

POLITECNICO DI MILANO  
Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione  
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica Clinica (BIC)



# **Può la Gait Analysis caratterizzare il fenomeno del *Freezing* nel paziente con malattia di Parkinson?**

Relatore: Prof.ssa Manuela Galli  
Correlatore: Dott.ssa Ana F. R. Kleiner

Tesi di Laurea di:  
Giulia di Prisco, 823084



# RINGRAZIAMENTI

Mi ricordo come se fosse ieri il giorno in cui ho varcato i cancelli del Politecnico di Milano per la prima volta e invece, con questo lavoro di tesi termina ufficialmente la mia carriera Universitaria. La strada è stata lunga e non sempre facile; ho incontrato alcuni ostacoli, a volte a prima vista insormontabili, che, tuttavia, nonostante il pessimismo iniziale, sono riuscita a superare e che mi hanno aiutato a crescere come persona e come ingegnere.

Molte sono le persone a cui vorrei dire grazie per non avermi lasciato da sola e avermi aiutato a scoprire le mie passioni.

Il primo ringraziamento va alla professoressa Manuela Galli, la ringrazio per avermi dato modo di lavorare a questa tesi consentendomi di capire quale importante ruolo possa avere un Ingegnere Biomedico nel percorso clinico-riabilitativo di soggetti che, sfortunatamente, si trovano a dover affrontare patologie fortemente debilitanti. Grazie per aver acceso in me un forte interesse per questo ambito.

Ringrazio di cuore la Dottoressa Ana Kleiner e l'Ingegner Alessandro Vagnini per avermi aiutato in ogni fase del presente lavoro dandomi piena disponibilità e non facendomi mai mancare un sorriso. Grazie per il tempo che mi avete dedicato, mostrando sempre pazienza e comprensione.

Un enorme grazie va ai miei genitori, Marco e Cristiana, grazie per avermi supportato emotivamente, spronandomi ogni giorno e in ogni momento a dare il massimo. Grazie per avermi accompagnato lungo questa strada credendo in me e nelle mie capacità anche quando io stessa non volevo crederci. Grazie per le giornate spese, con enorme pazienza, a risolvere i miei dubbi di Analisi I o di Meccanica dei Continui. Grazie per non avermi mai fatto mancare nulla. Grazie per tutto e con tutto il cuore. A voi dedico questo traguardo.

Un altro grande ringraziamento lo dedico al mio ragazzo Luca e a mia sorella Vittoria, grazie per tutte quelle volte in cui mi avete fatto tornare il sorriso dopo una delusione, grazie per aver sopportato i miei sfoghi prima di un esame, grazie perché mi state vicino, sempre, facendomi sentire amata. In particolare, ringrazio Luca per gli abbracci e le giornate spensierate che mi ha regalato facendomi vivere con tranquillità anche i momenti più tesi.

Ringrazio i miei tre nonni e la zia Francesca, li ringrazio per aver gioito con me dopo ogni successo e per ogni momento passato insieme da quando sono al mondo. Grazie per tutto l'impegno che ci mettete nel rendermi felice.

Infine dedico un pensiero a tre persone importanti della mia vita che, sebbene non siano più qui accanto a me, non hanno mai smesso di aiutarmi ad affrontare qualsiasi difficoltà: grazie Lalla, grazie Tunni e grazie nonna.

# Indice

<b>SOMMARIO .....</b>	<b>I</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IV</b>
<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. IL CAMMINO DELL'UOMO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Introduzione .....	1
1.2 Le fasi del cammino .....	2
1.3 La Gait Analysis e le sue applicazioni .....	4
<b>2. LA MALATTIA DI PARKINSON .....</b>	<b>11</b>
2.1 Introduzione .....	11
2.2 Incidenza sulla popolazione .....	12
2.3 Diagnosi .....	13
2.4 Le strutture coinvolte .....	14
2.5 Aspetti di carattere clinico .....	16
2.6 Le terapie.....	22
2.6.1 Gondola: una terapia per il Freezing of Gait.....	29
<b>3. IL FREEZING OF GAIT .....</b>	<b>35</b>
3.1 Introduzione .....	35
3.2 I tipi di Freezing .....	36
3.3 Freezing of Gait e Gait Analysis .....	40
<b>4. MATERIALI E METODI .....</b>	<b>54</b>
4.1 Introduzione .....	54
4.2 Acquisizione dei Dati e Set Up Sperimentale .....	55
4.3 Elaborazione dei dati: grandezze analizzate .....	60
4.3.1 Tracking delle prove acquisite: Smart Tracker .....	62
4.3.2 Definizione del protocollo per l'ottenimento dei dati: Smart Analyzer.....	64
4.4 Analisi Statistica .....	69
4.4.1 Studio 1: Pre–Trattamento .....	72

4.4.2 Studio 2: Post-Trattamento, Walking .....	73
4.4.3 Studio 3: Post-Trattamento, Dual Task .....	74
<b>5. RISULTATI .....</b>	<b>75</b>
5.1 Introduzione .....	75
5.2 Risultati studio 1: pre-trattamento. L'effetto del Dual-Task.....	76
5.3 Risultati studio 2 e studio 3: applicazione di un possibile trattamento AMPS .....	82
<b>6. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI .....</b>	<b>96</b>
<b>APPENDICE A. Protocollo in Smart Analyzer .....</b>	<b>100</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>104</b>

# Elenco delle figure

<b>Fig. 1.1</b> – Evoluzione del cammino dell'uomo, dalla scimmia all'homo sapiens. [Fonte: <a href="https://www.svagonews.com">https://www.svagonews.com</a> ] .....	1
<b>Fig. 1.2</b> - Fasi del cammino: le principali fasi del ciclo del passo (Gait Cycle). [Fonte: <a href="http://www.optojump.com">http://www.optojump.com</a> ] .....	3
<b>Fig. 1.3</b> – Motion Analysis Laboratory (MAL). [Fonte: <a href="http://www.analisiodelmovimento.it">http://www.analisiodelmovimento.it</a> ] .....	5
<b>Fig. 1.4</b> – Marker e sistema optoelettronico. [Fonte: <i>Dispense di Laboratorio di Valutazione Funzionale, Manuela Galli, 2014-2015</i> ] .....	7
<b>Fig. 1.5</b> - Piattaforma di forza. [Fonte: <a href="http://www.podosport.it/">http://www.podosport.it/</a> ] .....	8
<b>Fig. 1.6</b> – Output di uno strumento di baropodometria elettronica. [Fonte: <a href="https://kathleenodonnelldesign.wordpress.com">https://kathleenodonnelldesign.wordpress.com</a> ] .....	8
<b>Fig. 1.7</b> - Report di Gait Analysis. [Fonte: <a href="http://www.clinicalgaitanalysis.com">http://www.clinicalgaitanalysis.com</a> ] .....	10
<b>Fig. 2.1</b> – Dr. James Parkinson. [Fonte: <a href="http://www.parkinsonsardegna.it">http://www.parkinsonsardegna.it</a> ] .....	11
<b>Fig. 2.2</b> – Correlazione tra numero di soggetti con malattia di Parkinson e età media degli stessi individui. [Fonte: <i>Tanner CM et al., 1997</i> ] .....	12
<b>Fig. 2.3</b> – DaTscan del cervello di un paziente sano con tremore essenziale sulla sinistra e un paziente con malattia di Parkinson sulla destra. [Fonte: <a href="http://www.parkinson.org">http://www.parkinson.org</a> ] .....	13
<b>Fig. 2.4</b> – Strutture cerebrali compromesse dal morbo di Parkinson. [Fonte: <a href="http://www.zambonpharma.com">http://www.zambonpharma.com</a> ] .....	14
<b>Fig. 2.5</b> – Formula chimica della dopamina. [Fonte: <a href="https://it.wikipedia.org">https://it.wikipedia.org</a> ] .....	15
<b>Fig. 2.6</b> – Aree del cervello coinvolte dalla malattia di Parkinson. [Fonte: <a href="http://healthaio.it/morbo-di-parkinson">http://healthaio.it/morbo-di-parkinson</a> ] .....	15
<b>Fig. 2.7</b> – Apparati del corpo umano coinvolti dalla malattia di Parkinson. [Fonte: <a href="http://www.medicina360.com">http://www.medicina360.com</a> ] .....	16
<b>Fig. 2.8</b> – Sintomi e terapie della malattia di Parkinson. [Fonte: <i>Parkinson, inibizione delle staminali alla base dei disturbi motori, VNews24, 2016</i> ] .....	17
<b>Fig. 2.9</b> – Graduale passaggio dal cammino normale in posizione perfettamente eretta alla posizione curva tipica di un malato di Parkinson in stadio avanzato. [Fonte: <i>La malattia neurodegenerativa di Parkinson, Clementi, 2014</i> ] .....	19
<b>Fig. 2.10</b> – Principali disturbi non motori causati dalla malattia di Parkinson [Fonte: <a href="http://www.parkinsonsardegna.it">http://www.parkinsonsardegna.it</a> ] .....	21

<b>Fig. 2.11</b> – Formula chimica della Levodopa. [Fonte: <a href="https://it.wikipedia.org">https://it.wikipedia.org</a> ] .....	22
<b>Fig. 2.12</b> – Azione della Levodopa in tre condizioni: da sola, con inibitore DDC e con inibitore DDC e COMT. [Fonte: <a href="http://www.psicofarmacos.info/?contenido=varios2&amp;farma=champix-chantix">http://www.psicofarmacos.info/?contenido=varios2&amp;farma=champix-chantix</a> ] .....	23
<b>Fig. 2.13</b> – Alternanza di stati ‘on’ e stati ‘off’ durante trattamento con Levodopa di un soggetto malato di Parkison. [Fonte: <a href="https://frombraintohand.wordpress.com">https://frombraintohand.wordpress.com</a> ] .....	24
<b>Fig. 2.14</b> – Impianto di Stimolazione Cerebrale Profonda. [Fonte: <i>Okun 2012, N. Engl. J. Med. 367:16</i> ] .....	26
<b>Fig. 2.15</b> – Taping Neuromuscolare. [Fonte: <a href="http://www.podologiapeluso.it">http://www.podologiapeluso.it</a> ] .....	27
<b>Fig. 2.16</b> – Robot per riabilitazione. [Fonte: <a href="http://www.fisiobrain.com">http://www.fisiobrain.com</a> ] .....	28
<b>Fig. 2.17</b> – Treadmill per riabilitazione. [Fonte: <a href="http://www.fitnessequipmentsupplier.com">http://www.fitnessequipmentsupplier.com</a> ] .....	28
<b>Fig. 2.18</b> – Dispositivo GondolaTM. [Fonte: Galli et al., 2015] .....	29
<b>Fig. 2.19</b> – Aree della pianta del piede su cui agisce il trattamento AMPS. [Fonte: Galli et al., 2015] .....	30
<b>Fig. 2.20</b> – Strumentario Gondola. [Fonte: <a href="https://www.gondola-parkinson.com">https://www.gondola-parkinson.com</a> ] .....	31
<b>Fig. 2.21</b> – Significatività e dev. st. dei parametri spazio-temporali del cammino prima e dopo trattamento AMPS. [Fonte: Ana Kleiner et al., 2015] .....	33
<b>Fig. 2.22</b> – Correlazione osservata tra lo stato clinico PD (H&Y) e la percentuale di incremento della lunghezza del passo dopo AMPS. [Fonte: Ana Kleiner et al., 2015] .....	33
<b>Fig. 3.1</b> – Tipi di <i>Freezing</i> esistenti e loro percentuale di incidenza su un certo gruppo di malati di Parkinson. [Fonte: J.M. Shine et al., 2012] .....	37
<b>Fig. 3.2</b> - Percentuale di episodi di freezing in funzione dei diversi eventi che lo provocano. [Fonte: J. D. Schaafsma et al., 2002] .....	38
<b>Fig. 3.3</b> – Durata degli episodi di Freezing of Gait (FoG) in funzione della durata dell’episodio come classificata nel questionario sul FoG. [Fonte: J. D. Schaafsma et al., 2002] .....	39
<b>Fig. 3.4</b> – Frequenza dei tre sottogruppi di Freezing caratterizzati dai movimenti della gamba associati con l’episodio di Freezing. [Fonte: J. D. Schaafsma et al., 2002] .....	39
<b>Fig. 3.5</b> - Parametri spaziali e temporali del cammino su treadmill e su pavimento di soggetti di controllo, freezers e non freezers. [Fonte: W. Nanhoe-Mahabier et al., 2011] .....	42
<b>Fig. 3.6</b> – Suddivisione dei primi tre passi partendo da fermo. [Fonte: Yohei Okada et al., 2011] ..	43
<b>Fig. 3.7</b> – Media e dev. st. di tutte le variabile del cammino considerate per i primi tre passi di pazienti con PD e pazienti sani. [Fonte: Yohei Okada et al., 2011] .....	44
<b>Fig. 3.8</b> – Traiettoria media del COP e della posizione del contatto del tallone tra l’inizio dello spostamento del COP e il quarto toe off. [Fonte: Yohei Okada et al., 2011] .....	45

<b>Fig. 3.9</b> – Risultati: SL e SLV di freezers, non freezers e gruppo di controllo. Sull’asse delle ascisse sono riportate le tre condizioni di passaggio: porta stretta, normale, larga. [Fonte: Q. J. Almeida e C. A. Lebold, 2009] .....	46
<b>Fig. 3.10</b> - Risultati: SW e SLCV di freezers, non freezers e gruppo di controllo. Sull’asse delle ascisse sono riportate le tre condizioni di passaggio: porta stretta, normale, larga. [Fonte: Q. J. Almeida e C. A. Lebold, 2009] .....	47
<b>Fig. 3.11</b> - Quadro concettuale relativo al Freezing of Gait (FoG) riguardante aspetti mentali e motori. [Fonte: N. Giladi, J.M. Hausdorff, 2006] .....	48
<b>Fig. 3.12</b> – Media ± dev. st. parametri del cammino con e senza DT. [Fonte: Madeleine E. Hackney, Gammon M. Earhart, 2010] .....	50
<b>Fig. 3.13</b> – Freezing of gait e deterioramento delle variabili associate al cammino. [Fonte: M. Plotnik et al., 2011] .....	51
<b>Fig. 3.14</b> – Relazione tra ridotta lunghezza del passo e asimmetria nel cammino. [Fonte: M. Plotnik et al., 2011] .....	52
<b>Fig. 4.1</b> – Posizionamento dei marker secondo il protocollo Davis. [Fonte: lucidi lezioni di Laboratorio di Valutazione Funzionale, M. Galli, 2015] .....	58
<b>Fig. 4.2</b> – Rappresentazione lunghezza del passo destra e sinistra. [Fonte: lucidi lezioni di Laboratorio di Valutazione Funzionale, M. Galli, 2015] .....	60
<b>Fig. 4.3</b> – Esempio di Stick Diagram .....	62
<b>Fig. 4.4</b> - Fase di labelling mediante Smart Tracker. ....	63
<b>Fig. 4.5</b> – Marker non trackato in modo corretto. ....	63
<b>Fig. 4.6</b> – Assegnamento di un’etichetta al marker. ....	64
<b>Fig. 4.7</b> – Caricamento della prova acquisita e selezione del protocollo da utilizzare. ....	66
<b>Fig. 4.8</b> - Traiettoria del tallone destro e selezione di tutti i punti d’appoggio. ....	66
<b>Fig. 4.9</b> – Traiettoria del tallone sinistro e selezione di tutti i punti d’appoggio. ....	67
<b>Fig. 4.10</b> – Tracciato della componente X del marker posto sul sacro del paziente. ....	68
<b>Fig. 4.11</b> – Report ottenuto al termine dell’elaborazione della prova. ....	68
<b>Fig. 4.12</b> – Struttura delle tabelle riassuntive di Excel. ....	69
<b>Fig. 4.13</b> – Schema riassuntivo del procedimento utilizzato per l’analisi statistica dei dati. ....	72
<b>Fig. 5.1</b> – Risultati: media ± dev. st. degli indici spaziali del cammino.....	77
<b>Fig. 5.2</b> – Risultati: media ± dev. st. della variabile Step Time espressa in secondi.....	79
<b>Fig. 5.3</b> – Risultati: media ± dev. st. delle variabili temporali. ....	80
<b>Fig. 5.4</b> – Risultati: media ± deviazione standard della variabile velocità espressa in metri al secondo [m/s]. ....	81

<b>Fig. 5.5</b> – Risultati: media $\pm$ dev. st. parametri spaziali di gruppo Placebo e gruppo AMPS. Pre vs post1 vs post4 vs post8 (Walking) .....	86
<b>Fig. 5.6</b> – Risultati: media $\pm$ dev. st. parametri temporali e spazio-temporali di gruppo Placebo e gruppo AMPS. Pre vs post1 vs post4 vs post8 (Walking) .....	88
<b>Fig. 5.7</b> – Risultati: media $\pm$ dev. st. parametri spaziali di gruppo Placebo e gruppo AMPS. Pre vs post1 vs post4 vs post8 (Dual-Task) .....	92
<b>Fig. 5.8</b> – Risultati: media $\pm$ dev. st. parametri temporali e spazio-temporali di gruppo Placebo e gruppo AMPS. Pre vs post1 vs post4 vs post8 (Dual-Task) .....	94

# Elenco delle tabelle

<b>Tab. 2.1</b> - Caratteristiche antropometriche del gruppo di pazienti sani (CG) e del gruppo di pazienti con PD considerati nello studio di Ana Kleiner et al. per la valutazione degli effetti di Gondola sulla malattia. ....	32
<b>Tab. 3.1</b> – Caratteristiche antropometriche dei pazienti reclutati nello studio di W. Nanhoe-Mahabier et al. del 2011.....	40
<b>Tab. 3.2</b> – Caratteristiche antropometriche dei pazienti reclutati nello studio di Q. J. Almeida e C. A. Lebold del 2009. ....	46
<b>Tab. 4.1</b> – Caratteristiche antropometriche e cliniche dei due gruppi (PD e CG).....	56
<b>Tab. 4.2</b> - Caratteristiche antropometriche e cliniche dei due gruppi (Placebo e AMPS).....	59
<b>Tab. 5.1</b> - Risultati: media ± dev. st. di tutte le variabili (CG vs Placebo in fase pre, post1, post4, post8 – Walking).....	83
<b>Tab. 5.2</b> - Risultati: media ± dev. st. di tutte le variabili (CG vs AMPS in fase pre, post1, post4, post8 – Walking).....	83
<b>Tab. 5.3</b> - Risultati: media ± dev. st. di tutte le variabili (CG vs Placebo in fase pre, post1, post4, post8 – Dual-Task).....	89
<b>Tab. 5.4</b> - Risultati: media ± dev. st. di tutte le variabili (CG vs AMPS in fase pre, post1, post4, post8 – Dual-Task).....	90

# SOMMARIO

La *Gait Analysis* (GA), o analisi computerizzata del cammino, consente di monitorare il movimento del paziente e di misurare quantitativamente aspetti della deambulazione che diventano fondamentali nella valutazione di una possibile limitazione funzionale.

La postura ed il movimento sono il risultato dell'interazione di tre principali sistemi fisiologici: il sistema nervoso, il sistema muscolo-scheletrico ed il sistema sensoriale. La valutazione delle caratteristiche della postura e del movimento, nonché delle loro variazioni rispetto ad una situazione di normalità, possono essere di enorme utilità in campo clinico per la diagnosi di particolari patologie a carico di uno dei sistemi coinvolti, così come per la pianificazione ed il controllo di specifici trattamenti riabilitativi.

La Malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa che coinvolge in maniera elettiva la capacità di programmare ed eseguire il movimento, senza risparmiare altri aspetti dell'individuo come la sfera cognitiva e comportamentale. Questi aspetti, unitamente al decorso cronico e progressivo della malattia, determinano una compromissione delle attività di vita quotidiana e delle relazioni interpersonali.

Uno dei sintomi con cui la malattia di Parkinson si manifesta è il *Freezing of gait*. Il Freezing (FoG) è un fenomeno poco conosciuto e fortemente debilitante che è comune tra i soggetti affetti dal Parkinson. Circa il 7% dei soggetti con malattia di Parkinson lieve e più del 50 % di quelli con malattia in stadio più avanzato sperimentano disturbi del loro cammino imprevedibili e transienti. Per una ragione non apparente, i soggetti colpiti da *Freezing*, all'improvviso, diventano incapaci di cominciare a camminare o di continuare a muoversi in avanti o di cambiare direzione. Essi riportano spesso la sensazione di essere incollati al pavimento. Il FoG può essere molto invalidante, compromettendo la funzionalità, la mobilità, l'indipendenza e quindi la qualità della vita di chi ne è affetto. Per i soggetti con FoG aumenta fortemente il rischio di rovinose cadute a terra e persino il rischio di mortalità.

Il principale obiettivo di questo lavoro di tesi è quello di valutare se la *Gait Analysis* è in grado di caratterizzare il fenomeno del *Freezing* in pazienti con malattia di Parkinson.

Seguendo particolari criteri di inclusione, sono stati selezionati 20 soggetti, tutti affetti da malattia di Parkinson aggravata da frequenti episodi di *Freezing*, che sono stati sottoposti a diverse prove di

cammino presso il laboratorio di Analisi del Movimento dell'Università Federale delle Scienze della Salute di Porto Alegre (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre o UFCSPA), in Brasile. L'elaborazione mediante software dedicati (Smart Tracker e Smart Analyzer) di tali prove, ha permesso il calcolo di media e deviazione standard di alcuni parametri spaziali, temporali e spazio temporali scelti, a partire da precedenti studi presenti in letteratura, come caratterizzanti il fenomeno del *Freezing* in pazienti con malattia di Parkinson. Le prove sostenute dai pazienti malati sono state sostenute anche da un gruppo di 7 pazienti sani, dai cui risultati sono state ottenute le fasce di normalità per le variabili del cammino selezionate. Un'analisi statistica ha stabilito quali differenze tra gruppo patologico e gruppo sano fossero statisticamente significative.

Un ulteriore obiettivo del lavoro è quello di definire un protocollo in grado di amplificare il fenomeno del *Freezing*, obbligando tutti i pazienti, sani e malati, a compiere contemporaneamente due azioni differenti (Dual-Tasking). Per fare ciò, alcune prove di cammino sono state svolte applicando lo Stroop Color-Word Test, il quale richiede al soggetto di camminare (task motorio) e, allo stesso tempo, leggere il nome di alcuni colori scritti su fogli bianchi in colorazioni diverse dal nome del colore riportato (task cognitivo) . Un'analisi statistica ha stabilito per quali parametri del cammino le differenze tra i valori ottenuti nelle prove di semplice cammino e quelli ottenuti in condizioni di dual-task, fossero significative.

L'ultimo obiettivo consiste nel valutare se l'applicazione di un trattamento riabilitativo basato sulla Stimolazione Meccanica Automatizzata Periferica abbia un effetto riduttivo sul FoG. In questo caso il campione iniziale di soggetti affetti da malattia di Parkinson, è stato suddiviso in modo casuale in due sottogruppi di 10 individui ciascuno; il primo gruppo è stato trattato con una reale stimolazione meccanica periferica, mentre al secondo gruppo è stato applicato un placebo. Ad entrambi i gruppi è stato richiesto di camminare, sia in condizione di semplice walking, sia in condizione di dual-task, in seguito ad un singolo trattamento, dopo 4 e dopo 8 trattamenti. Un'analisi statistica ha stabilito se per i due gruppi, passando dalla fase di pre-trattamento a quelle successive, esistessero differenze significative che fossero in grado di provare l'effetto positivo del trattamento reale.

I risultati del primo studio hanno confermato, sia per quanto riguarda i parametri scelti come caratterizzanti il cammino e il *Freezing* in soggetti con malattia di Parkinson, sia per quanto riguarda l'effetto del dual-task sul fenomeno del FoG stesso, ciò che viene affermato in letteratura.

I risultati relativi agli studi condotti per valutare l'effetto del trattamento AMPS, seppur abbiano rivelato andamenti positivi che facciano ben sperare, mettono in luce alcune limitazioni e problematiche che suggeriscono per tale studio ulteriori approfondimenti e sviluppi.

# ABSTRACT

The *Gait Analysis* (GA), or computerized gait analysis, allows the monitoring of patient's movement and to measure quantitatively some gait aspects. This exam can be essential for the evaluation of the patient functional limitation.

Posture and movement are the results of three major physiological systems: the central nervous system, the musculoskeletal system and the sensory system. The evaluation of the posture and movement features, as well as their variations with respect to a normal situation, can be of enormous utility in the clinical field for the specific pathologies diagnosis which one of the systems involved, as well as for planning and control of specific rehabilitation strategies.

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that involves electively the ability to plan and to execute the movement. These aspects, together with the progression of the disease, are related with the impairment of activities of day-by-day activities and interpersonal relations.

One of the PD symptoms is the *Freezing of gait* (FoG). The FoG is a debilitating phenomenon that is common among people with Parkinson. About 7% of subjects with mild PD and almost 50% of those with more advanced stage of the disease experience unpredictable, transient disturbances in their walking. For no apparent reason, subjects suddenly become unable to start walking or to continue to move forward or to change direction. They often feel to be glued to the floor. This symptom is disabling and reduces the patient quality of life and independence. Also, subjects with FoG has the risk of falls and mortality increased.

The main objective of this thesis is to evaluate whether the *Gait Analysis* is able to characterize the phenomenon of *Freezing* in patients with PD.

Following specific inclusion criteria, 20 patients were selected, all suffering from PD aggravated by frequent episodes of *Freezing*. These patients had undergone to several trials of walking at the Movement Analysis Laboratory of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre o UFCSPA), in Brazil. The data elaboration was performed by two dedicated software (Smart Tracker and Smart Analyzer), which allowed the calculation of aveare and standard deviation of some spatio-temporal parameters. These variables were chosen from previous studies in the literature as characterizing the phenomenon of

FoG in the patients with PD. Also 7 healthy patients were evaluated as control group. A statistical analysis determined the differences between pathological and healthy group.

The second aim of this work is to define a protocol that can induce the phenomenon of FoG, by requiring all patients, healthy and sick, to perform simultaneously two different actions (Dual-Tasking). To do this, some walk trials were carried out by applying the Word-Color Stroop Test. This test requires that the subject during the walking task (motor task) has read the name of some colors written on white sheets, but written with different colors respect to those written (cognitive task). The statistical analysis showed differences between the basal condition (walking task) and those obtained in the dual-task conditions (Word-Color Stroop Test).

The third goal of this thesis is to evaluate the Automated Mechanical Peripheral Stimulation (AMPS) effects in the FoG. In this case, the initial sample of subjects suffering from PD, was randomly divided into two subgroups of 10 individuals; the first group was treated with a real AMPS, while the second was treated with placebo stimulation. All the PD patients were treated in the off-levodopa phase and were evaluated with gait analysis and dual task (Color-Word Stroop Test) before and after the first intervention, after the 4th intervention, and after the 8th intervention. The differences among the interventions were analyzed by specific statistical test.

The results of the first studies have confirmed that the spatio-temporal parameters chosen were able to characterize the gait and the FoG in subjects with PD; also the Word-Color Stroop Test was able to induce the FoG.

Also, the present findings indicate that the AMPS improves the FoG of patients with PD. This bottom-up stimulation may promote a more stable walking pattern in patients with PD and an intervention program that includes long-term AMPS program apparently is able to restore gait rhythmicity.

# INTRODUZIONE

Il presente lavoro di tesi è stato svolto in collaborazione con i Laboratori di Analisi del Movimento e di Riabilitazione Neurologica e di Neuroscienza dell'Università delle Scienze della Salute di Porto Alegre, Brasile. Presso questi laboratori, un gruppo di pazienti affetti da Malattia di Parkinson e un gruppo di pazienti selezionati come gruppo sano o gruppo di controllo, hanno sostenuto diverse prove di cammino che sono state in seguito inviate al Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria del Politecnico di Milano dove sono state elaborate ed analizzate.

Il progetto si inserisce nell'ambito dell'analisi quantitativa del cammino, o *Gait Analysis*, che oggi rappresenta uno dei metodi più efficaci e moderni per analizzare il movimento più importante e caratteristico che l'uomo è in grado di compiere: il cammino.

La possibilità di sfruttare tecnologie mediche e ingegneristiche sempre più avanzate ha permesso, negli ultimi anni, di ottenere informazioni fondamentali sulla cinematica, sulla dinamica e sull'attività muscolare di tutti i segmenti muscolo-scheletrici e di tutte le articolazioni che entrano in gioco quando un soggetto cammina. Tenendo presente che la deambulazione è uno dei movimenti più complessi che l'uomo è in grado di eseguire e che coinvolge non solo le unità periferiche del corpo umano, ma anche le unità centrali di controllo motorio e le unità periferiche e centrali del sistema sensoriale, l'analisi quantitativa di questo movimento permette di valutare quali siano le strutture strettamente coinvolte con l'alterazione del programma motorio e fornisce un aiuto fondamentale in campo clinico-riabilitativo nella scelta di possibili strategie terapeutiche che migliorino, anche solo in parte, tale alterazione.

Le difficoltà motorie a cui alcuni individui vanno incontro, sono spesso collegate a patologie neurodegenerative che, con l'avanzare della malattia, attaccano l'area motoria del sistema nervoso incrementando i deficit motori. Lo studio qui condotto si concentra su una di queste patologie: la Malattia di Parkinson.

La Malattia di Parkinson è caratterizzata dalla progressiva perdita di neuroni dopaminergici e di altri neuroni sub-corticali. Essa si manifesta clinicamente con tremori da fermo, bradicinesia, rigidità, una postura ricurva in avanti, instabilità posturale e *Freezing*. La levodopa, il precursore metabolico della dopamina, è un farmaco comunemente usato per gestire i sintomi motori del

Parkinson. Tuttavia, il *Freezing of Gait* (FoG), un blocco del movimento transiente, che si manifesta in particolare quando il soggetto inizia a camminare, si gira o tenta di superare un ostacolo, è spesso resistente al trattamento farmacologico con levodopa ed è per questo che, tra i sintomi del Parkinson, è anche quello maggiormente studiato.

Il motivo per cui, nel presente lavoro, ci si è concentrati proprio sulla caratterizzazione del *Freezing* in pazienti con malattia di Parkinson, è che, essendo questo un fenomeno di cui ancora le cause non sono del tutto conosciute, bisogna cercare di capire se la *Gait Analysis* possa risultare uno strumento utile anche nel fornire indici del cammino che possano essere collegati a tale sintomo così da poterne comprendere l'eziopatogenesi e arrivare ad una possibile cura.

Sono stati quindi selezionati, tra gli indici riportati in studi precedenti presenti in letteratura, alcuni parametri del cammino come la Lunghezza del Passo, la Durata del Passo e la Velocità, di cui si è andati a calcolare il valore medio e la deviazione standard per il gruppo sano e il gruppo patologico, per valutare se, in quest'ultimo, il *Freezing* provocasse un peggioramento evidente di tali variabili e quindi del cammino. Si è cercato inoltre di valutare se lo svolgimento contemporaneo, Dual-Task (DT), di un'azione motoria e di un'azione cognitiva (Stroop Color-Word Test), portasse effettivamente alla generazione di episodi di *Freezing* e quindi ad un peggioramento dei parametri del cammino.

Infatti, dalla letteratura, è noto che l'azione combinata di cammino e di una qualunque altra azione cognitiva, come leggere o fare calcoli mentali, è collegata con i problemi del cammino e dell'equilibrio. Gli effetti negativi del DT sono collegati con un aumento del rischio di cadute in pazienti soggetti ad episodi di *Freezing*.

Tra le possibili terapie riabilitative che comportano un effetto positivo sul *Freezing of Gait*, una delle più recenti è quella basata sulla Stimolazione Meccanica Periferica Automatizzata, AMPS (Automated Mechanical Peripheral Stimulation). Per cercare di confermare gli effetti di tale trattamento, nel presente lavoro il gruppo dei pazienti con Parkinson è stato suddiviso in due sottogruppi di uguale numero: ad uno è stato applicato il reale trattamento AMPS, mentre all'altro è stato applicato un placebo. Entrambi i gruppi hanno sostenuto prove di cammino, sia in condizioni normali sia in condizioni di dual-task, dopo un numero diverso di applicazioni del trattamento e, ottenuti i valori per le variabili scelte, sono stati fatti diversi confronti mediante analisi statistica.

L'esposizione degli argomenti è così articolata:

Il **Capitolo 1** è dedicato alla descrizione del cammino dell'uomo e alla *Gait Analysis*: come viene effettuata, quali sono i protocolli usati e come è strutturato un Laboratorio di Analisi del Movimento.

Il **Capitolo 2** è interamente dedicato alla Malattia di Parkinson (PD) e, in modo particolare, alla descrizione dei segni e dei sintomi, motori e non motori, che caratterizzano la patologia e alle possibili terapie oggi esistenti.

Il **Capitolo 3** è dedicato alla descrizione del *Freezing of Gait* (FoG) e agli studi su questo fenomeno presenti in letteratura.

Il **Capitolo 4** descrive i materiali e i metodi utilizzati per la realizzazione di questo lavoro di tesi: viene fornita una descrizione dei soggetti sani e patologici inclusi nello studio, della suddivisione dei soggetti patologici per la fase di valutazione del trattamento, del set-up sperimentale e dei programmi utilizzati per l'elaborazione delle prove e per l'analisi statistica.

Il **Capitolo 5** è interamente dedicato alla presentazione e alla discussione dei risultati ottenuti dall'elaborazione delle prove di *Gait Analysis*; il confronto tra sano e patologico e tra le prove di semplice cammino e dual-task nella fase di pre-trattamento nonché il confronto tra le prove ottenute in seguito ai diversi cicli di trattamento, sia in condizioni di walking sia di dual-task, sono stati fatti mediante analisi statistica.

Il **Capitolo 6** illustra le conclusioni dello studio e suggerisce possibili sviluppi futuri.

# Capitolo 1

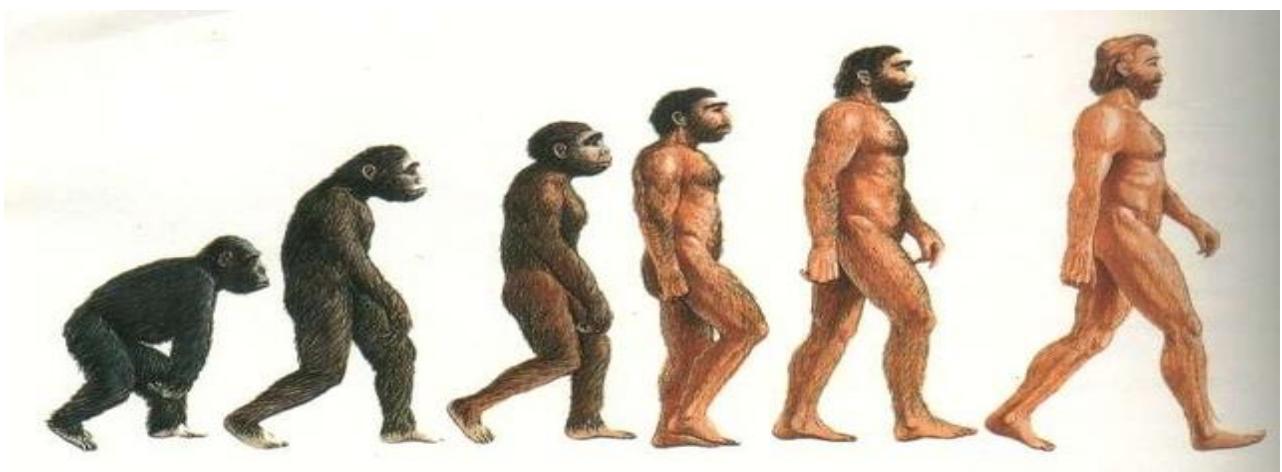
## IL CAMMINO DELL'UOMO

### 1.1 Introduzione

«La camminata umana è quell'attività distintiva nel corso della quale il corpo, passo dopo passo, vacilla sull'orlo della catastrofe...perché solo il ritmico movimento in avanti compiuto prima da una gamba e poi dall'altra gli impedisce di cadere a faccia in giù»  
Napier J. R.

Fin dalla preistoria, uno dei primi caratteri distintamente umani fu l'acquisizione della postura eretta e dell'andatura bipede: gli ominidi, la famiglia zoologica cui l'uomo attuale appartiene, camminano eretti da almeno tre milioni e mezzo o quattro milioni di anni. La postura eretta, ottenuta attraverso un adattamento dell'intera struttura scheletrica portante, aiutò l'uomo a risolvere numerosi problemi. Come Charles Darwin osservò, una delle sue più rilevanti conseguenze fu che le mani, liberate dalla loro funzione locomotoria, divennero disponibili per un uso continuativo in altre attività.

Il modo in cui il corpo è stato in grado di adattare la propria struttura e la propria biomeccanica alla verticalità e al bipedismo può essere definito geniale. In Fig. 1.1 è mostrata l'evoluzione del cammino dell'uomo dalla scimmia all'homo sapiens.



**Fig. 1.1** – Evoluzione del cammino dell'uomo, dalla scimmia all'homo sapiens. Raddrizzamento della colonna vertebrale, distaccamento delle mani dal terreno, camminata bipede e plantigrada. [Fonte: <https://www.svagonews.com>]

Ciononostante, dopo quattro milioni di anni o più, l'uomo non ha ancora acquisito una biomeccanica perfetta (<http://mauriziomennella.jimdo.com>).

Il cammino, definito anche deambulazione, è il processo mediante il quale un soggetto si sposta da un luogo ad un altro. Esso comprende vari atti motori e presenta molte varianti legate alle diverse velocità, pendenze del terreno, scale e ostacoli. Nell'uomo il cammino naturale è bipede e plantigrado, ossia con appoggio di tutta la pianta del piede a terra. Esistono differenze individuali nell'esecuzione del cammino collegate all'età, al sesso, alle caratteristiche antropometriche (es. lunghezza della gamba) e all'etnia<sup>[1]</sup>.

La valutazione qualitativa, ma soprattutto quantitativa, del cammino di ciascun individuo è un aspetto fondamentale in clinica poiché non solo, data la natura complessa di questo movimento, permette l'individuazione di eventuali anomalie legate all'alterazione del sistema muscolo-scheletrico e a possibili patologie in grado di colpire altri sistemi coinvolti nella corretta realizzazione del cammino stesso, ma anche perché offre un importante aiuto nella scelta di un possibile trattamento terapeutico.

## 1.2 Le fasi del cammino

Il cammino è un movimento ciclico in cui gli arti inferiori, alternandosi, coadiuvati da altre strutture corporee (muscoli, legamenti, tendini), sostengono il resto del corpo e ne permettono l'avanzamento. Il *ciclo del passo*, o “gait cycle” viene considerato come l'unità di misura del cammino e viene misurato dal momento in cui il tallone della gamba osservata entra in contatto con il terreno (initial contact o heel strike) fino al contatto successivo del medesimo tallone.

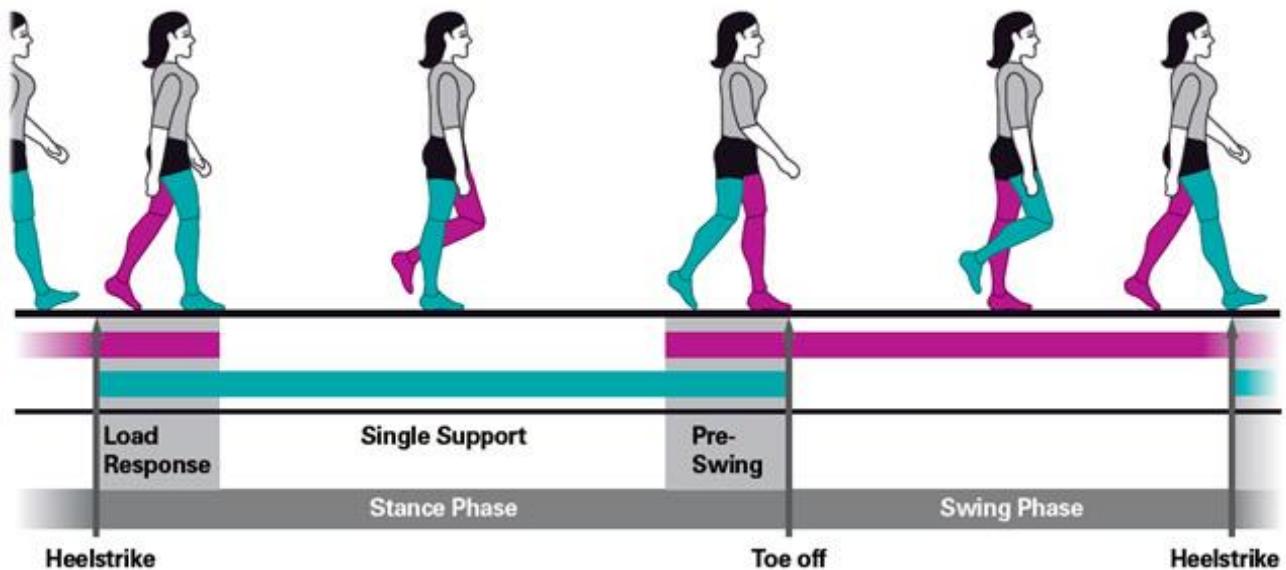
Il ciclo del passo si divide in due fasi fondamentali (Fig. 1.2):

- Fase di appoggio (stance phase): rappresenta l'intervallo durante il quale il piede rimane a contatto con il terreno. Inizia con l'heel strike, termina con il toe off (stacco della punta del piede) e rappresenta circa il 60% dell'intero ciclo del passo;
- Fase di volo (swing phase): rappresenta l'intervallo durante il quale il piede non è a contatto con il terreno. Comincia dal toe off, termina quando il piede si appoggia a terra e dura circa il 40% del ciclo.

