. Inoltre, l'attivazione ripetuta e mirata di un circuito non solo ne preserva la funzione, ma ne incrementa l'efficacia e l'organizzazione. Questo principio implica che l'allenamento, l'apprendimento e la pratica guidata inducono modificazioni neuroplastiche positive, rafforzando sinapsi e reti neuronali.

Specificità

La plasticità indotta dall'esperienza è specifica rispetto al tipo di stimolo e di compito svolto. Ad esempio, un training motorio fine produce adattamenti corticali distinti rispetto a un training di forza. In riabilitazione, ciò significa che l'allenamento deve essere selezionato in funzione del risultato funzionale desiderato.

Ripetizione

Per consolidare la plasticità è necessaria una ripetizione sufficiente del compito o dell'attività. La pratica reiterata permette di trasformare modificazioni inizialmente transitorie in adattamenti duraturi, stabilizzando la memoria motoria e la riorganizzazione sinaptica.

Intensità

Oltre alla ripetizione, è la dose di stimolo (frequenza, durata, difficoltà) a determinare l'aumento della plasticità. Un livello di intensità adeguato è indispensabile per superare la soglia necessaria all'induzione di modificazioni sinaptiche stabili.

Temporalità

La plasticità segue delle “finestre temporali critiche” in cui il SNC è particolarmente recettivo agli stimoli. Dopo una lesione neurologica esiste un periodo ottimale in cui la riabilitazione intensiva è più efficace, sebbene il SNC mantenga capacità plastiche anche in età adulta e a distanza di tempo dall'evento.

Salienza

La significatività e la rilevanza del compito svolto influenzano la probabilità che si induca plasticità. Le attività che hanno valore motivazionale ed emotivo per il

paziente stimolano maggiormente i sistemi neuromodulatori (es. dopaminergici, colinergici) e potenziano l'apprendimento.

Età

L'età biologica modula la capacità del sistema nervoso di modificarsi: la plasticità è massima in età giovanile, ma persiste nell'adulto e nell'anziano, sebbene con minore efficienza e con necessità di stimolazioni più intense e prolungate.

Trasferimento

La plasticità indotta da una specifica esperienza può trasferirsi a comportamenti o abilità simili, facilitando l'apprendimento di nuove competenze. Ad esempio, l'allenamento della prensione fine può migliorare anche la coordinazione di compiti manuali correlati.

Interferenza

Al contrario, alcune forme di apprendimento possono interferire con altre, ostacolando lo sviluppo di plasticità adattativa. Ad esempio, strategie compensatorie scorrette consolidate possono rendere più difficile il recupero di movimenti fisiologici⁶³.

⁶³ Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 51(1), S225–S239.

6. *Resting state* fMRI e pazienti affetti da CMT1A: lo stato dell'arte

La review pubblicata da KA Smitha et al. su “The Neuroradiology Journal” pone l’attenzione sul fatto che la *resting state* fMRI rappresenti una metodica estremamente efficace nell’analisi della connettività cerebrale, identificando fluttuazioni a bassa frequenza di attivazione neuronale, indirettamente misurata tramite il segnale BOLD⁶⁴.

È stato dimostrato come il meccanismo della neuroplasticità, in particolare la modifica dell’attivazione di alcune zone cerebrali, giochi un ruolo chiave nella risposta compensatoria ai disturbi funzionali in pazienti affetti da CMT1A non sottoposti a nessun tipo di trattamento.

Nel dettaglio, nello studio condotto da G. Pontillo et al. pubblicato nel 2021 sono stati reclutati 18 pazienti affetti da CMT1A e 20 controlli sani abbinati per sesso ed età, entrambi studiati tramite *resting state* fMRI con lo scopo di indagare le diverse aree di attivazione cerebrale tra i due gruppi.

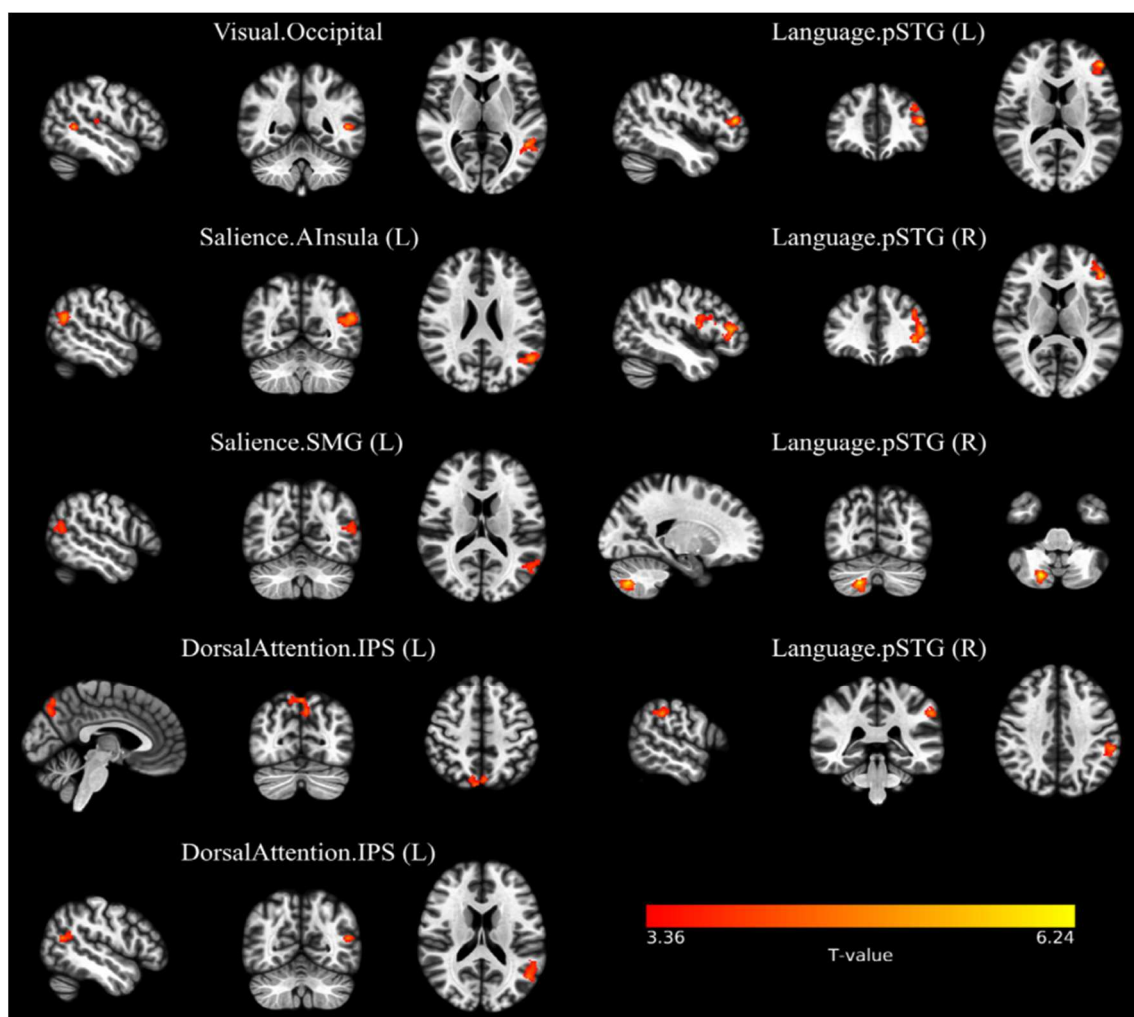
Nel gruppo dei pazienti affetti da CMT1A sono state riscontrate le seguenti aree di attivazione, differenti dal gruppo di controllo:

- Incremento di connettività funzionale tra il Dorsal Attention Network (giro parietale inferiore sinistro) e il Salience Network (giro sopramarginale sinistro). Si tratta di un meccanismo compensatorio in risposta a un deficit motorio oltre che cognitivo, in particolare nelle funzioni esecutive, nella memoria di lavoro e nella memoria episodica verbale;
- Riorganizzazione funzionale diffusa del Language Network, con un aumento della connettività funzionale tra le aree del linguaggio bilaterali (giro temporale postero-superiore destro e sinistro) e il cervelletto destro. Questa riorganizzazione è dovuta al fatto che nei pazienti affetti da CMT1A è stata descritta un'ipoacusia neurosensoriale, a volte con una normale o quasi normale capacità di rilevamento del suono ("perdita uditiva nascosta"). Questo riflette un'anomala conduzione nervosa nel percorso uditivo afferente e che influenza quindi negativamente la percezione e comprensione del linguaggio. Le modifiche descritte potrebbero quindi riflettere un'attivazione compensatoria in risposta al percorso uditivo afferente compromesso, con una connettività intrinseca migliorata all'interno della rete del linguaggio sul lato dominante presunto e un reclutamento funzionale delle aree linguistiche nell'emisfero non dominante e del cervelletto destro, noto per contribuire all'elaborazione del linguaggio;
- Incremento di connettività funzionale tra il Visuospatial Network (giro temporale medio sinistro) e la corteccia occipitale e una ridotta connettività tra il Visuospatial Network e il nucleo lenticolare sinistro. Sebbene il gene

⁶⁴ KA Smitha, K Akhil Raja, KM Arun, PG Rajesh, Bejoy Thomas, TR Kapilamoorthy, Chandrasekharan Kesavadas. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. Neuroradiol J. 2017 Aug;30(4):305-317.

PMP22 codificata per una proteina delle cellule di Schwann, è stata descritta una neuropatia ottica come possibile manifestazione della CMT1A. Tali modifiche potrebbero quindi riflettere una riorganizzazione funzionale in risposta alla compromissione del percorso visivo afferente, insieme alla perdita di afferenze propriocettive;

- Incremento di connettività funzionale nel Language Network di destra, che correla in modo significativo con la gravità del danno nervoso periferico riscontrato all'ENG/EMG;
- Incremento di connettività funzionale nel Salience Network (giro sopramarginale sinistro), che correla in modo significativo con il grado di compromissione funzionale, in particolare nel cammino⁶⁵.



Risultati pubblicati nell'analisi di secondo livello dei dati RS-fMRI per CMT > HC
nello studio condotto da G. Pontillo et al. (2021)

⁶⁵ G. Pontillo, S. Tozza, T. Perillo, S. Coccozza, R. Dubbioso, D. Severi, R. Iodice, E. Tedeschi, A. Elefantea, A. Brunetti, F. Manganelli and M. Quarantelli. Diffuse brain connectivity changes in Charcot–Marie–Tooth type 1a patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2021 Jan;28(1):305-313.

Questi dati, riassumendo, evidenziano quindi una riorganizzazione funzionale diffusa che coinvolge più reti cerebrali su larga scala nei pazienti affetti da CMT1A, indipendente da modifiche strutturali e correlata al danno nervoso periferico e al grado di compromissione funzionale.

Non sembrano, invece, essere disponibili in Letteratura dati che correlino l'utilità del trattamento riabilitativo intensivo e le modifiche di attivazione cerebrale indagate tramite fMRI, in pazienti affetti da CMT1A.

In particolare, non è noto se e come il trattamento riabilitativo, fondamentale dal punto di vista clinico per il mantenimento di adeguate performances motorio/funzionali e per l'acquisizione di adeguate strategie di compenso, comporti una corrispondente modifica della neuroplasticità centrale.

Non è, quindi, nota la correlazione tra miglioramento funzionale di un paziente affetto da CMT1A a seguito di un ciclo riabilitativo intensivo e il grado di riorganizzazione a livello centrale.

Lo scopo principale dello studio condotto è stato, infatti, quello di valutare se l'esecuzione di un trattamento riabilitativo intensivo comporti modifiche di attivazione cerebrale in fMRI in soggetti affetti da CMT1A e confrontare i dati ottenuti con quelli disponibili in Letteratura corrispondenti a soggetti non sottoposti a trattamento.

7. Disegno dello studio

Lo studio condotto è stato di tipo sperimentale a basso rischio, prospettico, monocentrico.

La popolazione campionaria è stata reclutata nel periodo compreso tra il mese di febbraio 2025 e il mese di giugno 2025.

7.1 Scopi

Scopo principale

Valutare se l'esecuzione di un trattamento riabilitativo intensivo comporti modifiche di attivazione cerebrale in fMRI in soggetti affetti da CMT1A.

Scopi secondari

Verificare se i dati di attivazione cerebrale ottenuti correlino con gli eventuali miglioramenti clinico/funzionali registrati alle scale di valutazione.

Valutare la correlazione tra gravità del danno nervoso periferico riscontrato all'ENG/EMG ed eco di nervo con l'entità del compenso neuronale centrale indagato tramite *resting state* fMRI.

7.2 Materiali e metodi

Popolazione campionaria

Sono stati reclutati 10 pazienti, 4 maschi (40%) e 6 femmine (60%), età mediana (IQR) = 56 (54-58), affetti da CMT1A afferenti all'UO di Medicina Fisica e Riabilitazione dell'Ospedale P. Pederzoli per trattamento riabilitativo intensivo in regime di ricovero.

Criteri di inclusione

- Diagnosi genetica di CMT1A;
- Età compresa tra 40 e 70 anni;
- Assenza di gravi deficit cognitivi (MMSE>24), disturbi psichiatrici noti o disturbi del tono dell'umore indagati tramite test di valutazione neuropsicologici (BDI-II<13), che possano inficiare l'aderenza terapeutica;
- Terapia farmacologica invariata negli ultimi 6 mesi;
- Assenza di lesioni traumatiche ortopediche insorte negli ultimi 3 mesi e condizionanti una modifica della performance motoria del soggetto.

Criteri di esclusione

- Presenza di altra comorbidità neurologica;
- Gravi patologie della componente cardiorespiratoria (in particolare FE<30%) - gravi patologie ortopediche che possano compromettere esecuzione di un trattamento riabilitativo intensivo;
- Controindicazioni all'esecuzione di fMRI o ENG/EMG.

Procedure di trattamento

I pazienti reclutati sono stati sottoposti a trattamento riabilitativo intensivo individuale con frequenza biquotidiana, 7 giorni la settimana per 2 settimane consecutive, con esercizi primariamente volti al miglioramento dell'equilibrio in stazione eretta e durante la deambulazione.

Il trattamento eseguito è stato svolto, inoltre, in rispetto delle indicazioni internazionali disponibili, all'esecuzione di esercizi volti al miglioramento stenico nei distretti corporei prossimali degli arti superiori e inferiori, al rinforzo del core, al mantenimento della stenia nei distretti distali dei quattro arti, al recupero e mantenimento di adeguate lunghezze delle catene muscolari, alla riduzione della sintomatologia dolorosa, al miglioramento dell'endurance.

Durante il periodo di trattamento non sono state prescritte nuove ortesi, al fine di limitare i fattori confondenti.

Procedure e timing di valutazione

I soggetti reclutati sono stati valutati prima del trattamento (T0) e al termine dello stesso (T1) mediante la somministrazione di scale di valutazione e l'esecuzione di indagini neurofisiologiche e di imaging.

I. Valutazioni a T0:

- Valutazione clinica mediante somministrazione di scale di valutazione specifiche per patologia (Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score, CMTNS) ed incentrate sull'equilibrio (Berg Balance Scale e Tinetti), forza segmentaria (MRC), endurance (6 minutes walking test), deflessione del tono dell'umore (Beck Depression Inventory, BDI-II);
- Valutazione strumentale mediante applicazione di metodiche neurofisiologiche ed ecografiche (ENG/EMG ed eco di nervo);
- Valutazione della componente di attivazione cerebrale in *resting state* fMRI.

II. Valutazioni a T1:

Hanno previsto la ripetizione della valutazione clinica e della componente di attivazione cerebrale eseguita a T0. Non sono state eseguite nuovamente, invece, la valutazione neurofisiologica ed ecografica.