Queste fasi si dividono a loro volta in sotto-fasi:

- Initial Contact (dallo 0% al 2% del gait cycle);

- Loading Response (dallo 0% al 10% del gait cycle): è la fase in cui il corpo poggia su entrambi gli arti inferiori (double limb stance) e termina nel momento in cui l'arto controlaterale si stacca da terra;
- Midstance (dal 10% al 30% del gait cycle): inizia con il toe off della gamba controlaterale e termina quando il peso è supportato dalle teste metatarsali e dalle dita del piede d'interesse;
- Terminal Stance (dal 30% al 50% del gait cycle): termina quando l'arto controlaterale tocca il suolo;
- Preswing (dal 50% al 60% del gait cycle): corrisponde nuovamente alla fase di doppio appoggio e termina con il distacco da terra delle dita del piede;
- Initial Swing (dal 60% al 73% del gait cycle): la gamba, sollevata da terra, comincia ad avanzare;
- Midswing (dal 73% all'87% del gait cycle): è la fase in cui l'arto osservato si porta da una posizione posteriore ad una anteriore rispetto al tronco;
- Terminal swing (dall'87% al 100% del gait cycle): è la fase che segna la fine del ciclo del passo e corrisponde al momento in cui il tallone si appoggia nuovamente a terra.



**Fig. 1.2** - Fasi del cammino: le principali fasi del ciclo del passo (Gait Cycle), misurato dal momento in cui il soggetto appoggia il tallone a terra fino al successivo appoggio dello stesso arto, sono la “Stance Phase” in cui l'arto di interesse è a contatto con il terreno e la “Swing Phase” o fase di volo. Queste a loro volta sono divise in sotto-fasi. [Fonte: <http://www.optojump.com>]

Esistono molti parametri, spaziali e temporali, che possono essere utilizzati per analizzare quantitativamente il cammino di un soggetto umano. Tra i parametri spaziali, i più utili sono: la distanza tra due successive posizioni dello stesso piede, denominata *lunghezza del passo* (o stride length) e misurata in metri; l'avanzamento di un piede rispetto all'altro, chiamato *passo semplice* (o right/left step length); la larghezza dell'appoggio (o step width), definita come la distanza tra la linea rappresentativa di ciascun piede. I parametri temporali, invece, includono: la *cadenza*, definita come il numero di passi effettuati in un determinato intervallo di tempo e misurata in passi al minuto; la *durata del ciclo del passo* (o cycle time); la *velocità media* del cammino (o walking speed) che rappresenta la distanza percorsa in un determinato periodo di tempo e viene misurata in metri al secondo (m/s).

Per una popolazione sana i parametri sopra riportati presentano valori medi che rientrano in specifici range misurati sperimentalmente; tuttavia, in presenza di problemi motori dovuti a differenti cause, i valori di tali parametri risultano alterati. È proprio in queste situazioni che, per comprendere la reale causa di tali alterazioni o per ideare una possibile soluzione al problema, diventa necessaria un'analisi quantitativa del cammino<sup>[2][3]</sup>.

### **1.3 La Gait Analysis e le sue applicazioni**

Solo alla fine del secolo scorso si è potuto iniziare a parlare di analisi quantitativa del movimento umano; oggi, tuttavia, sono molto numerosi i laboratori nel mondo che utilizzano tecniche di analisi del movimento a scopo clinico. Ciò che rende particolarmente attraente questa applicazione è la possibilità di caratterizzare e descrivere in modo quantitativo il movimento di un soggetto, andando ad evidenziare eventuali anomalie nello svolgimento di semplici atti motori indotte da lesioni di diversa natura del sistema muscolo scheletrico o da alterazioni patologiche del sistema di controllo neuromuscolare<sup>[1]</sup>.

Lo studio dell'alterazione posturale e motoria può fornire diverse informazioni per conoscere il livello di limitazione funzionale conseguente ad una patologia e aiuta a monitorare l'evolversi nel tempo della stessa. Inoltre, fornisce importanti elementi per valutare l'efficacia di interventi riabilitativi nel recupero delle alterazioni conseguenti allo stato patologico.

Risulta quindi di fondamentale importanza potersi avvalere di tecniche innovative e strumentazioni all'avanguardia che permettano di descrivere, quantificare e valutare il movimento.

Un movimento particolarmente significativo della situazione motoria del paziente è la camminata, movimento molto complesso che vede coinvolti sinergicamente diversi muscoli e articolazioni.

La *Gait Analysis* (GA), o analisi computerizzata del cammino, consente di monitorare il movimento del paziente e di misurare quantitativamente aspetti della deambulazione che diventano fondamentali nella valutazione della sua limitazione funzionale.

Mediante un'analisi multifattoriale, si ha la possibilità di definire, attraverso l'uso di apparecchiature sofisticate, integrate tra di loro, il pattern deambulatorio del soggetto in esame.

La postura ed il movimento sono il risultato dell'interazione di tre principali sistemi fisiologici: il sistema nervoso, il sistema muscolo-scheletrico ed il sistema sensoriale. La valutazione delle caratteristiche della postura e del movimento, nonché delle loro variazioni rispetto ad una situazione di normalità, possono essere di enorme utilità in campo clinico per la diagnosi di particolari patologie a carico di uno dei sistemi coinvolti, così come per la pianificazione ed il controllo di specifici trattamenti riabilitativi<sup>[4]</sup>.

L'analisi quantitativa del movimento viene effettuata presso laboratori identificati come Motion Analysis Lab (MAL); un esempio di laboratorio è qui di seguito rappresentato (Fig. 1.3).



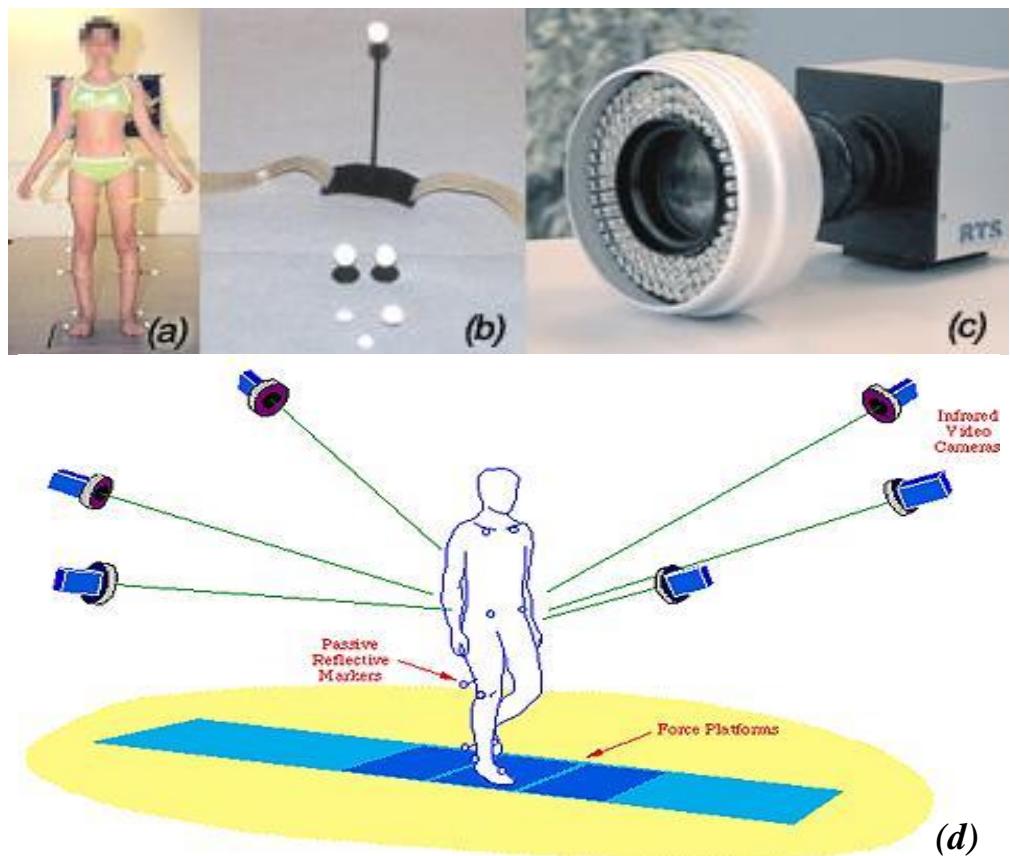
**Fig. 1.3 – Motion Analysis Laboratory (MAL): organizzazione di un laboratorio di Analisi del Movimento con strumentazioni necessarie all'acquisizione e all'analisi di differenti movimenti di soggetti sani o malati.**  
[Fonte: <http://www.analisisidelmovimento.it>]

Le caratteristiche richieste dalla strumentazione contenuta in un MAL sono <sup>[2]</sup>:

- **Tridimensionalità (3D);**
- **Non invasività;**
- **Possibilità** di fornire informazioni quantitative con elevata precisione;
- **Possibilità** di ripetere l'esame più volte in un arco di tempo ridotto;
- **Possibilità** di effettuare una analisi integrata multifattoriale e cioè di acquisire dati relativi alla cinematica (es. angoli articolari) alla dinamica (es. scambio di forze al terreno) ed all'attivazione muscolare (elettromiografia o EMG);
- **Facile utilizzo;**
- **Costi adeguati.**

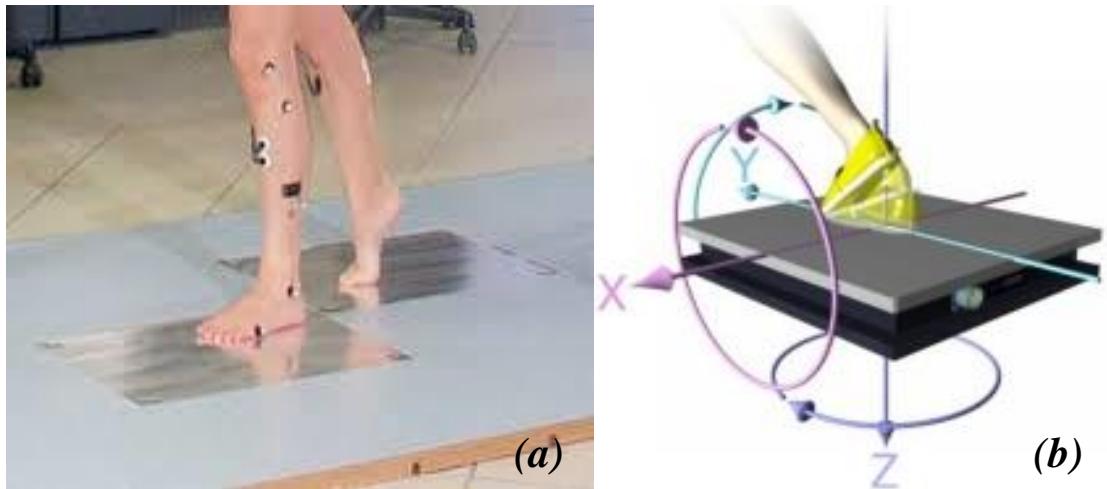
Strumentazioni tipiche di un Laboratorio di Analisi del Movimento <sup>[2]</sup>:

- **Sistemi optoelettronici**, costituiti da un numero variabile di telecamere (di solito da 2 a 6) il cui sistema di ripresa video risulta coassiale con una sorgente di luce infrarossa che illumina un insieme di marker, elementi di materiale catarifrangente, posti, seguendo specifici protocolli, sul corpo del paziente in particolari punti di repere. Il riflesso del marker viene ripreso dalle telecamere del sistema optoelettronico che si occupa di calcolare le coordinate tridimensionali (XYZ) dei marker stessi. In Fig. 1.4 viene mostrata la disposizione dei marker sul corpo del paziente e la disposizione delle telecamere del sistema optoelettronico in un laboratorio di analisi del movimento. Note le coordinate tridimensionali dei marker è possibile andare a calcolare le principali variabili cinematiche come la velocità e l'accelerazione dei segmenti corporei e determinare le traiettorie dei principali angoli articolari (angoli di flesso-estensione, abdo-adduzione e extra-intra rotazione).



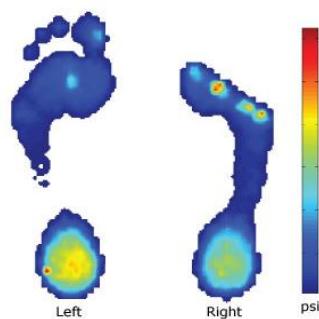
**Fig. 1.4** – (a) Posizionamento dei marker sul paziente secondo il protocollo Davis; (b) Marker catarifrangenti bioadesivi e marker esteso con fascia elastica; (c) Telecamera sistema ELITE, BTS; (d) Sistema di sei telecamere con sorgente infrarossa coassiale con il sistema di acquisizione optoelettronico. [Fonti: *Tesi Tonellootto, 2009-2010; Dispense di Laboratorio di Valutazione Funzionale, Manuela Galli, 2014-2015*]

- **Piattaforme di forza** sistemi in grado di misurare il sistema di forze scambiate al terreno (Fig. 1.5). Conoscendo il sistema di forze scambiate al terreno ed acquisita la cinematica mediante i sistemi optoelettronici è possibile calcolare i momenti e le potenze alle diverse articolazioni.



**Fig. 1.5** - (a) Piattaforma di forza in un Laboratorio di Analisi del Movimento; (b) Piattaforma di forza con sistema di riferimento di laboratorio XYZ. [Fonte: <http://www.podosport.it/>]

- **Elettromiografi:** sistemi in grado di acquisire il segnale elettrico associato all'attività muscolare mediante elettrodi di superficie.
- **Baropodometria elettronica,** sistema in grado di misurare la distribuzione delle pressioni mediante l'utilizzo di una matrice di sensori opportunamente sagomati. In Fig. 1.6 è mostrato un possibile output di questa strumentazione.



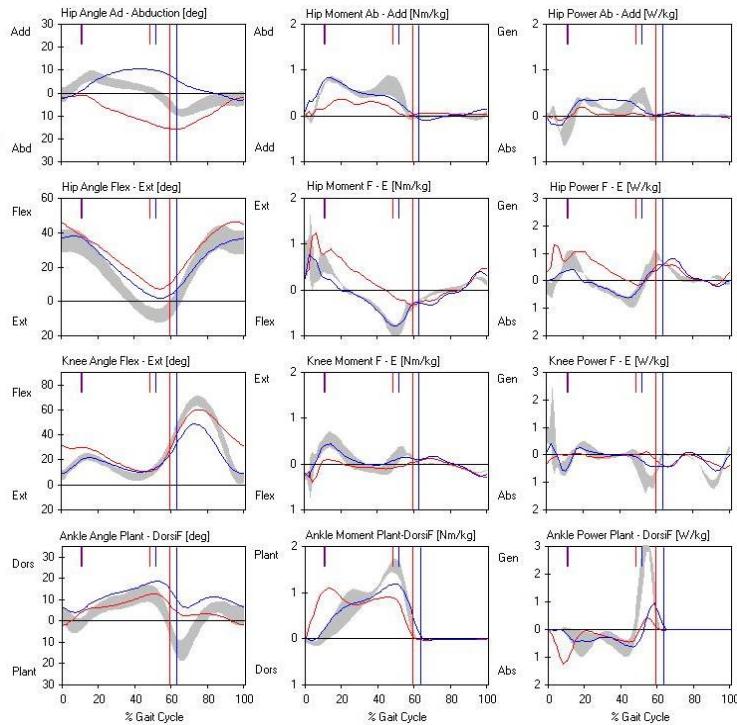
**Fig. 1.6** – Output di uno strumento di baropodometria elettronica. La scala va dai punti di minima pressione (blu) a quelli di massima pressione (rosso). [Fonte: <https://kathleenodonnelldesign.wordpress.com>]

- **Sistemi di ripresa video.**

Il protocollo maggiormente utilizzato nelle prove di *Gait Analysis* è il Protocollo Davis<sup>[5]</sup> che prevede la rilevazione dei parametri antropometrici del soggetto (altezza, peso, lunghezza della tibia, distanza tra i condili femorali o diametro del ginocchio, distanza tra i malleoli o diametro della caviglia, distanza tra le creste iliache anteriori e spessore del bacino) e successivamente l'applicazione di marker sulla cute in particolari punti di repere anatomico.

Il sistema optoelettronico misura le coordinate dei marker posizionati sul corpo del paziente ed un opportuno programma, partendo da queste coordinate, calcola gli angoli di flesso estensione, abduzione-adduzione, extra-intra rotazione delle principali articolazioni dell'arto inferiore (anca, ginocchio caviglia).

In una prima fase, al soggetto viene richiesto di mantenere la posizione ortostatica per circa 5 sec, e viene effettuata la rilevazione (fase di "standing") dei marker. In seguito, al soggetto viene chiesto di camminare con una velocità da lui ritenuta normale, partendo da un punto, che viene di volta in volta fissato, che gli consenta di appoggiare un solo piede su ciascuna piattaforma di forza. Di solito vengono effettuate più acquisizioni (circa 6) per assicurare la ripetibilità della prova. Una volta ottenuti i dati di interesse, il corpo del soggetto viene rappresentato mediante "stick diagram" (diagramma a segmenti) e si passa al calcolo delle variabili cinematiche, dinamiche ed elettromiografiche. L'output della prova è costituito da una raccolta cartacea di dati e grafici (Fig. 1.7), il Report, da cui si ottengono: informazioni anagrafiche e antropometriche del paziente, informazioni sui parametri temporali e spaziali del cammino e i grafici di angoli articolari, componenti di forza, momenti e potenze articolari; nell'ultima pagina del Report vengono rappresentati anche i tracciati ottenuti mediante elettromiografia dei principali gruppi muscolari coinvolti nel cammino.



**Fig. 1.7** - Esempio di Report di Gait Analysis: grafici di cinematica relativi al comportamento di flesso/estensione, abdo/adduzione ed extra/intra rotazione dell'arto destro (linea in blu) e dell'arto sinistro (linea rossa) per bacino, anca, ginocchio e caviglia. Le linee grigie rappresentano il range di normalità . Le grandezze cinematiche sono rappresentate in funzione della % del ciclo del passo (asse x) [Fonte: <http://www.clinicalgaitanalysis.com>].

La *Gait Analysis*, oggi, assume un ruolo fondamentale da un punto di vista clinico-riabilitativo poiché risulta uno strumento necessario per analizzare, in termini quantitativi, diversi parametri legati al cammino di soggetti con moderate o severe difficoltà nella deambulazione o nel mantenimento della postura, fornisce informazioni sulle possibili cause del problema e aiuta i medici a stabilire eventuali terapie o interventi a cui i soggetti potrebbero essere sottoposti; inoltre, permette di monitorare nel tempo il soggetto valutando il progredire della malattia o l'efficacia della terapia stessa.

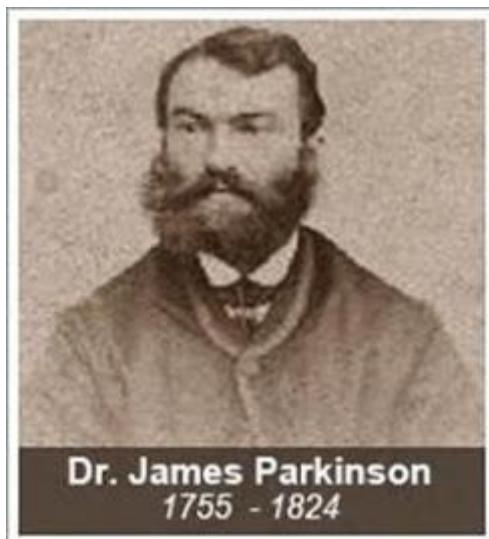
Spesso, si verificano anomalie motorie in pazienti affetti da lesioni che colpiscono specifiche aree del Sistema Nervoso Centrale (SNC) come nel caso della Paralisi Cerebrale Infantile (PCI) o della Malattia di Parkinson (DP); in questi casi specifici la *Gait Analysis* può svolgere il suo ruolo di supporto ai clinici nel valutare e monitorare la malattia, fornire indicazioni su un percorso riabilitativo mirato all'esigenza del paziente e valutare l'efficacia dell'utilizzo di trattamenti farmacologici o chirurgici.

## Capitolo 2

# LA MALATTIA DI PARKINSON

### 2.1 Introduzione

La malattia di Parkinson, definita anche morbo di Parkinson, parkinsonismo idiopatico o paralisi agitante, è una malattia neurodegenerativa ad evoluzione lenta, ma progressiva, che coinvolge, principalmente, alcune funzioni quali il controllo dei movimenti e dell'equilibrio. La malattia fa parte di un gruppo di patologie definite "Disordini del Movimento" e tra queste è la più frequente. Il nome è legato a James Parkinson (Fig. 2.1), un farmacista chirurgo londinese del XIX secolo, che per primo descrisse gran parte dei sintomi della malattia nel suo "Trattato sulla paralisi agitante" nel 1817.



**Fig. 2.1** – Dr. James Parkinson, a lui si deve la scoperta della malattia a cui è stato dato lo stesso nome. [Fonte: <http://www.parkinsonsarddegna.it>]

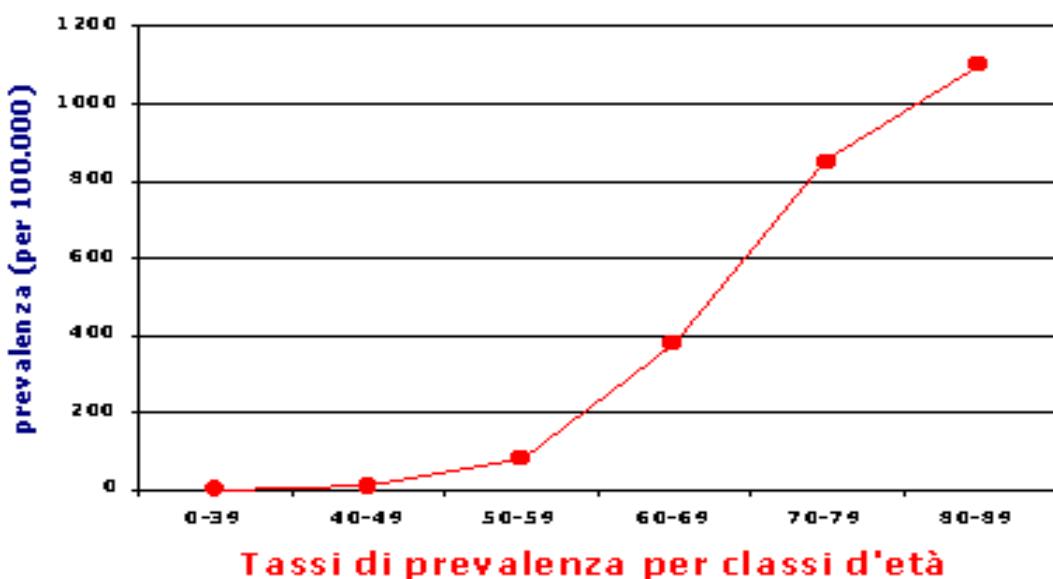
Nonostante la scoperta della malattia risalga a quasi due secoli fa, le sue cause sono ancora sconosciute. Le ultime ipotesi sulle cause sono di due tipi: ambientali e genetiche.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'esposizione a fattori quali pesticidi e metalli pesanti aumenta il rischio di sviluppare la malattia. Ma anche la tesi di un difetto genetico sta ottenendo maggiori evidenze: nel 20% dei pazienti con precedenti di Parkinson in famiglia è stato, infatti, identificato il gene difettoso (<http://www.parkinson.it/>).

## 2.2 Incidenza sulla popolazione

La malattia di Parkinson è presente in tutto il mondo ed in tutti i gruppi etnici. Si riscontra in entrambi i sessi, con una lieve prevalenza in quello maschile. L'età media di esordio è intorno ai 58-60 anni, ma circa il 5 % dei pazienti può presentare un esordio giovanile tra i 21 ed i 40 anni. Prima dei 20 anni è estremamente rara. Sopra i 60 anni colpisce l'1-2% della popolazione, mentre la percentuale sale al 3-5% quando l'età è superiore agli 85 anni. In Italia i malati di Parkinson sono circa 300.000. In Fig. 2.2 è mostrata una linea di tendenza che mostra l'aumento della percentuale di malati di Parkinson con l'avanzare dell'età<sup>[6]</sup>.

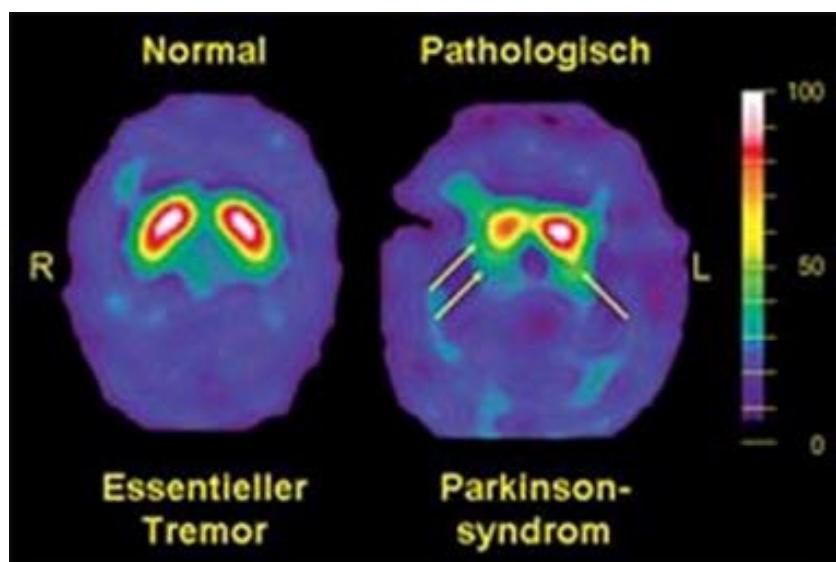
Con un trattamento appropriato, l'aspettativa di vita di un malato di Parkinson è considerata simile, o solo lievemente ridotta, rispetto a quella della popolazione generale. Tuttavia, bisogna tener presente che con il progredire della malattia il paziente può andare incontro a ulteriori complicazioni, dovute a differenti cause, che possono comportare un grave peggioramento o addirittura la morte per il malato (<http://www.parkinson-italia.info>).



**Fig. 2.2** – Correlazione tra numero di soggetti con malattia di Parkinson e età media degli stessi individui.  
[Fonte: Tanner CM et al., 1997]

## 2.3 Diagnosi

Per diagnosticare il Parkinson, il neurologo si basa essenzialmente sui sintomi. Gli esami strumentali, quali, ad esempio, Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) ad alto campo o esami ematochimici, possono essere utili per escludere numerose altre patologie che possono avere sintomi simili al Parkinson, ma che presentano cause differenti e una scarsa, se non nulla, risposta a terapie dopaminergiche. Esami particolari come la Tomografia ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography) e la Tomografia a Emissione di Positroni (PET - Positron Emission Tomography) possono confermare la diagnosi. A tale proposito una nuova metodica di immagine funzionale (DaTSCAN), di cui un esempio è mostrato in Fig. 2.3, è in grado di confermare o escludere la compromissione del sistema dopaminergico anche in uno stadio precoce della malattia. Questo esame, che consiste nell'iniezione di un tracciante in vena, e quindi nell'acquisizione di scansioni cerebrali con apparecchi SPECT, può mostrare un'alterazione dei livelli di dopamina nei gangli della base nei casi reali di Parkinson (<http://www.parkinson-italia.it>).

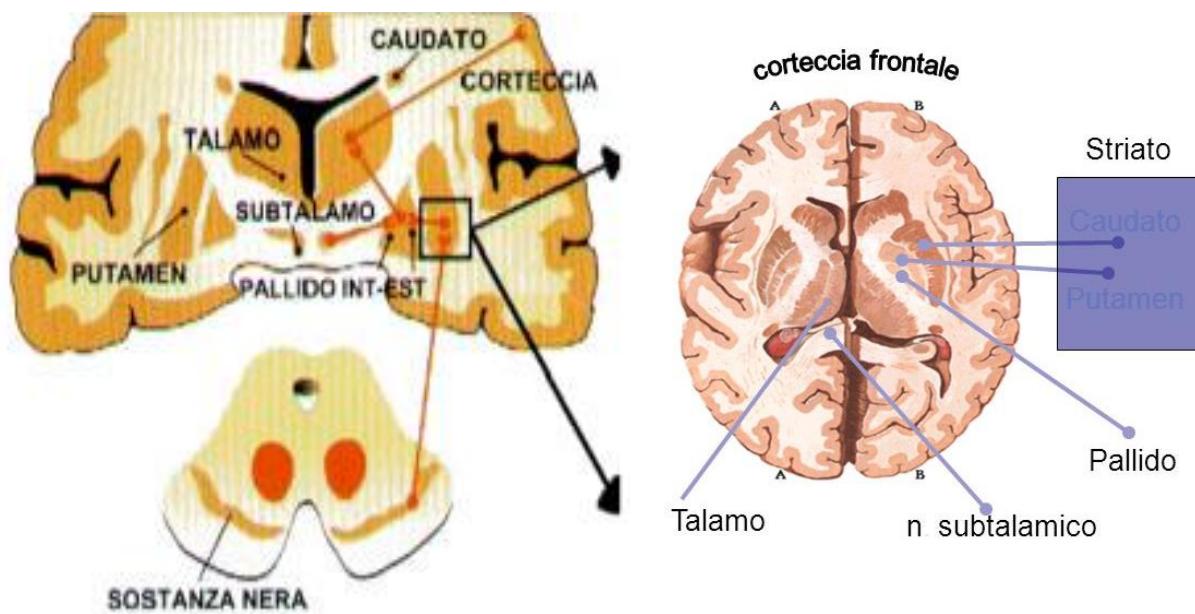


**Fig. 2.3** – DaTscan del cervello di un paziente sano con tremore essenziale sulla sinistra e un paziente con malattia di Parkinson sulla destra. [Fonte: <http://www.parkinson.org>]

Il 25% dei malati di Parkinson non sa di esserlo perché i sintomi sono leggeri e confondibili con altri, e quindi non ottiene una diagnosi certa: succede soprattutto ai pazienti nella fascia di età tra i 40 e i 50 anni.

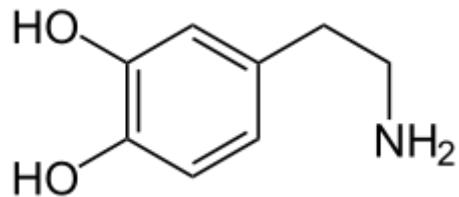
## 2.4 Le strutture coinvolte

Le strutture coinvolte nella malattia di Parkinson si trovano in aree profonde del cervello, note come gangli della base (nucleo caudato, putamen e pallido), che partecipano alla corretta esecuzione dei movimenti, ma non solo<sup>[7]</sup>. In Fig. 2.4 si possono osservare le zone del cervello coinvolte nella malattia di Parkinson.



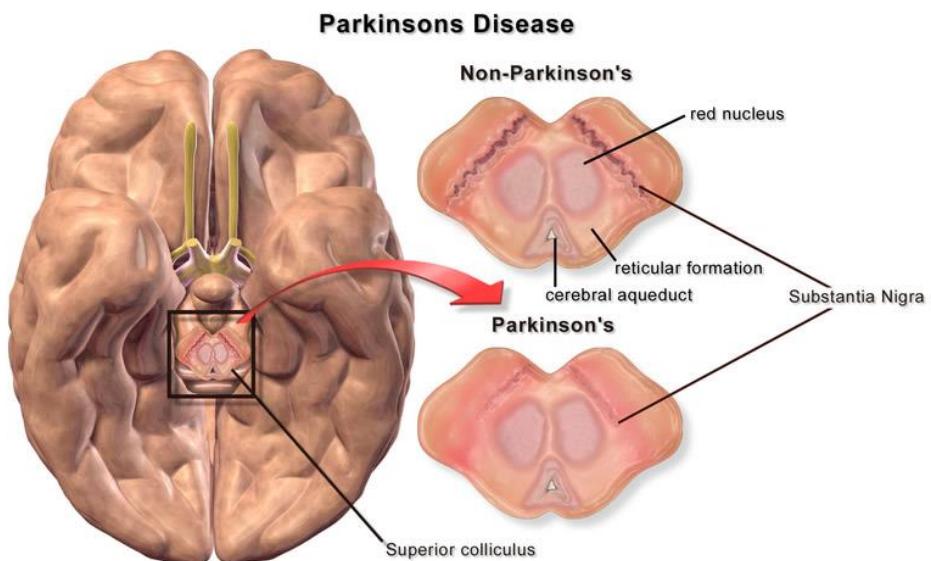
**Fig. 2.4 –** Strutture cerebrali compromesse dal morbo di Parkinson. Gangli della base comprendenti: nucleo caudato, putamen e pallido. Zona subtalamica del cervello. [Fonte: <http://www.zambonpharma.com>]

La malattia di Parkinson si manifesta quando la produzione di *dopamina*, la cui formula chimica è riportata in Fig. 2.5, nel cervello cala consistentemente. La dopamina è un neurotrasmettore endogeno della famiglia delle catecolamine prodotta in diverse aree del cervello, la cui principale funzione è quella di inibire il rilascio di prolattina da parte dell'ipofisi.



**Fig. 2.5** – Formula chimica della dopamina. [Fonte: <https://it.wikipedia.org>]

I livelli ridotti di dopamina sono dovuti alla degenerazione di neuroni, in un'area chiamata Sostanza Nera o “substantia nigra”, regione del mesencefalo (Fig. 2.6). È stato dimostrato che i sintomi cominciano a manifestarsi quando sono andati perduti circa il 50-60% dei neuroni dopaminergici <sup>[6]</sup>. Dal midollo al cervello cominciano a comparire anche accumuli di una proteina chiamata alfa-sinucleina, a causa di un difetto di autofagia (processo di “smaltimento” di parti della cellula danneggiate o anomale); forse, è proprio questa proteina che diffonde la malattia in tutto il cervello. La durata della fase preclinica (periodo di tempo che intercorre tra l'inizio della degenerazione neuronale e l'esordio dei sintomi motori) non è nota, ma alcuni studi la datano intorno a 5 anni (<http://www.parkinson-italia.it>).



**Fig. 2.6** – Aree del cervello coinvolte dalla malattia di Parkinson. Confronto tra la quantità di Substantia Nigra, dove troviamo i neuroni coinvolti nella produzione di dopamina, in paziente sano e paziente con Parkinson. [Fonte: <http://healthaio.it/morbo-di-parkinson>]

## 2.5 Aspetti di carattere clinico

La malattia di Parkinson ha un decorso cronico progressivo con compromissione prevalente della funzione motoria. In realtà il Parkinson si manifesta sia attraverso sintomi motori, sia attraverso sintomi non motori (Fig. 2.7) che coinvolgono diversi distretti corporei [8-10].



**Fig. 2.7** – Elenco degli apparati del corpo umano che possono essere coinvolti dalla malattia di Parkinson. Ogni struttura può presentare sintomi differenti motori e non motori. [Fonte: <http://www.medicina360.com>]

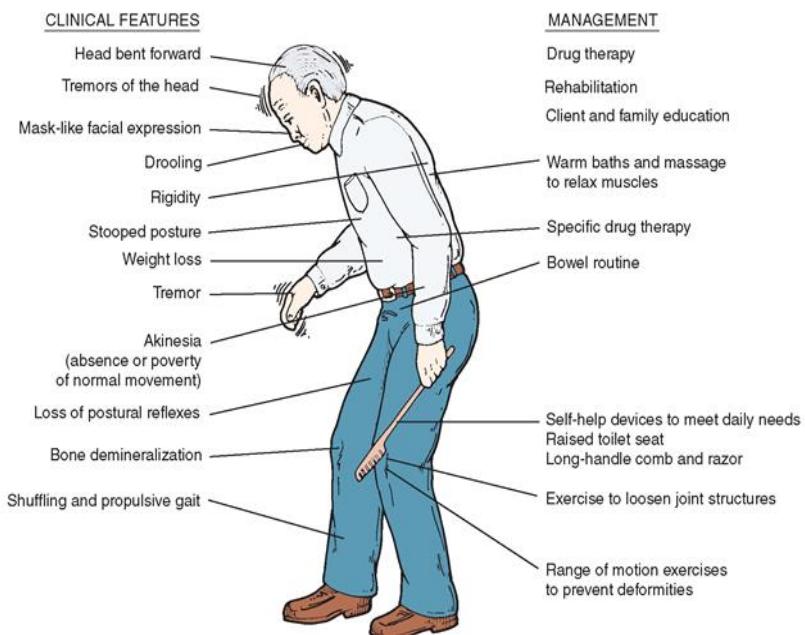
Tra i sintomi motori, i principali, mostrati in Fig. 2.8, sono:

- **Tremore a riposo:** il tremore è il sintomo più evidente e più comune. Tuttavia, non bisogna pensare che costituisca il sintomo più significativo per la diagnosi, in quanto circa il 30% dei malati non ne soffre. È comunque vero che la maggior parte dei pazienti presenta un tremore a bassa frequenza che si nota quando la persona non compie movimenti, “a riposo”. Questo scompare durante i movimenti volontari e in genere peggiora nelle situazioni di stress emozionale. Coinvolge maggiormente la porzione più distale dell'arto e all'insorgenza appare tipicamente in un unico braccio o gamba, diventando successivamente bilaterale. La frequenza del tremore parkinsoniano è

compresa tra i 4 e i 6 Hz. Talvolta si parla anche di “tremore interno”, avvertito dal paziente, ma non visibile all'esterno (<http://www.parkinson.it>);

- **Rigidità e resistenza al movimento:** causata da una contrazione eccessiva e continua dei muscoli. La rigidità può essere il primo sintomo della malattia di Parkinson e spesso esordisce da un lato del corpo. Può manifestarsi agli arti, al collo ed al tronco;

- **Lentezza nei movimenti** (bradicinesia ed acinesia): la bradicinesia è un rallentamento nell'esecuzione dei movimenti e dei gesti, mentre l'acinesia è una difficoltà ad iniziare i movimenti spontanei. La bradicinesia può interferire con la maggior parte delle attività della vita quotidiana, come lavarsi, vestirsi, camminare, passare da una posizione all'altra o girarsi nel letto. Si evidenzia facendo compiere al soggetto alcuni movimenti di manualità fine, che risultano più impacciati, meno ampi e più rapidamente esauribili. Sintomi correlati alla bradicinesia sono: la modificazione della grafia, che diventa più piccola (micrografia) e la scialorrea (aumento della quantità di saliva in bocca), dovuta ad un rallentamento dei muscoli coinvolti nella deglutizione [8] (<http://www.neurologia.it>).



**Fig. 2.8** – Elenco di tutti i sintomi della malattia di Parkinson (clinical features). Elenco delle possibili terapie (management). [Fonte: *Parkinson, inibizione delle staminali alla base dei disturbi motori*, VNews24, 2016]

Questi sintomi costituiscono la base sintomatologica della malattia di Parkinson; con il passare del tempo a questi possono associarsi anche:

- **Disturbo dell'equilibrio:** fa parte dei sintomi definiti “assiali” in quanto coinvolgono “l’asse del corpo”, la postura può subire delle modifiche sia in quella che viene definita componente strutturale (assiale) con disturbi a carico della colonna vertebrale, sia nella componente di stabilizzazione con perdita dei riflessi di raddrizzamento e conseguenti disturbi dell’equilibrio. Si può evidenziare quando la persona cammina o cambia direzione durante il cammino. La riduzione di equilibrio è un fattore di rischio per le cadute a terra. I disturbi dell’equilibrio insieme ad altri quali il *Freezing* del cammino e l’instabilità posturale, non rispondono alla terapia dopaminergica e per tanto sono definiti “farmaco-resistenti”. Per tali sintomi la riabilitazione gioca un ruolo fondamentale<sup>[8]</sup>;

- **Disturbo del cammino:** si osserva una riduzione del movimento pendolare delle braccia, una postura fissa in flessione, e un passo più breve. Talvolta si presenta quella che viene chiamata “festinazione”, cioè il paziente tende a strascicare i piedi a terra e ad accelerare il passo, come se inseguisse il proprio baricentro, per evitare la caduta. Per il paziente con festinazione diviene difficile arrestare il cammino una volta che è arrivato a destinazione. Durante il cammino, in alcuni casi, possono verificarsi episodi di blocco motorio improvviso (“Freezing of Gait” o congelamento della marcia) in cui i piedi del soggetto sembrano incollati al pavimento. Il fenomeno si può manifestare come un’improvvisa impossibilità ad iniziare la marcia o a cambiare direzione. Si può osservare anche quando il paziente deve attraversare passaggi ristretti (come una porta o un corridoio) o camminare in uno spazio affollato<sup>[8]</sup>;

- **Postura curva:** il tronco è flesso in avanti, le braccia sono flesse e mantenute vicino al tronco, anche le ginocchia sono flesse (Fig. 2.9). Questo atteggiamento è detto "campnocormia". A volte si manifesta un atteggiamento posturale detto "sindrome di Pisa", in cui il tronco pende da un lato<sup>[10]</sup>.



**Fig. 2.9** – Graduale passaggio dal cammino normale in posizione perfettamente eretta alla posizione curva tipica di un malato di Parkinson in stadio avanzato. [Fonte: *La malattia neurodegenerativa di Parkinson, Clementi, 2014*]

- **Deglutizione:** i problemi legati alla deglutizione (disfagia) possono manifestarsi tardivamente nel decorso della malattia. La deglutizione è un movimento automatico piuttosto complesso, che coinvolge i muscoli della gola e della lingua, che devono muoversi in modo coordinato per spingere il cibo dalla bocca all'esofago. Quando questa coordinazione è compromessa, il paziente può avere la sensazione che il cibo si fermi in gola. Può essere pericoloso in quanto se i liquidi (od i solidi) invece di essere deglutiti vengono aspirati nelle vie respiratorie, possono causare “polmoniti da aspirazione” (<http://www.neurologia.it>).

I sintomi non motori possono esordire molti anni prima della comparsa dei sintomi motori; si evidenziano spesso nelle fasi iniziali della malattia e con frequenza massima nelle fasi più avanzate (<http://www.parkinson-italia.it>)<sup>[9]</sup>. I disturbi non motori più comuni, mostrati anche in Fig. 2.10, sono:

- **Disturbi urinari:** generalmente si manifestano con un aumento della frequenza minzionale;
- **Disturbi della pressione arteriosa:** possono manifestarsi episodi d'ipotensione arteriosa durante la posizione eretta e di ipertensione arteriosa durante la posizione supina;

**- Disturbi dell'olfatto;**

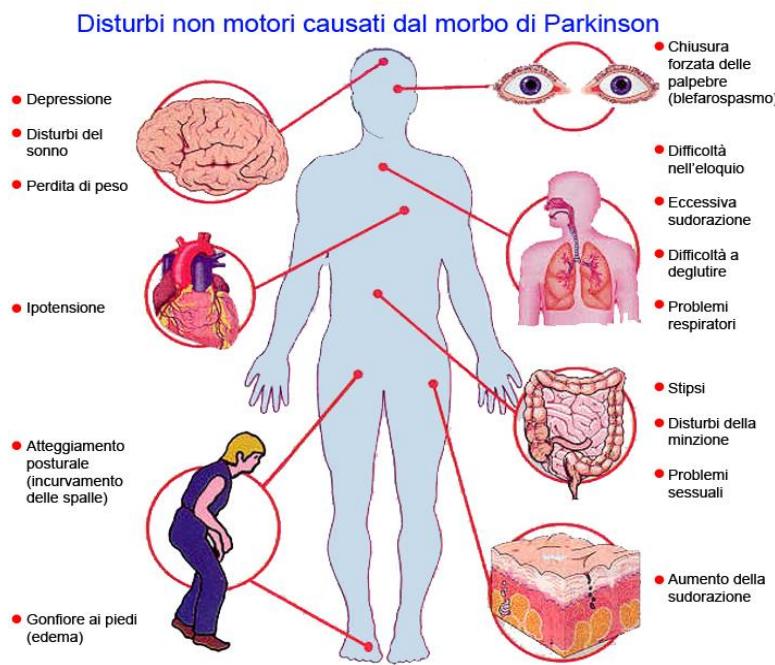
**- Disturbi del sonno:** sono molto frequenti nei malati di Parkinson e si manifestano sia all'esordio della malattia sia durante il suo decorso. Tra i principali troviamo: insomnia, eccessiva sonnolenza diurna, sindrome della gamba senza riposo, disturbi comportamentali nella fase REM del sonno;

**- Disturbi dell'umore:** depressione, ansia, apatia sono tutti sintomi molto frequenti nella malattia di Parkinson in tutte le fasi della malattia. Possono avere andamento variabile e di solito sono connessi allo stato fisico del paziente;

**- Disturbi cognitivi:** le funzioni cognitive coinvolte sono l'attenzione, le capacità visivo-spaziali e le funzioni esecutive;

**- Disturbi del linguaggio:** la voce può essere più flebile (ipofonica), oppure può presentare una perdita di tonalità e di modulazione, che porta il paziente a parlare in modo piuttosto monotono. A volte compare una palilalia (ripetizione di sillabe) e vi è la tendenza ad accelerare l'emissione dei suoni e a "mangiarsi" le parole;

**- Mancanza di espressione facciale:** la perdita di dopamina può interessare i muscoli facciali, rendendoli rigidi e lenti, causando la conseguente caratteristica mancanza di espressione. Il volto non esprime le emozioni e i sentimenti della persona. Il termine "maschera di Parkinson" è usato per descrivere la forma estrema di questa condizione, ma si manifesta solo in stadi avanzati della malattia.



**Fig. 2.10** – Elenco dei principali disturbi non motori causati dal morbo di Parkinson [Fonte: <http://www.parkinsonsardegna.it>]

I primi segnali della malattia di solito, purtroppo, passano inosservati; le persone scoprono di essere ammalate quando ormai la malattia è progredita. Risulta evidente che la comparsa dei sintomi motori e non motori contribuisce largamente a compromettere la “qualità della vita”, fisica e sociale, dei pazienti e dei loro cari. Nonostante la medicina abbia fatto passi da gigante in questo campo, realizzando terapie anche molto efficienti in grado di allungare la vita a questi pazienti, ancora oggi non esiste una soluzione definitiva per curare la malattia di Parkinson (<http://www.parkinson-italia.it>).

Al giorno d’oggi, per effettuare un’analisi quantitativa dei sintomi del Parkinson, come già detto, il metodo più valido risulta essere la *Gait Analysis*; tuttavia, prima della comparsa dei laboratori di analisi del movimento, venivano molto utilizzate, e ancora oggi hanno un ruolo basilare, alcune scale di valutazione dei sintomi della malattia di Parkinson basate sui classici questionari compilati dai pazienti stessi. La scala maggiormente usata è la scala UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale), la quale permette una valutazione quantitativa di diversi item (es. tremore, movimenti, movimenti fini, salivazione) relativi alla malattia, per mezzo di valori corrispondenti

alla gravità del sintomo (es. valutazione del tremore con valori da 0 a 4 per indicare l'assenza di tremore o la presenza continua e debilitante di tremore).

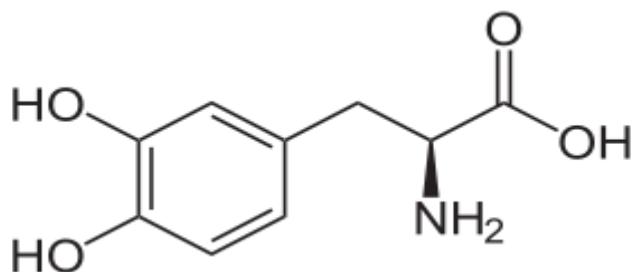
## 2.6 Le terapie

Ad oggi, non esiste una cura per debellare completamente la malattia di Parkinson; tuttavia, il trattamento farmacologico, la chirurgia e i diversi metodi riabilitativi sono in grado di diminuire, in parte e per periodi limitati, i sintomi.

Le terapie in uso, come emerge da due studi condotti da Bloem et al. nel 1996<sup>[11]</sup> e da Pinto et al. nel 2004<sup>[12]</sup>, possono essere suddivise in:

- **Terapie top-down:** agiscono a livello centrale, sui neuroni, e portano ad un visibile miglioramento a livello periferico, nell'attività motoria. Le terapie farmacologiche, fanno parte di questa categoria. I farmaci principalmente utilizzati nel trattamento di sintomi motori sono:

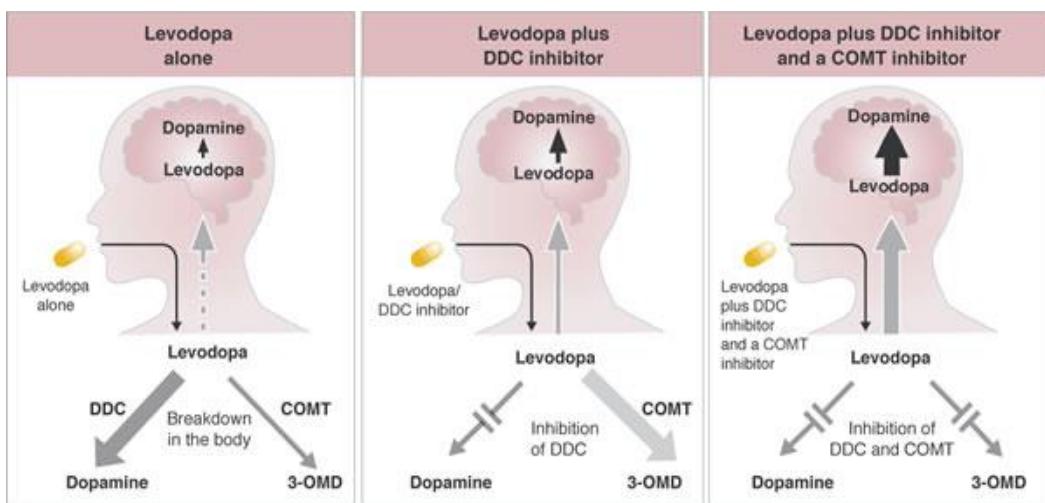
1. **Levodopa o L-Dopa:** è il precursore fisiologico della dopamina ed è attualmente il farmaco più efficace per trattare i sintomi della malattia di Parkinson. La sua formula chimica è mostrata in Fig. 2.11.



**Fig. 2.11** – Formula chimica della Levodopa. [Fonte: <https://it.wikipedia.org>]

Generalmente viene somministrata per via orale e, una volta raggiunti i neuroni dopaminergici, viene convertita in dopamina mediante l'enzima dopa-decarbossilasi. Poiché i sintomi motori sono prodotti da una mancanza di dopamina nella substantia nigra, la somministrazione di L-Dopa diminuisce temporaneamente i sintomi motori

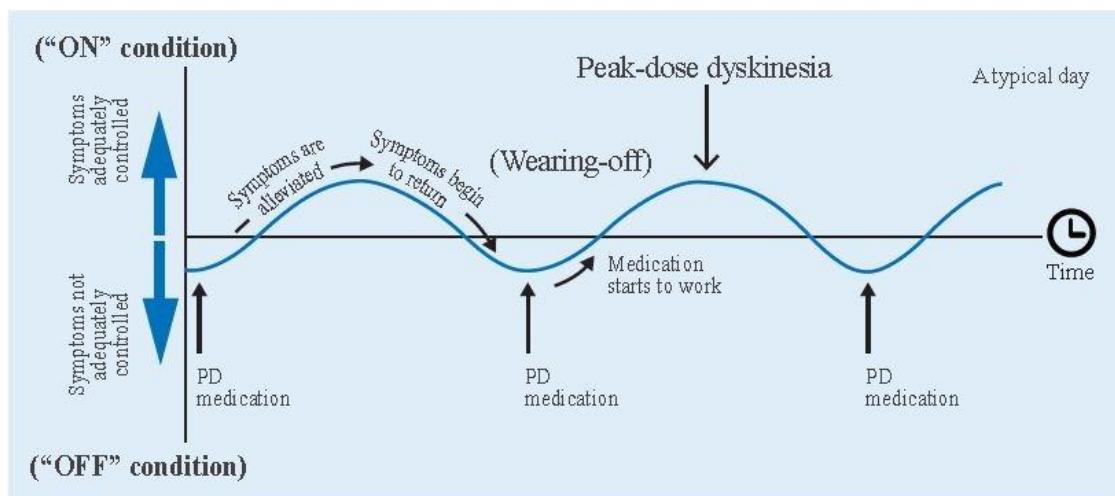
(<http://www.parkinsonitalia.it>). Purtroppo, gli effetti positivi del farmaco durano solo poche ore dopo la sua somministrazione e questo porta al conosciuto effetto “ON-OFF” in cui il paziente alterna ad un miglioramento delle proprie funzionalità motorie, un rapido ritorno alle condizioni di partenza. Inoltre, solo il 5-10% della levodopa, attraversa la barriera ematoencefalica, il resto è spesso metabolizzato altrove in dopamina, provocando una serie di effetti collaterali tra cui nausea, discinesie e rigidità articolare [13]. Proprio per questo motivo, il farmaco viene spesso somministrato insieme ad alcune sostanze che fungono da inibitori dell’enzima di conversione riducendone gli effetti negativi (Fig. 2.12).



**Fig. 2.12 – Azione della Levodopa in tre condizioni: da sola, con inibitore DDC e con inibitore DDC e COMT.** [Fonte: <http://www.psicofarmacos.info/?contenido=varios2&farma=champix-chantix>]

Dopo un numero variabile di anni il trattamento con levodopa non è più in grado di fornire un controllo motorio stabile ed i pazienti iniziano ad avvertire la fine dell'effetto della singola somministrazione orale di levodopa [14]. Il fenomeno si chiama deterioramento da fine dose o "wearing off". Nella fase avanzata della malattia di Parkinson si manifestano fenomeni motori distinti in discinesie e fluttuazioni motorie. Le discinesie sono una complicanza frequente del trattamento dopaminergico e dopo dieci anni dall'introduzione della terapia gran parte dei pazienti ne è affetta. Si distinguono in: discinesie da picco dose, così definite perché compaiono in corrispondenza del picco di concentrazione plasmatica di levodopa e sono caratterizzate da movimenti involontari, che coinvolgono diverse parti del corpo, discinesie difasiche, ossia movimenti involontari che si manifestano durante la fase di transizione on-off

e infine discinesie di plateau, ossia movimenti involontari che si manifestano nel periodo di sblocco motorio (ON). Le fluttuazioni motorie, al contrario, si manifestano come un'aumentata latenza al raggiungimento della fase "ON" o un'impossibilità a raggiungere l'"ON" (fenomeno NO-ON) [15]. In Fig. 2.13 si osserva l'alternanza di stati ON-OFF durante il trattamento con Levodopa.



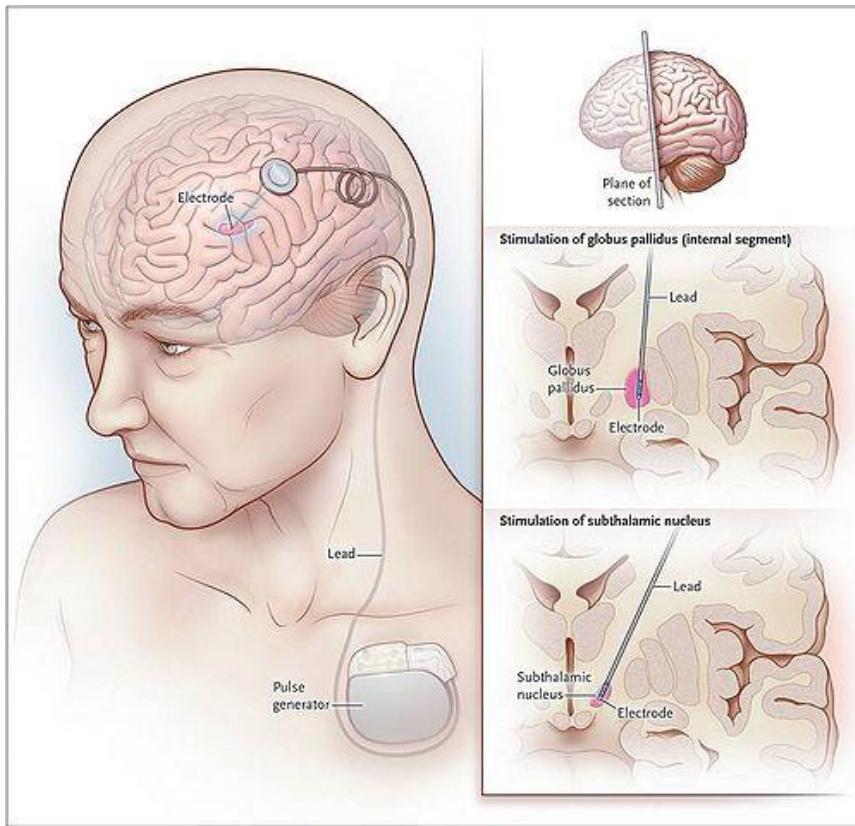
**Fig. 2.13** – Alternanza di stati ‘on’ e stati ‘off’ durante trattamento con Levodopa di un soggetto malato di Parkison. Vengono indicati la durata temporale di ciascuno stato e i punti in cui possono verificarsi discinesie o altre alterazioni motorie. [Fonte: <https://frombraintohand.wordpress.com>]

**2. Farmaci dopamino-agonisti:** stimolano direttamente i recettori dopaminergici post-sinaptici e quindi non richiedono di essere trasformati precedentemente in dopamine. Hanno una emivita più lunga rispetto alla levodopa e in teoria possono garantire una stimolazione dopaminergica più stabile. Inizialmente venivano usati come terapia complementare alla levodopa, negli individui che accusavano fluttuazioni ON-OFF e discinesie, ora sono utilizzati principalmente come terapia unica iniziale per i sintomi motori, con l'obiettivo di ritardare l'assunzione di levodopa e le sue complicazioni motorie. Tuttavia, il dopaminoagonista, non è altrettanto valido come la levodopa, e quando usato da solo risulta efficace nell'80% dei malati per i primi due anni, nel 50% fino a 3 anni, e solo nel 20% dopo 5 anni di trattamento.

3. **Inibitori della monoamino ossidasi (inibitori MAO-B)**: selegilina e rasagilina, sono in grado di aumentare il livello di dopamina nei gangli della base, bloccandone il metabolismo. Sono utilizzati per migliorare i sintomi motori e ritardare la necessità di assumere levodopa nella malattia precoce, ma producono effetti più negativi e sono meno efficaci rispetto alla levodopa (<http://www.my-personaltrainer.it>).

La fase della malattia determina quale famiglia di farmaci sia più utile. Si distinguono due fasi: una prima fase in cui l'individuo con la malattia ha già sviluppato qualche disabilità e per la quale vi è la necessità di un trattamento farmacologico, una seconda fase in cui in un individuo si sviluppano complicanze motorie legate all'utilizzo della levodopa. Il trattamento nella fase iniziale ha come obiettivo un compromesso ottimale tra il buon controllo dei sintomi e gli effetti collaterali derivanti dalla valorizzazione della funzione dopaminergica <sup>[13]</sup>. Nella seconda fase l'obiettivo è quello di ridurre i sintomi. Quando i farmaci non sono più sufficienti a controllare i sintomi, può rivelarsi utile la stimolazione cerebrale profonda .

La **stimolazione cerebrale profonda** (Deep Brain Stimulation) è attualmente l'intervento chirurgico più consigliato. Esso comporta la stimolazione di differenti nuclei situati profondamente nel cervello: il Subtaglialo, il Globo Pallido interno ed il nucleo Ventrale Intermedio del talamo <sup>[16]</sup>. Nella malattia di Parkinson alcuni di questi nuclei si trovano in uno stato di eccitazione eccessiva, per cui impediscono lo svolgimento della normale attività motoria, determinando inoltre tremore, rigidità e bradicinesia. La stimolazione del nucleo, tramite uno stimolatore esterno posto sottocute nel torace, determina il blocco funzionale del nucleo stesso impedendo questo eccesso di attività e facendo scomparire i sintomi parkinsoniani <sup>[17]</sup>. L'intervento di DBS è riservato ai pazienti per cui il trattamento farmacologico non solo non risulta più efficace, ma comporta ulteriori problemi. I risultati ottenuti fino ad oggi con questa metodica sono molto soddisfacenti, infatti la maggior parte dei parkinsoniani che sono stati operati, ne ha tratto notevole vantaggio. Bisogna tuttavia tenere presente che si tratta comunque di un trattamento invasivo e oltre ai rischi generici di un intervento neurochirurgico, le complicanze più temibili di questa operazione sono l'emorragia intracerebrale e i processi infettivi che comportano la rimozione dell'elettrodo. In Fig. 2.14 è mostrato un esempio di impianto di Deep Brain Stimulation.



**Fig. 2.14** – Impianto di Stimolazione Cerebrale Profonda con stimolatore sottocutaneo ed elettrodi posti in specifiche zone del cervello in grado di agire su specifici neuroni coinvolti nella produzione di dopamina.  
[Fonte: Okun 2012, N. Engl. J. Med. 367:16]

Mentre la rigidità, il tremore, e l'acinesia sono spesso drammaticamente invertiti con l'uso di farmaci, altri sintomi come complicanze motorie (fluttuazioni motorie e discinesia) o disturbi complessi di deambulazione e di equilibrio sono molto meno sensibili alla terapia medica.

- **Terapie bottom-up:** sono terapie riabilitative sviluppate molto recentemente (ultimi quattro anni), che rappresentano un nuovo modo di approcciarsi alla malattia di Parkinson; agiscono a livello periferico (muscoli o cute) permettendo un'integrazione sensorimotoria e riducendo in parte alcuni dei sintomi motori più comuni della malattia di Parkinson come l'acinesia e il tremore. Sono terapie non invasive e che non richiedono l'utilizzo di farmaci<sup>[11]</sup>. Tra le più importanti si possono ricordare:

1. **Taping NeuroMuscolare:** è una tecnica che utilizza un nastro elastico (Fig. 2.15), che, se applicato in modo corretto su una determinata parte del corpo, stimola le afferenze presenti in quella zona migliorando il movimento muscolare e articolare;



**Fig. 2.15** – Taping Neuromuscolare applicato in zone specifiche della pianta del piede con lo scopo di stimolare alcune zone periferiche in grado di migliorare il movimento del soggetto. [Fonte: <http://www.podologiapeluso.it>]

2. **Terapia robotica:** imprime una cinematica simile a quella di un soggetto normale attraverso un robot (Fig. 2.16); secondo uno studio condotto da Sale et al. nel 2013 tale robot sembra essere uno strumento promettente per la riabilitazione del cammino nel PD. Il trattamento con Robot è una forma fattibile e sicura di esercizio riabilitativo per persone cognitivamente intatte con PD lieve e può contribuire ad aumentare in un breve periodo di tempo il recupero motorio degli arti inferiori nei pazienti con malattia di Parkinson idiopatica<sup>[18][19]</sup>;



**Fig. 2.16** – Robot per riabilitazione in caso di pazienti il cui cammino è compromesso. [Fonte: <http://www.fisiobrain.com>]

3. **Terapia basata sulle vibrazioni:** trattamento che comporta vibrazioni del corpo intero (WBV) e che agisce attraverso la stimolazione sensori-motoria ripetitiva migliorando l'equilibrio in pazienti con PD<sup>[20]</sup>;
4. **Treadmill:** impone al soggetto un certo ritmo di marcia; il trattamento con Tapis roulant (Fig. 2.17) sembra avere effetti immediati e a lungo termine sui parametri dell'andatura<sup>[21]</sup>;



**Fig. 2.17** – Treadmill per riabilitazione. [Fonte: <http://www.fitnessequipmentsupplier.com>]

**5. Stimolazione di definite zone della pianta del piede:** basato sull'attivazione dei nervi periferici cutanei, è una nuova tecnica di riabilitazione che si basa proprio sulla stimolazione bottom-up e prende il nome di: Automated Mechanical Peripheral Stimulation (AMPS). Il trattamento AMPS viene erogato da un dispositivo dedicato (Fig. 2.18), denominato GondolaTM (Gondola Medical Technologies SA, Svizzera) e consiste nella applicazione di pressione meccanica tramite punte di stimolazione arrotondate in due zone per ogni piede, corrispondenti alla testa di l'alluce e il primo metatarso. Il trattamento dura 96 secondi.



**Fig. 2.18** – Dispositivo GondolaTM. [Fonte: Galli et al., 2015]

Studi preliminari<sup>[22][23][24]</sup> hanno concluso che il trattamento AMPS ha un effetto positivo sulla bradicinesia e permette di migliorare la velocità dei passi.

### **2.6.1 Gondola: una terapia per il Freezing of Gait**

Un particolare approfondimento in questo contesto viene dato a Gondola e ai suoi effetti sul *Freezing* in pazienti con malattia di Parkinson. Il presente lavoro di tesi, infatti, partendo da alcune prove di *Gait Analysis* condotte su un gruppo di pazienti sani e un gruppo di pazienti con PD, si concentra sull'analisi di alcune variabili del cammino influenzate dal *Freezing* in condizioni di pre-trattamento e di post trattamento con tale dispositivo.

In abbinamento all'uso di trattamenti farmacologici, è molto importante effettuare percorsi di riabilitazione per il recupero funzionale e per il trattamento dei sintomi del *Freezing* della marcia, della difficoltà di cammino e dei problemi di equilibrio.

La Stimolazione Meccanica Automatizzata Periferica (o Automated Mechanical Peripheral Stimulation, in breve AMPS) è un trattamento terapeutico per persone con Parkinson che permette di migliorare i sintomi motori, restituendo sicurezza nel cammino e autonomia nella vita.

Studi clinici effettuati, i cui risultati sono stati pubblicati su riviste scientifiche internazionali, hanno documentato che la terapia AMPS consente di migliorare l'attivazione di aree cerebrali deputate alla gestione delle informazioni visuo-spaziali ed all'integrazione sensori-motoria.

Il trattamento AMPS, oggi, viene erogato da GONDOLA, un dispositivo medico portatile ad uso personale, in grado di stimolare profondamente la pianta dei piedi (stimolazione plantare) dei pazienti con malattia di Parkinson (<https://www.gondola-parkinson.com>).

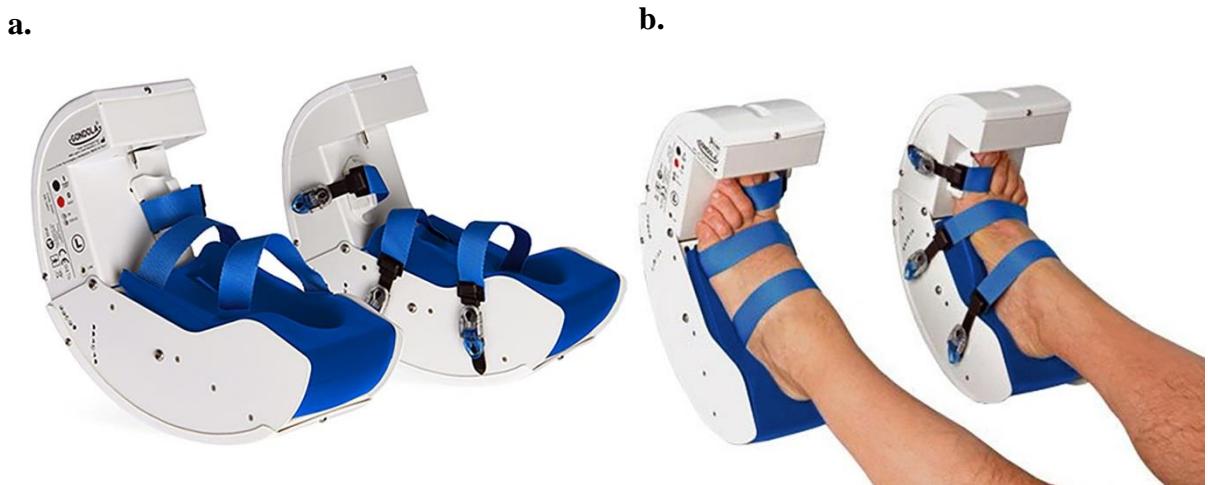
La terapia AMPS si basa su stimolazioni di specifiche aree dei piedi (Fig. 2.19) attraverso impulsi meccanici controllati; tali stimolazioni inducono una maggiore attivazione di aree cerebrali deputate alla gestione di funzioni motorie.



**Fig. 2.19** – I puntini neri rappresentano le aree della pianta del piede su cui agisce il trattamento AMPS.  
[Fonte: Galli et al., 2015]

Gondola eroga la terapia AMPS in modo personalizzato, grazie alla configurazione effettuata secondo le caratteristiche e le esigenze di ogni paziente; in questo modo, verificata la risposta positiva al trattamento, è possibile effettuare la terapia direttamente a casa con la frequenza necessaria per mantenere i benefici in via continuativa. Gondola si compone di due unità da calzare su ognuno dei piedi (Fig. 2.20) quando il paziente è in posizione sdraiata; durante la terapia il paziente deve rimanere sdraiato e non deve svolgere alcuna attività specifica. La stimolazione ha

una durata inferiore a due minuti, mentre il tempo totale richiesto dall'inizio alla fine del trattamento – incluso il tempo necessario per calzare l'apparecchio – è nell'ordine dei dieci minuti.



**Fig. 2.20** – (a) Dispositivo meccanico chiamato Gondola in grado di erogare il trattamento AMPS; (b) Piedi del paziente inseriti nel macchinario. [Fonte: <https://www.gondola-parkinson.com>]

Il dispositivo medico Gondola è stato sviluppato da Gondola Medical Technologies SA, azienda svizzera specializzata nelle attività di ricerca e sviluppo di nuove tecnologie nel campo della riabilitazione neurologica (<https://www.gondola-parkinson.com>).

La terapia AMPS permette di:

- ridurre gli episodi di *Freezing* e, più in generale, le acinesie (i blocchi motori);
- migliorare la velocità e il ritmo del cammino, riducendo la bradicinesia;
- migliorare l'equilibrio, la stabilità (anche nelle rotazioni sul posto) e la postura, riducendo il rischio di cadute (<https://www.gondola-parkinson.com>).

Studi clinici hanno dimostrato che gli effetti positivi sui parametri del cammino sono presenti fin dalla prima stimolazione e si mantengono con la ripetizione delle stimolazioni, lasciando benefici per diversi giorni, per poi attenuarsi progressivamente in caso di interruzione delle stimolazioni.

Inoltre, l'efficacia della terapia AMPS sembra direttamente correlata allo stato clinico del paziente, consente cioè di ottenere miglioramenti più apprezzabili negli stadi più avanzati del Parkinson,

quando le difficoltà motorie derivanti dalla patologia sono più importanti, e quando la risposta alle terapie farmacologiche è ormai ridotta.

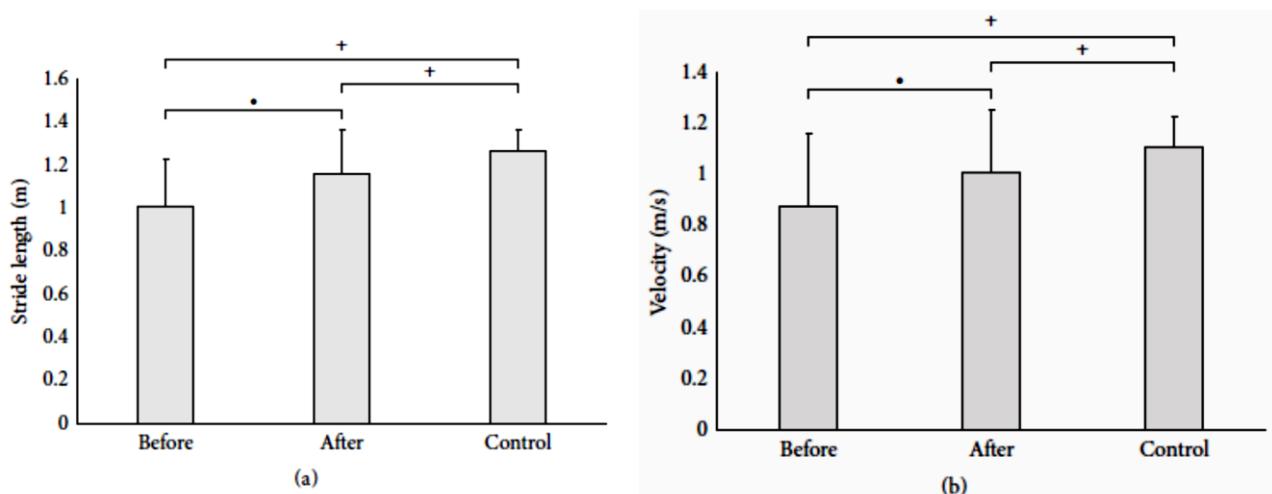
Più in generale, il trattamento AMPS ha effetti positivi sugli aspetti motori compromessi dal Parkinson ed aiuta a ristabilire la sicurezza nel cammino e l'autonomia del paziente, permettendo di migliorarne la qualità di vita.

In uno studio condotto da Ana Kleiner, Manuela Galli et al. nel 2015<sup>[24]</sup> presso il Politecnico di Milano, Italia, sono stati valutati i cambiamenti nei parametri spazio-temporali del cammino in pazienti con Parkinson prima e dopo trattamento AMPS applicato con Gondola. Le caratteristiche antropometriche dei pazienti analizzati sono riportati in Tab. 2.1.

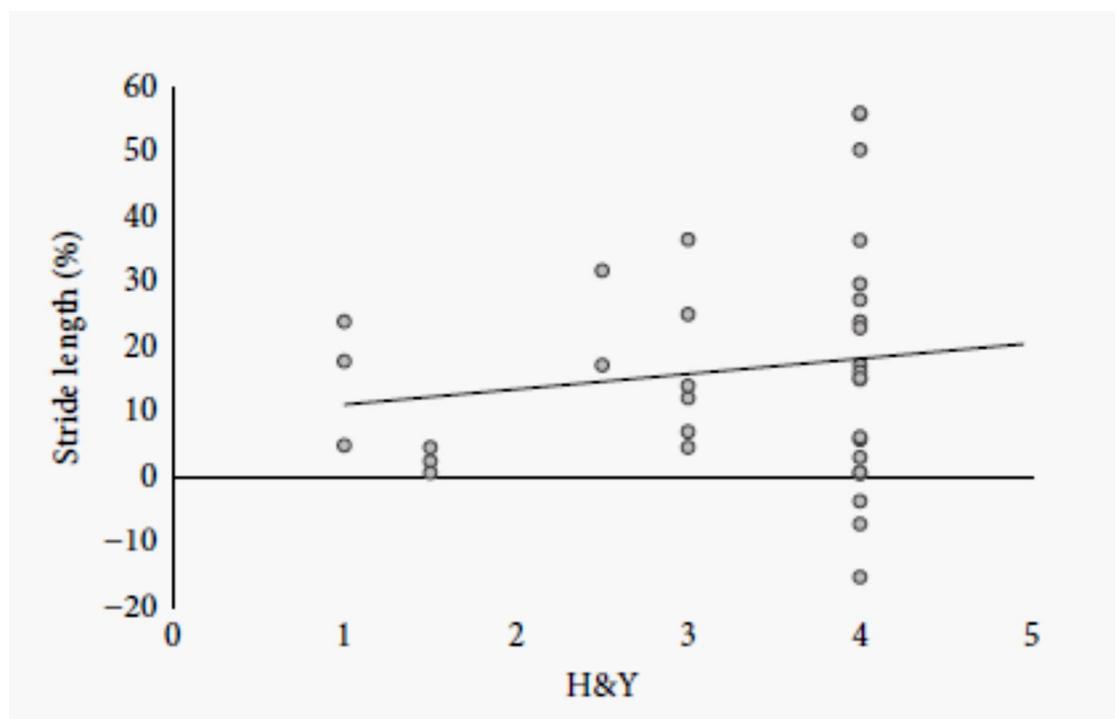
**Tab. 2.1** - Caratteristiche antropometriche del gruppo di pazienti sani (CG) e del gruppo di pazienti con PD considerati nello studio di Ana Kleiner et al. per la valutazione degli effetti di Gondola sulla malattia.

Variables	Parkinson	Control group	P
<b>Age (years)</b>	$68.15 \pm 6.83$	$66.27 \pm 6$	0.419
<b>Body mass (kg)</b>	$74.8 \pm 12.54$	$73.22 \pm 11.45$	0.147
<b>Height (cm)</b>	$162.73 \pm 13.04$	$164.81 \pm 10.10$	0.315
<b>H&amp;Y</b>	$3.27 \pm 1.09$	-	-
<b>UPDRS III</b>	$30.1 \pm 10.4$	-	-
<b>Disease duration (years)</b>	$10.2 \pm 6.3$	-	-

Dai risultati ottenuti (Fig. 2.21), è emerso che, effettivamente, la stimolazione AMPS migliora i parametri spazio-temporali del cammino (lunghezza del passo, velocità a piedi, e propulsione) dei pazienti con PD ed esiste un'elevata correlazione tra lo stato clinico del paziente (H & Y) e la percentuale di miglioramento della lunghezza del passo (Fig. 2.22).



**Fig. 2.21** – Significatività e deviazione standard dei parametri spazio-temporali del cammino prima e dopo trattamento AMPS. (a) Lunghezza del passo; (b) Velocità. ° =  $p < 0,05$  tra pre e post AMPS; + =  $p < 0,05$  tra PD e CG. [Fonte: Ana Kleiner et al., 2015]



**Fig. 2.22** – Correlazione osservata tra lo stato clinico PD (H&Y) e la percentuale di incremento della lunghezza del passo dopo AMPS. [Fonte: Ana Kleiner et al., 2015]

Quattrocchi et al., in uno studio del 2015<sup>[25]</sup>, hanno unito il trattamento AMPS erogato da Gondola alla risonanza magnetica per valutare le zone del cervello che vengono effettivamente influenzate

da questo trattamento. Hanno eseguito una prova pilota a doppio cieco per verificare se esistono cambiamenti misurabili della connettività funzionale connessi con stimoli specifici dopo AMPS in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica. Undici pazienti (6 donne e 5 uomini) con malattia di Parkinson idiopatica sono stati sottoposti a MRI funzionale del cervello immediatamente prima e dopo falsi (placebo) o reali stimoli AMPS. La connettività funzionale nello stato di riposo (RSFC) è stata valutata mediante l'analisi basata sul seed-ROI. Solo gli stimoli reali di AMPS hanno indotto una aumento della RSFC nella corteccia motoria sensoriale, nel nucleo striato e nel cervelletto.

Caratteristiche tipiche del PD sono un'andatura con passo breve e tremante, una camminata lenta e una ridotta ampiezza dei movimenti dell'anca, del ginocchio e della caviglia. Questi disturbi della deambulazione peggiorano progressivamente con l'avanzare della malattia, limitando gravemente la qualità della vita dei pazienti. Se l'AMPS ha un impatto positivo sui parametri spazio-temporali del cammino nei pazienti con PD, Quattrocchi et al. hanno ipotizzato che tale trattamento sarebbe anche in grado di modificare il pattern tremante dei passi garantendo una camminata più stabile.

Sebbene siano stati fatti grandi passi in avanti in termini di terapie per contrastare i sintomi del Parkinson, nessuna di queste, ancora oggi, presenta un'efficacia assoluta. Le controindicazioni dei trattamenti farmacologici sono ancora molto numerose e possono, in alcuni casi, portare ad un significativo peggioramento della malattia; al contrario, i trattamenti riabilitativi utilizzati fino ad oggi, sebbene non comportino eccessivi pericoli, non hanno ancora raggiunto un elevato contributo migliorativo per la malattia.

## **Capitolo 3**

# **IL FREEZING OF GAIT**

### **3.1 Introduzione**

Il *Freezing* nella malattia di Parkinson, detto anche acinesia paradossa, congelamento o semplicemente blocco motorio, è un'improvvisa, temporanea e involontaria incapacità di iniziare un movimento. È un disturbo che insorge nel corso dell'evoluzione della malattia di cui costituisce un sintomo indipendente e generalmente resistente al trattamento con levodopa (<http://www.parkinson-italia.it>). Tale fenomeno si può verificare in ogni momento e i pazienti che lo sperimentano affermano che: «*è come se i piedi rimanessero, per qualche istante, incollati al suolo con la conseguente impossibilità di eseguire il passo successivo*». In realtà, il *Freezing* si può verificare anche durante azioni differenti dal cammino come ad esempio l'alzarsi da una sedia o il raccogliere un oggetto. Alcune persone sono più predisposte di altre a subire episodi di congelamento. Tali episodi, si possono verificare sia quando il soggetto è in astinenza da farmaci dopaminergici, in questo caso si parla di “*Freezing off*”, sia quando il soggetto sta assumendo i farmaci, “*Freezing on*”.

È stato dimostrato che il fenomeno del *Freezing* nella malattia di Parkinson è spesso collegato alle frequenti cadute a cui i soggetti malati vanno incontro. Circa il 38% delle persone con PD cade ogni anno. Le cadute nel Parkinson si verificano più spesso quando il soggetto si gira o cambia direzione e sono frequentemente legate a diversi episodi di *Freezing*. Non tutti i malati di Parkinson subiscono il fenomeno del *Freezing*, ma si pensa che coloro che lo provano abbiano una più alta probabilità di cadere a terra <sup>[26]</sup>. L'imprevedibilità del *Freezing*, accompagnata dallo sforzo inutile a cui il soggetto si sottopone per cercare di muoversi in avanti, possono causare perdita di equilibrio e quindi cadute <sup>[27]</sup>.

Nel tentativo di superare questo stato di forzata immobilità, i pazienti, talora con un aiuto esterno, cercano di mettere in atto adeguate strategie che si avvalgono di stimoli sensoriali di diversa natura (tattili, visivi oppure uditivi e verbali). Alcune tecniche di tipo motorio o sensoriale possono aiutare

i pazienti a convivere con il problema del *Freezing*. Ad esempio, un paziente incapace di iniziare il primo passo potrebbe riuscire a superare il blocco motorio adottando una delle seguenti strategie:

- fare un passo in direzione di un bersaglio;
- fare un passo per superare un bastone posto sul pavimento;
- fare il primo passo marciando come un soldato.

L'idea che sta alla base di tali stratagemmi è mettere in atto un programma motorio volontario che sostituisca il programma motorio automatico malfunzionante nei malati di malattia di Parkinson.

Tra i sintomi della malattia di Parkinson, il *Freezing* può sicuramente essere considerato uno dei più debilitanti. Episodi frequenti di *Freezing* possono avere pericolose conseguenze sia sullo stato fisico sia su quello psicologico del malato e compromettono ampiamente la qualità della vita di chi ne soffre privandolo spesso dalla propria indipendenza. Un aspetto fondamentale di questo sintomo è che le persone che ne soffrono sono spesso soggette ad attacchi di panico e stati di depressione e ansietà [28] [29].