Tali valutazioni sono state eseguite entro 10 giorni dal termine del trattamento riabilitativo intensivo eseguito.

Protocollo di fMRI

Lo studio di fMRI è stato effettuato su un'apparecchiatura MR 3T (Skyra, Siemens, Erlangen, Germany), con una bobina head and neck a 64 canali, con imaging parallelo multiband, applicando il seguente protocollo:

- Sezioni assiali FLAIR fat-sat (TR/TE 9000/92 ms, FOV 230 mm, 3 mm, df-distance factor 10%, 45 slices, matrice 240*320);

- Sezioni coronali T2 TSE (TR/TE 4790/100 ms, FOV 220 mm, 3 mm, df 10%, 45 slices, matrice 324*512);
- Resting-state fMRI (rs-fmri), sequenze echo planar T2*-weighted (EPI), (TR/TE 1000/27 ms, FOV 228 mm, 2.1 mm, df 0%, 70 slices assiali, matrice 108*108, campo di vista vertice - cervelletto), acquisizione dei dati durante la fase di rest per un periodo di 10'15'', per un totale di 240 volumi;
- 3D magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) T1-weighted scan (TR/TE 2400/2.06 ms, FOV 230 mm, voxel 0.9*0.9*0.9 mm 3, 224 slices x slab, matrice 256*256);
- DTI (EPI gradient-echo, TR/TE 4100/108 ms, voxel isotropico 1,8mm 3, matrice 132*130, MDDW in modalità diffusione con schema bipolare, 64 direzioni di codifica, $b = 0-1200 \text{ s/mm}^2$).

Durante l'acquisizione della sequenza resting state ai pazienti è stato chiesto di rilassarsi, senza addormentarsi e di non pensare a nulla in particolare.

L'analisi dei dati di *resting state* fMRI è stata condotta utilizzando il software CONN Toolbox 20b, un ambiente integrato basato su MATLAB che consente la pre-elaborazione, il denoising e l'analisi della connettività funzionale cerebrale. La pipeline adottata segue le fasi standard proposte dal software, che garantiscono un'elaborazione robusta e replicabile dei dati neuroimaging.

I. Preprocessing dei dati funzionali e anatomici

La fase iniziale ha previsto la pre-elaborazione automatizzata dei dati grezzi, eseguita tramite l'integrazione con SPM12, software sviluppato dal Wellcome Centre for Human Neuroimaging, University College London, disponibile al seguente indirizzo: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>.

Le immagini funzionali sono state sottoposte a:

- Correzione del tempo di acquisizione tra i vari slice (slice-timing correction), per compensare le differenze temporali nella raccolta dei dati all'interno di ciascun volume;
- Realignment: correzione dei movimenti del soggetto durante la scansione, attraverso l'allineamento dei volumi funzionali tra loro;
- Coregistrazione delle immagini funzionali con quelle anatomiche T1 pesate, per garantire una corrispondenza spaziale precisa;
- Segmentazione dell'immagine anatomica in tessuti (sostanza grigia, sostanza bianca e liquido cerebrospinale);
- Normalizzazione spaziale in spazio standard MNI (Montreal Neurological Institute), per consentire il confronto tra soggetti;
- Smoothing spaziale con kernel gaussiano (6 mm FWHM), per aumentare il rapporto segnale/rumore e compensare le variazioni anatomiche interindividuali.

II. Denoising e filtraggio del segnale BOLD

Una fase cruciale dell'analisi è la rimozione delle componenti di rumore non neurale dal segnale BOLD. Il software CONN applica un modello di regressione multivariata che include:

- Regressione dei segnali provenienti da liquido cerebrospinale e sostanza bianca, che rappresentano fonti fisiologiche di rumore;
- Regressione dei parametri di movimento (12 regressori), per eliminare artefatti legati al movimento del soggetto;
- CompCor: una tecnica basata sull'analisi delle componenti principali (PCA) che consente di modellare e rimuovere il rumore fisiologico residuo;
- Filtro temporale a banda passante (0.008–0.09 Hz), per isolare le fluttuazioni lente del segnale BOLD, considerate rilevanti per la connettività funzionale.

III. Analisi della connettività funzionale

Dopo il denoising, è stata eseguita l'analisi della connettività funzionale tra regioni cerebrali (ROI) predefinite o personalizzate. Il segnale BOLD medio di ciascuna ROI è stato correlato con quello delle altre regioni, generando matrici di connettività. Le correlazioni sono state trasformate in valori z mediante trasformazione Fisher, per garantire la normalità statistica dei dati.

Sono state condotte analisi di tipo:

- ROI-to-ROI che consiste nel calcolare la correlazione tra il segnale BOLD medio di coppie di regioni di interesse (ROI), definite in base ad un atlante anatomico (Harvard-Oxford). Questo approccio permette di costruire una matrice di connettività che rappresenta la forza e la direzione delle interazioni funzionali tra le diverse aree cerebrali. Le correlazioni ottenute vengono trasformate in valori z tramite trasformazione Fisher, per garantire la normalità statistica e facilitare le analisi inferenziali. I risultati sono stati visualizzati sotto forma di matrici, grafi o mappe cerebrali, e confrontati tra gruppi o condizioni sperimentali;
- Seed-to-voxel che consente di esplorare la connettività tra una singola regione di interesse (il "seed") e tutti gli altri voxel del cervello. Questo approccio è particolarmente utile per identificare pattern di connettività funzionale distribuita, partendo da una regione chiave (es. corteccia prefrontale, amigdala, PCC). Il segnale BOLD medio del seed viene correlato con il segnale di ciascun voxel cerebrale, generando una mappa tridimensionale che evidenzia le aree con connettività significativa. Anche in questo caso, le correlazioni vengono normalizzate e sottoposte a test statistici con correzione per confronti multipli (FDR o cluster-level);
- Independent Component Analysis (ICA) che è una tecnica di analisi multivariata utilizzata per decomporre i segnali di fMRI in una serie di componenti spazialmente indipendenti. L'ICA consente di identificare reti cerebrali funzionali basate sulla coattivazione spontanea di regioni

distribuite, senza la necessità di definire a priori regioni di interesse (ROI). Prima dell'estrazione delle componenti indipendenti, è stata applicata una riduzione dimensionale tramite PCA (Principal Component Analysis), che consente di semplificare il dataset funzionale mantenendo le componenti principali del segnale BOLD. Questo passaggio è fondamentale per migliorare l'efficienza computazionale e la stabilità dell'algoritmo ICA. Successivamente, è stato applicato un algoritmo ICA che separa il segnale BOLD in un numero definito di componenti indipendenti. Ogni componente è costituita da una mappa spaziale, che evidenzia le regioni cerebrali coinvolte, una serie temporale, che descrive l'andamento del segnale nel tempo. Il numero di componenti può essere specificato manualmente oppure stimato automaticamente in base alla varianza spiegata. Le componenti ottenute sono state confrontate con atlanti funzionali di riferimento per identificare le principali reti cerebrali a riposo.

Le analisi statistiche sono state eseguite tramite modelli lineari generali (GLM), con confronti intra-soggetto e inter-soggetto. È stata applicata una correzione per confronti multipli (False Discovery Rate – FDR o correzione cluster-level) per garantire la significatività dei risultati.

Successivamente i risultati sono stati visualizzati sotto forma di mappe cerebrali in spazio MNI (Montreal Neurological Institute), che evidenziano le regioni con connettività significativa, matrici di connettività tra ROI, grafici di rete che rappresentano le interazioni funzionali tra regioni cerebrali.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state descritte come mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche o ordinali sono state riportate come frequenze assolute e percentuali (%). La verifica della normalità della distribuzione delle variabili è stata effettuata mediante test di Shapiro–Wilk. Le analisi di confronto tra i due tempi di osservazione (T0 e T1) per le variabili cliniche e funzionali sono state condotte con test di Wilcoxon per dati appaiati. Le associazioni tra le variazioni di connettività funzionale (*resting state* fMRI) e i cambiamenti delle scale funzionali o dei parametri di danno nervoso periferico sono state esplorate mediante correlazione di Spearman (ρ). Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software SPSS per Windows, versione 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), ponendo la soglia di significatività statistica a $p < 0,05$.