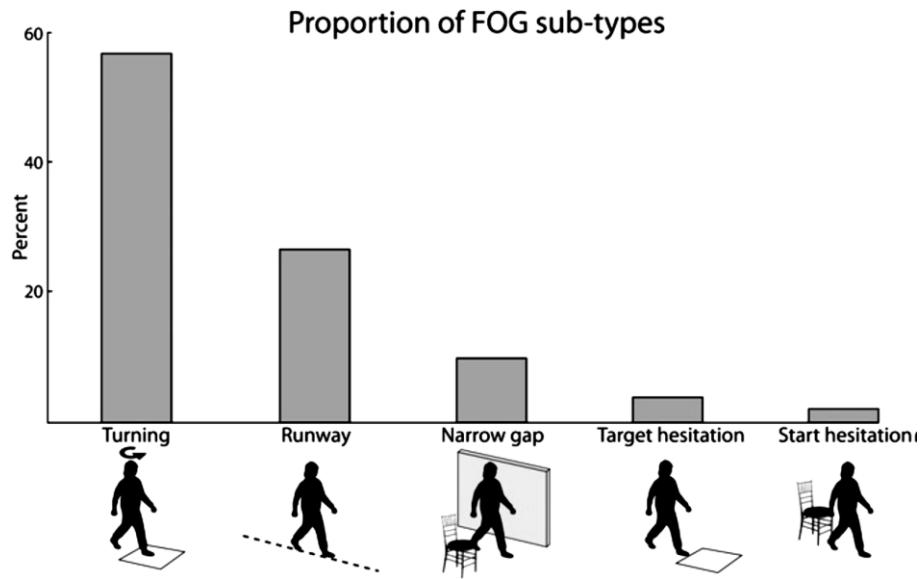
### **3.2 I tipi di *Freezing***

Il FoG è un episodio transitorio che usualmente dura pochi secondi e di cui ancora non si conosce la patofisiologia, ossia la causa scatenante. Diversi studi, tra cui quello di J. D. Schaafsma et al., 2002<sup>[30]</sup> e quello di J. M. Shine et al., 2012<sup>[31]</sup>, hanno dimostrato che esistono più sottotipi di *Freezing*, che si differenziano per l'evento scatenante il fenomeno.

Dallo studio di J. D. Schaafsma et al.<sup>[30]</sup> condotto nel 2002 e pubblicato l'anno seguente nello European Journal of Neurology, è stato dimostrato che il tipo di FoG più frequente nella malattia di Parkinson è quello dovuto alla necessità del paziente di girare su sè stesso per cambiare direzione (esitazione legata alla svolta). Il FoG, tuttavia, può anche manifestarsi quando il soggetto si trova a dover attraversare spazi stretti, come una porta o un corridoio (esitazione da spazi ristretti), nel momento stesso in cui il paziente dovrebbe cominciare a camminare (esitazione d'inizio), quando cerca di regolare i propri passi una volta raggiunta la destinazione (esitazione-destinazione), come ad esempio una sedia su cui sedersi, e in situazioni di stress (esitazione da stress) come ad esempio quando il telefono o il campanello squilla o quando si apre la porta dell'ascensore. Come la malattia

progredisce, il FoG può apparire spontaneamente anche in uno spazio aperto (esitazione da spazio aperto), evidenziando così l'aspetto imprevedibile di questo fenomeno.

In Fig. 3.1 sono mostrati i diversi tipi di *Freezing* e la loro percentuale di incidenza su un campione di soggetti affetti da malattia di Parkinson, risultato del lavoro di J. M. Shine et al.<sup>[31]</sup>.



**Fig. 3.1** – Diversi tipi di *Freezing* esistenti e loro percentuale di incidenza su un certo gruppo di malati di Parkinson. [Fonte: J.M. Shine et al., 2012]

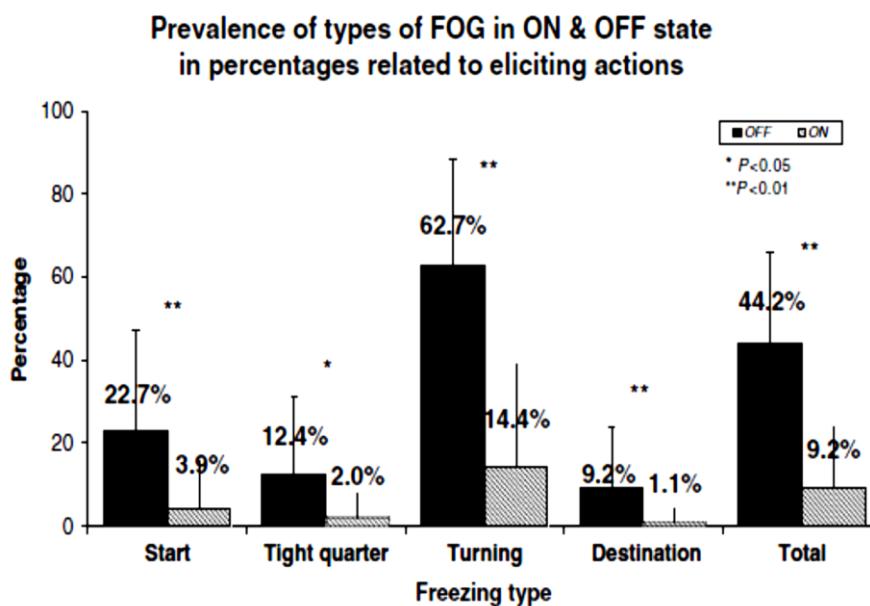
Lo studio del *Freezing of Gait* è stato contrastato da un certo numero di ostacoli. Fonti di distrazione, che possono distogliere l'attenzione del soggetto dal cammino, o il compimento contemporaneo di più azioni (dual-tasking) possono aumentare la probabilità che si verifichi un episodio di *Freezing*<sup>[32]</sup>. A causa della maggiore attenzione che il soggetto pone sul cammino durante le visite del medico o nei laboratori di Gait Analysis, il verificarsi di fenomeni di FoG durante questi momenti è più difficile, tanto che la maggior parte delle valutazioni riguardanti i fenomeni di congelamento fanno di solito affidamento sulle risposte dei pazienti a questionari soggettivi riguardanti la loro storia clinica<sup>[28]</sup>.

La necessità di dividere il FoG in sottogruppi dipende dal fatto che questi ultimi potrebbero avere origine differente e quindi essere provocati da cause separate.

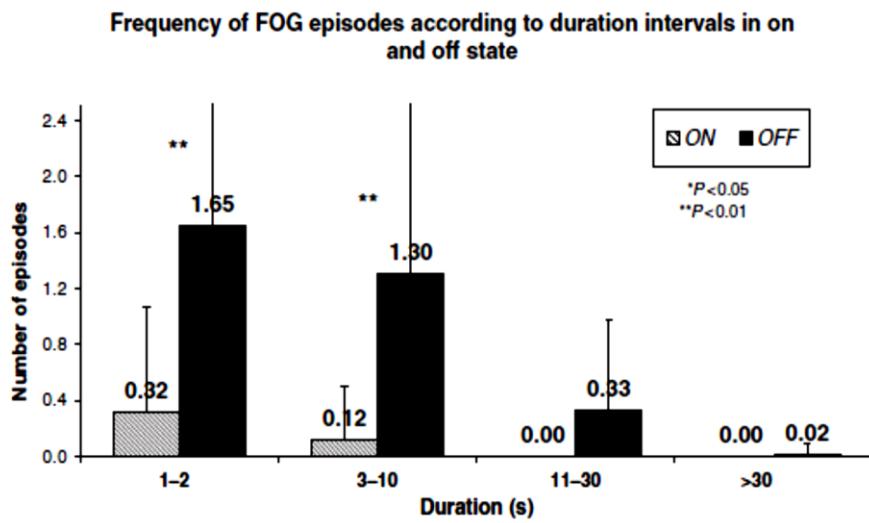
Dallo studio di Schaafsma et al.<sup>[30]</sup> emerge che gli episodi di *Freezing* possono anche essere suddivisi in ulteriori tre sottotipi andando ad osservare i movimenti delle gambe dei pazienti e applicando la classificazione di Thompson e Marsden (1995). Si può osservare un primo tipo di

FoG associato a passi molto piccoli e strascicati con il minimo movimento in avanti (trascinamento con piccoli passi), un secondo tipo di FoG caratterizzato da tremore alle gambe, ma nessun movimento in avanti efficace (tremito da fermo) e un terzo tipo di FoG caratterizzato da acinesia completa, vale a dire, nessun movimento osservabile delle gambe.

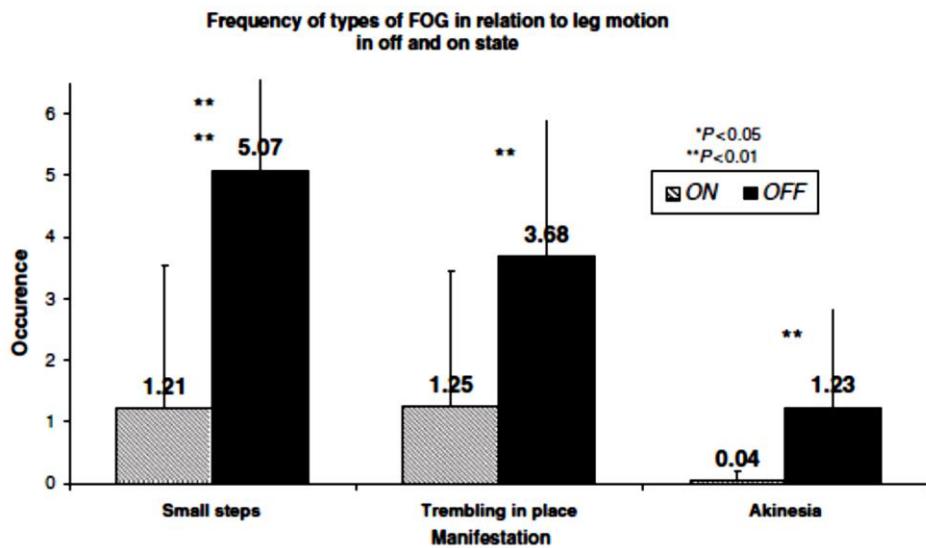
J. D. Schaafsma et al. hanno anche cercato di verificare quale fosse l'effetto della levodopa su tale fenomeno. I risultati da loro ottenuti sono mostrati nelle Fig. 3.2, 3.3 e 3.4. La somministrazione di levodopa in pazienti in cui l'assunzione del farmaco è ancora ai primi stadi ha un effetto positivo sugli episodi di *Freezing* in quanto ne riduce la frequenza e la durata, pur non eliminando il problema come invece avviene per altri sintomi motori.



**Fig. 3.2** - Percentuale di episodi di freezing in funzione dei diversi eventi che lo provocano. Gli istogrammi rappresentano la percentuale di freezing con la relativa  $SD \pm$  nello stato 'On' e nello stato 'Off'. [Fonte: J. D. Schaafsma et al., 2002]



**Fig. 3.3** – Durata degli episodi di Freezing of Gait (FoG) in funzione della durata dell'episodio come classificata nel questionario sul FoG. Nessun episodio dura più di 10 secondi nello stato ‘On’ e in generale nello stato ‘On’ il FoG risulta essere più breve. [Fonte: J. D. Schaafsma et al., 2002]



**Fig. 3.4** – Frequenza dei tre sottogruppi di freezing caratterizzati dai movimenti della gamba associati con l'episodio di freezing. Di solito gli episodi di FoG sono meno se il paziente si trova nello stato ‘On’. [Fonte: J. D. Schaafsma et al., 2002]

Al contrario, nei pazienti che assumono da anni la levodopa e su cui il farmaco ha cominciato a non fare più effetto, una somministrazione ulteriore di levodopa ha portato ad un peggioramento anche

del fenomeno del *Freezing*. Sulla base di questa differenza, si può ipotizzare che la fisiologia del FoG nello stato OFF sia diversa da quella nello stato ON.

### 3.3 Freezing of Gait e Gait Analysis

Ad oggi, esistono molti studi in letteratura (es. M. E. Morris et al., 1996<sup>[33]</sup>, R. Chee et al., 2009<sup>[34]</sup>) che concentrano la loro attenzione su prove di *Gait Analysis*, condotte su pazienti con malattia di Parkinson e soggetti ad episodi di *Freezing*, allo scopo di ottenere un'analisi quantitativa del loro cammino. La letteratura riporta risultati simili per quanto riguarda i valori dei principali parametri spaziali e temporali caratterizzanti la deambulazione di tali pazienti.

Nella maggior parte degli studi condotti in tempi recenti, l'analisi del cammino è stata svolta su gruppi di pazienti affetti da malattia di Parkinson e da frequenti episodi di FoG; i risultati ottenuti sono stati confrontati con i risultati di prove effettuate su gruppi di pazienti sani o gruppi di pazienti che, pur essendo malati di Parkinson, non hanno mai sperimentato il *Freezing*.

Ad esempio, in uno studio condotto da W. Nanhoe-Mahabier et al. nel 2011<sup>[35]</sup> sono stati reclutati 27 pazienti con Parkinson e 15 pazienti sani usati come gruppo di controllo. Tutti i partecipanti non presentavano altri problemi neurologici, visivi, vestibolari o deficit degli arti che avrebbero potuto influenzare la loro andatura. Le loro caratteristiche antropometriche sono mostrate in Tab. 3.1.

**Tab. 3.1** – Caratteristiche antropometriche dei pazienti reclutati nello studio di W. Nanhoe-Mahabier et al. del 2011.

	Freezers	Non-freezers	Controls	Group* differences
N	12	15	15	NS
Age	60.5±7.9	60.2±9.2	57.9±7.3	NS
Female (%)	29%	30%	40%	NS
MMSE	29.3±1.0	29.1±1.2	29.4±0.6	NS
FAB	16.0±2.0	15.7±2.1	17.3±1.0	NS
Disease duration	9.6±3.6	7.7±4.5	—	NS
H&Y*	2.4±0.3	2.1±0.3	—	NS
UPDRS (Part III)*	35.4±8.9	30.6±7.0	—	NS
NFOG-Q score (max. 24)	11.6±5.3	0.0±0.0	—	<0.001

Data reflect means±SE. N, number of subjects; NS, not significant; MMSE, Mini Mental State Exam; FAB, Frontal Assessment Battery; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; H&Y, Hoehn & Yahr; NFOG-Q, New Freezing Of Gait Questionnaire.

\* UPDRS and H&Y score were determined in off medication state.

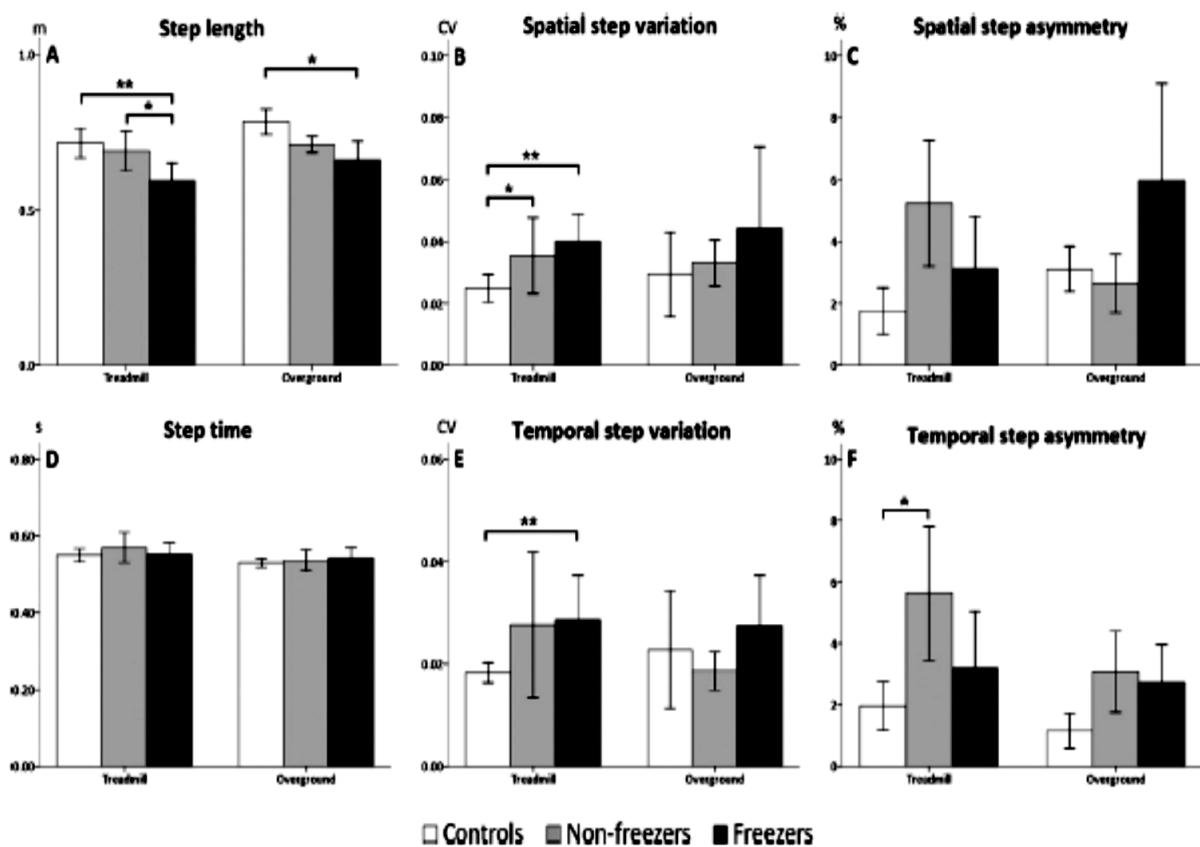
\* Significance was assessed by a univariate ANOVA ( $P<0.01$ ).

In alcune prove, è stato richiesto ai pazienti di camminare lungo percorsi predefiniti di alcuni metri. Le prove sono state svolte al chiuso, o , in casi più rari, in spazi aperti. Per scatenare nei pazienti il

sintomo del *Freezing*, sono stati posti diversi ostacoli lungo il loro cammino, tra cui porte di dimensioni differenti oppure corridoi stretti. Altri protocolli prevedevano che il paziente si alzasse da una sedia, camminasse fino ad un punto definito, si voltasse e ripercorresse lo stesso tratto per poi tornare a sedersi. Mediante strumentazione specifica, ad esempio pedane di forza, sistemi optoelettronici e software di elaborazione dei dati, è stato possibile analizzare la cinematica del cammino di tali pazienti e rilevare le principali differenze nei valori di parametri spazio-temporali influenzati dal fenomeno del *Freezing*.

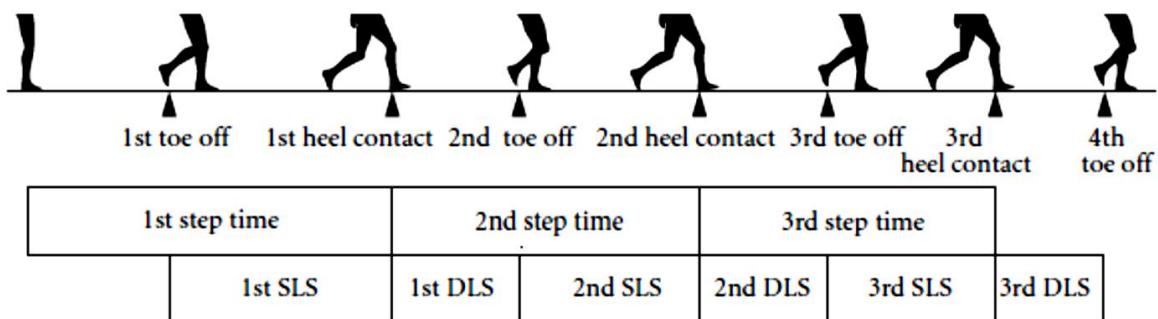
I malati di Parkinson, indipendentemente dal fenomeno del FoG, presentano caratteristiche alterate nella fase posturale, nella fase di inizio del cammino, nella fase transitoria che li porta a regime ed anche una volta raggiunto il cammino a regime. In generale, la lunghezza (stride length) e la velocità del passo risultano inferiori rispetto a quelle dei pazienti sani; inoltre, la durata del doppio appoggio (double limb support) appare prolungata e la variabilità da passo a passo della durata dell'intero ciclo del passo (una misura di aritmicità e instabilità) risulta aumentata. Altre caratteristiche rilevanti sono una ridotta ampiezza dei movimenti delle gambe e del bacino, picchi della componente verticale della forza di reazione al terreno inferiori rispetto alla normalità e differente attività elettromiografica dei muscoli degli arti inferiori. Tutti i risultati qui riportati possono essere osservati in Fig. 3.5.

Il *Freezing of Gait* influenza il pattern del cammino sia all'inizio della deambulazione sia a regime incrementando o diminuendo in modo evidente i valori dei parametri sopra riportati. Ad esempio, nei parkinsoniani che manifestano frequenti fenomeni di *Freezing*, la variabilità della durata del passo risulta maggiore e la lunghezza del passo minore rispetto alle situazioni in cui il *Freezing* è assente.



**Fig. 3.5** - Parametri spaziali e temporali del cammino su treadmill e su pavimento di soggetti di controllo, freezers e non freezers. (A) Lunghezza del passo; (B) Variazione spaziale del passo; (C) Asimmetria spaziale del passo; (D) Durata del passo; (E) Variazione temporale della durata del passo; (F) Asimmetria temporale della durata del passo. \*significatività ( $P<0,01$ ); \*\*significatività ( $P<0,001$ ). [Fonte: W. Nanhoe-Mahabier et al., 2011]

Durante uno studio clinico del 2011 condotto da Yohei Okada et al.<sup>[36]</sup> all'università di Osaka in Giappone, ad alcuni pazienti con PD aggravati da frequenti episodi di blocco motorio, è stato chiesto di camminare su una piattaforma di forza partendo da fermi. Sono stati analizzati i primi tre passi effettuati da ogni paziente (Fig. 3.6) per valutare la presenza di differenze tra i valori di alcuni parametri rispetto agli stessi valori ottenuti dall'analisi di soggetti sani. Sono stati analizzati parametri quali: la traiettoria del centro di pressione (COP – Center Of Pressure), la lunghezza del passo, la larghezza del passo, la durata del doppio appoggio (DLS), il rapporto tra la durata del doppio appoggio e la durata dell'intero ciclo del passo, la durata e la velocità del passo.



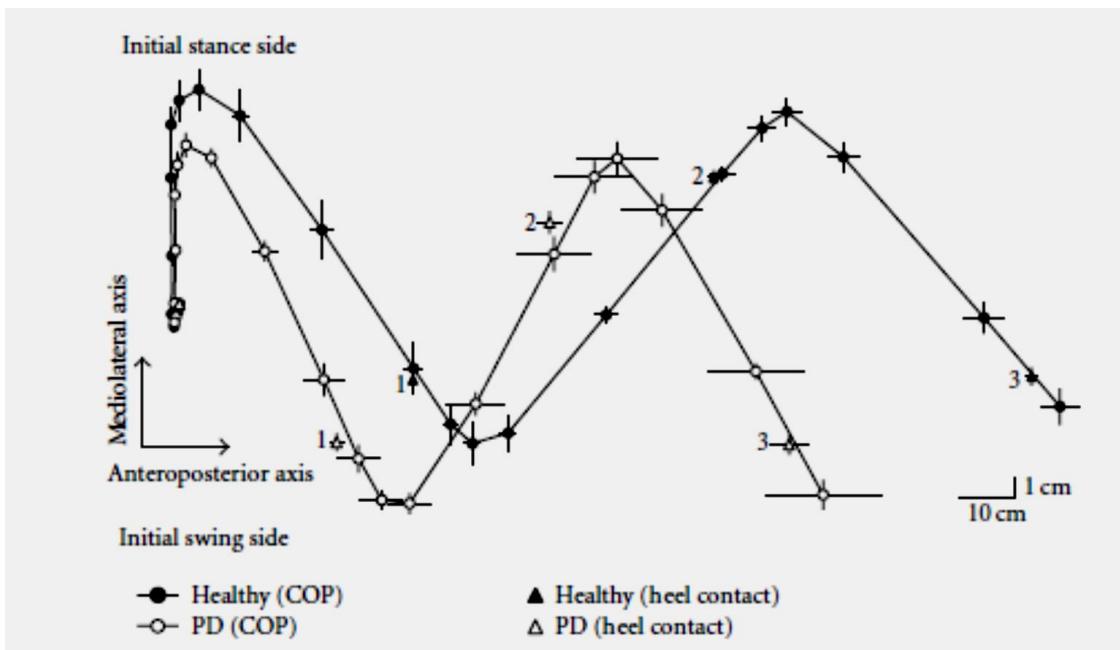
**Fig. 3.6** – Suddivisione dei primi tre passi partendo da fermo. Ogni passo presenta una diversa durata ed è suddiviso in singolo (SLS) e doppio appoggio (DLS). [Fonte: Yohei Okada et al., 2011]

La velocità e la lunghezza dei primi tre passi sono risultati significativamente inferiori nei pazienti con malattia di Parkinson e con *Freezing* rispetto ai soggetti sani. La larghezza del passo al contrario non ha mostrato grandi differenze. La durata del primo passo nei parkinsoniani è risultata prolungata rispetto a quella del gruppo di controllo. Un altro aspetto interessante è che il rapporto tra la durata del doppio appoggio e quella del ciclo del passo è risultata significativamente maggiore nei pazienti malati. Tutti i risultati ottenuti da tale studio sono riportati in Fig. 3.7.

	PD	Healthy
<b>Step length (cm)</b>		
1st	38.0 (3.8)	53.8 (1.5)
2nd	40.1 (3.6)	56.1 (1.1)
3rd	44.9 (3.9)	58.7 (1.0)
<b>Step width (cm)</b>		
1st	8.5 (0.9)	7.2 (1.0)
2nd	7.8 (1.4)	7.7 (0.9)
3rd	7.8 (1.3)	7.3 (0.9)
<b>Step time (s)</b>		
1st	1.14 (0.06)	0.98 (0.02)
2nd	0.63 (0.03)	0.61 (0.01)
3rd	0.54 (0.02)	0.53 (0.01)
<b>Step velocity (m/min)</b>		
1st	22.0 (2.4)	32.6 (0.7)
2nd	39.4 (3.8)	54.3 (1.7)
3rd	50.3 (4.1)	66.0 (1.8)
<b>DLS/Cycle ratio</b>		
1st	0.38 (0.03)	0.32 (0.01)
2nd	0.31 (0.02)	0.27 (0.01)
3rd	0.30 (0.03)	0.26 (0.01)

**Fig. 3.7** – Risultati (media e deviazione standard) di tutte le variabili del cammino considerate per i primi tre passi di pazienti con PD e pazienti sani. [Fonte: Yohei Okada et al., 2011]

Per quanto riguarda lo spostamento della traiettoria del COP lungo gli assi medio-laterale e anteroposteriore, è stato possibile osservare (Fig. 3.8) che nei pazienti con PD la traiettoria tende a deviare verso il lato posteriore e verso il lato di swing iniziale. Lo spostamento del primo picco del COP lungo l'asse anteroposteriore è risultata minore rispetto a quello dei pazienti sani e lo spostamento del secondo e del quarto picco lungo lo stesso asse è risultata posteriore rispetto alla traiettoria del COP del gruppo di controllo. Anche lo spostamento del terzo picco lungo l'asse medio laterale è risultato molto diverso tra i due gruppi.



**Fig. 3.8** – Traiettoria media del COP e della posizione del contatto del tallone tra l'inizio dello spostamento del COP e il quarto toe off. I cerchi indicano la media dei COPs normalizzata. I triangoli indicano la media delle posizioni del contatto del tallone normalizzata. Le barre indicano l'errore standard della media. [Fonte: Yohei Okada et al., 2011]

In uno studio del 2010 condotto all'Università Wilfrid Laurier da Q. J. Almeida e C. A. Lebold<sup>[37]</sup>, ad esempio, viene posta l'attenzione su un altro aspetto caratterizzante il *Freezing of Gait*. Anche se il *Freezing* è tipicamente considerato un problema motorio, il fatto che spesso compaia quando il paziente si trova in spazi ristretti, suggerisce che la percezione dello spazio contribuisce in larga misura a scatenare il sintomo. Tramite lo studio in questione si è osservato come cambiano alcune caratteristiche del cammino di tre gruppi di pazienti (sani, con Parkinson senza FoG, con Parkinson con FoG), le cui caratteristiche sono mostrate in Tab. 3.2, quando i soggetti si avvicinano e attraversano delle porte di dimensioni differenti (stretta, media, larga).

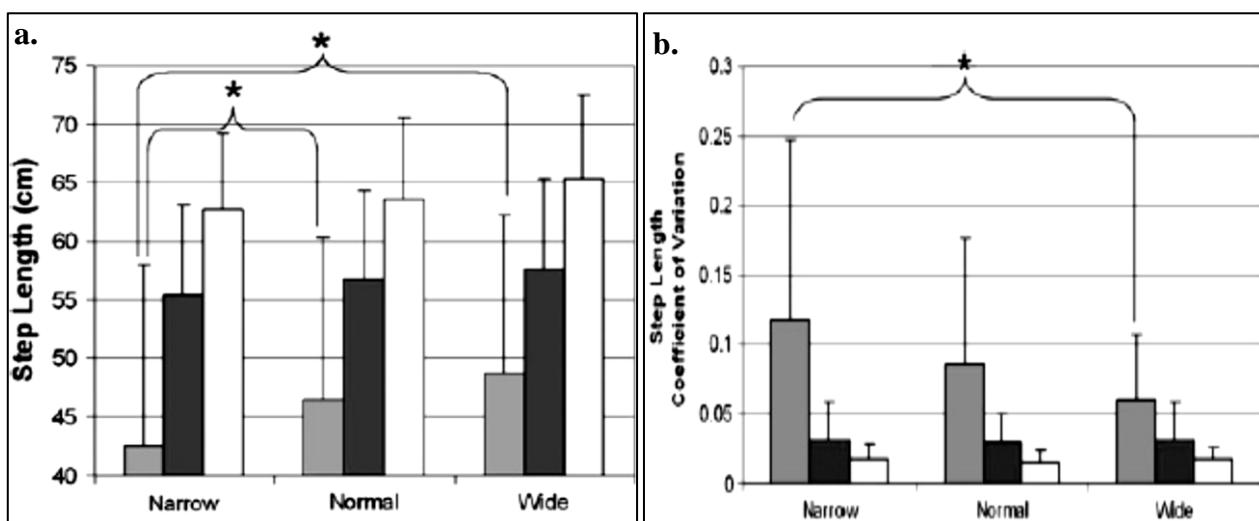
**Tab. 3.2** – Caratteristiche antropometriche dei pazienti reclutati nello studio di Q. J. Almeida e C. A. Lebold del 2009.

Group	Age M (Years)	Height M (cm)	UPDRS M (score)
Parkinson's disease FOG	72.40 (6.79)	172.51 (8.51)	32.80 (7.34)
Parkinson's disease Non FOG	72.19 (6.23)	170.66 (9.69)	28.81 (6.35)
HC	70.75 (5.98)	167.96 (7.53)	NA

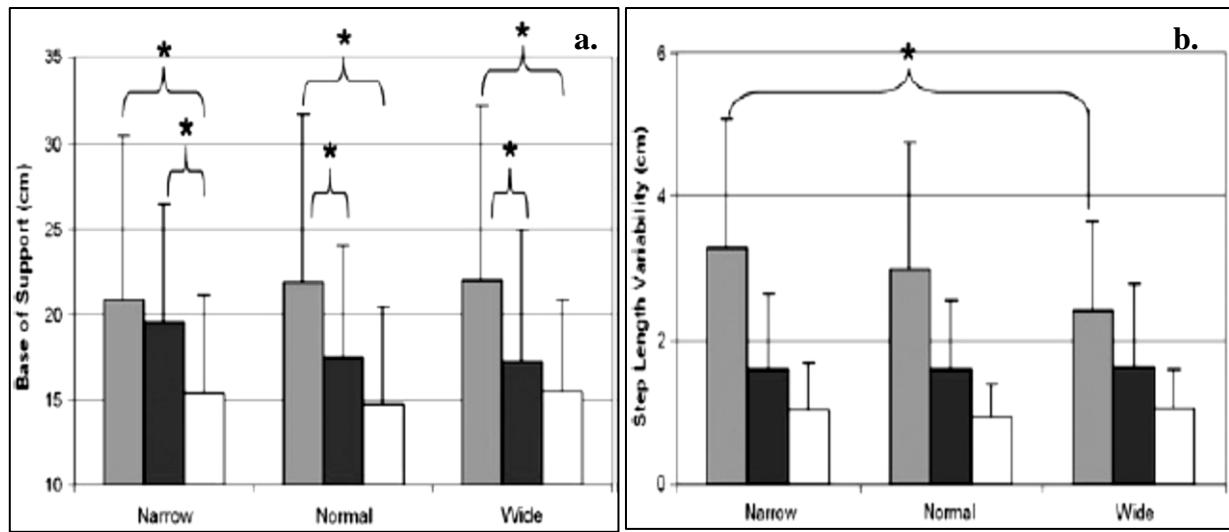
Questa analisi può risultare molto interessante in quanto rende evidente l'influenza che la percezione dello spazio di un soggetto malato ha sull'attivazione del *Freezing*.

Sono stati misurati: la velocità del passo (cm/s), la lunghezza media del passo (cm), l'ampiezza della base di supporto (cm), la cadenza (step/min), il tempo speso nel doppio appoggio (s) e la variabilità da passo a passo. Per tutte le misure spazio-temporali, sono stati calcolati: il coefficiente di variazione (CV) e la deviazione standard (SD).

I risultati ottenuti sono mostrati dai grafici di Fig. 3.9 e 3.10.



**Fig. 3.9** – Risultati: in grigio i freezers, in nero i non freezers e in bianco il gruppo di controllo. Sull'asse delle ascisse sono riportate le tre condizioni di passaggio: porta stretta, normale, larga. (a) Lunghezza del passo; (b) Coefficiente di variazione della lunghezza del passo. \* differenza statisticamente significativa. [Fonte: Q. J. Almeida e C. A. Lebold, 2009]



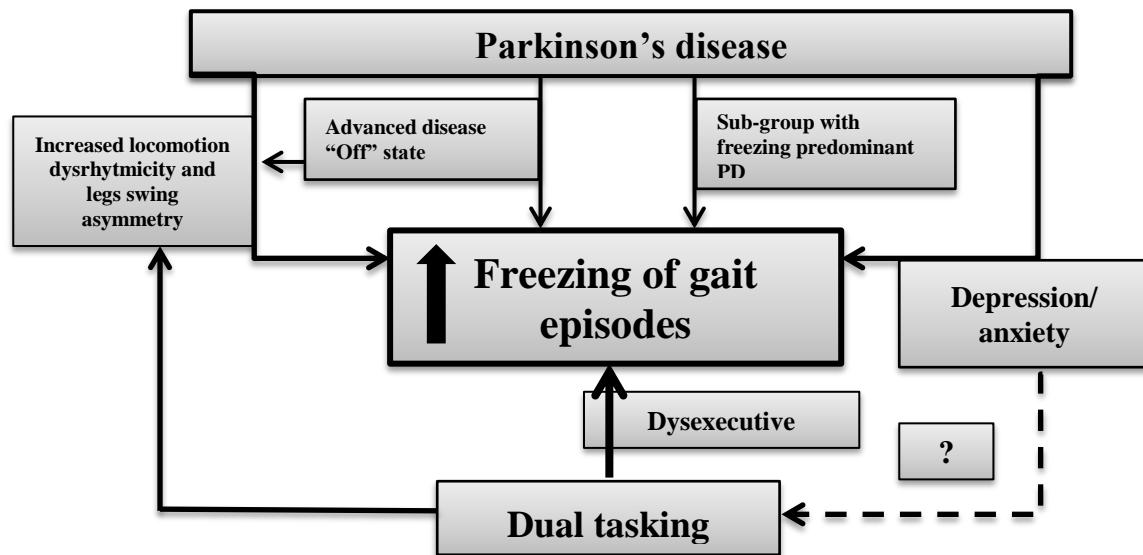
**Fig. 3.10** - Risultati: in grigio i freezers, in nero i non freezers e in bianco il gruppo di controllo. Sull'asse delle ascisse sono riportate le tre condizioni di passaggio: porta stretta, normale, larga. (a) Larghezza della base di supporto; (b) Variabilità della lunghezza del passo. \* differenza statisticamente significativa. [Fonte: Q. J. Almeida e C. A. Lebold, 2009]

I risultati dello studio mostrano che i pazienti con *Freezing* hanno velocità media del cammino minore rispetto agli altri pazienti e sono gli unici a subire una riduzione di velocità nel momento in cui si trovano a dover attraversare una porta; la lunghezza del passo è minore rispetto agli altri pazienti e più la porta è stretta più corto diventa il loro passo, al contrario, per gli altri gruppi, non è evidente alcuna differenza. Per quanto riguarda la base di supporto, si riscontra una grande interazione con le condizioni esterne in tutti i gruppi. Per tutti i pazienti, diminuendo la larghezza della porta, la base d'appoggio aumenta come per mantenere una maggiore stabilità. Nei malati con FoG la base di appoggio risulta più larga rispetto agli altri gruppi in tutte le condizioni. La variabilità della lunghezza del passo è più ampia per i pazienti con FoG rispetto a pazienti senza FoG o sani. Inoltre, i pazienti con *Freezing* sono gli unici che incrementano la variabilità della lunghezza del passo, man mano che la porta diventa più stretta.

Dai risultati, quindi, risulta evidente che l'attraversamento di uno spazio ristretto ha una grande influenza sul cammino in pazienti con *Freezing*. Importante da notare è che questi indicatori di *Freezing* si manifestano prima che il soggetto cominci ad attraversare la porta e ciò suggerisce proprio che la percezione dello spazio può andare ad interrompere lo svolgimento di un atto motorio costringendo il paziente a subire una riduzione nei movimenti o addirittura un blocco.

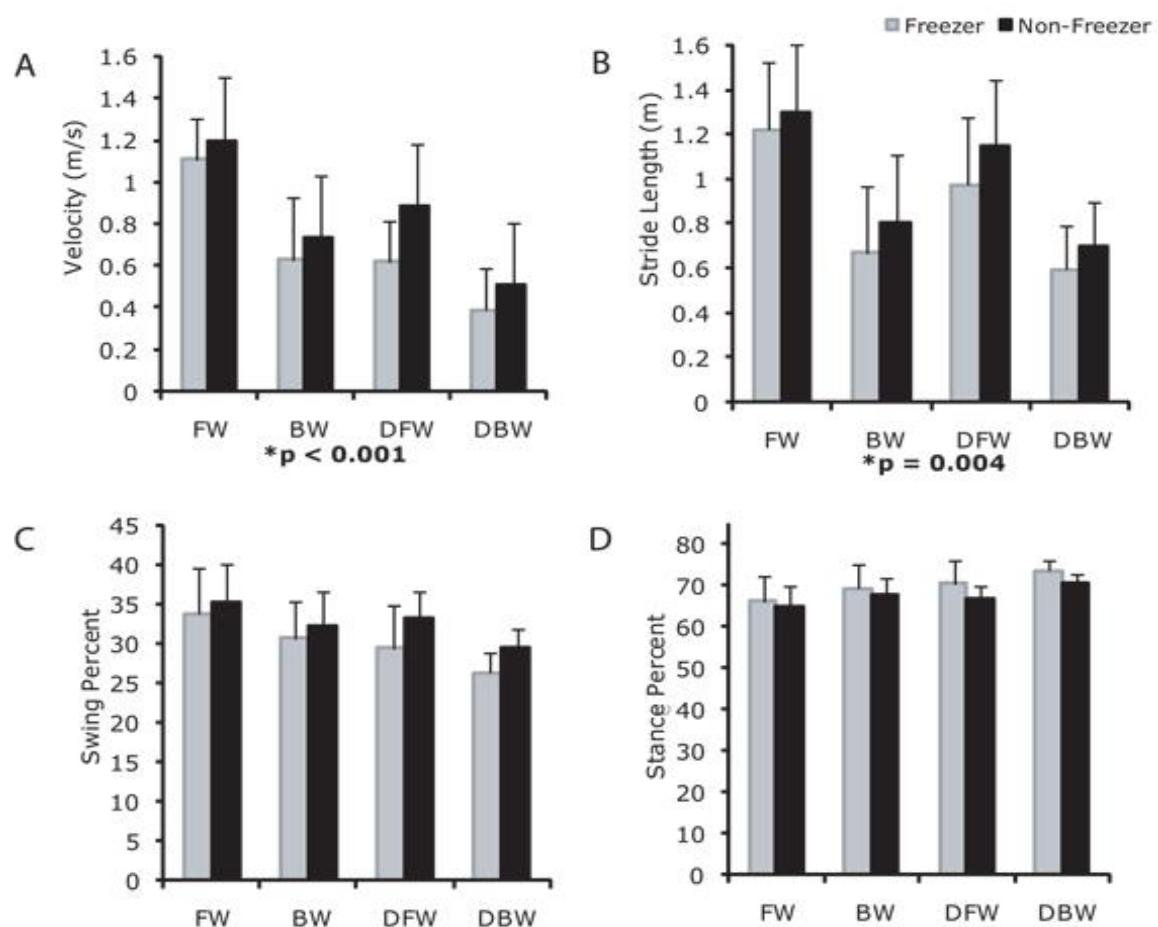
Un altro aspetto fondamentale è l'importante ruolo che riveste la funzione mentale sulla patogenesi del *Freezing* nei malati di Parkinson. In merito a ciò viene citato uno studio condotto da N. Giladi e J.M. Hausdorff nel 2006<sup>[38]</sup> e pubblicato sul Journal of the Neurological Sciences. Lo stress, l'ansia, la depressione e le situazioni cognitivamente stimolanti sono associate con il FoG, e possono aumentare la probabilità che questo si verifichi<sup>[39]</sup>. Per provocare un episodio di *Freezing* in un paziente può essere utile attuare una prova di *Gait Analysis* in condizioni di Dual-Tasking, ossia l'azione combinata di due attività differenti, ad esempio chiedendo al soggetto di camminare e parlare contemporaneamente. Nel lavoro sopra citato<sup>[38]</sup> viene proposto un quadro concettuale che descrive il contributo degli aspetti mentali sul FoG (Fig. 3.11). Depressione e ansia possono comportare un carico cronico sulla salute mentale, e la depressione è associata con i cambiamenti di andatura, tra cui una maggiore variabilità passo-a-passo. Il Dual-Tasking, l'ansia e la depressione possono incrementare la variabilità del passo, la di-sincronizzazione di gamba destra e sinistra e l'asimmetria nei pazienti con Parkinson riducendo così la soglia per il FoG. Questi disturbi possono anche portare a problemi di sincronizzazione inter-emisferica, un altro fattore che predispone il soggetto al FoG.

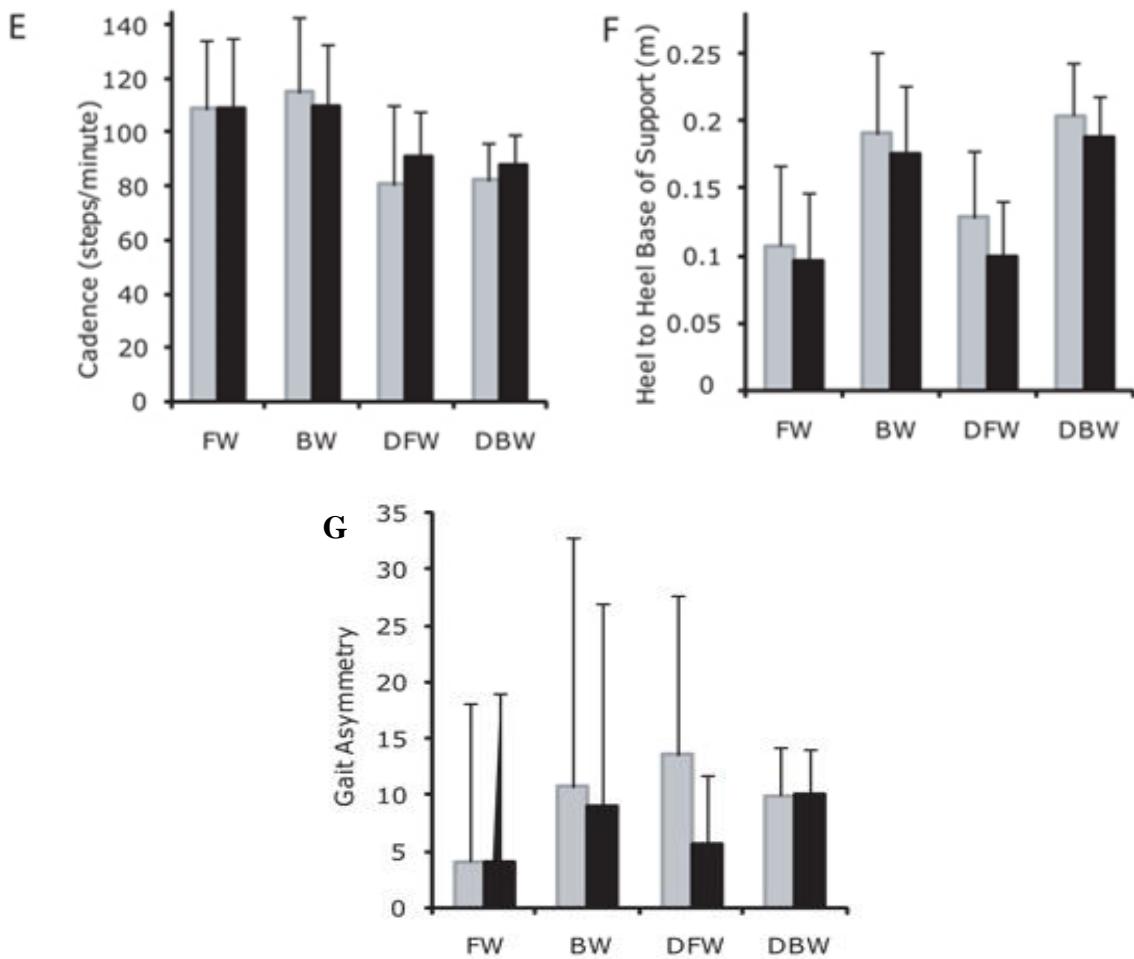
La combinazione di questi fattori con malattia di Parkinson avanzata, disturbi motori putativi specifici per i pazienti con FoG e altri elementi ancora, possono preparare il terreno e aumentare la probabilità che le persone con una propensione al *Freezing* ne subiscano gli effetti.



**Fig. 3.11** - Quadro concettuale relativo al Freezing of Gait (FoG) riguardante aspetti mentali e motori. Nello stadio avanzato della malattia di Parkinson, la depressione, lo stress, l'ansia e le sfide cognitive, sotto forma di dual tasking possono agire per aumentare l'andatura aritmica, l'asimmetria e predisporre il paziente al FoG. [Fonte: N. Giladi, J.M. Hausdorff, 2006]

In merito alle conseguenze che l'esercizio contemporaneo di più azioni combinate può portare in pazienti con malattia di Parkinson soggetti a episodi di *Freezing*, viene qui citato anche uno studio del 2010 condotto da M. E. Hackney e G. M. Earhart<sup>[40]</sup>, nel quale i due ricercatori hanno provato a stabilire quali fossero gli effetti di un task secondario sulla camminata in avanti o indietro di pazienti con tale patologia. È stato dimostrato che le persone con malattia di Parkinson (PD) aggravate da frequenti episodi di *Freezing*, spesso cadono quando si trovano nella condizione di dover svolgere più azioni contemporaneamente (multi-tasking), cosa che risulta inevitabile nella vita quotidiana. La velocità del cammino, la lunghezza del passo e la stabilità diminuiscono quando individui con PD camminano e contemporaneamente svolgono un altro task. Anche il cammino all'indietro in generale è fortemente compromesso in individui con PD e in particolare per chi sperimenta il FoG; l'effetto è una minore velocità, una ridotta cadenza, un aumento del tempo di doppio supporto e una lunghezza del passo più corta. Lo studio sopra citato, confrontando un campione di soggetti PD senza FoG con un campione di soggetti PD con FoG, ha ottenuto i risultati, riportati in Fig. 3.12, per diverse variabili spazio-temporali del cammino:



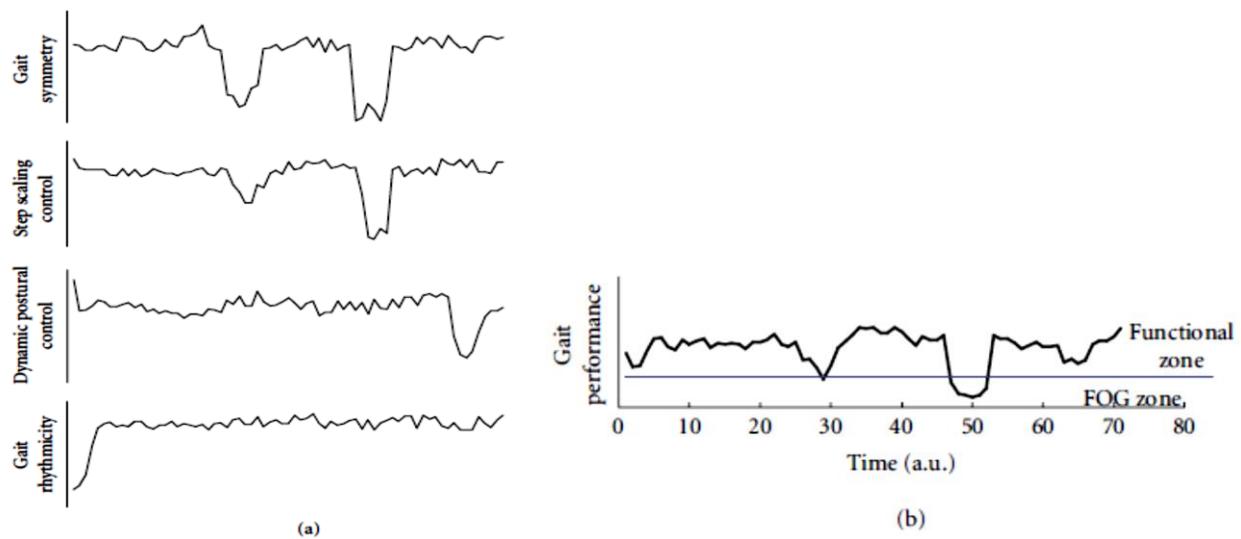


**Fig. 3.12** - (A) Velocità, (B) Stride Length, (C) Swing Percent, (D) Stance Percent, (E) Cadence, (F) Base of Support e (G) Gait Asymmetry di individui con PD classificati come Freezers (barre grigio chiaro), e Non-Freezers (barre nere) in forward walking (FW), backward walking (BW), dual task forward walking (DT), and dual task backward walking (DTB). I valori sono medie  $\pm$  deviazioni standard. [Fonte: Madeleine E. Hackney, Gammon M. Earhart, 2010]

Le conclusioni tratte da Hackney e Earhart sono che il dual-task ha un impatto negativo su tutte le variabili del cammino esaminate per i pazienti con Parkinson. In particolare, nei pazienti con *Freezing* sia il dual-tasking che il cammino all'indietro peggiorano maggiormente tutte le variabili spazio-temporali caratterizzanti il cammino di quanto non accada in pazienti con PD, ma senza FoG. Nello studio viene quindi affermato che il dual-tasking può predisporre il soggetto allo sviluppo del *Freezing*.

Altri lavori tra cui quello di S. O’Shea del 2009<sup>[41]</sup> e quello Joke Spilodooren et al. del 2010<sup>[42]</sup>, affermano che i disturbi del cammino in persone con malattia di Parkinson sono più pronunciati durante la deambulazione in condizioni di Dual-Task. Questa riduzione nella prestazione del cammino durante il DT, conosciuta come ‘interferenza da DT’, può essere legata alla riduzione del controllo automatico del movimento. La riduzione nell’automaticità necessita di un aumentato controllo cognitivo del movimento, aumentando l’interferenza tra task primario (locomozione) e task secondario (cognitivo). Quindi, l’alterazione dell’abilità di dividere l’attenzione tra diversi tasks, aumenta l’interferenza da DT in questa popolazione. Il cammino con DT è particolarmente compromesso in pazienti con PD che provano *Freezing of Gait*, suggerendo che il saper gestire la propria attenzione e l’autonomia della camminata giocano un ruolo importante nel FoG.

Un ultimo importante lavoro presente in letteratura sul *Freezing* è quello realizzato da Meir Plotnik et al. nel 2011<sup>[43]</sup>; tale studio ipotizza che i meccanismi di controllo motorio di due o più caratteristiche del cammino associate al *Freezing* possano interagire tra loro e, in alcune circostanze, deteriorare sinergicamente. Quando il livello di deterioramento supera una soglia fissata, si manifesta il FoG (Fig. 3.13).



**Fig. 3.13 –** Freezing of gait e deterioramento delle variabili associate al cammino. (a) La qualità della performance delle variabili del cammino associate con il FoG può variare nel tempo. Allo stesso modo, il livello di interazione tra queste variabili può variare con il tempo e in risposta a diverse circostanze o provocazioni. (b) La combinazione delle prestazioni delle singole variabili del cammino determina se il FoG si presenterà o se verrà mantenuto il cammino fisiologico. Se l’insieme delle prestazioni va al di sotto di una certa soglia (linea orizzontale) il FoG si manifesta (FoG zone). [Fonte: M. Plotnik et al., 2011]

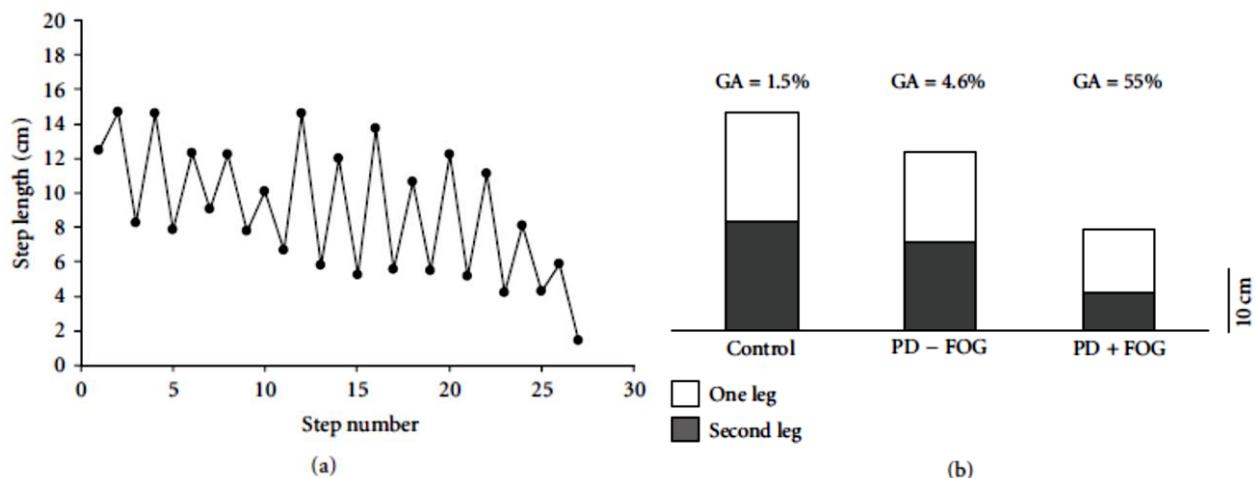
Secondo tale studio, le relazioni tra le caratteristiche del cammino, associate al FoG, possono essere descritte dalla formula:

$$X_k(t) = \sum_{i=1, i \neq k}^n f_i(t, X_i)$$

dove  $X_k$  rappresenta uno qualsiasi dei parametri del cammino associati al FoG ed  $n$  è il numero totale di caratteristiche considerate. L'equazione sottolinea che ogni parametro del cammino associato al FoG viene influenzato da uno degli altri parametri e tale dipendenza varia a seconda delle circostanze considerate. Le relazioni non sono tutte identiche e questo è mostrato dalla presenza di diverse funzioni  $f_i$ .

Sempre nel medesimo studio si parla anche del cosiddetto ‘effetto sequenza’: imponendo una ridotta lunghezza del passo, i soggetti con PD + FoG vanno incontro ad una ulteriore riduzione della lunghezza del passo che porta a *Freezing*.

In pazienti con PD + FoG tale riduzione è accompagnata da una aumentata asimmetria nella lunghezza del passo e la traiettoria di questa variabile presenta proprio un andamento a zigzag (Fig. 3.14).



**Fig. 3.14** – Relazione tra ridotta lunghezza del passo e asimmetria nel cammino. (a) Ricostruzione dei dati presentati in un lavoro di Chee et al. Singolo paziente. (b) Insieme dei 6 pazienti considerati nello studio di Chee et al. [Fonte: M. Plotnik et al., 2011]

La riduzione progressiva della lunghezza del passo non si verifica in pazienti sani o in pazienti con malattia di Parkinson, ma senza FoG. Quindi, disturbi di singoli parametri come la lunghezza del passo o l'asimmetria del cammino possono non provocare episodi di FoG, al contrario, la combinazione di più parametri che si influenzano l'uno con l'altro può facilmente portare a FoG.

In conclusione, è possibile affermare che la revisione della letteratura ha permesso di comprendere quanto, al giorno d'oggi, venga sfruttata la *Gait Analysis* per caratterizzare il cammino in pazienti con malattia di Parkinson e in particolare per studiare il fenomeno del *Freezing*. Se paragonato agli studi fin ora citati, l'originalità di questo lavoro sta proprio nella scelta di utilizzare un protocollo che, al fine di provocare episodi di FoG nei malati di Parkinson, impone lo svolgimento contemporaneo di due azioni (dual-task) di cui una motoria e l'altra cognitiva. Infatti, dalla letteratura emerge che sono molti gli studi che si sono focalizzati sull'effetto che lo svolgimento combinato di più azioni, in particolare sull'effetto del dual-tasking, ha su chi soffre di *Freezing*; tuttavia, i protocolli proposti da questi studi prevedono sempre la combinazione di due task motori (es. camminare e passare attraverso una porta), mentre il presente lavoro valuta l'effetto combinato del cammino e di un task cognitivo (lettura), mettendo chiaramente in evidenza il ruolo fondamentale che gioca la sfera cognitiva nel generare il sintomo del FoG.

## **Capitolo 4**

# **MATERIALI E METODI**

### **4.1 Introduzione**

Una delle principali caratteristiche che distingue l'uomo dagli altri animali che popolano il pianeta è la sua capacità di assumere una postura eretta e camminare in modo disinvolto sfruttando unicamente gli arti inferiori. Quando un soggetto è sano, i tre sistemi che interagiscono per generare il movimento si coordinano perfettamente permettendogli di compiere tutti i movimenti necessari per svolgere le attività quotidiane. Tuttavia, sono molte le malattie che possono colpire uno o più di questi sistemi e il risultato può comportare l'alterazione di alcuni movimenti e, nei casi peggiori, la perdita, parziale o totale, della capacità di compiere uno specifico movimento.

L'analisi quantitativa delle caratteristiche della postura e del movimento e delle loro variazioni rispetto ad una situazione di normalità, sono di grande utilità in ambito clinico: innanzitutto a scopo conoscitivo per la definizione dei ruoli dei sistemi coinvolti, nonché per la diagnosi di patologie che coinvolgono il sistema motorio e per la pianificazione e il controllo di specifici trattamenti riabilitativi.

Una delle patologie che, a causa della graduale degenerazione di zone specifiche del sistema nervoso, porta ad una lenta ma costante alterazione di molti movimenti, anche semplici, nel soggetto malato, è proprio la malattia di Parkinson. Scopo di questo studio è quello di valutare, partendo da prove di cammino di soggetti affetti da tale patologia, quale ruolo assume il *Freezing*, uno dei sintomi più debilitanti del Parkinson, nel peggioramento delle variabili principali che descrivono il cammino.

Sfruttando la strumentazione di un Laboratorio di Analisi del Movimento e alcuni software dedicati, è stato possibile identificare e valutare importanti indici clinici, caratterizzanti il *Freezing*, in grado di confermare le ipotesi già presenti in letteratura sulla valutazione quantitativa del cammino in questa patologia.

Il lavoro è stato strutturato in quattro fasi distinte:

- Prima fase, svolta con l'obiettivo di caratterizzare il fenomeno del *Freezing*: dopo aver selezionato un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson e un gruppo di pazienti sani, sono state svolte delle prove di *Gait Analysis* in condizioni di normale cammino (walking) e in condizioni di dual-task (Stroop Color-Word Test), applicato per amplificare l'effetto del FoG sui pazienti malati, da cui sono stati ottenuti i primi dati nella fase di pre-trattamento. Lo Stroop Color Word Test è un test semplice, affidabile e molto studiato, per esaminare la flessibilità cognitiva <sup>[44]</sup>. In letteratura sono presenti alcuni articoli <sup>[44][45]</sup> in cui tale test viene sfruttato per valutare come cambia il cammino in pazienti con malattia di Parkinson ma, nel presente lavoro viene usato per la prima volta per amplificare l'effetto del *Freezing*, cosa che fino ad ora è stata fatta solo applicando contemporaneamente diversi task motori;
- Seconda fase, svolta con l'obiettivo di quantificare l'effetto della terapia sul FoG: il gruppo con PD è stato suddiviso a sua volta in due sottogruppi di cui uno sottoposto a trattamento AMPS erogato da Gondola e l'altro sottoposto a placebo e sono stati nuovamente ottenuti i dati di *Gait Analysis* nelle due condizioni (W e DT);
- Terza fase: sono state elaborate le prove ottenute in laboratorio e, dopo una ricerca nella letteratura esistente su tale argomento, sono state definite e calcolate le variabili del cammino caratterizzanti il *Freezing*;
- Quarta fase: decisiva per portare a termine i due obiettivi prefissati, suddivisa a sua volta in tre studi separati, in cui è stata svolta un'analisi statistica per valutare se le differenze ottenute per ogni variabile potessero essere considerate significative.

## **4.2 Acquisizione dei Dati e Set-Up Sperimentale**

Fase di pre-trattamento: per la caratterizzazione del cammino di soggetti affetti da Malattia di Parkinson (PD), sono stati acquisiti i dati relativi a due gruppi di pazienti: un gruppo di soggetti affetti dalla patologia (Parkinson's Disease o PD) e un gruppo di controllo (Control Group o CG) utilizzato per definire le fasce di normalità.

Lo svolgimento delle prove di *Gait Analysis* e l'acquisizione dei dati per i pazienti di entrambi i gruppi sono state effettuate presso i Laboratori di Analisi del Movimento e Riabilitazione Neurologica e di Neuroscienza, collocati presso l'Università Federale delle Scienze della Salute di Porto Alegre (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre o UFCSPA), in Brasile.

Nello specifico sono stati analizzati:

- 20 individui malati, di età compresa tra i 48 e i 79 anni, di cui 12 maschi e 8 femmine, tutti soggetti ad episodi di *Freezing of Gait*, ben documentati da un punto di vista clinico;
- 7 soggetti sani di cui 2 maschi e 5 femmine.

In Tab. 4.1 vengono riportate le caratteristiche antropometriche, espresse con media e deviazione standard, dei soggetti per i due gruppi e i valori delle scale di valutazione del Parkinson (media e deviazione standard) dei soggetti con PD.

**Tab. 4.1** – Caratteristiche antropometriche e cliniche dei due gruppi (PD e CG). MMSE (Mini-Mental State Examination), test per la valutazione dei disturbi dell’efficienza intellettuale; FoG (Freezing of Gait); scala UPDRS III (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale), parte III per valutazione motoria, ‘On’ Levodopa attiva, ‘Off’ Levodopa non attiva; scala H&Y (Hoehn & Yahr), ‘On’ Levodopa attiva, ‘Off’ Levodopa non attiva; IDB (Inventario per la Depressione di Beck). p < 0,05 significatività statistica t-test.

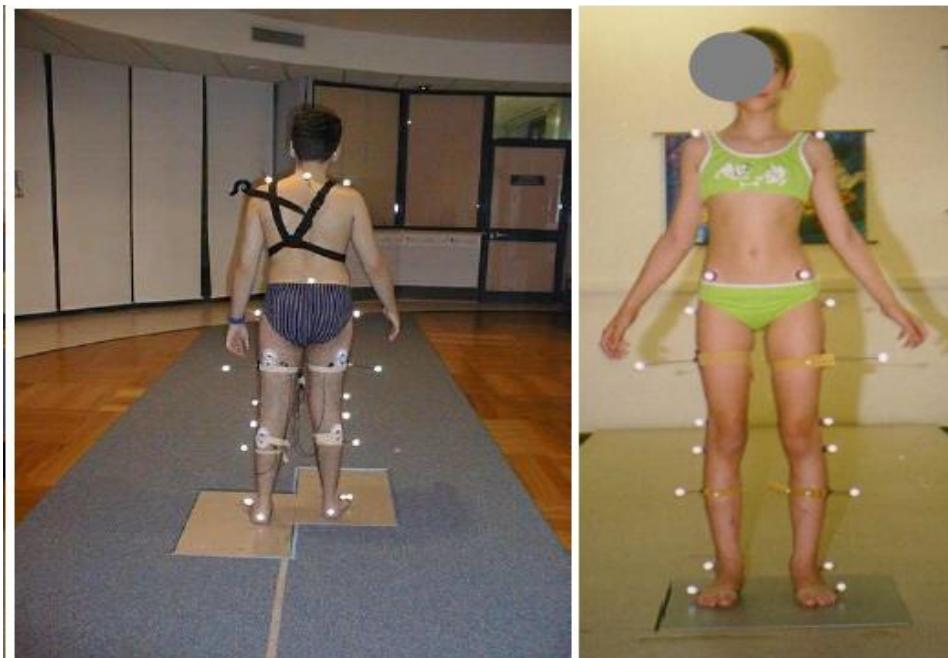
	PD	CG	P
<b>Età (anni)</b>	$64,95 \pm 9,07$	$63,29 \pm 11,76$	0,580
<b>Sesso (M/F)</b>	12/8	2/5	
<b>Peso corporeo (kg)</b>	$77,2 \pm 21,24$	$72,58 \pm 13,84$	0,303
<b>Altezza (m)</b>	$1,65 \pm 21,24$	$1,62 \pm 0,09$	0,374
<b>UPDRS III ‘Off’</b>	$19,2 \pm 6,69$		
<b>UPDRS III ‘On’</b>	$16,65 \pm 7,68$		
<b>H&amp;Y ‘Off’</b>	$2,8 \pm 0,78$		
<b>H&amp;Y ‘On’</b>	$2,55 \pm 0,86$		
<b>FoG</b>	$15,05 \pm 4,35$		
<b>MMSE</b>	$26,1 \pm 4,05$		
<b>IDB</b>	$12,75 \pm 7,48$		

I criteri di inclusione nello studio per i pazienti sono: (a) Diagnosi di PD idiopatico secondo i criteri posti dall’UK Brain Bank, senza altri problemi neurologici o ortopedici significativi; (b) Capacità di camminare, senza assistenza o con minima assistenza, per 25 passi in condizioni farmacologiche Off; (c) Presenza di deficit motorio moderato (Hoehn & Yahr scala 3); (d) Essere in stadio Levodopa Off (4-5 ore dopo l’ultima dose di farmaco); (e) Presentare *Freezing of Gait*.

I criteri di esclusione sono: (a) Incapacità di comprendere le istruzioni richieste dallo studio (Informed Consent Test of Comprehension); (b) Legati alla sedia a rotelle; (c) Abuso cronico e in corso di alcool o droghe, depressione attiva, ansietà, o psicosi che potrebbero interferire con l'uso dell'equipaggiamento o con la riuscita del test; (d) Diagnosi di sindrome di Parkinson atipica; (e) Impianto di stimolazione cerebrale profonda; (f) Condizioni mediche instabili a causa di complicazioni cardiovascolari o ortopediche che possono influenzare il cammino.

Per le prove di *Gait Analysis* è stata impiegata la seguente strumentazione:

- Sistema optoelettronico a 6 telecamere disposte in modo tale da garantire la ripresa in ogni punto della zona di lavoro (3 da un lato del laboratorio e 3 dal lato opposto). Telecamere con fonte di luce infrarossa coassiale con il sistema di ripresa in grado di catturare la luce riflessa dei marker catarifrangenti. Marker disposti in definiti punti di repere anatomico secondo il protocollo Davis. Tale protocollo prevede il posizionamento di 20 marker (Fig. 4.1) in fase di walking, su:
  - Acromion e settima vertebra cervicale (C7);
  - Creste iliache anteriori (ASIS) e vertebra sacrale;
  - Grande trocantere, epicondilo femorale laterale e un marker posto su di una barra posizionata circa a metà coscia;
  - Testa della fibula, malleolo e un marker posto su una barra posizionata circa a metà tibia;
  - Quinto metatarso e tallone (quest'ultimo solo nella prova di standing).



**Fig. 4.1** – Esempio di posizionamento dei marker secondo il protocollo Davis [Davis, 1991]. *[Fonte: lucidi lezioni di Laboratorio di Valutazione Funzionale, M. Galli, 2015]*

- Due pedane di forza (Kistler, CH);
- Sistema di ripresa video (BTS, Italia).

Il set-up sperimentale prevedeva un numero variabile di prove di cammino per paziente, sia per il Control Group, sia per il gruppo PD. Il numero delle prove per i pazienti con Parkinson doveva essere compatibile con il grado di affaticamento del singolo soggetto. Ogni prova è stata svolta ad una velocità ritenuta normale dal singolo paziente. Le prove sono state condotte in due differenti condizioni: cammino normale (Walking) in cui il soggetto cammina per tutta la lunghezza del laboratorio, da solo o con un minimo aiuto a seconda della gravità della sua compromissione, e Dual-Task (Stroop Color-Word Test) <sup>[44]</sup> in cui ai soggetti viene richiesto di camminare leggendo contemporaneamente il nome di differenti colori scritti su fogli bianchi in colorazioni diverse rispetto al colore scritto e tenuti in mano da un assistente posto dal lato opposto rispetto al punto di partenza del soggetto.

Nella fase di pre-trattamento lo scopo del lavoro è quello di stabilire se, nei pazienti malati in cui si manifestano episodi di *Freezing*, le principali variabili del cammino collegate a tale fenomeno

subiscono variazioni significative rispetto al gruppo di controllo e se il dual-task è in grado di peggiorare ulteriormente i risultati portando ad un aumento del FoG stesso.

Fase di post-trattamento: una volta ottenuti i dati nella fase di pre-trattamento, è stato condotto uno studio randomizzato controllato in cui i pazienti malati sono stati suddivisi in due sottogruppi di 10 pazienti ciascuno, un gruppo non trattato (o Placebo) e un gruppo trattato. Lo studio è stato sottoposto ed approvato dal C.E.. Ad ogni paziente è stato dato un codice identificativo, da 601 a 610 per i pazienti sottoposti a placebo, applicato comunque con Gondola, e da 801 a 810 per il gruppo sottoposto a reale trattamento AMPS. I dati per ogni paziente dei due gruppi sono stati rilavati dopo un solo trattamento, dopo un ciclo di quattro trattamenti e dopo un ciclo di otto trattamenti. Nella fase di post-trattamento i pazienti presentavano le caratteristiche antropometriche riportate in Tab. 4.2.

**Tab. 4.2** - Caratteristiche antropometriche e cliniche dei due gruppi (Placebo e AMPS). MMSE (Mini-Mental State Examination), test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettuiva; FoG (Freezing of Gait); scala UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), parte III per valutazione motoria, 'Off' Levodopa non attiva; scala H&Y (Hoehn & Yahr); IDB (Inventario per la Depressione di Beck).  $p < 0,05$  significatività statistica t-test.

	Placebo	AMPS	P
<b>Età (anni)</b>	$67 \pm 8,16$	$62,9 \pm 9,88$	0,325
<b>Sesso (M/F)</b>	5/5	7/3	
<b>Codice identificativo</b>	601 - 610	801 - 810	
<b>Peso corporeo (kg)</b>	$76,17 \pm 20,79$	$78,23 \pm 22,75$	0,835
<b>Altezza (m)</b>	$1,64 \pm 0,13$	$1,67 \pm 0,13$	0,563
<b>UPDRS III 'Off'</b>	$18,2 \pm 7,83$	$19,8 \pm 7,50$	0,646
<b>H&amp;Y 'Off'</b>	$2,65 \pm 0,78$	$2,95 \pm 0,80$	0,407
<b>FoG</b>	$13,4 \pm 4,06$	$16,7 \pm 4,16$	0,090
<b>MMSE</b>	$26,5 \pm 4,01$	$25,7 \pm 4,27$	0,671
<b>IDB</b>	$9,4 \pm 8,78$	$12,1 \pm 0,80$	0,490

Lo scopo di questa seconda fase è quello di valutare se, come affermato da studi precedenti, l'utilizzo, anche prolungato, di Gondola è in grado di ridurre le difficoltà motorie collegate al

*Freezing*. Per fare ciò è stato possibile osservare prima i risultati ottenuti dal gruppo AMPS e poi i dati ottenuti dal gruppo sottoposto a Placebo in cui non si sarebbero dovute rilevare differenze significative.

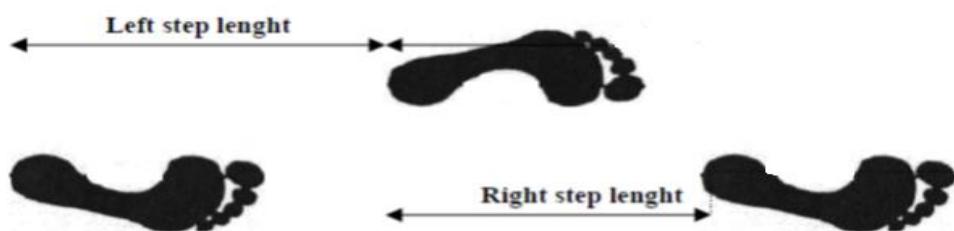
Ogni applicazione di Gondola è durata al massimo 15 minuti per paziente, ed è andata a stimolare due zone della pianta del piede: l'alluce e il primo metatarso.

### 4.3 Elaborazione dei dati: grandezze analizzate

In letteratura è possibile trovare un elevato numero di articoli <sup>[31]</sup> <sup>[32]</sup> che riportano interessanti studi riguardanti l'analisi del cammino in pazienti con malattia di Parkinson in stadio più o meno avanzato. Molti di questi concentrano la loro attenzione sull'individuazione di alcuni indici clinici caratterizzanti la deambulazione, che subiscono evidenti alterazioni a causa del fenomeno del *Freezing* a cui alcuni parkinsoniani sono soggetti. Tra tutte le variabili individuate in letteratura, che già ad una prima osservazione risultano discostarsi dalla normalità se analizzate in individui con Parkinson, quelle che, secondo lo studio in atto, risultano maggiormente influenzate dal fenomeno del *Freezing* sono:

- Parametri spaziali:

- Lunghezza del passo (o Step Length): intesa, in questo caso, come la distanza tra il punto di appoggio del tallone della gamba considerata e il punto d'appoggio successivo del tallone controlaterale. Si distingue tra passo destro e passo sinistro e viene misurato in metri (Fig. 4.2);



**Fig. 4.2 – Rappresentazione lunghezza del passo destra e sinistra. [Fonte: lucidi lezioni di Laboratorio di Valutazione Funzionale, M. Galli, 2015]**

- Variabilità della lunghezza del passo ( o Step Length Variability), misurata in metri e calcolata mediante deviazione standard;
- Coefficiente di Variazione della lunghezza del passo (o Step Length CV), è un indice della precisione di una misura ed è adimensionale;
- Asimmetria del passo (o Gait Asymmetry): più è alta più la differenza tra la lunghezza del passo destro e del passo sinistro è elevata. Viene calcolata come <sup>[35]</sup>:

$$GA = \frac{(Step\ length\ media\ max\ tra\ dx\ e\ sx) - (Step\ length\ media\ min\ tra\ dx\ e\ sx)}{(Step\ length\ media\ max\ tra\ dx\ e\ sx)} \cdot 100\%$$

- Parametri temporali:

- Durata del passo (o Step Time), tempo impiegato dal soggetto per compiere un passo, misurato in secondi;
- Variabilità della durata del passo (o Step Time Variability), misurata in secondi e calcolata mediante deviazione standard;
- Coefficiente di Variazione della durata del passo (o Step Time CV), è un indice della precisione di una misura ed è adimensionale.

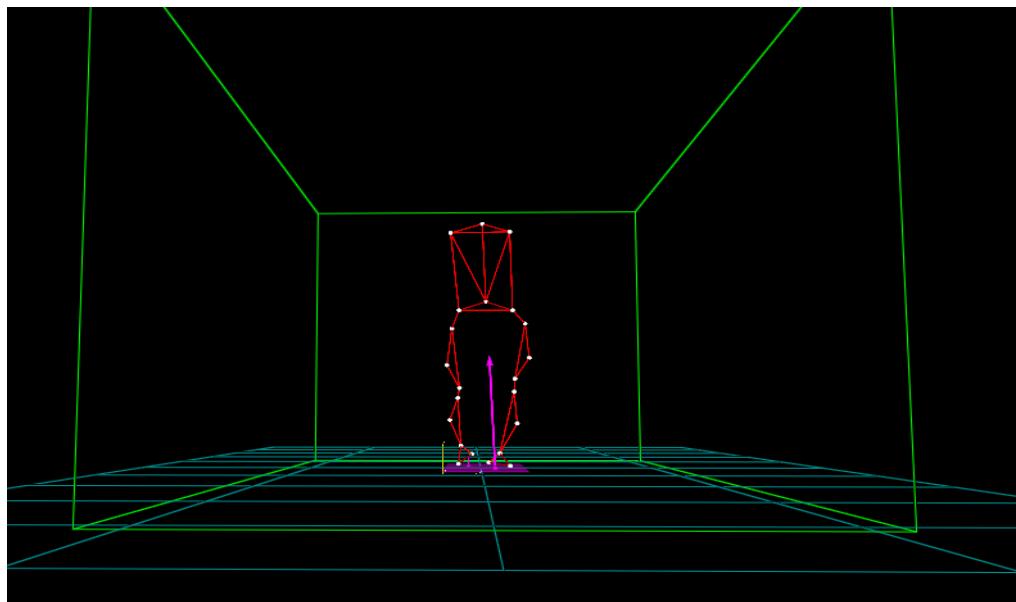
- Parametri spazio-temporali:

- Velocità media del cammino (o Velocity), misurata in metri al secondo (m/s) rappresenta la distanza percorsa in un determinato periodo di tempo.

Una volta scelte e definite le grandezze del cammino che si vuole calcolare per ogni prova effettuata da ciascun paziente in tutte le fasi e condizioni, si passa all'elaborazione, mediante software dedicati, delle acquisizioni ottenute tramite *Gait Analysis*. Lo scopo delle elaborazioni è quello di ottenere valori numerici per ciascuno dei parametri precedentemente citati per poi valutarne la significatività statistica.

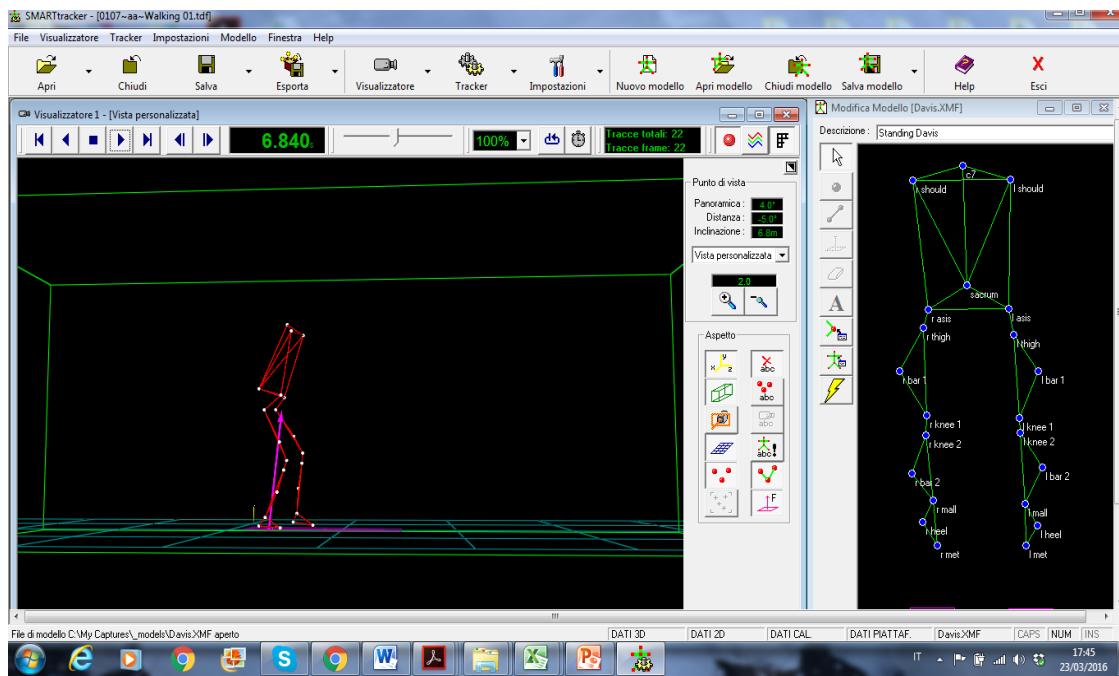
#### 4.3.1 Tracking delle prove acquisite: Smart Tracker

I sistemi optoelettronici, presenti nei Laboratori di Analisi del Cammino, sono dotati di software applicativi, i quali rappresentano i pazienti mediante ‘stick diagram’, in cui tutti i segmenti corporei principali vengono rappresentati come linee rette la cui posizione è definita dai marker che, nel caso in esame, sono posti sulla superficie corporea seguendo il protocollo Davis (Fig. 4.3). A loro volta i marker vengono visti dal sistema optoelettronico come punti luminosi, rappresentanti ciascuno una specifica articolazione.