8. Risultati

8.1 Scale di valutazione clinica e strumentale

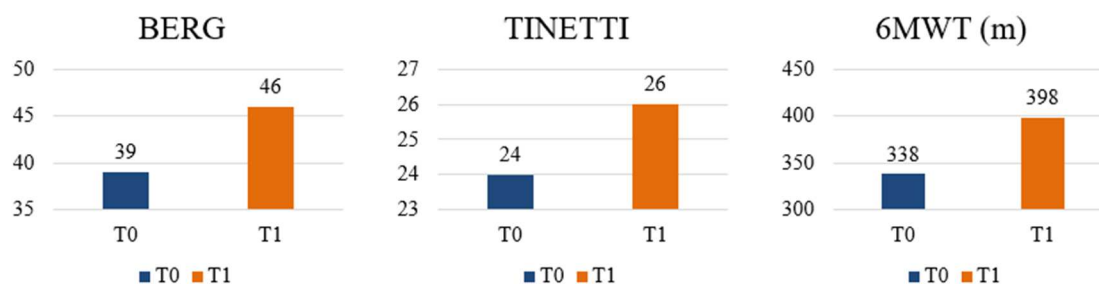
Variabili		Popolazione tot (10 pazienti)
ENG/EMG	AMP mediano AS dx (mV)	1,0 (0,5-6,0)
	AMP mediano AS sx (mV)	5,1 (1,4-5,7)
	AMP ulnare AS dx (mV)	3,0 (1,4-6,0)
	AMP ulnare AS sx (mV)	3,3 (3,0-7,3)
	VEL mediano AS dx (m/s)	16,7 (11,1-21,6)
	VEL mediano AS sx (m/s)	17,0 (10,5-18,5)
	VEL ulnare AS dx (m/s)	18,2 (13,6-20,2)
	VEL ulnare AS sx (m/s)	18,7 (11,4-19,7)
Ecografia nervo	Mediano AS dx (mm ²)	27,8 (23,1-28,7)
	Mediano AS sx (mm ²)	28,2 (21,2-29,7)
	Ulnare AS dx (mm ²)	16,4 (13,4-19,3)
	Ulnare AS sx (mm ²)	16,1 (12,8-18,0)

Valori di media e mediana relativi all'ENG/EMG e all'ecografia di nervo (mediano e ulnare) valutati a T0

Scale di valutazione	Mediana (IQR)
CMTNS	17 (14-20)
MMSE	29,5 (29-30)
BDI-II	8 (3-10)

Scale di valutazione compilate a T0, senza necessità di ripetizione a T1

Scale di valutazione	T0	T1	Delta (T1-T0)	p-value	p-value sesso*età
BERG	39 (33-43)	46 (40-50)	7,0 (4,0-7,8)	0,005	0,004
Tinetti	24 (21-24)	26 (24-27)	2,5 (1,3-3,0)	0,005	0,003
6MWT (m)	338 (293-365)	398 (329-463)	57 (43-76)	0,005	0,002



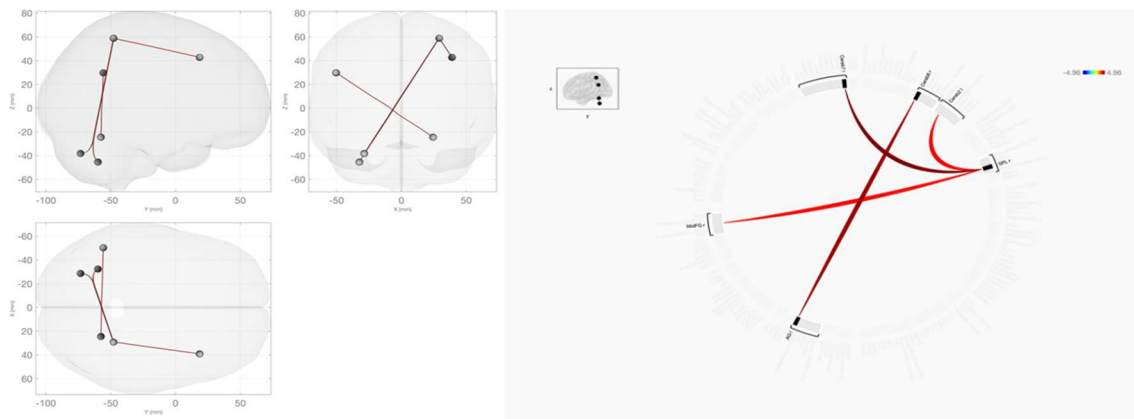
Scale di valutazione funzionale compilate a T0 e ripetute a T1

I risultati delle scale di valutazione funzionale compilate prima del trattamento (T0) e al termine dello stesso (T1), mostrano un miglioramento significativo in termini di equilibrio, efficacia del cammino, capacità funzionale, indipendentemente da età e sesso.

8.2 Analisi fMRI

L’analisi della connettività funzionale a riposo indagata tramite *resting state* fMRI è stata condotta utilizzando approcci multipli e complementari: ROI-to-ROI, Seed-to-Voxel, Independent Component Analysis (ICA) con dual regression e metriche di graph theory.

ROI-to-ROI

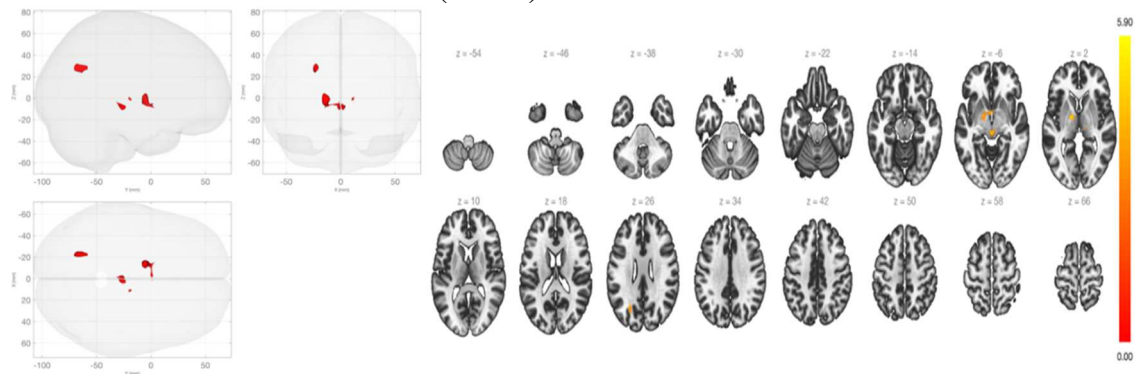


Cluster principali	Significatività non corretta	Significatività corretta	Interpretazione
ROI 1–4/164 (t=4.63–5.39)	p-unc < 0.00005	p-FDR < 0.00021 (significativi)	Incremento significativo della connettività funzionale a T1 rispetto a T0 nel Sensorimotor Network

L’analisi ROI-to-ROI ricalcolata ha evidenziato un incremento significativo della connettività funzionale a T1 rispetto a T0 a livello del Sensorimotor Network. Sono stati identificati quattro cluster principali (ROI 1/164 – ROI 4/164) con valori di t compresi tra 4.63 e 5.39 e livelli di significatività elevati (p-unc < 0.00005; p-FDR < 0.00021). In tutte le regioni considerate, l’effect size è risultato positivo a T1, mentre a T0 la connettività mostrava valori negativi o prossimi allo zero. La significatività corretta per confronti multipli (p-FDR < 0.001) conferma la solidità del risultato.