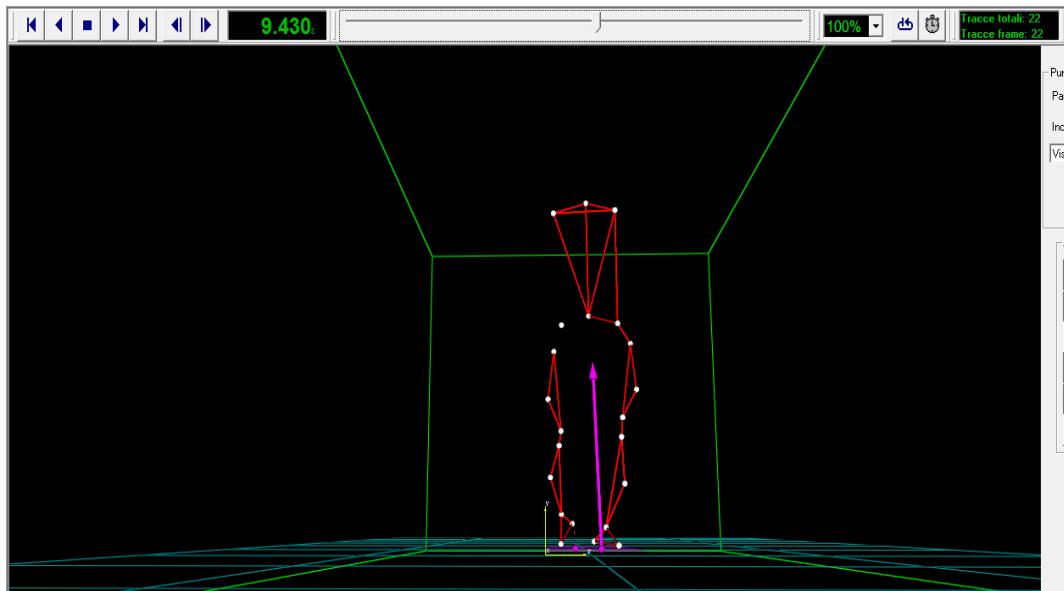
**Fig. 4.3** – Esempio di Stick Diagram di un paziente rappresentato all’interno dell’area di acquisizione del laboratorio (parallelepipedo verde). La parte viola rappresenta la pedana di forza e la freccia è la reazione al terreno dovuta al contatto tra il piede del soggetto e la pedana di forza.

Ottenuti gli ‘stick diagrams’ è stato utilizzato un software di elaborazione, membro della famiglia di software BTS Smart, chiamato Smart Tracker, con cui è stato possibile assegnare ad ogni marker un nome (Fig. 4.4) e ‘pulire’ tutte le acquisizioni delle prove dei pazienti.



**Fig. 4.4** - Fase di labelling, ossia assegnazione di un nome a ciascuno dei marker mediante Smart Tracker. L’immagine mostra l’interfaccia del software una volta caricata la prova da pulire e il modello predefinito (Davis) da utilizzare.

Per ‘tracking’ di una prova si intende : assicurarsi che in ogni momento (o frame) dell’acquisizione, ogni marker sia correttamente definito e non sia un punto scollegato da tutti gli altri (Fig. 4.5).



**Fig. 4.5** – In questo frame (momento temporale), indicato in secondi in alto a sinistra, un marker risulta non trackato in modo corretto.

Nel presente lavoro, come modello per i marker è stato scelto il modello Davis, già presente di default in Smart Tracker, per cui per assegnare un’etichetta al marker, è stato sufficiente cliccare sul marker stesso e andare a selezionare il nome corretto nella lista che si apre a fianco (Fig. 4.6).



**Fig. 4.6** – Assegnamento di un’etichetta al marker.

#### 4.3.2 Definizione del protocollo per l’ottenimento dei dati: Smart Analyzer

Una volta terminata la fase di tracking delle prove di tutti i pazienti, per il pre-trattamento e per le tre fasi di post-trattamento, sia per la condizione di semplice cammino, sia per la condizione di dual-task, si è passati alla realizzazione di un protocollo in Smart Analyzer, che ha consentito il calcolo delle variabili di interesse.

BTS Smart Analyzer, che come Smart Tracker fa parte della famiglia di software BTS Smart, è il tool software per l’analisi multifattoriale del movimento. Questo programma integra dati cinematici 3D, video e dati analogici provenienti da piattaforme di forza, elettromiografi ed altri strumenti utilizzati in questo campo. Da un punto di vista biomeccanico, il software permette di costruire uno

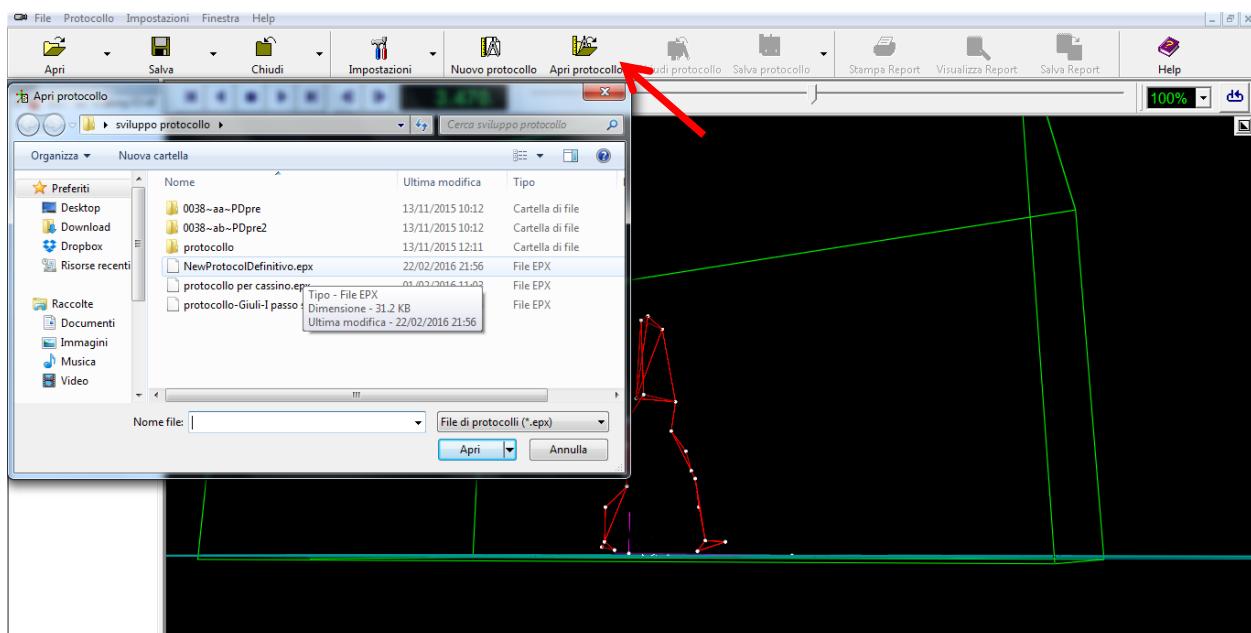
schema di calcolo che genera tutti i dati necessari all’utente per una completa analisi del gesto motorio.

Smart Analyzer consente di:

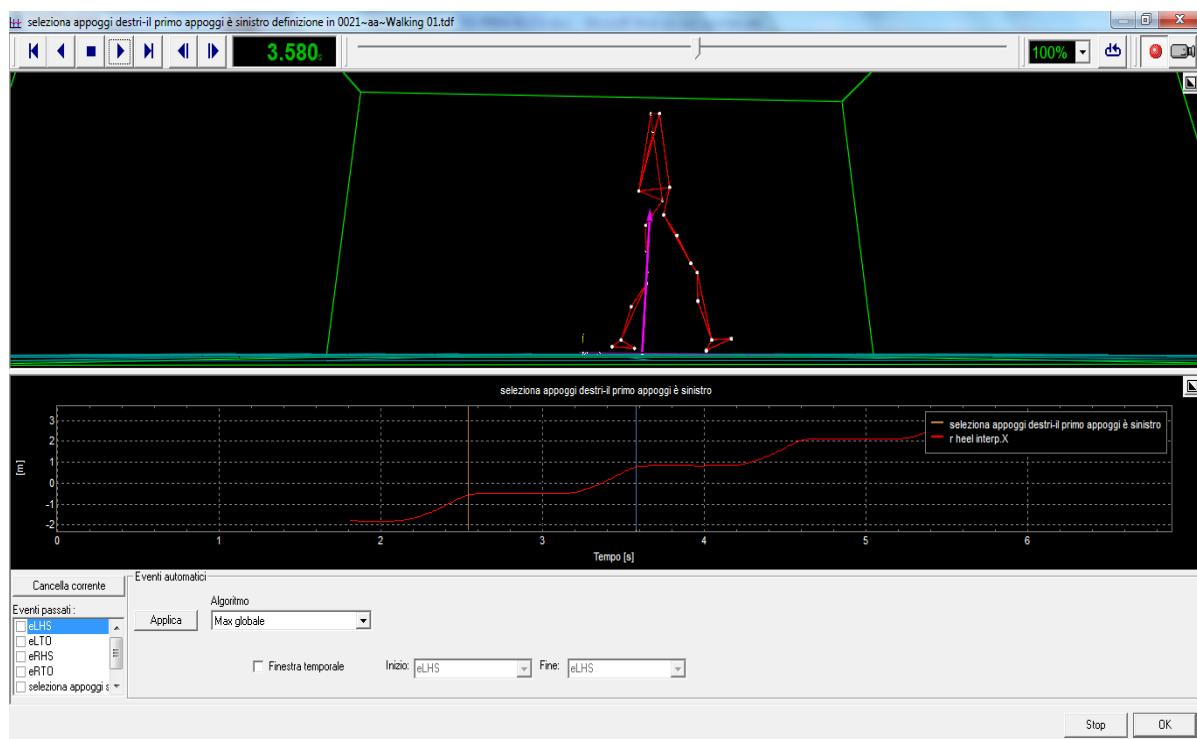
- Sviluppare protocolli di analisi con estrema facilità, flessibilità ed efficacia grazie alla semplicità dell’interfaccia a blocchi e alla potenza del motore di calcolo, che si avvale delle librerie IPP di Intel per l’elaborazione numerica dei segnali;
- Comprende una libreria di protocolli di analisi ready-to-use tra cui: protocolli funzionali (Davis ecc.), protocolli per l’analisi di gesti sportivi e training;
- È facilmente integrabile con altri sistemi di “motion capture” e con le più comuni applicazioni;
- Genera tutti i dati di interesse biomeccanico: distanze, angoli, velocità, accelerazione ecc.;
- Consente di generare sistemi di riferimento anatomici diversi da quello di laboratorio;
- Rappresenta tutti i tipi di dati per mezzo di visualizzatori tridimensionali, di grafici e di tabelle numeriche (<http://pdf.medicalexpo.it>).

Nel presente lavoro, è stato realizzato un protocollo che ha sfrutta le coordinate tridimensionali dei marker posti sui due talloni e sul sacro dei pazienti, per il calcolo di tutte le grandezze precedentemente citate. Per il dettaglio del protocollo sviluppato in Smart Analyzer si faccia riferimento alle immagini presenti nell’Appendice A.

Procedura per il calcolo dei parametri di gait: una volta caricata la prova e selezionato il protocollo da applicare (Fig. 4.7), in Smart Analyzer si apre un’ulteriore finestra che mostra la traiettoria per il tallone destro in un grafico in cui sulle ascisse si osserva il tempo misurato in secondi (frame) e sulle ordinate la distanza misurata in metri. Il protocollo richiede di selezionare ogni punto in cui il tallone destro tocca il terreno (Fig. 4.8).

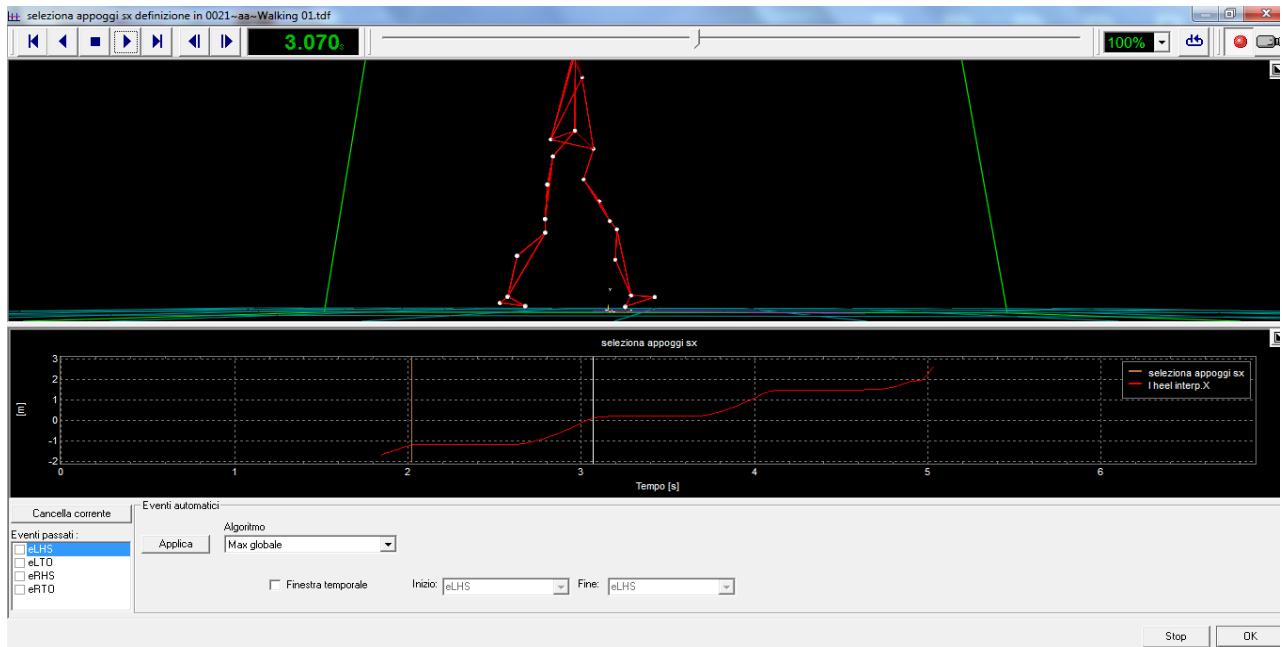


**Fig. 4.7 – Caricamento della prova acquisita e selezione del protocollo da utilizzare.**



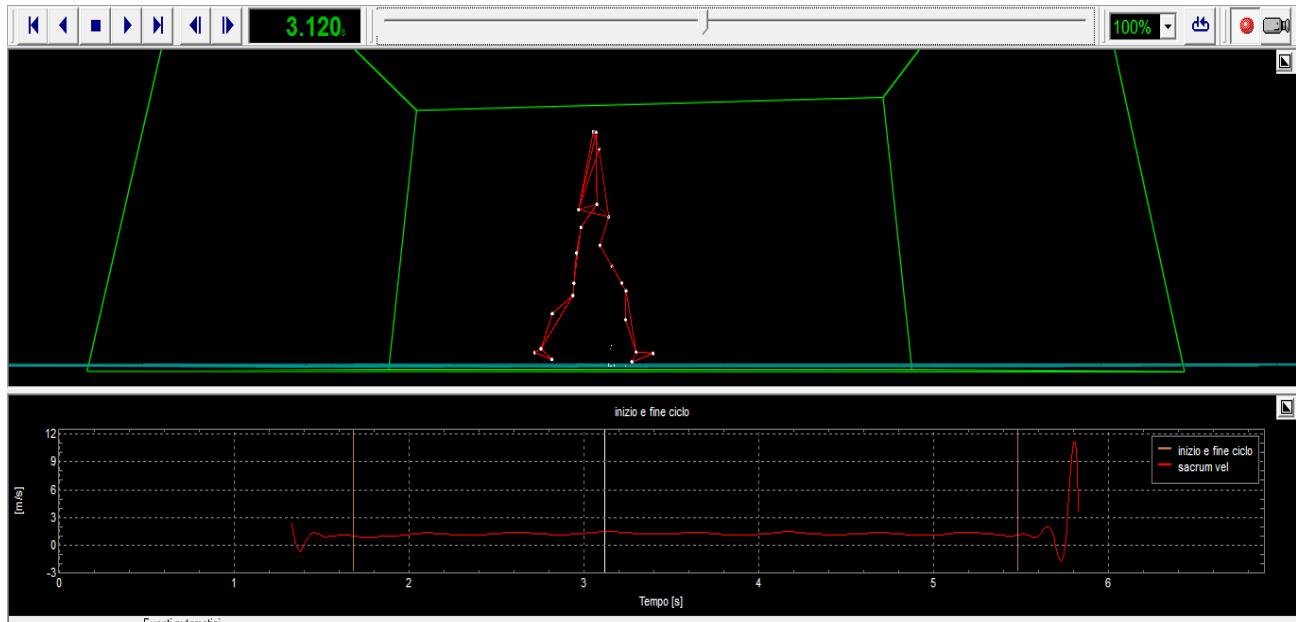
**Fig. 4.8 - Traiettoria del tallone destro e selezione di tutti i punti d'appoggio.**

Terminata la selezione degli appoggi destri, viene ripetuta la medesima procedura per gli appoggi del piede sinistro (Fig. 4.9). Una volta dato l'ok, Smart Analyzer ha già calcolato tutti i parametri spaziali e temporali.



**Fig. 4.9** – Traiettoria del tallone sinistro e selezione di tutti i punti d'appoggio.

L'ultimo punto della procedura consiste nel calcolo della velocità media del soggetto. Per fare ciò si apre una finestra in cui è possibile osservare la traiettoria della componente X del marker posto sul sacro (Fig. 4.10). A causa di problemi relativi alla scarsa qualità delle acquisizioni (i marker possono scomparire o muoversi in modo non coerente con la realtà) nei primi e negli ultimi secondi della prova, sono stati eliminati per il calcolo della velocità i primi e gli ultimi due secondi del tracciato.



**Fig. 4.10** – Tracciato della componente X del marker posto sul sacro del paziente per il calcolo della velocità media del cammino .

Al termine delle azioni richieste dal protocollo, Smart Analyzer genera un report (Fig. 4.11) con i valori di tutte le variabili richieste.

Step Length e Step Time (il primo passo è sempre il destro)				
	Step Time dx [s]	Step Length dx [m]	Step Time sx [s]	Step Length sx [m]
Passo I	0.52	0.603	0.52	0.639
Passo II	0.5	0.526	0.55	0.62
Passo III	0.52	0.654		
Passo IV				
Step Length/Step Time TOTALE and Step Length/Step Time Variability TOTALE				
	Destra	Sinistra	Totale	
Step Length [m]	0.629	0.665	0.633	
Step Length Variability [m]	0.025	0.026	0.033	
Step Time [s]	0.52	0.52	0.514	
Step Time Variability [s]	0.003	0.02	0.02	
Velocity				
Mean velocity [m/s]			1.223	
Asymmetry				
Gait Asymmetry			- 6.303	

**Fig. 4.11** – Report ottenuto al termine dell’elaborazione della prova.

Come ultimo passo, tutti i dati ottenuti per ciascuna prova e per ogni paziente sono stati riportati in tabelle riassuntive realizzate in Excel (Fig. 4.12) da cui è stato possibile procedere con l'analisi statistica.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	PAZIENTE	SESSIONE								NOTE ANALISI	
2		Gait				Dual Task					
3		Pre1	Post1	Post4	Post 8	Pre1	Post1	Post4	Post8		

**Fig. 4.12** – Struttura delle tabelle riassuntive di Excel.

#### 4.4 Analisi Statistica

Al fine di valutare la significatività dei risultati ottenuti è stata condotta un'analisi statistica sui valori delle variabili.

Siccome ogni paziente, in ogni fase e in entrambe le condizioni, presentava un numero differente di prove valide, per poter effettuare un'analisi statistica che fosse il più possibile corretta ed omogenea, per tutti i soggetti sono state selezionate quattro prove per il Walking e quattro prove per il Dual-Task in ogni fase (pre, post 1, post 4, post 8 – trattamento).

Sono stati realizzati tre studi separati, ognuno dei quali ha uno scopo differente:

- Studio 1: lo scopo è quello di valutare se, nella fase di pre-trattamento, per i valori di ciascun parametro del cammino caratterizzante il *Freezing*, esistono differenze statisticamente significative tra il gruppo di controllo e il gruppo di pazienti con PD (20 soggetti). Inoltre, confrontando le prove condotte in condizioni di Walking con quelle condotte in condizioni di Dual-Task, sia dei pazienti malati sia dei pazienti sani, si cerca di valutare se il Dual-Task comporta un peggioramento delle variabili spaziali, temporali e spazio-temporali del cammino collegate al *Freezing*. Quindi, il Dual-Task porta a *Freezing*?

- Studio 2: lo scopo è quello di valutare se, per i valori di ciascun parametro del cammino caratterizzante il *Freezing*, esistono differenze statisticamente significative, tra le prove effettuate prima del trattamento, dopo un solo trattamento, dopo quattro trattamenti e dopo otto trattamenti,

sia per i pazienti sottoposti a AMPS (10 pazienti) sia per i pazienti sottoposti a placebo (10 pazienti) nella condizione di Walking. È stata condotta un’ulteriore analisi statistica per confrontare i risultati di ciascun gruppo con quelli del gruppo di controllo e quindi per valutare la significatività delle differenze ottenute. Dopo trattamenti continuativi con AMPS, i pazienti realmente trattati hanno presentato una riduzione del *Freezing* in condizioni di normale cammino (Walking) rispetto ai pazienti a cui è stato applicato il placebo?

- Studio 3: lo scopo è quello di valutare se, per i valori di ciascun parametro del cammino caratterizzante il *Freezing*, esistono differenze statisticamente significative, tra le prove effettuate prima del trattamento, dopo un solo trattamento, dopo quattro trattamenti e dopo otto trattamenti, sia per i pazienti sottoposti a AMPS (10 pazienti) sia per i pazienti sottoposti a placebo (10 pazienti) nella condizione di Dual Task. È stata condotta un’ulteriore analisi statistica per confrontare i risultati di ciascun gruppo con quelli del gruppo di controllo e quindi per valutare la significatività delle differenze ottenute. Dopo trattamenti continuativi con AMPS, i pazienti realmente trattati hanno presentato un’effettiva riduzione del *Freezing* in condizioni di Dual Task rispetto ai pazienti a cui è stato applicato il placebo?

In ognuno dei tre studi, l’analisi statistica è stata eseguita sfruttando il software IBM SPSS Statistics, sigla di Statistical Package for Social Science.

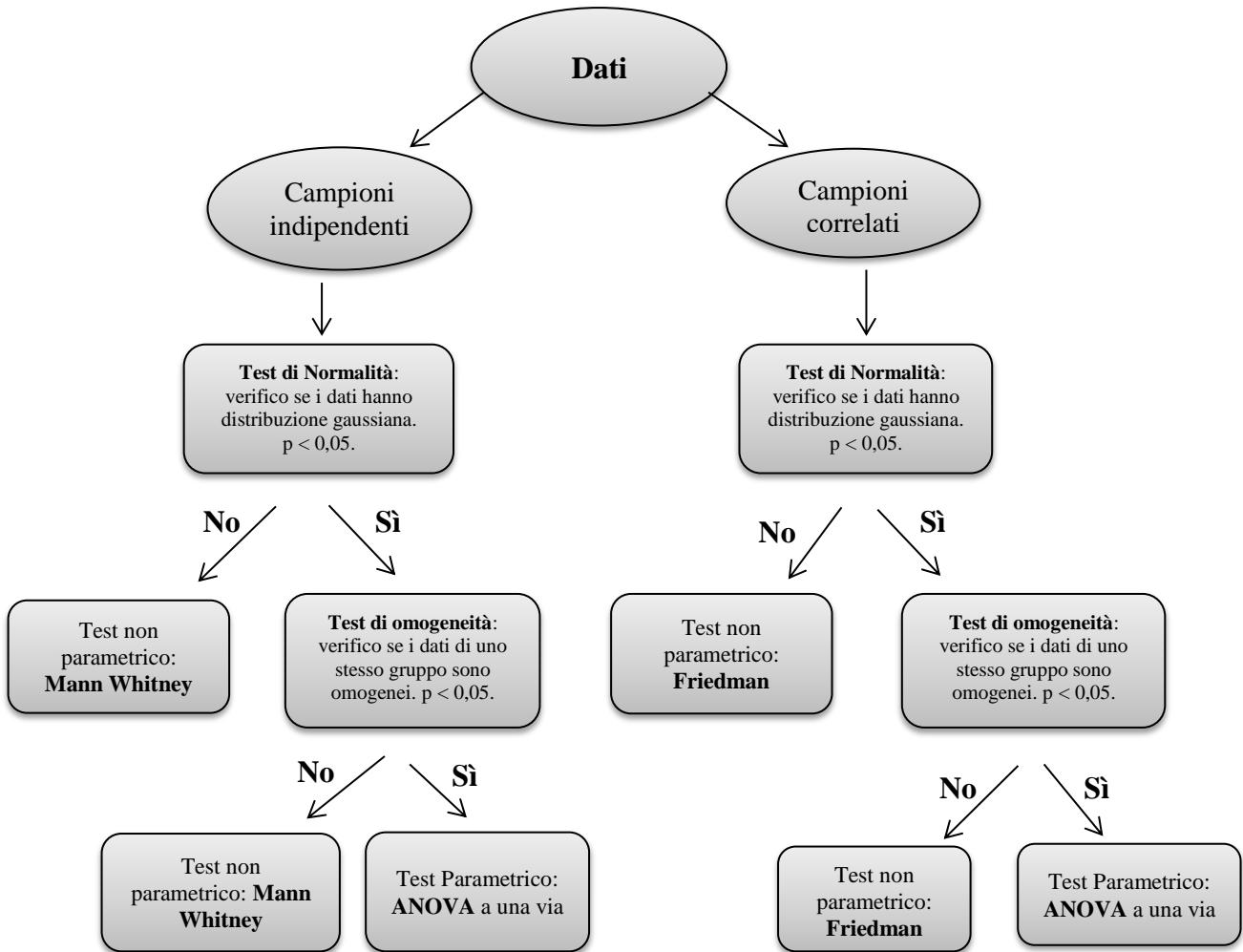
La prima versione di SPSS è stata realizzata nel 1968. Oggi è uno dei programmi di statistica più utilizzati, perché permette di svolgere numerose operazioni che con i software di calcolo classici non è possibile effettuare. Il 28 luglio 2009 SPSS è stata acquisita dalla IBM, acronimo di International Business Machines Corporation, e da allora il software è distribuito con il nome: IBM SPSS Statistics.

Poiché tre pazienti hanno abbandonato lo studio durante la sua realizzazione, uno a causa dell’insorgenza di pneumonia, un altro per inserimento di impianto di DBS e l’ultimo per sofferenza legata alla prolungata astinenza dalla terapia farmacologica, per l’analisi statistica è stata adottata la soluzione dell’“Intention to Treat”; in pratica, i dati ottenuti nell’ultima fase dello studio a cui il paziente ha partecipato, che fosse la fase pre, post 1 o post 4, sono stati ripetuti per tutte le fasi successive. Tale soluzione è stata adottata sia per le variabili del cammino considerate sia per il calcolo di media, deviazione standard e significatività (p-value) dell’UPDRS III del gruppo Placebo e del gruppo AMPS.

In un articolo del 2011, pubblicato da Sandeep K. Gupta<sup>[46]</sup>, viene affermato che studi randomizzati controllati spesso soffrono di due grandi complicazioni, vale a dire, non conformità e risultati mancanti. Una possibile soluzione a questo problema è un concetto statistico chiamato intention-to-treat (ITT). Secondo Fisher et al., 1990, l'analisi ITT include tutti i pazienti collocati inizialmente, in modo random, nei diversi gruppi, ignorando la loro aderenza con i criteri di ingresso, il trattamento effettivamente ricevuto, e il successivo ritiro dal trattamento o deviazione dal protocollo. L'analisi ITT è solitamente descritta come "*una volta randomizzato, sempre analizzato*". Nell'analisi ITT, la stima dell'effetto del trattamento è generalmente conservativa. L'analisi ITT evita stime eccessivamente ottimistiche della efficacia di un intervento risultante dalla rimozione di coloro che interrompono il trattamento, accettando che non conformità e deviazioni dal protocollo deviazioni si verifichino con elevata probabilità nella pratica clinica reale.

L'analisi statistica è stata condotta considerando quattro prove per paziente sia in condizioni di Walking sia in condizioni di Dual-Task. Quando di un paziente non si avevano a disposizione sufficienti prove, per l'analisi statistica è stato utilizzato in SPSS il numero 99999, indicante il 'Not a Number', in sostituzione alla prova mancante.

Per l'analisi statistica di tutti gli studi effettuati è stato utilizzato un metodo che segue lo schema sotto riportato (Fig. 4.13).



**Fig. 4.13** – Schema riassuntivo del procedimento utilizzato per l’analisi statistica dei dati.

#### 4.4.1 Studio 1: Pre-Trattamento

Nel primo studio, le prove considerate sono tutte quelle relative alla fase che ha preceduto l’applicazione del trattamento AMPS. In un primo momento sono stati confrontati i risultati ottenuti dalle prove di Walking del gruppo dei pazienti con PD (20 soggetti) con quelli ottenuti dalle prove del gruppo di controllo. Per l’analisi statistica i due campioni sono stati considerati indipendenti. È stato applicato il test di normalità o test di Kolmogorov-Smirnov che verifica la forma delle distribuzioni campionarie.

Come soglia di significatività è stato usato un valore di p-value inferiore a 0,05 ( $p < 0,05$ ). Siccome tutte le variabili valutate hanno dato risultato negativo e quindi sono risultate non normali, o meglio con distribuzione statistica non gaussiana, per valutare se i parametri del cammino presentassero differenze statisticamente significative, è stato applicato un test non parametrico chiamato test di Mann-Whitney. Tale test consente di comparare due serie di dati ordinali o cardinali per stabilire se esistono differenze nella localizzazione della loro distribuzione. Il test è normalmente definito con la sigla "U" ed è uno dei test non parametrici più potenti per verificare se due gruppi indipendenti appartengono alla stessa popolazione.

In un secondo momento sono stati confrontati i risultati ottenuti dalle prove di Dual-Task del gruppo dei pazienti con PD (20 soggetti) e da quelle del gruppo di controllo. Per l'analisi statistica i due campioni sono stati considerati nuovamente indipendenti. È stato applicato il test di normalità o test di Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,05$ ). Anche in questo caso le variabili valutate hanno dato risultato negativo e quindi il procedimento è stato lo stesso del caso precedente.

Successivamente, sono stati confrontati i risultati ottenuti dalle prove di Walking con quelli ottenuti dalle prove di Dual-Task per i pazienti con PD. Il test di normalità ha dato, per ogni variabile, risultato negativo per cui è stato applicato il test non parametrico di Mann Whitney.

L'ultima analisi statistica di questa fase aveva l'obiettivo di valutare se i valori dei parametri di gait ottenuti per i pazienti del control group nella condizione di Walking rispetto alla condizione di Dual Task fossero statisticamente differenti. Considerando i campioni indipendenti, il test di Kolmogorov-Smirnov ha dato risultati positivi per cui è stato attuato il test di omogeneità ( $p < 0,05$ ) che ha dato risultato positivo per Velocità, Step Length, Step Time e Step Time Variability. A queste variabili, per valutarne la significatività, è stato applicato il test ANOVA a una via (dall'inglese Analysis of Variance), test parametrico basato sulla varianza. Per le altre variabili, invece, è stato applicato il test non parametrico di Mann-Whitney.

#### **4.4.2 Studio 2: Post-Trattamento, Walking**

Nel secondo studio sono state considerate le prove di Walking dei pazienti del gruppo PD. L'analisi è stata condotta separando il gruppo dei malati di Parkinson in due sottogruppi: il gruppo a cui è stato applicato un placebo (gruppo 600 – 10 soggetti) e il gruppo a cui è stato applicato il trattamento AMPS (gruppo 800 – 10 soggetti). Per entrambi i gruppi l'analisi statistica era volta a

valutare se le differenze nei risultati ottenuti tra le fasi di pre, post primo, post quarto e post ottavo trattamento fossero significative. Considerando i campioni dipendenti, il test di normalità ha dato risultato negativo e quindi, per il calcolo della significatività, è stato applicato il test non parametrico di Friedman, basato sulla deviazione standard. In seguito, sempre per la condizione di Walking, sono stati confrontati i valori delle variabili del CG con quelli di tutte le fasi del gruppo placebo e con quelli di tutte le fasi del gruppo AMPS. Il test di normalità ha dato risultato negativo per entrambi i gruppi ed essendo in questo caso i campioni indipendenti, è stato applicato il test di Mann-Whitney.

#### **4.4.3 Studio 3: Post-Trattamento, Dual-Task**

Nel terzo studio sono state considerate le prove di Dual-Task dei pazienti dei due sottogruppi (Placebo, 600, 10 soggetti e AMPS, 800, 10 soggetti) del gruppo PD. Per entrambi i gruppi l'analisi statistica era volta a valutare se le differenze nei risultati ottenuti tra le fasi di pre, post primo, post quarto e post ottavo trattamento fossero significative. Considerando i campioni dipendenti, il test di normalità ha dato risultato negativo e quindi, per il calcolo della significatività, è stato applicato il test non parametrico di Friedman. In seguito, sempre per le prove svolte in condizione di Dual Task, sono stati confrontati i valori delle variabili del CG con quelli di tutte le fasi del gruppo placebo e con quelli di tutte le fasi del gruppo AMPS. Il test di normalità ha dato risultato negativo per entrambi i gruppi ed essendo, in questo caso, i campioni indipendenti è stato applicato il test di Mann-Whitney.

# **Capitolo 5**

## **RISULTATI**

### **5.1 Introduzione**

La capacità dell'uomo di camminare in modo fluente e autonomo sfruttando unicamente i propri arti inferiori, offre la possibilità di svolgere tutte le attività richieste dalla vita quotidiana in modo indipendente ed efficace. La compromissione anche solo di una minima parte del complesso sistema che sta alla base della corretta realizzazione del cammino, può comportare un'ampia limitazione funzionale che porta chi ne è colpito alla perdita, totale o parziale, della propria libertà di movimento.

La letteratura riporta moltissimi articoli scientifici che trattano di studi in cui, per mezzo della *Gait Analysis*, sono stati individuati i parametri caratterizzanti il cammino di pazienti con malattia di Parkinson. Alcuni di questi lavori sono in particolare concentrati su quei parametri collegati direttamente al fenomeno del *Freezing* [35][36][39][47][48], sui vari tipi di *Freezing* esistenti e sulle cause che li generano [30], sul peggioramento che il Dual-Tasking può portare a tali parametri [32][49][50][51] e anche sui possibili trattamenti ad esso applicabili [22][24].

In questo capitolo verranno presentati i risultati ottenuti dall'elaborazione e dall'analisi statistica di dati generati da prove di *Gait Analysis*, sostenute da un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson tutti aggravati da frequenti episodi di *Freezing*, che verranno confrontati con i dati ottenuti, nelle medesime condizioni, da un gruppo di pazienti sani. Per ognuna delle variabili del cammino, scelte tra quelle che la letteratura già individua come caratterizzanti il *Freezing* in Parkinsoniani, verranno riportati i risultati espressi sotto forma di media e deviazione standard. Un primo studio avrà come obiettivo il confronto tra sano e patologico e il confronto tra prove condotte in condizioni di Walking e altre condotte in condizioni di Dual-Task ottenuto applicando lo Stroop Color-Word Test, per valutare se tale test porta effettivamente a un peggioramento del *Freezing*.

Verranno in seguito riportati i risultati ottenuti da ulteriori due studi in cui, provando ad applicare più cicli di un trattamento AMPS (Automated Mechanical Peripheral Stimulation), si opererà il

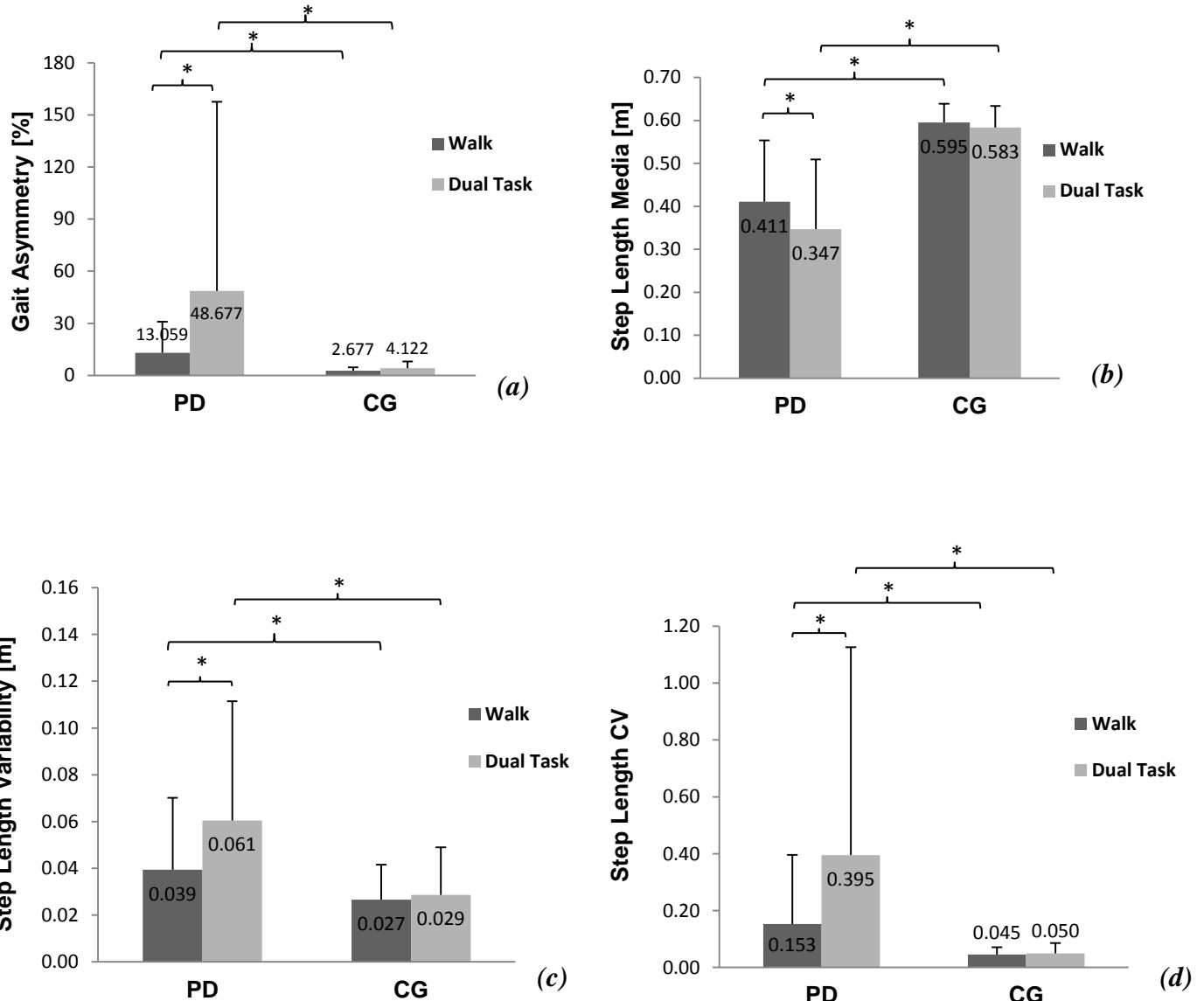
confronto tra le variabili di gait di due gruppi di soggetti malati, un gruppo a cui è stato applicato un placebo e un altro a cui è stato applicato il reale trattamento AMPS, erogato da Gondola, per vedere se tale trattamento porta a un effettivo miglioramento del *Freezing* considerando separatamente sia le prove di semplice Walking sia quelle condotte applicando lo Stroop Test.

## 5.2 Risultati studio 1: pre-trattamento. L'effetto del Dual-Task

Dagli studi presenti in letteratura sul *Freezing of Gait* (FoG) in Pazienti con malattia di Parkinson (es.<sup>[52][36][53][54][55]</sup>) sono stati individuati sette parametri del cammino che sembrano essere fortemente influenzati da tale sintomo. Si distinguono quattro parametri spaziali: Asimmetria del passo (Gait Asymmetry o GA), Lunghezza del Passo (Step Length o SL), Variabilità della Lunghezza del Passo (Step Length Variability o SLV) e Coefficiente di Variazione della Lunghezza del Passo (Step Length CV o SLCV); tre parametri temporali: Durata del Passo (Step Time o ST), Variabilità della Durata del Passo (Step Time Variability o STV) e Coefficiente di Variazione della Durata del Passo (Step Time CV o STCV); un parametro spazio-temporale: Velocità media (Velocity o Vel).

Il primo e più importante studio condotto in questo lavoro di tesi, considera i valori ottenuti, per ciascuna variabile sopra citata, da venti pazienti con malattia di Parkinson ed episodi di *Freezing* (PD), quando non sottoposti ad alcun trattamento. Gli histogrammi ripotati di seguito mostrano media e deviazione standard calcolate considerando quattro prove per paziente sia nella condizione di Walking (W) sia in quella di Dual-Task (DT). Un ulteriore confronto viene fatto osservando i risultati ottenuti, per le medesime variabili, dalle prove sostenute da sette pazienti sani che costituiscono il gruppo di controllo (CG).

La Fig. 5.1 mostra gli histogrammi ottenuti per i parametri spaziali.



**Fig. 5.1** – Media ± deviazione standard degli indici spaziali del cammino: (a) Gait Asymmetry, (b) Step Length Media; (c) Step Length Varaibility; (d) Step Length CV. Tutti gli indici sono espressi in funzione del gruppo PD (20 pazienti) e del CG (7 pazienti) in entrambe le condizioni di prova (grigio scuro = Walking; grigio chiaro = Dual Task/Stroop color-word test). Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative secondo il test non parametrico di Mann-Whitney (\* p < 0,05).

Il test statistico non parametrico di Mann-Whitney ha evidenziato differenze significative tra la condizione di Walking e la condizione di Dual Task dei pazienti con Parkinson per tutti i parametri spaziali: GA ( $Z = -2,994$ ;  $p = 0,003$ ), SL ( $Z = -2,632$ ;  $p = 0,008$ ), SLV ( $Z = -3,602$ ;  $p = 0,000$ ) e SLCV ( $Z = -3,489$ ;  $p = 0,000$ ).