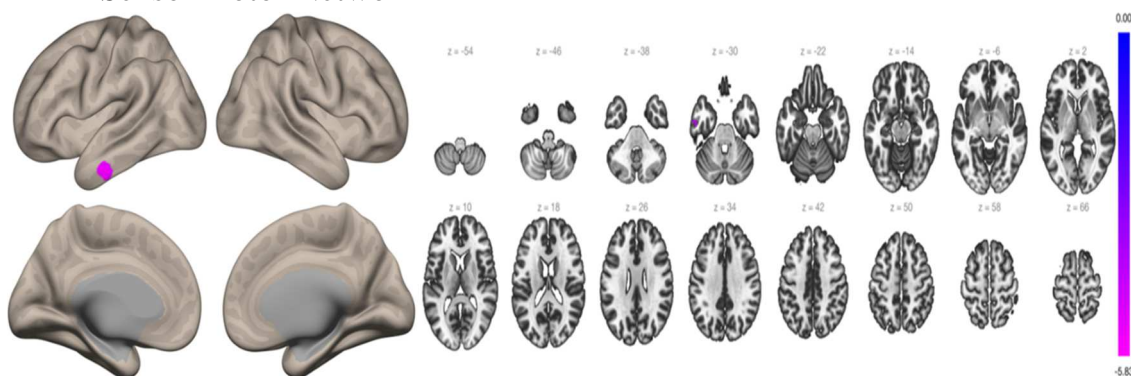
Seed-to-Voxel

- Default Mode Network (DMN)



Cluster principali	Significatività non corretta	Significatività corretta	Interpretazione
[-14, -4, +2]	p-unc = 0.015	p-FWE > 0.8 (non significativi)	Incremento di connettività nei cluster a livello di talamo, tronco, occipite sinistro (tendenziale)
[+2, -26, -8]	p-unc = 0.029		
[-24, -66, +30]	p-unc = 0.046		

- Sensorimotor Network

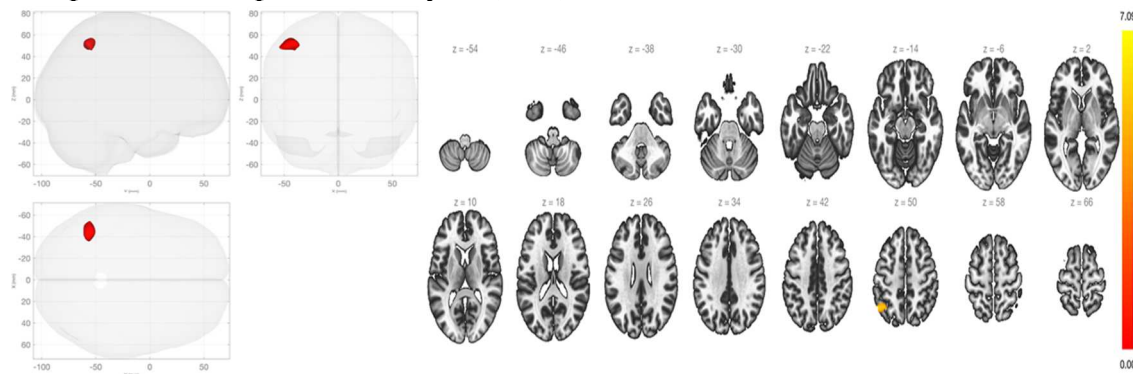


Cluster principali	Significatività non corretta	Significatività corretta	Interpretazione
[-54, -12, -28]	p-unc = 0.009	p-FWE > 0.1 (non significativi)	Incremento di connettività nel cluster temporale sinistro (tendenziale)

L'analisi seed-to-voxel ha mostrato modificazioni di connettività nei principali network cerebrali:

- I. Default Mode Network (DMN): sono stati rilevati tre cluster con connettività aumentata:
 - Coordinate (-14, -4, +2), localizzato prevalentemente nel pallido e talamo sinistro (152 voxel; p-unc = 0.015; p-FWE = 0.83);
 - Coordinate (+2, -26, -8), in parte nel tronco encefalico e nel talamo destro (118 voxel; p-unc = 0.029);
 - Coordinate (-24, -66, +30), a livello occipitale sinistro (sLOC e precuneo; 96 voxel; p-unc = 0.046).
- II. Sensorimotor Network: è stato osservato un cluster significativo, seppur non corretto, a livello temporale sinistro (coordinate -54, -12, -28; 70 voxel; p-unc = 0.009), con estensione a sottoregioni del giro temporale medio e inferiore.

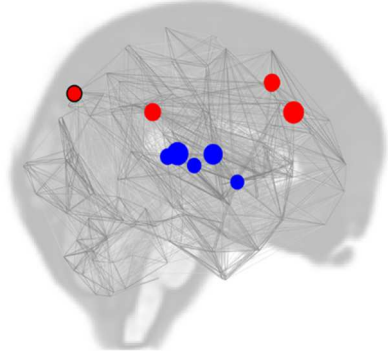
Independent Component Analysis (ICA)



Cluster principali	Significatività non corretta	Significatività corretta	Interpretazione
[-54, -58, +48]	p-unc = 0.000001 (significativi)	p-FWE = 0.0011 (significativi)	Cluster parietale sinistro significativo dopo correzione

L'ICA con dual regression ha evidenziato un cluster significativo a livello del lobo parietale sinistro (coordinate -54, -58, +48), con un'estensione di 251 voxel. Il risultato è stato confermato significativo dopo correzione per confronti multipli a livello di cluster (p-FWE = 0.0011; p-FDR = 0.0010). Il voxel di massima intensità non ha mantenuto la significatività dopo correzione voxel-wise (p-FWE = 0.168), pur risultando significativo in analisi non corretta (p-unc = 0.000001).

Graph Theory



Cluster principali	Significatività non corretta	Significatività corretta	Interpretazione
Corteccia opercolare sinistra, planum temporale	$p\text{-unc} < 0.05$	$p\text{-FDR} > 0.48$ (non significativi)	Possibili variazioni topologiche delle reti funzionali (tendenziale)

L'analisi basata su indici di graph theory ha permesso di caratterizzare la topologia delle reti funzionali cerebrali. Sono state rilevate variazioni in nodi appartenenti a network fronto-parietali, insulari e occipitali. Alcuni nodi, tra cui la corteccia opercolare sinistra e il planum temporale, hanno mostrato valori significativi in analisi non corretta ($p\text{-unc} < 0.05$), ma tali differenze non hanno mantenuto la significatività dopo correzione per confronti multipli ($p\text{-FDR} > 0.48$).

8.3 Correlazione dati fMRI - Dati clinico/funzionali

Variabili	Rho di Spearman									
	ROI 1		ROI 2		ROI 3		ROI 4		ICA	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
Sesso	-0,19	-0,33	-0,24	-0,27	0,34	-0,09	0,15	0,44	0,15	-0,36
Età	-0,16	0,31	0,14	0,07	-0,15	-0,06	-0,42	-0,51	0,45	0,07
ΔBERG	0,12	-0,42	0,03	0,15	0,37	0,20	-0,06	-0,22	0,01	-0,21
ΔTinetti	0,10	-0,61	0,12	0,31	0,35	0,08	0,25	-0,05	-0,39	-0,36
Δ6MWT	0,39	0,69*	0,43	-0,12	-0,24	0,19	-0,84**	-0,41	0,57	0,83**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

L'analisi di correlazione di Spearman ha evidenziato associazioni significative tra le variazioni di connettività funzionale e i cambiamenti clinici osservati dopo il trattamento riabilitativo intensivo. In particolare, è emersa una correlazione positiva significativa tra l'aumento di connettività nella ROI 1 e il Δ 6MWT a T1 ($\rho = 0,69$, $p < 0,05$).

Un'associazione simile è stata osservata anche per la ROI 4, che ha mostrato una correlazione negativa tra $\Delta 6\text{MWT}$ e connettività a T0 ($\rho = -0,84$, $p < 0,05$), invertita a T1 dopo trattamento.

L'ICA con dual regression ha mostrato una correlazione altamente significativa tra la connettività del cluster parietale sinistro e il $\Delta 6\text{MWT}$ a T1 ($\rho = 0.83$, $p < 0.01$).

Nessuna correlazione significativa è stata riscontrata tra le variazioni di connettività e le altre scale cliniche incentrate sull'equilibrio, né con età o sesso.

Infine, non sono state identificate correlazioni significative tra i dati di attivazione cerebrale e la severità del danno nervoso periferico (dati ENG/EMG e dati ecografici).

9. Discussione

Il presente studio ha valutato l'impatto di un trattamento riabilitativo intensivo sulla connettività funzionale a riposo in pazienti affetti da CMT1A mediante analisi di *resting state* fMRI. L'obiettivo era verificare se l'intervento fosse in grado di indurre modificazioni centrali, distinguibili da quelle riportate in letteratura in pazienti non sottoposti a trattamento, e quindi correlabili a fenomeni di plasticità neurale.

L'analisi ROI-to-ROI ricalcolata ha mostrato un incremento significativo della connettività funzionale a T1 rispetto a T0, con quattro cluster (ROI 1–4/164) che hanno raggiunto la significatività statistica anche dopo correzione per confronti multipli. In tutte le regioni considerate, l'effect size è risultato positivo dopo trattamento, mentre al basale la connettività presentava valori ridotti o negativi. Questo risultato rappresenta un'evidenza solida di un aumento della connettività interregionale conseguente al trattamento riabilitativo intensivo, indicativo di un processo di riorganizzazione funzionale del sistema nervoso centrale. La conferma statistica dopo correzione multipla conferisce robustezza al dato e ne riduce la probabilità di falsi positivi, rafforzando l'ipotesi che la riabilitazione sia in grado di modulare in modo significativo le reti funzionali encefaliche.

Tra le regioni identificate, la ROI 1 ha mostrato un comportamento particolarmente rilevante. Oltre a un incremento significativo della connettività dopo trattamento, essa ha evidenziato una correlazione positiva con il miglioramento ottenuto al 6MWT. Tale associazione suggerisce che la riorganizzazione funzionale in questa regione sia direttamente correlata al recupero locomotorio. Considerando la distribuzione spaziale dei cluster nelle altre analisi (ICA e seed-to-voxel) e il ruolo funzionale delle aree coinvolte, la ROI 1 può essere verosimilmente attribuita al network sensitivo-motorio, localizzato a livello parietale o premotorio sinistro. L'aumento di connettività in questa sede riflette con elevata probabilità un potenziamento delle connessioni fronto-parietali e dei circuiti corticali deputati alla pianificazione e al controllo del movimento, fenomeno compatibile con meccanismi di plasticità motoria adattiva e di compenso corticale in risposta alla stimolazione riabilitativa.

Le analisi seed-to-voxel hanno mostrato un pattern coerente, sebbene meno marcato, con un incremento della connettività in aree talamiche, occipitali e nel tronco encefalico per il Default Mode Network, e nella regione temporale sinistra per il Sensorimotor Network. Pur non mantenendo la significatività dopo correzione multipla, tali reperti suggeriscono un effetto di modulazione su strutture centrali di integrazione sensitivo-motoria. La modulazione talamica, in particolare, appare coerente con il ruolo di questa struttura come snodo di interfaccia tra corteccia e vie somatosensoriali e motorie. Il coinvolgimento di aree occipitali e temporali, non direttamente implicate nella neuropatia periferica, potrebbe

rappresentare il reclutamento di regioni multimodali a supporto di strategie adattive.

L'analisi ICA con dual regression ha confermato la presenza di un cluster parietale sinistro (251 voxel) significativo anche dopo correzione a livello di cluster ($p\text{-FWE} = 0.0011$). Tale reperto documenta una modificazione stabile della connettività funzionale, localizzata in una regione cruciale per l'elaborazione sensoriale e la pianificazione motoria, verosimilmente indotta dal trattamento riabilitativo. L'assenza di attivazioni parietali analoghe negli studi su pazienti non trattati rafforza l'interpretazione di questo risultato come espressione di un effetto specifico della riabilitazione intensiva.

Le metriche derivate dalla graph theory hanno mostrato variazioni in nodi appartenenti a network fronto-parietali, insulari e occipitali, con significatività limitata alle analisi non corrette. Questi risultati, seppur esplorativi, suggeriscono un potenziale impatto del trattamento sull'architettura complessiva delle reti funzionali, con possibili modificazioni del bilanciamento tra connettività locale e globale.

L'analisi di correlazione di Spearman ha ulteriormente corroborato i risultati fMRI, mostrando che l'incremento della connettività nelle ROI significative e nel cluster parietale sinistro ICA si associa a miglioramenti oggettivi della performance motoria ($\Delta 6\text{MWT}$). La correlazione positiva tra la connettività e la distanza percorsa al 6MWT indica che l'aumento dell'integrazione funzionale è funzionalmente efficace, riflettendo un adattamento neurofunzionale in grado di sostenere il recupero motorio.

L'associazione osservata per la ROI 4 che ha mostrato una correlazione negativa tra $\Delta 6\text{MWT}$ e connettività a T0, invertita a T1 dopo trattamento, conferma un processo di normalizzazione della connettività funzionale in seguito alla riabilitazione: i soggetti che inizialmente presentavano una connettività ridotta o disorganizzata hanno mostrato i maggiori guadagni clinici.

L'assenza di correlazioni significative con i punteggi ΔBERG e $\Delta \text{Tinetti}$ suggerisce che tali modificazioni centrali siano più strettamente legate alle componenti dinamiche della locomozione piuttosto che all'equilibrio statico o alla stabilità posturale.

Durante il 6MWT, infatti, il paziente deve percorrere più metri possibili nell'arco di tempo, quindi il cervello deve elaborare molteplici dati relativi all'ambiente circostante, al coordinamento dei segmenti muscolari per generare un pattern deambulatorio corretto, alla corretta analisi di percezione del sé in rapporto con l'esterno. Ne deriva, quindi, il necessario sviluppo e attivazione di network cerebrali in grado di garantire la corretta elaborazione di numerosissime informazioni. Quanto appena descritto non avviene, invece, durante il mantenimento dell'equilibrio in statica e, di conseguenza, viene meno la necessità

da parte del cervello di attivare più aree cerebrali contemporaneamente e l'attivazione di network durante il task motorio richiesto.

Studi in letteratura⁶⁶ che analizzano le modifiche di connettività funzionale post trattamento riabilitativo incentrato sull'equilibrio in soggetti sani, mostrano una maggiore integrazione del segnale a livello della corteccia somatosensoriale primaria, senza menzionare un coinvolgimento a livello parietale. Questi dati, confrontati con quelli ottenuti nel presente studio, confermano il ruolo apicale che, invece, possiede il lobo parietale all'interno del sensorimotor network quale regione cruciale per l'elaborazione sensoriale e la pianificazione motoria, verosimilmente indotta dal trattamento riabilitativo e fondamentale meccanismo di compenso al deficit periferico caratteristico dei pazienti affetti da CMT1A⁶⁷.

Alcuni limiti devono essere riconosciuti a questo studio. La ridotta numerosità del campione ha limitato la potenza statistica, spiegando la perdita di significatività in diverse analisi dopo correzione multipla. La variabilità clinica interindividuale, in termini di gravità e durata della malattia, può avere contribuito all'eterogeneità dei risultati. Inoltre, la metodologia fMRI presenta vincoli intrinseci legati al pre-processing e alle correzioni conservative, che riducono la sensibilità nell'individuare modificazioni sottili.

Nonostante queste criticità, nel complesso i risultati confermano che la CMT1A non è un disordine esclusivamente periferico, ma coinvolge anche l'organizzazione funzionale del sistema nervoso centrale, che conserva la capacità di rimodellarsi in risposta a stimoli riabilitativi intensivi. L'incremento della connettività a livello parietale e premotorio, e la correlazione con gli outcome locomotori, indicano che il trattamento agisce come modulatore della plasticità corticale e sottocorticale, promuovendo un riassetto delle reti funzionali sensitivo-motorie.