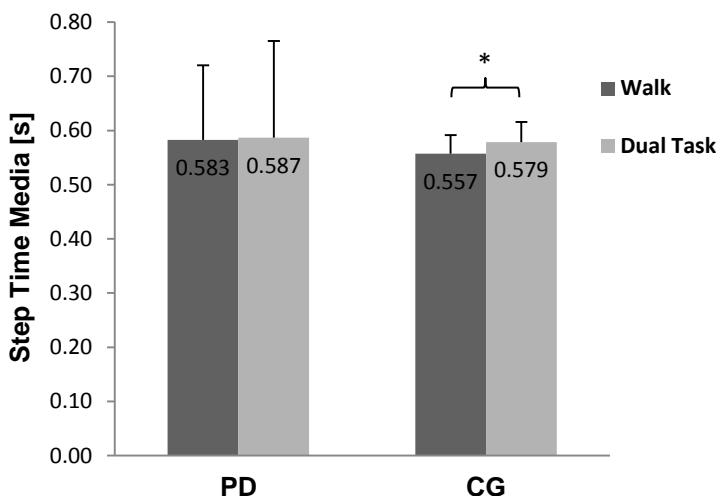
Considerando separatamente la condizione di Walking (W) e la condizione di Dual Task (DT), il medesimo test ha mostrato differenze significative anche tra il gruppo PD e il gruppo CG per tutti i parametri spaziali considerati: GA (W:  $Z = -4,507$ ;  $p = 0,000$  ; DT:  $Z = -4,939$ ;  $p = 0,000$ ), SL (W:  $Z = -6,678$ ;  $p = 0,000$  ; DT:  $Z = -6,950$ ;  $p = 0,000$ ), SLV (W:  $Z = -2,440$ ;  $p = 0,015$  ; DT:  $Z = -4,278$ ;  $p = 0,000$ ), SLCV (W:  $Z = -4,225$ ;  $p = 0,000$  ; DT:  $Z = -5,575$ ;  $p = 0,000$ ).

I risultati ottenuti sui due campioni di pazienti, confermano ciò che viene affermato nella letteratura sull'argomento: questi parametri spaziali del cammino subiscono un evidente peggioramento nei pazienti con Parkinson rispetto ai pazienti sani ed avendo considerato tutti pazienti soggetti a *Freezing*, è possibile affermare che il peggioramento delle variabili sia collegato in particolare a tale sintomo.

Per valutare se lo Stroop Test ha realmente effetto sul *Freezing*, è stata fatta un'analisi statistica anche per le prove di W e di DT dei pazienti sani; il test parametrico ANOVA ad una via per la SL e il test non parametrico di Mann-Whitney per GA, SLV e SLCV hanno dato differenze non statisticamente significative ( $p > 0,05$ ).

Da questo ulteriore risultato è possibile affermare che, come detto negli articoli [40] [41] [42], la condizione di DT, generata dall'applicazione di un task cognitivo in aggiunta al task motorio, nel caso in esame dall'applicazione dello Stroop Colo-Word Test, è un elemento che peggiora in modo significativo le variabili spaziali collegate al *Freezing* in pazienti con malattia di Parkinson. Infatti, osservando i valori del gruppo PD in Fig. 5.1, si nota un notevole aumento della GA, della variabilità della lunghezza del passo e del CV e una diminuzione considerevole della lunghezza del passo media. Al contrario, per i pazienti sani non viene rilevata alcuna differenza statisticamente significativa per le variabili spaziali tra Dual-Task e Walking e questo perché in un paziente con condizione di cammino normale non si riscontrano anomalie del passo e non può generarsi il fenomeno del *Freezing*.

Un'altra variabile considerata in questo studio è la Step Time, parametro temporale caratterizzante il cammino, la cui media e deviazione standard per i due gruppi (PD e CG) è mostrata in Fig. 5.2:

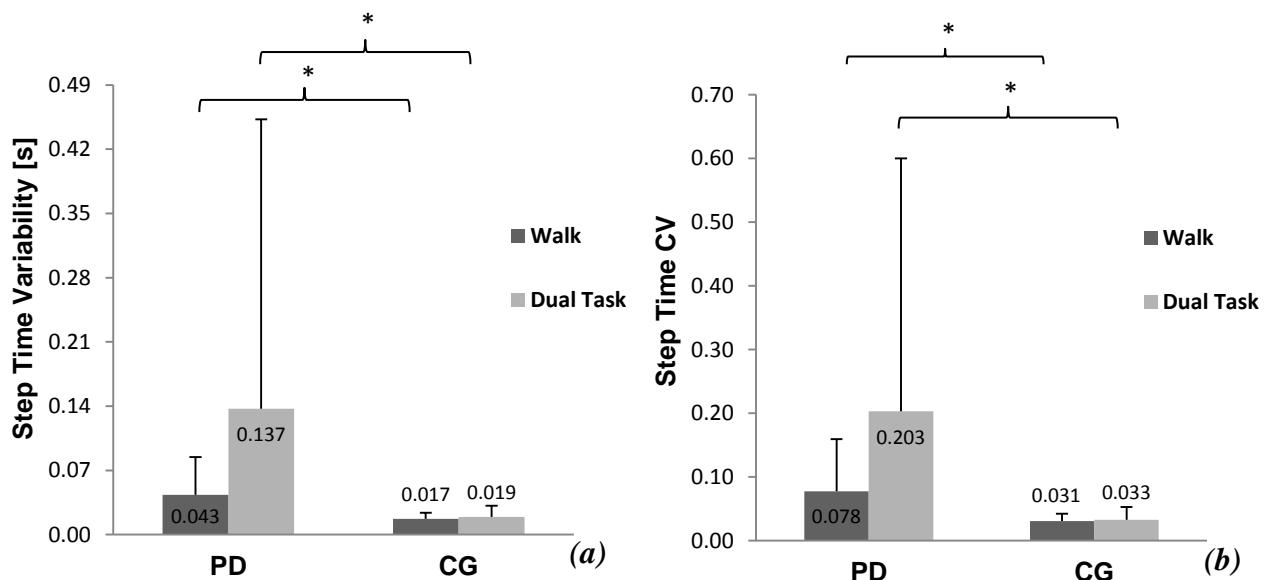


**Fig. 5.2** - Media ± deviazione standard della variabile Step Time espressa in secondi. L’indice viene espresso in funzione del gruppo PD (20 pazienti) e del CG (7 pazienti) in entrambe le condizioni di prova (grigio scuro = Walking; grigio chiaro = Dual Task/Stroop color-word Ttest). L’asterisco indica una differenza statisticamente significativa secondo il test parametrico ANOVA a una via (\* p < 0,05).

Per l’analisi statistica, è stato applicato il test non parametrico di Mann-Whitney tra coppie di campioni indipendenti. In condizione di Walking e in condizione di Dual Task, la differenza tra gruppo PD e CG ha dato risultati non statisticamente significativi per la ST. Questo risultato potrebbe essere interpretato considerando tale variabile un elemento non particolarmente caratterizzante il cammino dei malati di Parkinson, infatti, osservando gli istogrammi di Fig. 5.2 si nota che, in termini di valori medi, le differenze tra i due gruppi nelle due condizioni non sono rilevanti anche se la deviazione standard per il gruppo patologico risulta maggiore.

Andando invece ad analizzare le differenze inter gruppo fra la condizione di W e di DT, Mann-Whitney rivela una differenza non significativa per il gruppo PD, anche se la deviazione standard risulta maggiore e la durata del passo viene comunque incrementata dal DT, tuttavia, ciò rende tale variabile non particolarmente caratterizzante il *Freezing*. Importante da osservare, invece, è che il test ANOVA ad una via mostra per il Control Group una differenza statisticamente significativa tra W e DT ( $F_{1,55} = 4,951$ ;  $p = 0,030$ ); questo risultato può essere dovuto al fatto che anche nel caso di paziente sano, camminare e leggere contemporaneamente fa sì che la durata del singolo passo vada comunque ad aumentare, in quanto il cervello pone maggiore attenzione sul task cognitivo.

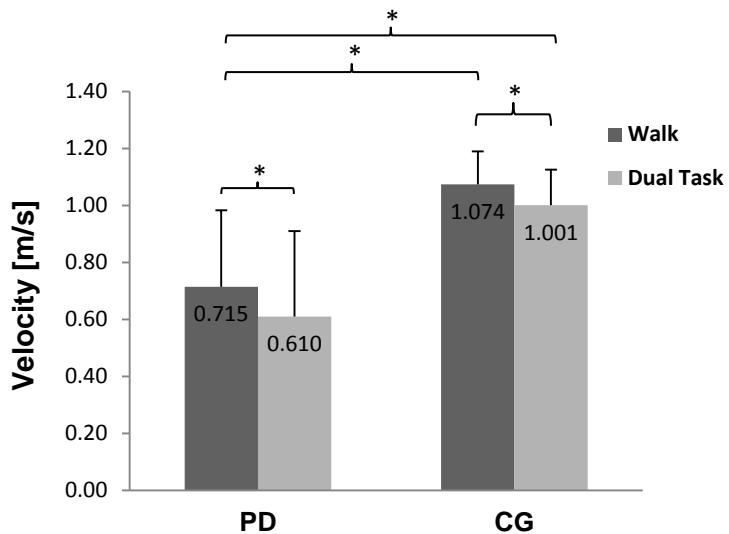
Per gli altri parametri temporali considerati, Step Time Variability e Step Time CV, i risultati dell’analisi statistica hanno dato differenze non significative confrontando Walking e Dual Task per entrambi i gruppi e ciò li rende non particolarmente interessanti per la caratterizzazione del *Freezing*. Sono comunque parametri caratterizzanti il cammino di pazienti con malattia di Parkinson poiché il test non parametrico di Mann-Whitney rivela differenze significative nelle due condizioni rispetto ai risultati dei pazienti sani: STV (W:  $Z = -4,600$ ;  $p = 0,000$  ; DT:  $Z = -4,818$ ;  $p = 0,000$ ), STCV (W:  $Z = -4,791$ ;  $p = 0,000$  ; DT:  $Z = -5,305$ ;  $p = 0,000$ ). I risultati ottenuti sono mostrati in Fig. 5.3.



**Fig. 5.3** - Media ± deviazione standard delle variabili temporali: (a) Step Time Variability espressa in secondi; (b) Step Time CV adimensionale. Entrambi gli indici vengono espressi in funzione del gruppo PD (20 pazienti) e del CG (7 pazienti) in entrambe le condizioni di prova (grigio scuro = Walking; grigio chiaro = Dual Task/Stroop color-word test). Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative secondo il test non parametrico di Mann-Whitney (\*  $p < 0,05$ ).

L’ultimo parametro considerato nel presente studio è la velocità media di ciascun paziente. Tale parametro spazio-temporale, calcolato in metri al secondo, rappresenta una delle variabili di gait che subisce alterazioni maggiori nel cammino di pazienti con malattia di Parkinson e, dai risultati ottenuti sui pazienti considerati, è possibile affermare che risulta particolarmente influenzato dal fenomeno del *Freezing*.

L’istogramma di Fig. 5.4 mostra i risultati in termini di media e deviazioni standard ottenuti per tale variabile.



**Fig. 5.4** - Media ± deviazione standard della variabile velocità espressa in metri al secondo [m/s]. L’indice viene espresso in funzione del gruppo PD (20 pazienti) e del CG (7 pazienti) in entrambe le condizioni di prova (grigio scuro = Walking; grigio chiaro = Dual Task/Stroop color-word Test). Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative secondo il test non parametrico di Mann-Whitney e secondo il test parametrico ANOVA a una via (\* p < 0,05).

Il test di Mann-Whitney applicato alla velocità nella fase di Walking e nella fase di Dual Task confrontando PD e CG ha dato risultati statisticamente significativi (W: Z = -6,094; p = 0,000 ; DT: Z = -5,499; p = 0,000) a conferma del fatto che, come si può vedere anche in Fig. 5.4, la velocità media del cammino dei pazienti con malattia di Parkinson risulta molto inferiore rispetto a quella di pazienti sani e con maggiore deviazione standard.

Confrontando, tramite test di Mann-Whitney, i risultati nelle due condizioni di prova per i pazienti malati si ricavano nuovamente differenze statisticamente significative (Z = -2,091; p = 0,037). Lo Stroop Test esercita una forte influenza su questa variabile nel caso di pazienti con *Freezing* e questo è evidente dalla forte diminuzione dei valori tra W e DT osservabile in Fig. 5.4.

Anche per i pazienti sani, tuttavia, il test ANOVA ad una via rivela una diminuzione di velocità significativa ( $F_{1,55} = 5,129$ ; p = 0,028), ma comunque inferiore sia in termini di media che di deviazione standard rispetto al gruppo patologico. Questo aspetto è confermato dal fatto che, indipendentemente dalla presenza o meno di una patologia o limitazione motoria, camminare e

leggere contemporaneamente riduce la velocità del cammino di chiunque, anche se, per un soggetto sano le conseguenze sono molto meno gravose di quanto possono esserlo per un malato di Parkinson in cui si manifesta il *Freezing*.

I risultati fin qui mostrati confermano la capacità della *Gait Analysis* di caratterizzare un sintomo come il FoG in pazienti con malattia di Parkinson. Inoltre, è evidente che lo svolgimento simultaneo di due attività distinte, quali il cammino e la lettura, influenza grandemente i parametri descrittivi del cammino, in particolare nei pazienti in cui si manifesta il *Freezing*.

### **5.3 Risultati studio 2 e studio 3: applicazione di un possibile trattamento AMPS**

Il primo passo è stato quello di analizzare i risultati ottenuti dall'elaborazione delle prove di *Gait Analysis* sostenute dall'intero gruppo di pazienti con patologia di Parkinson in condizioni di pre-trattamento, ovvero in fase OFF da trattamento farmaceutico e in assenza di qualunque trattamento meccanico. In seguito, i venti pazienti con Parkinson e *Freezing* sono stati suddivisi in due sottogruppi di dieci pazienti ciascuno, il gruppo 800 formato da pazienti sottoposti a reale trattamento AMPS (Automated Mechanical Peripheral Stimulation) erogato da Gondola e il gruppo 600 a cui è stato applicato un placebo, consistente di un massaggio plantare in zone diverse da quelle stimolate dal trattamento AMPS, sempre utilizzando la medesima strumentazione. Di questi pazienti, sono state elaborate le prove di *Gait Analysis* effettuate, sia con cammino normale sia con applicazione dello Stroop Color-Word Test, in quattro tempi distinti: prima del trattamento, dopo un solo trattamento, dopo quattro e dopo otto trattamenti. Ottenuti i valori per tutte le variabili del cammino già indagate durante il primo studio, è stata condotta un'analisi statistica, prima considerando il Walking e poi il Dual-Task, per valutare se le differenze tra i valori calcolati nei diversi tempi per entrambi i gruppi fossero significative. L'obiettivo del secondo e del terzo studio, quindi, è quello di andare a valutare se il trattamento AMPS applicato ad un gruppo di pazienti, comporta un effettivo miglioramento delle variabili del cammino collegate al *Freezing*.

Considerando per prima la condizione di Walking, inizialmente è stato applicato un test non parametrico a due campioni indipendenti, test di Mann-Whitney, da cui è stato possibile valutare se esistessero differenze significative tra i valori di ogni variabile di gait calcolate per i quattro tempi dei due gruppi patologici, e i valori ottenuti dal Control Group. I risultati sono stati raccolti in due tabelle mostrate di seguito, una per il gruppo Placebo (Tab. 5.1) e l'altra per il gruppo AMPS (Tab. 5.2), in cui, di fianco ai valori ottenuti dopo i cicli di trattamento, sono stati posti degli asterischi, la

cui presenza indica che, per quella variabile, in quella fase, il test di Mann-Whitney ha dato risultato significativo rispetto al CG.

**Tab. 5.1** - Risultati ottenuti per ciascun parametro del cammino dalle prove di Gait Analysis del CG e dei pazienti sottoposti a placebo nei quattro tempi considerati in condizioni di Walking. I valori sono espressi in termini di media  $\pm$  deviazione standard. L'asterisco indica una differenza statisticamente significativa secondo il test di Mann.Whitney (\* p < 0,05) tra il valore del CG e il valore del gruppo Placebo nella fase indicata in colonna.

Variable - Placebo	CG	PRE	POST 1	POST 4	POST 8
<b>Gait Asymmetry</b>	2,677 $\pm$ 1,866	6,320 $\pm$ 6,442 *	8,284 $\pm$ 10,941 *	5,668 $\pm$ 5,340 *	7,898 $\pm$ 6,902 *
<b>Step Length Media</b>	0,595 $\pm$ 0,044	0,484 $\pm$ 0,113 *	0,514 $\pm$ 0,116 *	0,495 $\pm$ 0,113 *	0,511 $\pm$ 0,096 *
<b>Step Length Variability SD</b>	0,027 $\pm$ 0,015	0,029 $\pm$ 0,015	0,030 $\pm$ 0,015	0,027 $\pm$ 0,016	0,035 $\pm$ 0,015 *
<b>Step Length Variability CV</b>	0,045 $\pm$ 0,026	0,075 $\pm$ 0,072 *	0,069 $\pm$ 0,055	0,064 $\pm$ 0,050	0,076 $\pm$ 0,045 *
<b>Step Time Media</b>	0,557 $\pm$ 0,034	0,582 $\pm$ 0,040 *	0,577 $\pm$ 0,061	0,581 $\pm$ 0,053	0,559 $\pm$ 0,048
<b>Step Time Variability SD</b>	0,017 $\pm$ 0,007	0,029 $\pm$ 0,020 *	0,026 $\pm$ 0,015 *	0,029 $\pm$ 0,015 *	0,028 $\pm$ 0,013 *
<b>Step Time Variability CV</b>	0,031 $\pm$ 0,012	0,048 $\pm$ 0,031 *	0,048 $\pm$ 0,031 *	0,050 $\pm$ 0,027 *	0,051 $\pm$ 0,024 *
<b>Velocity</b>	1,074 $\pm$ 0,116	0,834 $\pm$ 0,236 *	0,895 $\pm$ 0,242 *	0,850 $\pm$ 0,217 *	0,908 $\pm$ 0,210 *

**Tab. 5.2** - Risultati ottenuti per ciascun parametro del cammino dalle prove di Gait Analysis del CG e dei pazienti sottoposti a trattamento AMPS nei quattro tempi considerati in condizioni di Walking. I valori sono espressi in termini di media  $\pm$  deviazione standard. L'asterisco indica una differenza statisticamente significativa secondo il test di Mann.Whitney (\* p < 0,05) tra il valore del CG e il valore del gruppo Placebo nella fase indicata in colonna.

Variable - AMPS	Control	PRE	POST 1	POST 4	POST 8
<b>Gait Asymmetry</b>	2,677 $\pm$ 1,866	19,065 $\pm$ 23.182 *	16,285 $\pm$ 14,970 *	16,006 $\pm$ 11,845 *	11,348 $\pm$ 7,074 *
<b>Step Length Media</b>	0,595 $\pm$ 0,044	0,355 $\pm$ 0,131 *	0,437 $\pm$ 0,099 *	0,451 $\pm$ 0,103 *	0,510 $\pm$ 0,087 *
<b>Step Length Variability SD</b>	0,027 $\pm$ 0,015	0,050 $\pm$ 0,040 *	0,051 $\pm$ 0,040 *	0,049 $\pm$ 0,030 *	0,046 $\pm$ 0,027 *
<b>Step Length Variability CV</b>	0,045 $\pm$ 0,026	0,226 $\pm$ 0,334 *	0,134 $\pm$ 0,139 *	0,129 $\pm$ 0,130 *	0,095 $\pm$ 0,058 *
<b>Step Time Media</b>	0,557 $\pm$ 0,034	0,572 $\pm$ 0,191	0,551 $\pm$ 0,102	0,558 $\pm$ 0,125	0,507 $\pm$ 0,069 *
<b>Step Time Variability SD</b>	0,017 $\pm$ 0,007	0,055 $\pm$ 0,052 *	0,036 $\pm$ 0,027 *	0,073 $\pm$ 0,215 *	0,026 $\pm$ 0,014 *
<b>Step Time Variability CV</b>	0,031 $\pm$ 0,012	0,107 $\pm$ 0,108 *	0,066 $\pm$ 0,058 *	0,104 $\pm$ 0,251 *	0,050 $\pm$ 0,024 *
<b>Velocity</b>	1,074 $\pm$ 0,116	0,637 $\pm$ 0,231 *	0,807 $\pm$ 0,221 *	0,817 $\pm$ 0,275 *	1,023 $\pm$ 0,199 *

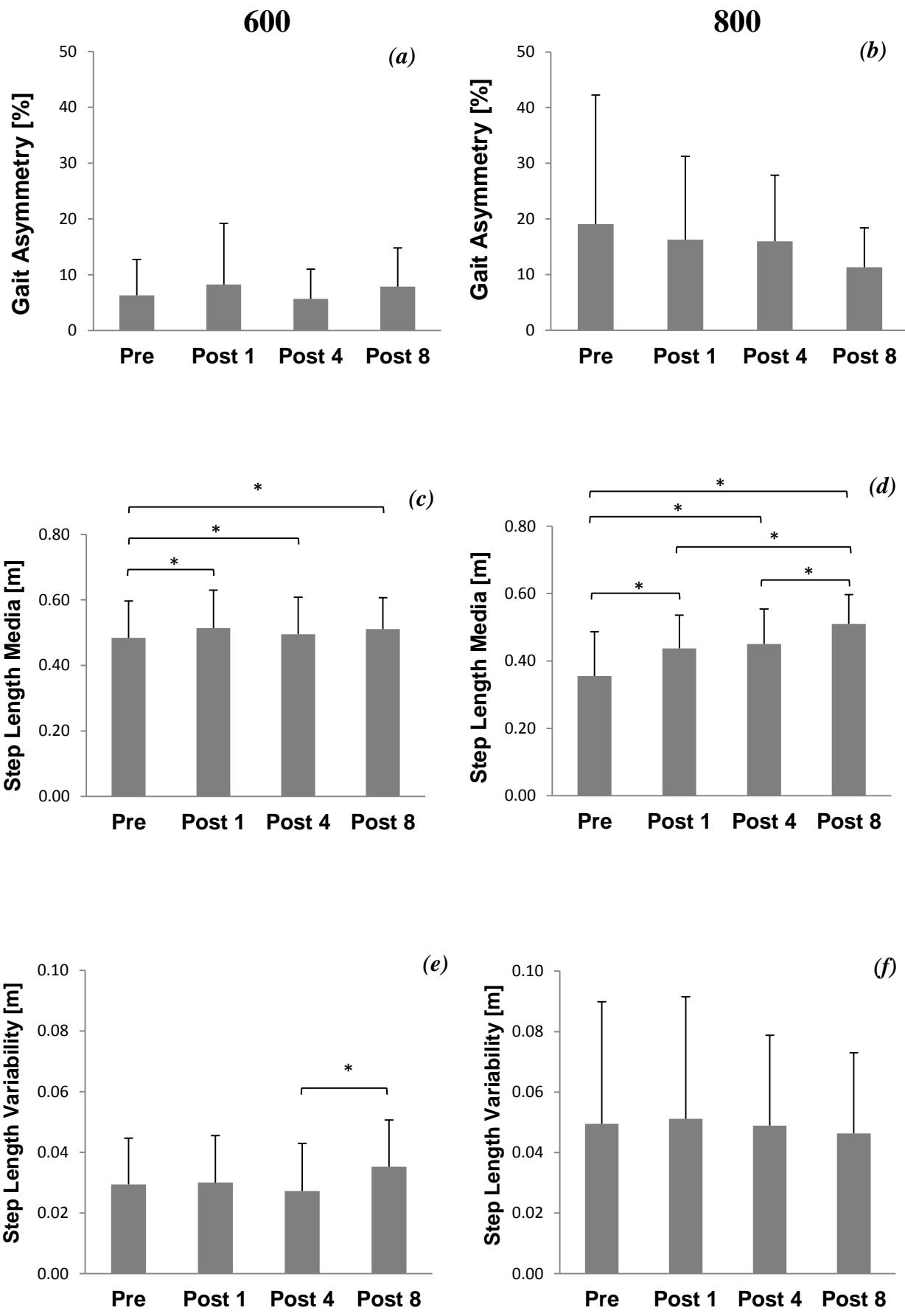
Come si può notare dalle tabelle sopra riportate, per il gruppo AMPS, tutte le variabili, ad eccezione della Step Time, presentano valori significativamente differenti rispetto a quelli del gruppo di

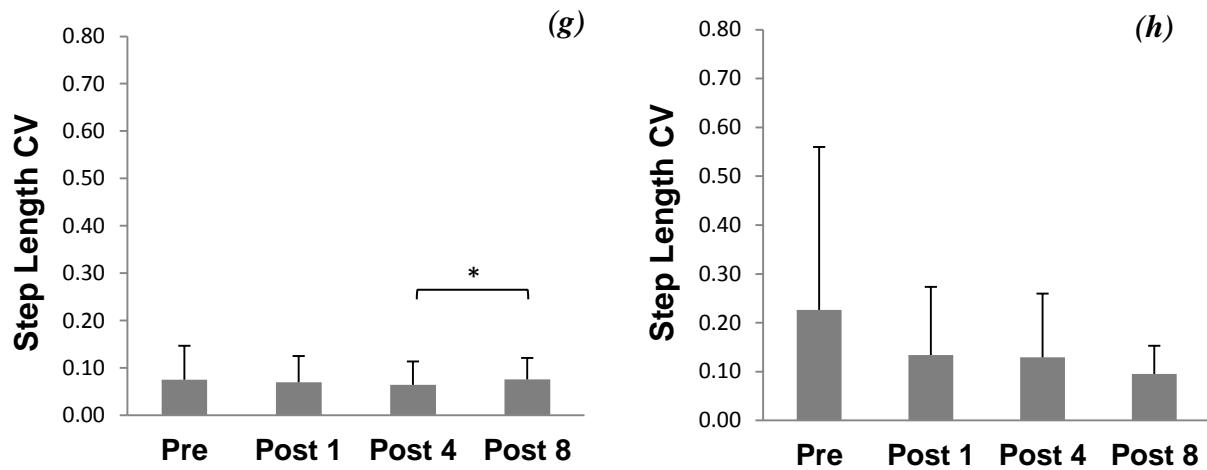
controllo, qualsiasi sia il numero di trattamenti applicati. Anche per il gruppo sottoposto a placebo la maggior parte delle variabili, presenta differenze statisticamente significative in quasi tutte le fasi considerate. Questo risultato ci dice che, nonostante i trattamenti applicati, per i soggetti con Parkinson, le variabili scelte non raggiungono comunque valori ritenuti normali. Le differenze nei risultati tra gruppo 800 e 600 potrebbero semplicemente essere dovute alla suddivisione random nei due gruppi: confrontando i valori delle variabili nella fase di pre-trattamento tra i due gruppi, sembra che il gruppo AMPS contenga, già in partenza, pazienti maggiormente compromessi.

In un secondo momento, tra i valori ottenuti nei quattro tempi di trattamento, è stata condotta un'analisi statistica a campioni dipendenti; il test applicato è quello di Friedman.

Considerando i parametri spaziali, per il gruppo Placebo, il test non parametrico di Friedman ha fornito differenze statisticamente significative per: SLV ( $\chi^2 = 9,255$ ;  $p = 0,026$ ), SLCV ( $\chi^2 = 8,413$ ;  $p = 0,038$ ), SL ( $\chi^2 = 23,025$ ;  $p = 0,0001$ ). Per il gruppo AMPS, invece, Friedman ha rilevato differenze significative solo per la SL ( $\chi^2 = 60,676$ ;  $p = 0,0001$ ).

Gli istogrammi rappresentanti i risultati sopra citati sono mostrati in Fig. 5.5.





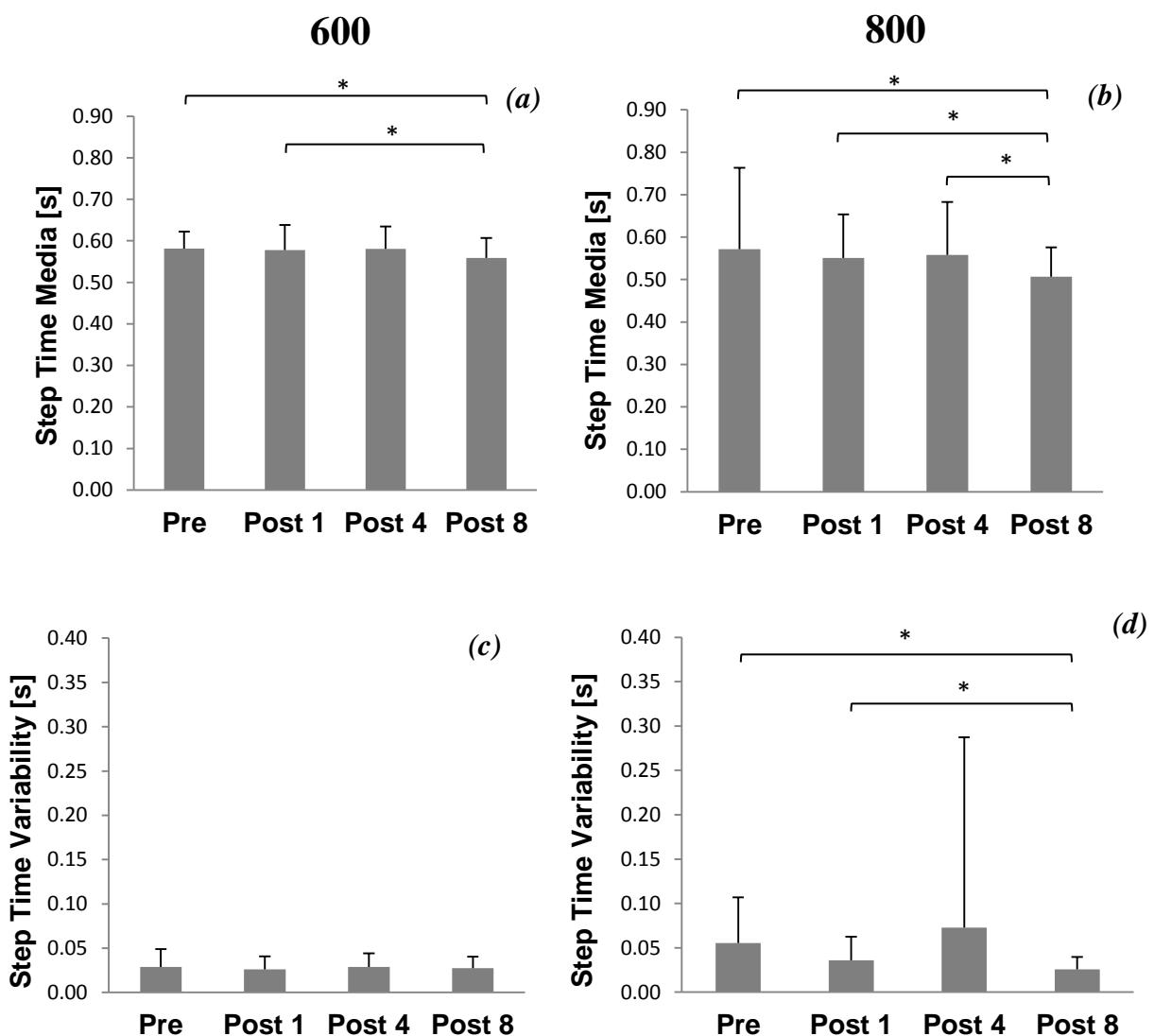
**Fig. 5.5** –Media ± deviazione standard dei risultati ottenuti dall’elaborazione delle prove di *Gait Analysis* in condizioni di Walking condotte in quattro tempi differenti: prima del trattamento, dopo un solo trattamento, dopo quattro e otto trattamenti. Nella colonna di sinistra sono rappresentati i parametri spaziali del gruppo Placebo: (a) GA, (c) SL, (e) SLV, (g) SLCV; nella colonna di destra sono rappresentati i parametri spaziali del gruppo AMPS: (b) GA, (d) SL, (f) SLV, (h) SLCV. Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative secondo il test non parametrico di Friedman (\* p < 0,05).

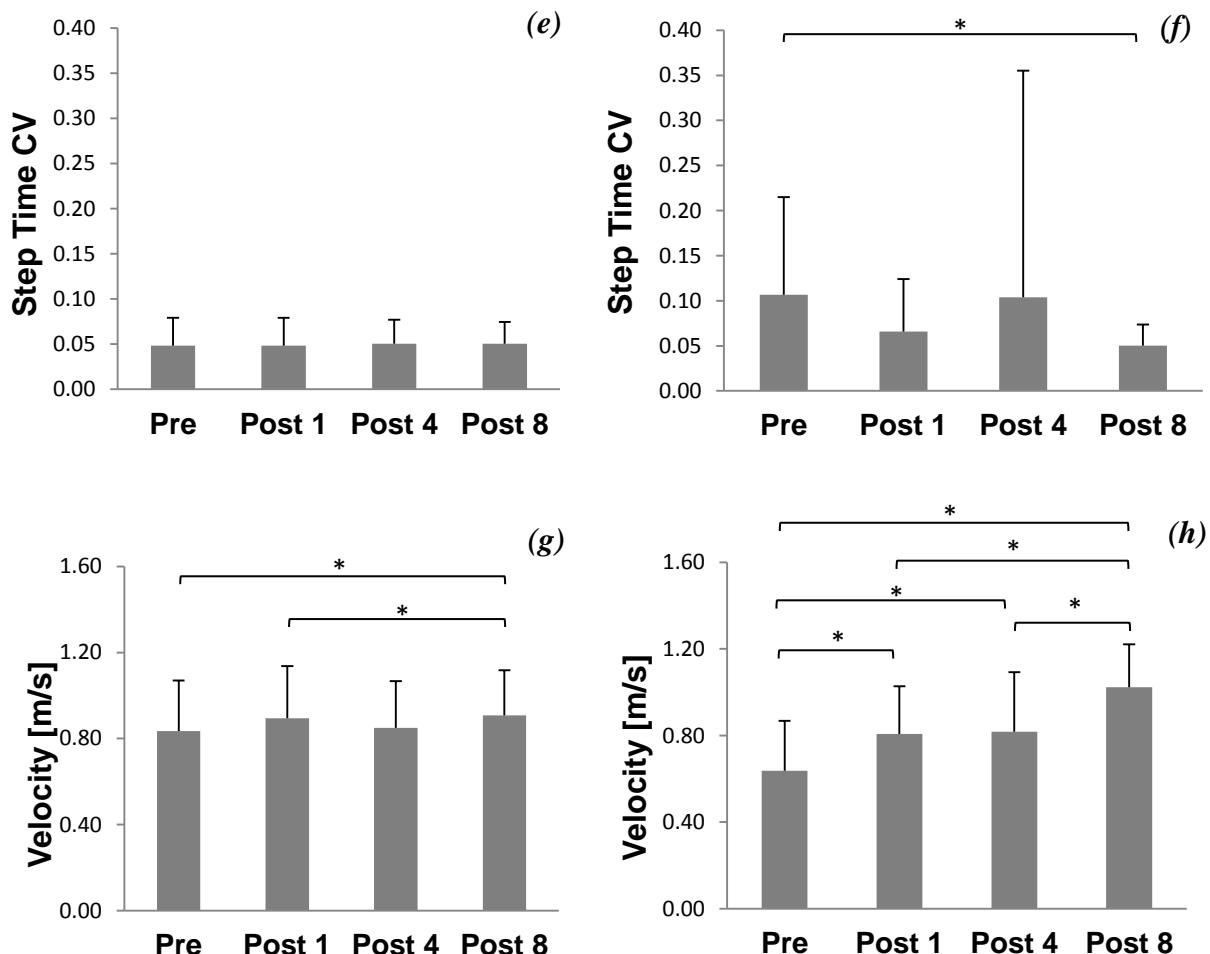
Dai grafici di Fig. 5.5 si nota che, per i parametri spaziali del gruppo AMPS, solo la lunghezza del passo mostra differenze statisticamente significative tra i valori ottenuti dopo i cicli di trattamento. Il gruppo Placebo, invece, presenta alcune differenze significative per tutte le variabili ad eccezione della Gait Asymmetry. Il risultato non è dei migliori per due motivi: date le differenze non significative della maggior parte delle variabili per il gruppo AMPS non si può affermare con certezza che il trattamento abbia avuto un effetto positivo sul *Freezing* e che le variabili scelte siano quelle più adatte da collegare a questo fenomeno; inoltre, il placebo non dovrebbe avere alcun effetto sui pazienti a cui è stato applicato e i risultati, dopo i trattamenti, dovrebbero rimanere pressappoco inalterati, invece, alcune differenze risultano significative a dimostrazione del fatto che un qualche effetto sul paziente è stato generato. Nonostante questi aspetti non particolarmente positivi, confrontando gli istogrammi del gruppo Placebo con quelli del gruppo AMPS si nota in realtà che le variabili di questo secondo gruppo presentano dei trend interessanti. Passando dalla fase pre alla fase post 8, la Gait Asymmetry tende a diminuire così come la variabilità e il coefficiente di variazione della lunghezza del passo; in particolare, la lunghezza del passo media tende ad aumentare con un aumento nel post 8 rispetto al pre del 33,577 %. Lo stesso non si può dire per i pazienti 600 dove spesso si ha un peggioramento e anche per la lunghezza del passo dopo

otto trattamenti si ha un miglioramento solo del 16,871%. Tuttavia, questa osservazione non è abbastanza per affermare che il trattamento applicato abbia un effetto positivo sul *Freezing*. Si potrebbe ipotizzare che il risultato dell'analisi statistica risulterebbe più attendibile se venisse aumentata la numerosità dei campioni e si applicasse un placebo differente che non comporti alcun effetto sul paziente.

Per le variabili temporali e la variabile spazio-temporale, invece, il test non parametrico di Friedman ha fornito, in riferimento al gruppo Placebo, differenze significative per: Vel. ( $\chi^2 = 23,142$ ;  $p = 0,0001$ ) e ST ( $\chi^2 = 15,230$ ;  $p = 0,02$ ). Mentre, in riferimento al gruppo AMPS, variazioni significative sono state rilevate per: Vel. ( $\chi^2 = 65,844$ ;  $p = 0,0001$ ), ST ( $\chi^2 = 25,226$ ;  $p = 0,0001$ ), STV ( $\chi^2 = 19,269$ ;  $p = 0,0001$ ) e STCV ( $\chi^2 = 11,219$ ;  $p = 0,011$ ).

Gli istogrammi rappresentanti i risultati sopra citati sono mostrati in Fig.5.6.





**Fig. 5.6** - Media ± deviazione standard dei risultati ottenuti dall'elaborazione delle prove di *Gait Analysis* in condizioni di Walking condotte in quattro tempi differenti: prima del trattamento, dopo un solo trattamento, dopo quattro e otto trattamenti. Nella colonna di sinistra sono rappresentati i parametri temporali e spazio-temporali del gruppo Placebo: (a) ST, (c) STV, (e) STCV, (g) Vel.; nella colonna di destra sono rappresentati i parametri temporali e spazio-temporali del gruppo AMPS: (b) ST, (d) STV, (f) STCV, (h) Vel. Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative secondo il test non parametrico di Friedman (\* p < 0,05).

Osservando i grafici di Fig. 5.6, si nota che i tre parametri temporali presentano un trend positivo per i pazienti AMPS in quanto, per tutte le variabili, si ha una diminuzione significativa passando dalla fase di pre-trattamento alla fase corrispondente all'ottavo trattamento; anche la velocità presenta un aumento del 63,498% dalla fase pre alla fase post 8 mentre per il gruppo Placebo l'aumento di velocità, seppur significativo è solo del 16,871%. Le osservazioni che si possono fare sono le stesse che sono state esposte precedentemente per i parametri spaziali: gli andamenti positivi ottenuti per il gruppo AMPS, seppur facciano ben sperare, non bastano a garantire che il

trattamento erogato da Gondola abbia un reale effetto migliorativo sul *Freezing*. Un altro aspetto da considerare è che il miglioramento dei pazienti 800 potrebbe essere legato, data la scarsa numerosità dei due gruppi e data l'iniziale suddivisione random dei pazienti, al fatto che l'iniziale randomizzazione dei due gruppi abbia raggruppato nel campione AMPS soggetti maggiormente compromessi. I pazienti del gruppo AMPS presentano anche valori più alti di quelli del gruppo Placebo nella scala H&Y della caratterizzazione del Parkinson.

L'ultimo studio effettuato in questo lavoro di tesi si concentra sull'elaborazione dei dati ottenuti delle prove di *Gait Analysis* condotte sui due sottogruppi di pazienti patologici in condizioni di Dual-Task. Anche per il DT, in un primo momento, i valori delle variabili, ottenuti nei diversi tempi per il gruppo Placebo e il gruppo AMPS, sono stati confrontati con i valori delle medesime variabili calcolati dalle prove con Stroop test del gruppo di controllo. Tutti i risultati, sono stati raccolti nelle tabelle seguenti:

**Tab. 5.3** - Risultati ottenuti per ciascun parametro del cammino dalle prove di *Gait Analysis* del CG e dei pazienti sottoposti a Placebo nei quattro tempi considerati in condizioni di Dual Task (Stroop color-word test). I valori sono espressi in termini di media  $\pm$  deviazione standard. L'asterisco indica una differenza statisticamente significativa secondo il test di Mann.Whitney (\* p < 0,05) tra il valore del CG e il valore del gruppo Placebo nella fase indicata in colonna.