In conclusione, la riabilitazione intensiva nei pazienti affetti da CMT1A sembra contribuire alla riorganizzazione della connettività funzionale a livello centrale, confermata alle analisi ROI-to-ROI e ICA. Tra le regioni coinvolte, la ROI 1 emerge come cluster centrale del network sensitivo-motorio, la cui riorganizzazione è direttamente associata al recupero locomotorio. Infine, i dati ottenuti aprono a nuove prospettive circa l'impiego della resting state fMRI come biomarcatore di risposta terapeutica e strumento di monitoraggio della neuroplasticità riabilitativa.

⁶⁶ Ueta, T., Yamamoto, M., Takashima, R., Ogawa, T., Kameda, M., Matsumoto, Y., & Nakagawa, S. (2022). The motor engram of functional connectivity generated by acute whole-body dynamic balance training: A resting-state fMRI study. *Cerebral Cortex Communications*, 3(3), tgac050.

⁶⁷ McGregor, K. M., Zlatař, Z., Kleim, E., Sudhyadhom, A., Bauer, A., Phan, S., & Crosson, B. (2018). Effects of 12-week aerobic spin and balance-toning training on resting-state functional connectivity in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 210.

10. Bibliografia

1. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*. 1974;6(2):98–118.
2. Dyck PJ, Lambert EH. Charcot-Marie-Tooth disease: peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 1968;18(6):619–625.
3. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):654–667.
4. Saporta, M. A., & Shy, M. E. (2011). Inherited peripheral neuropathies. *Neurologic Clinics*, 29(3), 591–620.
5. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*. 1991;66(2):219–32.
6. Nicholson G, Corbett A. Slowing of central conduction in X linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(1):43–6.
7. Stojkovic, T. (2016). Hereditary neuropathies: An update. *Revue Neurologique*, 172(12), 775–778.
8. Nicholson, G., & Corbett, A. (1996). Slowing of central conduction in X linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(1), 43–46.
9. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet*. 2004;36(5):449–51.
10. Pedersen, J., Andersen, J., & Fuglsang-Frederiksen, A. (2023). Balance and coordination training in Charcot-Marie-Tooth disease: A randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 28(3), 159–169.
11. Chetlin, R. D., Gutmann, L., Tarnopolsky, M. A., Ullrich, I. H., & Yeater, R. A. (2004). Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(8), 1217–1223.
12. Burns, J., Ramchandren, S., Ryan, M. M., Shy, M. E., & Ouvrier, R. A. (2009). Determinants of reduced health-related quality of life in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*, 73(21), 1826–1832.
13. Kim, Y., Kim, Y. H., Shin, J. H., & Cho, Y. R. (2024). The effects of exercise interventions on physical function in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 48(1), 3–15.
14. Dreher, T., Wolf, S. I., Heitzmann, D., Fremd, C., Klotz, M. C. M., Schröder, S., & Wenz, W. (2015). Conservative versus surgical treatment of the cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease. *Gait & Posture*, 41(3), 683–688.
15. Basini, G., Maini, M., Zambianchi, A., Vannini, F., & Buda, R. (2024). Surgical management of cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease: A current concepts review. *Foot and Ankle Clinics*, 29(2), 227–241.

16. Pazzaglia, C., Imbimbo, I., Todisco, V., Vollono, C., Colicchio, S., & Caramia, F. (2016). Use of functional electrical stimulation in Charcot-Marie-Tooth disease: A pilot study. *Neurological Sciences*, 37(9), 1475–1482.
17. El-Abassi, R., England, J. D., & Carter, G. T. (2014). Charcot-Marie-Tooth disease: An overview of genotypes, phenotypes, and clinical management. *Neurologic Clinics*, 32(2), 447–470.
18. Bertini, E., Gagliardi, D., Meneri, M., Zuccarino, R., Mantegazza, R., & Corti, S. (2023). Telecoaching in Charcot-Marie-Tooth disease: A novel rehabilitation strategy. *Neuromuscular Disorders*, 33(5), 371–379.
19. Tedeschi, A., Buzzi, M. G., Dalla Torre, C., & Martinuzzi, A. (2025). Orthotic management in Charcot-Marie-Tooth disease: Current perspectives. *Disability and Rehabilitation*, 47(1), 45–55.
20. Vinci, P., Perelli, S. L., & Bertolasi, L. (2022). Orthoses in Charcot-Marie-Tooth disease: Indications and effectiveness. *Neurological Sciences*, 43(3), 1633–1641.
21. Rossor, A. M., Polke, J. M., Houlden, H., & Reilly, M. M. (2013). Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nature Reviews Neurology*, 9(10), 562–571.
22. Qin, Y., Ren, M., Xu, J., Wang, Y., & Li, H. (2022). Surgical treatment of cavovarus foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease: A systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 900.
23. Haupt, M., von Kries, R., Müller, D., & Wirth, T. (2024). Long-term outcomes after surgery for cavovarus foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Children's Orthopaedics*, 18(1), 12–20.
24. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., & Rice, A. S. C. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162–173.
25. Micallef, J., Attarian, S., Dubourg, O., Gonnaud, P. M., Hogrel, J. Y., Stojkovic, T., Bernard, R., Jouve, E., Pitel, S., Vial, C., Louboutin, J. P., & Lévy, N. (2009). Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1103–1110.
26. Dong, M., Azzedine, H., Ait-El-Mkadem, S., Dufour, C., & Magdelaine, C. (2024). PXT3003 in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: Results from the PREMIER trial. *Neurology*, 102(6), e512–e520.
27. Suter, U., & Scherer, S. S. (2003). Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(9), 714–726.
28. Züchner, S., Mersiyanova, I. V., Muglia, M., Bissar-Tadmouri, N., Rochelle, J., Dadali, E. L., Zappia, M., Nelis, E., Patitucci, A., Senderek, J., Parman, Y., Evgrafov, O., Jonghe, P. D., Takahashi, Y., Tsuji, S., Pericak-Vance, M. A., Quattrone, A., Battaloglu, E., Polyakov, A. V., ... Vance, J. M. (2004). Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nature Genetics*, 36(5), 449–451.

29. Parikh, S., Leventer, R. J., Pyle, A., Murphy, R., Rahman, S., & Züchner, S. (2023). Govorestat in sorbitol dehydrogenase deficiency: A novel therapeutic approach for hereditary neuropathy. *Neurology Genetics*, 9(2), e667.
30. Shy, M. E., Blake, J., Krajewski, K., Fuerst, D. R., Laura, M., Hahn, A. F., Li, J., & Lewis, R. A. (2005). Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*, 64(7), 1209–1214.
31. Murphy, S. M., Laura, M., Fawcett, K., Pandraud, A., Liu, Y. T., Davidson, G. L., Rossor, A. M., Polke, J. M., Castleman, V., Manji, H., Lunn, M. P., Reilly, M. M., & Consortium, U. K. I. N. (2012). Charcot-Marie-Tooth disease: Frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(7), 706–710.
32. Reilly, M. M., Murphy, S. M., & Laura, M. (2011). Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 16(1), 1–14.
33. Vincent, A., Pareyson, D., & Rebelo, A. (2010). Pain and Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 74(5), 409–414.
34. Krajewski, R. A. Lewis, Fuerst, C. Turansky, Hinderer, J. Garbern, J. Kamholz, M. E. Shy. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1°. *Brain*. 2000 Jul;123 (Pt 7):1516–27.
35. Patel, P. I., Roa, B. B., Welcher, A. A., Schoener-Scott, R., Trask, B. J., Pentao, L., & Lupski, J. R. (2017). The PMP22 gene and its role in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and related neuropathies. *Neurogenetics*, 18(1), 1–13.
36. Vallat, J. M., Mathis, S., & Funalot, B. (2010). The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Current Opinion in Neurology*, 23(5), 536–541.
37. Graham, R. C., & Hughes, R. A. (2006). A modified peripheral neuropathy scale: The Overall Neuropathy Limitations Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(8), 973–976.
38. Andellini, Martina. 2014. “Analisi Delle Componenti Indipendenti Di Segnali Cerebrali Ottenuti Con Risonanza Magnetica Funzionale Task-Driven Applicata Allo Studio Di Soggetti Affetti Da Deficit Uditivo.” http://arpg-serv.ing2.uniroma1.it/arpgsite/images/ARPG_MEDIA/Tesi/tesi_finale_Andellini.pdf.
39. Faro, Scott H., and Feroze B. Mohamed. 2010. *BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists*. Springer New York.
40. Biswal, Bharat B. 2012. “Resting State FMRI: A Personal History.” *NeuroImage* 62(2): 938–44.
41. Smitha, K. A. et al. 2017. “Resting State FMRI: A Review on Methods in Resting State Connectivity Analysis and Resting State Networks.” *Neuroradiology Journal* 30(4): 305–17.
42. Greicius, M. D., B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon. 2003. “Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis.” *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

43. Lv, H. et al. 2018. "Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know." *American Journal of Neuroradiology* 39(8): 1390–99.
44. Lee, M. H., C. D. Smyser, and J. S. Shimony. 2013. "Resting-State FMRI: A Review of Methods and Clinical Applications." *American Journal of Neuroradiology* 34(10): 1866–72.
45. Lv, H. et al. 2018. "Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know." *American Journal of Neuroradiology* 39(8): 1390–99.
46. Lee, M. H., C. D. Smyser, and J. S. Shimony. 2013. "Resting-State FMRI: A Review of Methods and Clinical Applications." *American Journal of Neuroradiology* 34(10): 1866–72.
47. Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(21), 9885–9890.
48. Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2011). Functional connectivity hubs in the human brain. *NeuroImage*, 57(3), 908–917.
49. Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42.
50. Wang, J., Zuo, X., & He, Y. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 16.
51. McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6(3), 160–188.
52. Beckmann, C. F., & Smith, S. M. (2004). Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(2), 137–152.
53. Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14(3), 140–151.
54. Griffiths, T. D., & Warren, J. D. (2002). The planum temporale as a computational hub. *Trends in Neurosciences*, 25(7), 348–353.
55. Chen, Zhencai, Alain De Beuckelaer, Xu Wang, and Jia Liu. 2017. "Distinct Neural Substrates of Visuospatial and Verbal-Analytic Reasoning as Assessed by Raven's Advanced Progressive Matrices." *Scientific Reports* 7(1): 1–15.
56. Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541.
57. Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
58. Friederici, A. D. (2011). The brain basis of language processing: From structure to function. *Physiological Reviews*, 91(4), 1357–1392.
59. Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18–41.

60. Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 220, pp. 223–250).
61. Kolb, B., & Gibb, R. (2014). Searching for the principles of brain plasticity and behavior. *Cortex*, 58, 251–260.
62. Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 134(6), 1591–1609.
63. Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 51(1), S225–S239.
64. KA Smitha, K Akhil Raja, KM Arun, PG Rajesh, Bejoy Thomas, TR Kapilamoorthy, Chandrasekharan Kesavadas. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*. 2017 Aug;30(4):305-317.
65. G. Pontillo, S. Tozza, T. Perillo, S. Coccozza, R. Dubbioso, D. Severi, R. Iodice, E. Tedeschi, A. Elefantea, A. Brunetti, F. Manganellib and M. Quarantelli. Diffuse brain connectivity changes in Charcot–Marie–Tooth type 1a patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. 2021 Jan;28(1):305-313.
66. Ueta, T., Yamamoto, M., Takashima, R., Ogawa, T., Kameda, M., Matsumoto, Y., & Nakagawa, S. (2022). The motor engram of functional connectivity generated by acute whole-body dynamic balance training: A resting-state fMRI study. *Cerebral Cortex Communications*, 3(3), tgac050.
67. McGregor, K. M., Zlata, Z., Kleim, E., Sudhyadhom, A., Bauer, A., Phan, S., & Crosson, B. (2018). Effects of 12-week aerobic spin and balance-toning training on resting-state functional connectivity in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 210.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare Prof. Nardone e Prof.ssa Pavese per aver contribuito alla mia formazione e avermi offerto in questi anni un'offerta formativa ricca e di alta qualità.

Ringrazio Prof. Gasparotti e Dott. Corbo del servizio di Neuroradiologia degli Spedali Civili di Brescia. Senza il loro prezioso aiuto, competenza e immensa disponibilità, non sarebbe stata possibile la realizzazione di questa Tesi.

Ringrazio tutti i medici dell'Istituto Maugeri di Pavia e Montescano con cui ho avuto il piacere di collaborare. Ognuno di loro ha avuto un ruolo importante nel mio percorso di formazione. Spero, nel mio piccolo, di essere riuscito a trasmettere loro anche solo una piccola parte dell'impegno che quotidianamente ho messo in campo e dell'entusiasmo che mai mi è mancato durante le giornate lavorative.

Ringrazio Dott. Salvi e Dott.ssa Quarenghi per avermi fatto vivere un periodo formativo di altissima qualità professionale e umana. Non solo ottimi professionisti da cui imparare tantissimo, ma soprattutto amici e persone di grande valore da cui trarre ispirazione quotidianamente.

Ringrazio Dott. Zarattini e Dott.ssa Roncari per aver contribuito in maniera determinante al completamento della mia formazione professionale. Un grazie per aver trovato in loro persone di grande valore professionale e umano, dei colleghi ma soprattutto amici su cui contare sempre, in ogni momento. Per me è un grande onore poter proseguire la mia attività lavorativa al loro fianco, certo che nei momenti di difficoltà che mi giungeranno da medico strutturato avrò sempre dei sicuri punti di riferimento a cui chiedere aiuto e a cui potermi affidare.

Ringrazio tutta l'equipe della Riabilitazione dell'Ospedale Pederzoli di Peschiera: Dott. Milanese, la Caposala Loretta, tutto il personale infermieristico, gli operatori socio-sanitari, i fisioterapisti, per avermi fatto sentire fin da subito parte integrante di questa bellissima realtà e per farmi sentire ogni giorno davvero fortunato a lavorare con professionisti e persone simili.

Un grazie ai miei genitori, che mi hanno sempre supportato negli anni e hanno reso possibile il mio lungo percorso formativo. Li ringrazio per tutto quello che giornalmente fanno per me, il loro costante sostegno e presenza. Una pagina intera non basterebbe ad esprimere la mia profonda gratitudine che provo per loro.

Grazie ai miei fratelli Matteo e Simone, a mia nonna Lina, Chiara, Beatrice, Anna e Alessandro per la vicinanza e il sostegno costante in tutti questi miei anni di studio.

Grazie a Carolina, che giornalmente mi aiuta a esprimere il meglio di me stesso. Grazie per il costante supporto, per avermi sostenuto e incitato quattro anni fa a iniziare il mio percorso di specialistica a Pavia. Grazie per i confronti quotidiani, fonti di crescita personale continua. Grazie per i momenti di gioia e spensieratezza che riesce a donarmi.

Grazie a Camilla, Luca A, Francesca S, Francesca M, Laura, Andrea P, Andrea B, Luca R, Giulia, per i bellissimi momenti trascorsi insieme, per la vicinanza che mai è mancata in tutti questi anni. Li ringrazio perché so per certo di poter contare sempre sul loro aiuto in caso di bisogno.

Grazie a tutti i miei colleghi specializzandi, che hanno reso molto meno difficile la lontananza da casa. In loro ho trovato nuovi amici di valore.

Desidero ringraziare tutti i pazienti che hanno partecipato a questo studio, per la loro disponibilità ma soprattutto per l'impegno profuso durante il periodo di ricovero. La loro forza, determinazione, capacità di guardare sempre oltre l'ostacolo, sono stati per me immensa fonte di ispirazione ed esempi da seguire. A loro, i veri protagonisti, dedico questa Tesi, che mi auguro possa contribuire a migliorare e rendere sempre più specifici, personalizzati e, quindi, efficaci e duraturi nel tempo, i trattamenti riabilitativi fondamentali nel loro percorso di cura.