Variable - Placebo	Control	PRE	POST 1	POST 4	POST 8
<b>Gait Asymmetry</b>	4,122 $\pm$ 3,905	12,955 $\pm$ 15,301 *	10,46 $\pm$ 11,45 *	18,205 $\pm$ 34,821 *	11,334 $\pm$ 15,597 *
<b>Step Length Media</b>	0,583 $\pm$ 0,050	0,424 $\pm$ 0,129 *	0,449 $\pm$ 0,112 *	0,430 $\pm$ 0,160 *	0,041 $\pm$ 0,113 *
<b>Step Length Variability SD</b>	0,029 $\pm$ 0,020	0,040 $\pm$ 0,018 *	0,038 $\pm$ 0,018 *	0,043 $\pm$ 0,036 *	0,041 $\pm$ 0,021 *
<b>Step Length Variability CV</b>	0,050 $\pm$ 0,036	0,116 $\pm$ 0,099 *	0,102 $\pm$ 0,093 *	0,228 $\pm$ 0,527 *	0,135 $\pm$ 0,201 *
<b>Step Time</b>	0,579 $\pm$ 0,037	0,576 $\pm$ 0,040	0,597 $\pm$ 0,088	0,615 $\pm$ 0,117	0,597 $\pm$ 0,155
<b>Step Time Variation SD</b>	0,019 $\pm$ 0,012	0,032 $\pm$ 0,013 *	0,049 $\pm$ 0,094 *	0,145 $\pm$ 0,277 *	0,104 $\pm$ 0,343 *
<b>Step Time Variation CV</b>	0,033 $\pm$ 0,020	0,056 $\pm$ 0,023 *	0,081 $\pm$ 0,144 *	0,217 $\pm$ 0,406 *	0,118 $\pm$ 0,277 *
<b>Velocity</b>	1,001 $\pm$ 0,125	0,730 $\pm$ 0,239 *	0,769 $\pm$ 0,259 *	0,724 $\pm$ 0,303 *	0,786 $\pm$ 0,274 *

**Tab. 5.4** - Risultati ottenuti per ciascun parametro del cammino dalle prove di Gait Analysis del CG e dei pazienti sottoposti a trattamento AMPS nei quattro tempi considerati in condizioni di Dual Task (Stroop color-word test). I valori sono espressi in termini di media  $\pm$  deviazione standard. L'asterisco indica una differenza statisticamente significativa secondo il test di Mann.Whitney (\* p < 0,05) tra il valore del CG e il valore del gruppo Placebo nella fase indicata in colonna.

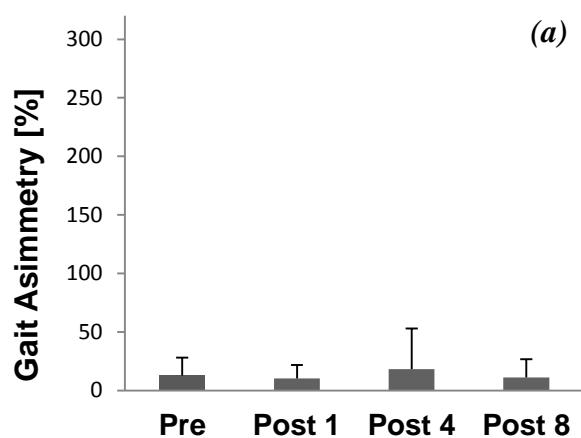
Variable - AMPS	Control	PRE	POST 1	POST 4	POST 8
<b>Gait Asymmetry</b>	4,122 $\pm$ 3,905	95,574 $\pm$ 161,63 *	62,760 $\pm$ 89,537 *	108,822 $\pm$ 178,233 *	50,688 $\pm$ 112,843 *
<b>Step Length Media</b>	0,583 $\pm$ 0,050	0,281 $\pm$ 0,170 *	0,277 $\pm$ 0,150 *	0,314 $\pm$ 0,175 *	0,351 $\pm$ 0,152 *
<b>Step Length Variability SD</b>	0,029 $\pm$ 0,020	0,081 $\pm$ 0,068 *	0,078 $\pm$ 0,057 *	0,081 $\pm$ 0,073 *	0,065 $\pm$ 0,030 *
<b>Step Length Variability CV</b>	0,050 $\pm$ 0,036	0,709 $\pm$ 1,042 *	0,511 $\pm$ 0,725 *	0,552 $\pm$ 0,689 *	0,307 $\pm$ 0,320 *
<b>Step Time</b>	0,579 $\pm$ 0,037	0,607 $\pm$ 0,274	0,538 $\pm$ 0,191	0,569 $\pm$ 0,327	0,547 $\pm$ 0,182
<b>Step Time Variation SD</b>	0,019 $\pm$ 0,012	0,230 $\pm$ 0,405 *	0,180 $\pm$ 0,280 *	0,161 $\pm$ 0,426 *	0,126 $\pm$ 0,231 *
<b>Step Time Variation CV</b>	0,033 $\pm$ 0,020	0,338 $\pm$ 0,495 *	0,388 $\pm$ 0,605 *	0,225 $\pm$ 0,348 *	0,210 $\pm$ 0,324 *
<b>Velocity</b>	1,001 $\pm$ 0,125	0,505 $\pm$ 0,327 *	0,506 $\pm$ 0,266 *	0,568 $\pm$ 0,348 *	0,684 $\pm$ 0,345 *

Dalle Tab. 5.3 e 5.4 è possibile notare che, entrambi i gruppi, in tutte le fasi di prova e per tutte le variabili considerate, ad eccezione della Step Time, presentano una differenza statisticamente significativa secondo il test non parametrico di Mann-Whitney. Questo potrebbe significare che, anche in condizioni di Dual-Task, i valori dei pazienti con malattia di Parkinson non sono comunque confrontabili con i valori considerati normali e che quindi il trattamento potrebbe non avere un effetto risolutivo sul *Freezing*.

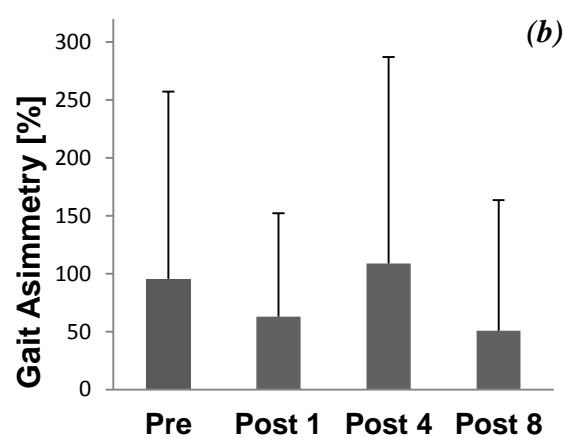
Anche per la condizione di Dual-Task, dopo aver eseguito un confronto con il Control Group, è stata condotta un'analisi statistica tra i risultati nei diversi tempi di applicazione del trattamento, sia per il gruppo Placebo, sia per il gruppo AMPS. Per il primo gruppo, il test non parametrico di Friedman, non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa. Al contrario, per il gruppo sottoposto a reale trattamento, alcuni parametri spaziali hanno dato differenze significative: SL ( $\chi^2 = 11,730$ ; p = 0,008); SLCV ( $\chi^2 = 8,514$ ; p = 0,036).

In Fig. 5.7 sono riportati i risultati, espressi in termini di media e deviazione standard, dei parametri spaziali del cammino per i due gruppi:

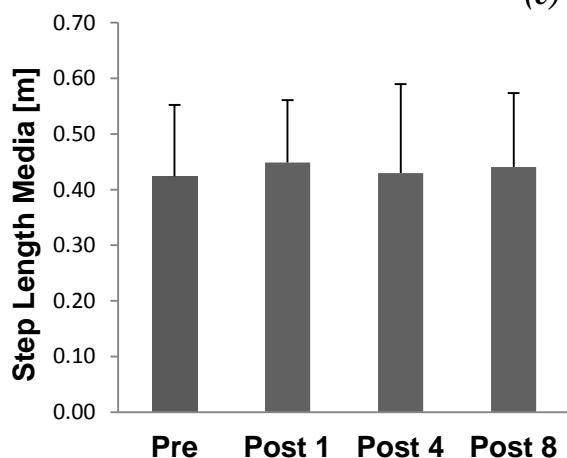
600



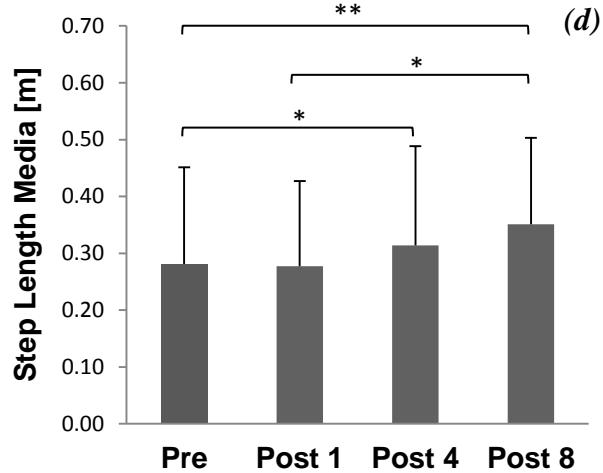
800



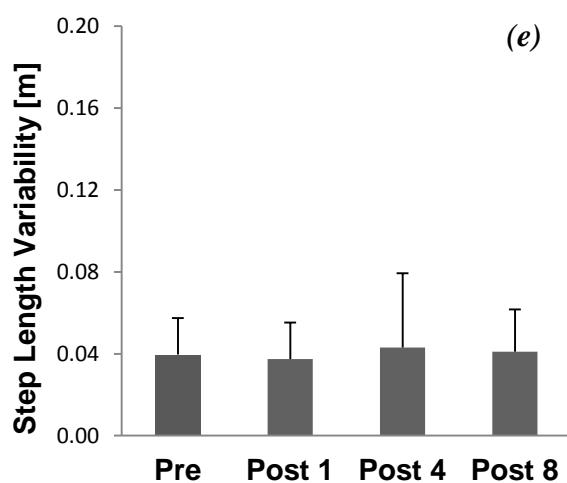
(c)



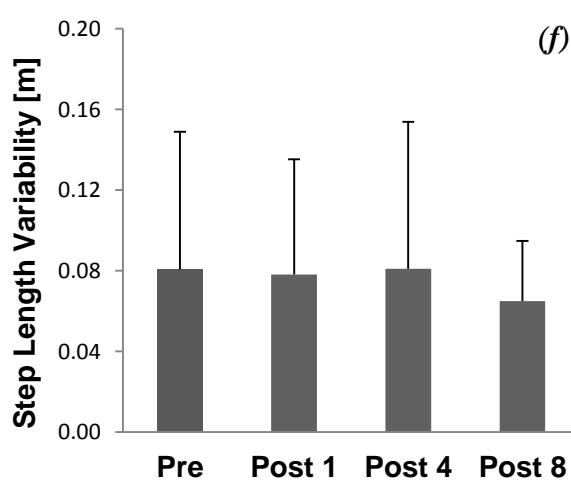
(d)

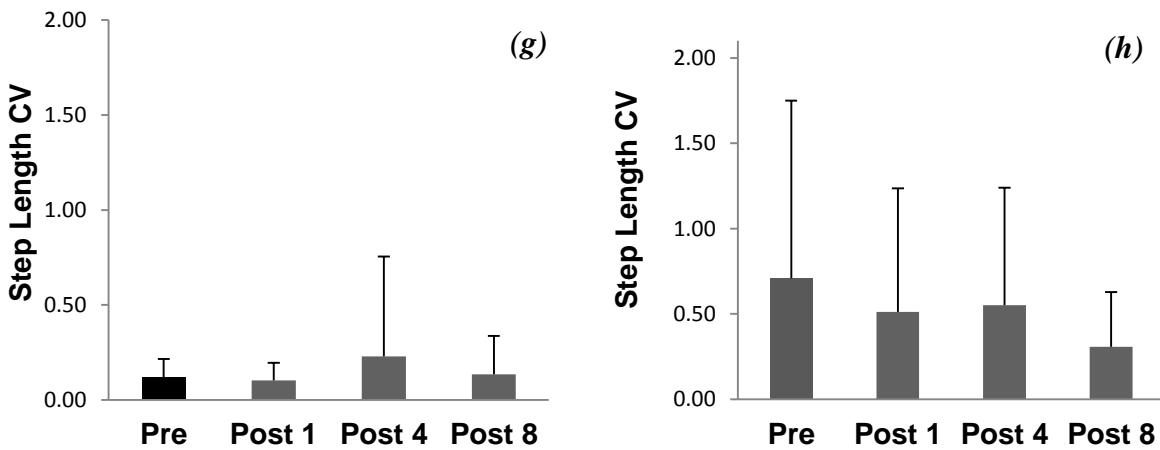


(e)



(f)



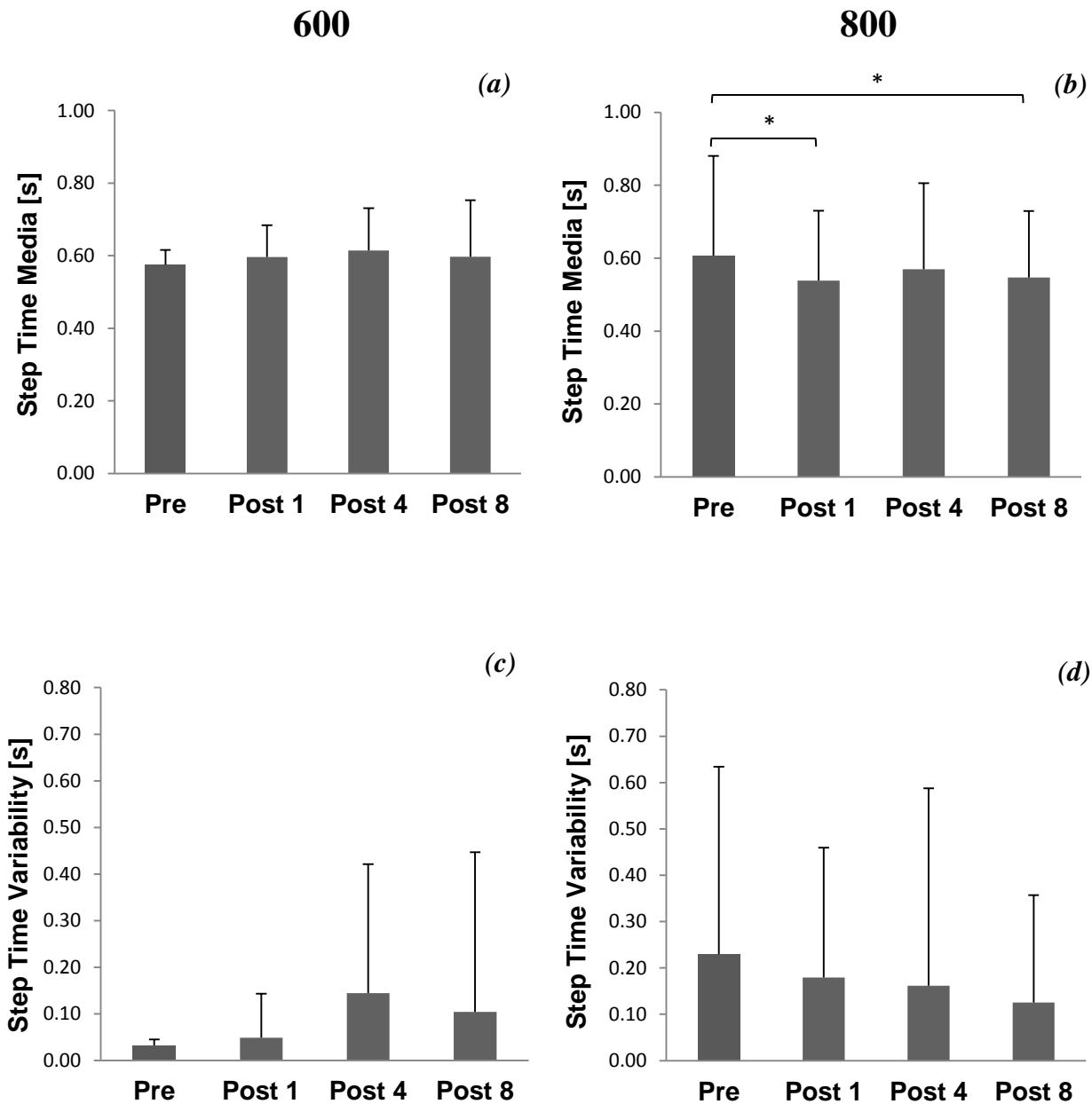


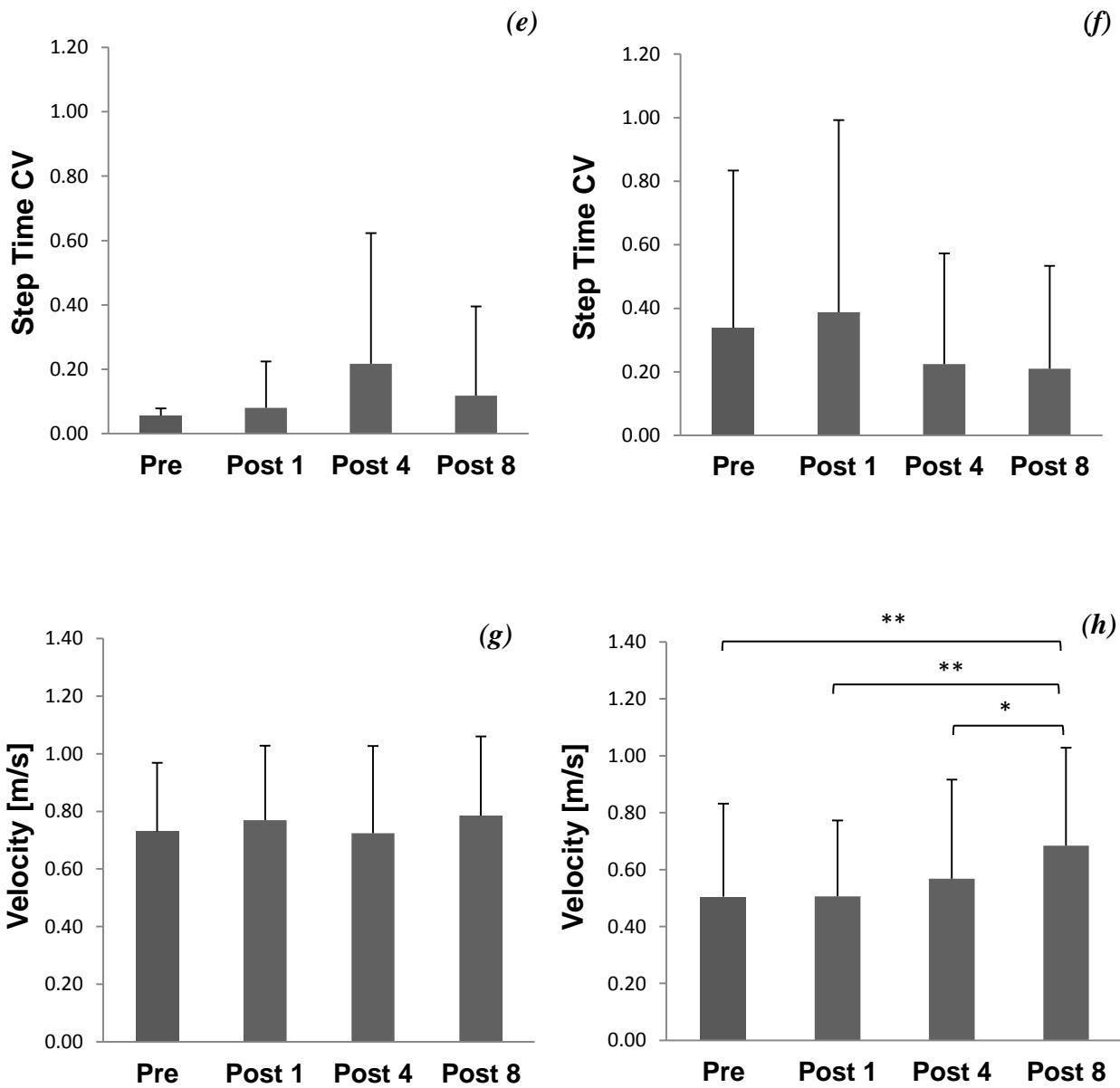
**Fig. 5.7** – Media ± deviazione standard dei risultati ottenuti dall’elaborazione delle prove di *Gait Analysis* in condizioni di Dual Task condotte in quattro tempi differenti: prima del trattamento, dopo un solo trattamento, dopo quattro e otto trattamenti. Nella colonna di sinistra sono rappresentati i parametri spaziali del gruppo Placebo: (a) GA, (c) SL, (e) SLV, (g) SLCV; nella colonna di destra sono rappresentati i parametri spaziali del gruppo AMPS: (b) GA, (d) SL, (f) SLV, (h) SLCV. Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative secondo il test non parametrico di Friedman (\*  $p < 0,05$ ), il doppio asterisco indica una significatività ottenuto con un criterio più severo (\*\*  $p < 0,01$ ).

Nella condizione di Dual-Task, come si osserva in Fig. 5.7, i risultati ottenuti mostrano che per i parametri spaziali solo la Step Length presenta differenze statisticamente significative tra i vari tempi in cui sono state condotte le prove. In particolare una differenza molto significativa è quella rilevata tra la fase di pre-trattamento e quella dopo otto trattamenti nei pazienti sottoposti ad AMPS (aumento del 17,769% rispetto ad un aumento del 2,388% del gruppo Placebo). Si osserva anche che, mentre per il gruppo Placebo si ha un andamento altalenante dei risultati passando dalla prima all’ultima fase, per i pazienti con AMPS, le variabili spaziali, ad eccezione della Gait Asymmetry, presentano trend migliorativi. Tuttavia, come detto precedentemente per la condizione di Walking, i risultati ottenuti non sono abbastanza chiari da poter affermare con certezza che il trattamento utilizzato porti ad un miglioramento del *Freezing of Gait* nei pazienti trattati. Le osservazioni sono le medesime: il miglioramento dei pazienti AMPS potrebbe essere legato al fatto che il gruppo partisse già in fase non trattata con un numero maggiore di pazienti gravemente compromessi, i trend presenti nel gruppo Placebo pur essendo decisamente inferiori rivelano comunque un qualche effetto indesiderato del placebo sui pazienti e la numerosità dei campioni è molto bassa. È vero anche che osservando le medie dei parametri in tutte le fasi nelle condizioni di Walking e nelle condizioni di Dual Task, si nota sempre un peggioramento dato dall’applicazione dello Stroop Test

che si può considerare un metodo valido per provocare *Freezing* nei pazienti con malattia di Parkinson.

Per i parametri temporali e spazio-temporali in condizioni di Dual Task, il test di Friedman ha dato risultati statisticamente significativi solo per il gruppo AMPS, in particolare per: ST ( $\chi^2 = 8,153$ ;  $p = 0,043$ ) e Vel. ( $\chi^2 = 15,024$ ;  $p = 0,002$ ).





**Fig. 5.8** - Media ± deviazione standard dei risultati ottenuti dall'elaborazione delle prove di *Gait Analysis* in condizioni di Dual-Task condotte in quattro tempi differenti: prima del trattamento, dopo un solo trattamento, dopo quattro e otto trattamenti. Nella colonna di sinistra sono rappresentati i parametri temporali e spazio-temporali del gruppo Placebo: (a) ST, (c) STV, (e) STCV, (g) Vel.; nella colonna di destra sono rappresentati i parametri temporali e spazio-temporali del gruppo AMPS: (b) ST, (d) STV, (f) STCV, (h) Vel. Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative secondo il test non parametrico di Friedman (\*  $p < 0,05$ ), il doppio asterisco indica una significatività ottenuta con un criterio più severo (\*\*  $p < 0,01$ ).

Come per i parametri spaziali, i parametri temporali e la velocità rappresentati in Fig. 5.8, non mostrano alcuna differenza statisticamente significativa per il gruppo Placebo, mentre Friedman

mostra differenze significative per Step Time e Velocità del gruppo AMPS tra la fase pre e la fase post 8 (aumento del 5,919% del gruppo 600 contro un aumento del 43,848% del gruppo 800 per la velocità e una riduzione del -2,839% del gruppo 600 contro una riduzione del -4,415% del gruppo 800 per la durata del passo), tra la fase pre e post 1 per la ST e tra le fasi post 1- post 8 e post 4 – post 8 per la velocità. Anche in questo caso il reale trattamento genera un trend migliorativo per quasi tutte le variabili considerate, mentre per il gruppo Placebo il trend appare più incerto. Come già affermato in precedenza, molte sono le ragioni per cui non si può dire con sicurezza che questi trend siano collegati ad un effettivo miglioramento del *Freezing*; tuttavia, i risultati ottenuti da questi studi danno buone speranze relative al fatto che, superati alcuni problemi e alcune limitazioni, si possa ritenere che tale trattamento con AMPS abbia un effetto riduttivo sul fenomeno del *Freezing* in pazienti con malattia di Parkinson.

## **Capitolo 6**

### **CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI**

Il presente lavoro di tesi nasce con l'intenzione di rispondere alla domanda usata anche come titolo dell'elaborato: "Può la *Gait Analysis* caratterizzare il fenomeno del *Freezing* in pazienti con malattia di Parkinson?"

Grazie ai risultati ottenuti in seguito all'elaborazione delle prove di gait svolte presso il Laboratorio di Analisi del Movimento dell'Università di Porto Alegre in Brasile, è possibile affermare che la risposta alla domanda è sì.

Il *Freezing*, tra i tanti sintomi con cui la malattia di Parkinson si manifesta, è sicuramente uno dei più debilitanti a livello motorio ed è anche causa della maggior parte delle cadute a cui i soggetti colpiti vanno incontro. Per mezzo della *Gait Analysis*, negli ultimi vent'anni, molti studi presenti in letteratura sull'argomento, sono stati in grado di individuare alcune delle variabili del cammino che maggiormente subiscono l'influenza del FoG.

I risultati del presente studio, che ha sfruttato un campione di venti pazienti tutti con malattia di Parkinson aggravata da frequenti episodi di *Freezing*, confermano che le variabili scelte caratterizzano il cammino di pazienti con Parkinson in quanto, se confrontati con quelli del gruppo scelto come gruppo di controllo, le differenze risultano tutte statisticamente significative secondo il test non parametrico di Mann-Whitney.

Un altro aspetto fondamentale, indagato nel corso del lavoro, è quello legato all'effetto del Dual-Task sul *Freezing*. Per la prima volta è stato introdotto un task cognitivo e i risultati dimostrano che è un test in grado di amplificare l'effetto del FoG. Obbligando un paziente a distogliere l'attenzione dal cammino chiedendogli di compiere simultaneamente un task motorio e un task cognitivo (Stroop color-word Test = lettura del nome di alcuni colori scritti su un foglio), viene indotto lo sviluppo di episodi di *Freezing*. I risultati, espressi come media e deviazione standard dei principali parametri spaziali, temporali e spazio-temporali del cammino, mostrano un evidente peggioramento del movimento dei pazienti se messi a confronto con i risultati ottenuti durante le prove in cui ai soggetti veniva richiesto solamente di camminare (Walking), o con i valori ottenuti dal gruppo di controllo sempre in condizioni di Dual-Task. In particolare, è possibile osservare che parametri

quali la Lunghezza del Passo, la Variabilità della Lunghezza del Passo, il Coefficiente di Variazione della Lunghezza del Passo, l’Asimmetria del Passo e la Velocità sono i parametri che subiscono il peggioramento più significativo e che Lunghezza del Passo e Velocità cambiano anche per i pazienti sani con l’applicazione del Dual-Task anche se in misura minore rispetto ai pazienti con Parkinson e *Freezing*. Il motivo di questa conclusione risiede proprio nella natura del fenomeno stesso. Per un uomo in perfette condizioni di salute, camminare è un’azione che viene svolta in modo totalmente automatico e, sebbene il fatto di leggere mentre si cammina comporti una lieve riduzione della velocità di avanzamento del soggetto, quest’ultimo è comunque in grado di compiere entrambe le attività senza subire particolari conseguenze come blocchi improvvisi o cadute. Al contrario, nei parkinsoniani in cui il si manifesta il *Freezing*, ciò che la malattia va a compromettere è quella parte del cervello che permette lo svolgimento automatico (senza pensarci) di un’azione motoria come la camminata. Per cercare di ridurre l’occorrenza e la durata degli episodi di FoG, il malato deve concentrarsi sul cammino adottando anche particolari strategie come ad esempio camminare marciando; se gli viene chiesto di leggere mentre avanza, il paziente si ritrova costretto a distogliere l’attenzione dal task motorio e così facendo agevola il verificarsi di episodi di *Freezing* che portano il paziente a un forte rallentamento del cammino o ad un totale blocco con il rischio di cadere in avanti.

Quindi, basandosi su ciò che riporta la letteratura e su ciò che è stato possibile osservare dalle prove condotte sui pazienti con PD che hanno partecipato a tale studio, si può affermare che la *Gait Analysis* è sicuramente uno degli strumenti più potenti e più utili, esistente oggi, per caratterizzare il cammino di soggetti con malattia di Parkinson e in particolare per caratterizzare il *Freezing* nei medesimi soggetti. Inoltre, è possibile affermare che lo Stroop Test può rappresentare un metodo valido per indurre episodi di *Freezing* e per incrementarne la durata permettendo uno studio più approfondito sull’argomento.

Un possibile sviluppo futuro di questo lavoro di tesi potrebbe essere quello di aggiungere al confronto una terza popolazione, considerando anche soggetti con malattia di Parkinson non colpiti da *Freezing*. Così facendo si avrebbe un’ulteriore conferma che le variabili scelte siano effettivamente fortemente collegate al FoG e probabilmente, sebbene i pazienti senza FoG presenterebbero comunque un cammino diverso da quello di individui sani, la compromissione maggiore riguarderebbe il gruppo dei soggetti colpiti dal fenomeno del congelamento. Un’altra cosa importante potrebbe essere quella di aumentare la numerosità delle popolazioni considerate, così da migliorare l’analisi statistica.

Un secondo obiettivo del presente lavoro è quello di valutare se, dato il tentativo di applicazione di un trattamento AMPS (Automated Mechanical Peripheral Stimulation) mediante strumentazione Gondola sui pazienti con Parkinson e FoG, il trattamento, dopo diverse applicazioni (una, quattro, otto), avesse effetto migliorativo sulle variabili del cammino caratterizzanti il *Freezing* e quindi sul *Freezing* stesso sia in condizioni di Walking sia in condizioni di Dual-Task.

Dall'analisi dei risultati ottenuti suddividendo il campione di pazienti patologici in due sottogruppi, di cui uno soggetto a reale trattamento terapeutico meccanico di tipo bottom up (AMPS) applicato con Gondola e l'altro trattato solo mediante un placebo, non è possibile affermare con certezza che il trattamento reale comporti un effettivo miglioramento del *Freezing*. Nonostante i trend positivi osservabili passando dalla fase di pre-trattamento alla fase corrispondente all'ottavo trattamento, per tutte le variabili del gruppo AMPS, la scarsa quantità di differenze statisticamente significative unitamente alla presenza di alcune limitazioni e problematiche portano ad uno studio non completo. Sebbene i trend dei parametri del gruppo AMPS facciano ben sperare se confrontati con quelli del gruppo Placebo, dove spesso si assiste ad un peggioramento anziché ad un miglioramento, le limitazioni dello studio sono molte e non possono essere trascurate. Il primo problema è dovuto all'iniziale suddivisione random dei pazienti patologici nei due gruppi: se si vanno a confrontare i valori delle variabili del cammino ottenuti in assenza di qualunque trattamento (pre) per i due gruppi, si nota che il gruppo AMPS parte già da una situazione peggiore (Gait Asymmetry più alta, Step Length più corta ecc.), quindi i miglioramenti rilevati potrebbero dipendere solo da questo aspetto; inoltre, il gruppo Placebo non dovrebbe subire variazioni significative in seguito all'applicazione del massaggio plantare usato come placebo, tuttavia, alcuni cambiamenti, a volte positivi, sono osservabili e questo potrebbe essere dovuto al fatto che i massaggi applicati generano un effetto sul paziente con malattia di Parkinson che risulta indesiderato. Un ultimo problema consiste nella numerosità dei due gruppi che, essendo molto limitata (solo dieci pazienti per gruppo) potrebbe non essere sufficiente per una buona analisi statistica.

Superare ognuna di queste limitazioni, aumentando la casistica dei pazienti, applicando un placebo differente e ottenendo gruppi confrontabili dal punto di vista della compromissione dovuta alla malattia (stesso valore nella scala di H&Y), rappresenta un possibile sviluppo futuro di questa parte del lavoro.

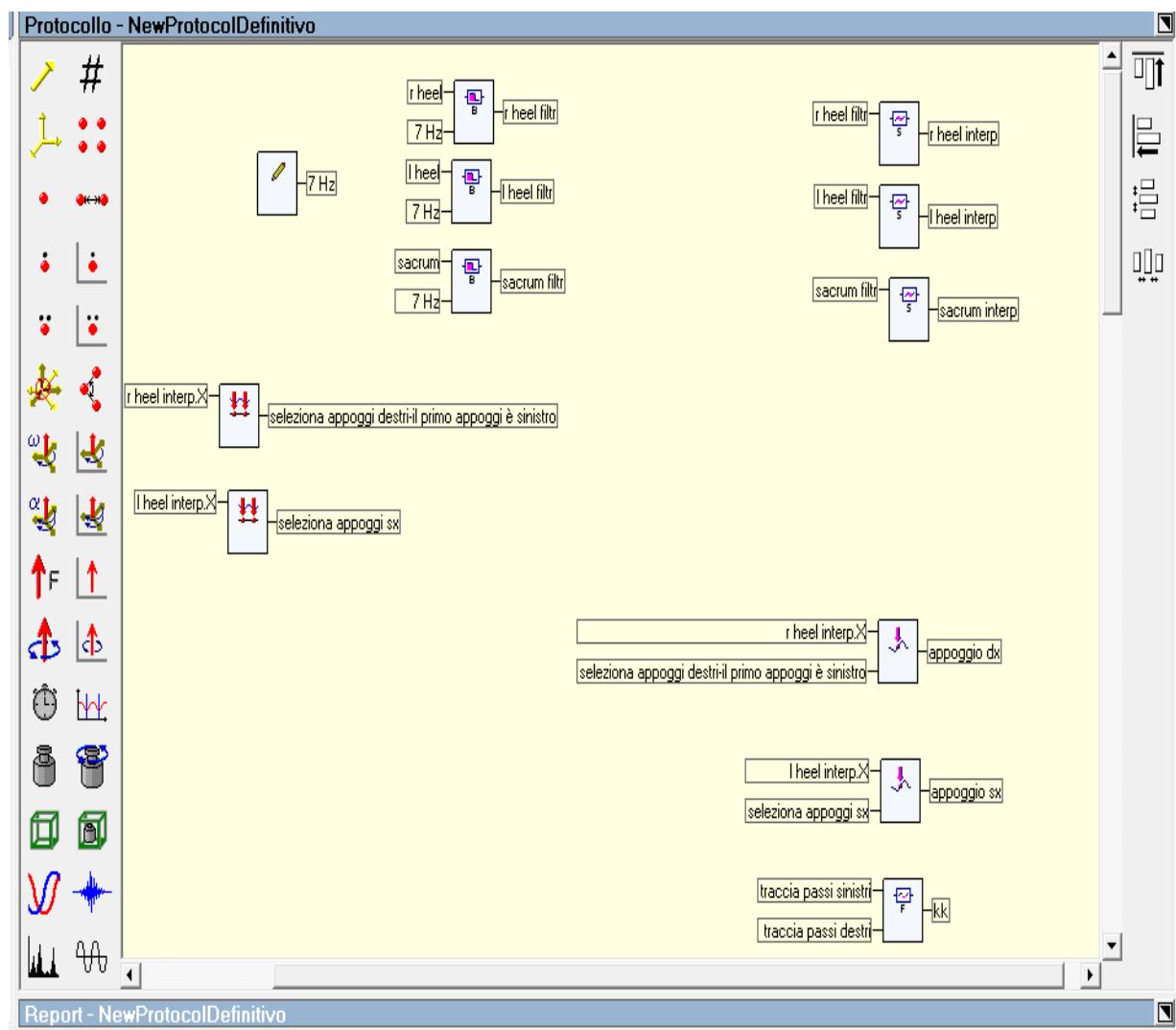
Quindi, a conclusione di tale studio è possibile affermare che la risposta alla domanda iniziale si conferma positiva provando che nel mondo clinico la *Gait Analysis* ha ormai assunto un ruolo fondamentale per poter aiutare i clinici a capire quale sia la causa del deficit motorio e quale

possibile strategia utilizzare per dare nuovamente una vita, la più normale e indipendente possibile, a soggetti affetti non solo da malattia di Parkinson, ma anche da qualsiasi altra patologia.

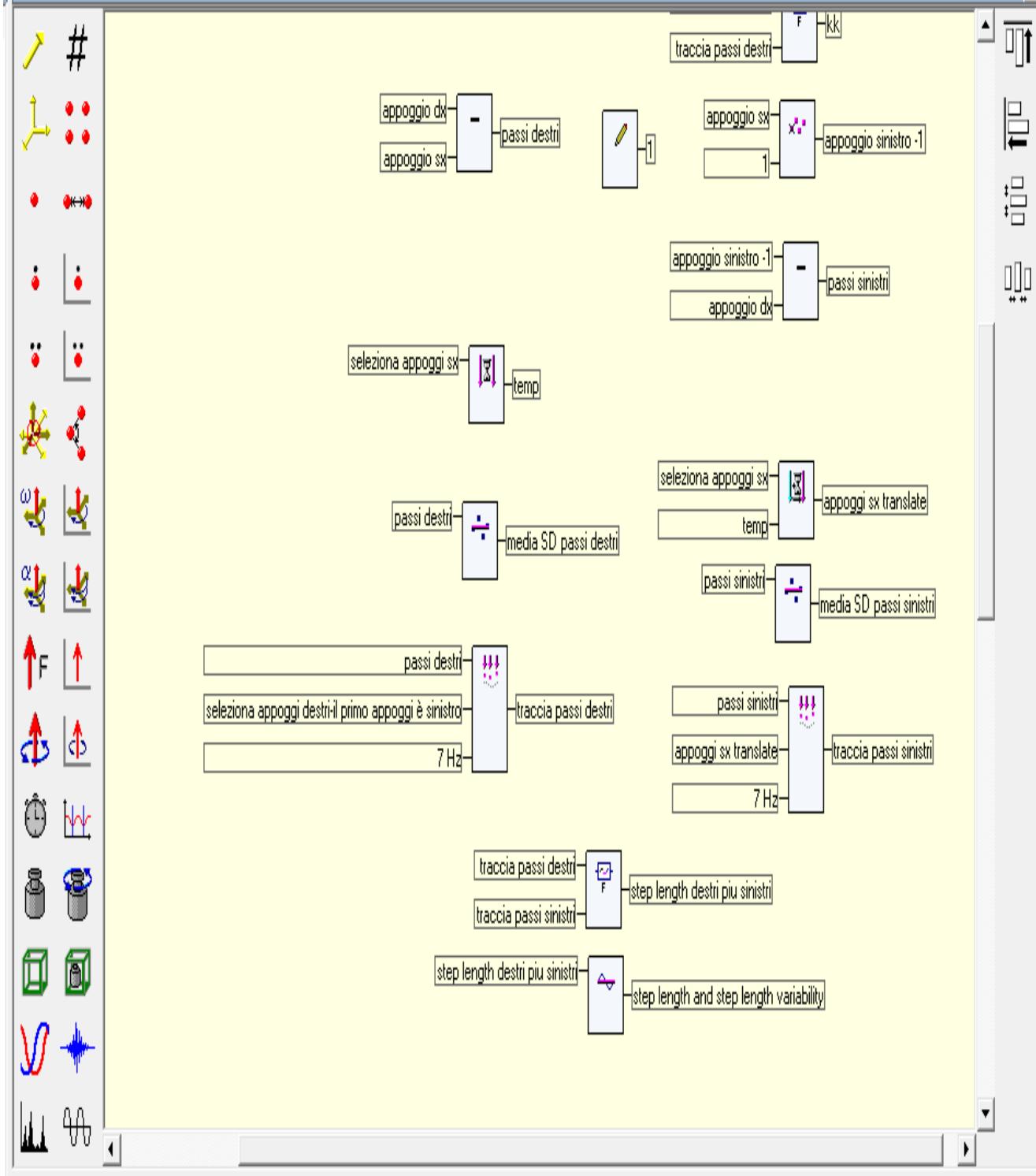
## APPENDICE A

### Protocollo in Smart Analyzer

Nelle seguenti immagini è riportato il protocollo sviluppato con Smart Analyzer per il calcolo delle variabili del cammino collegate al fenomeno del *Freezing* in pazienti con Malattia di Parkinson. Le coordinate di riferimento sono, la coordinata X (anteroposteriore) dei marker posizionati sui talloni destro e sinistro per il calcolo di: lunghezza del passo, variabilità della lunghezza del passo, coefficiente di variazione della lunghezza del passo, Gait Asymmetry, durata del passo, variabilità della durata del passo e coefficiente di variazione della durata del passo. Per il calcolo della velocità viene sfruttata la coordinata X del marker posizionato sul sacro.

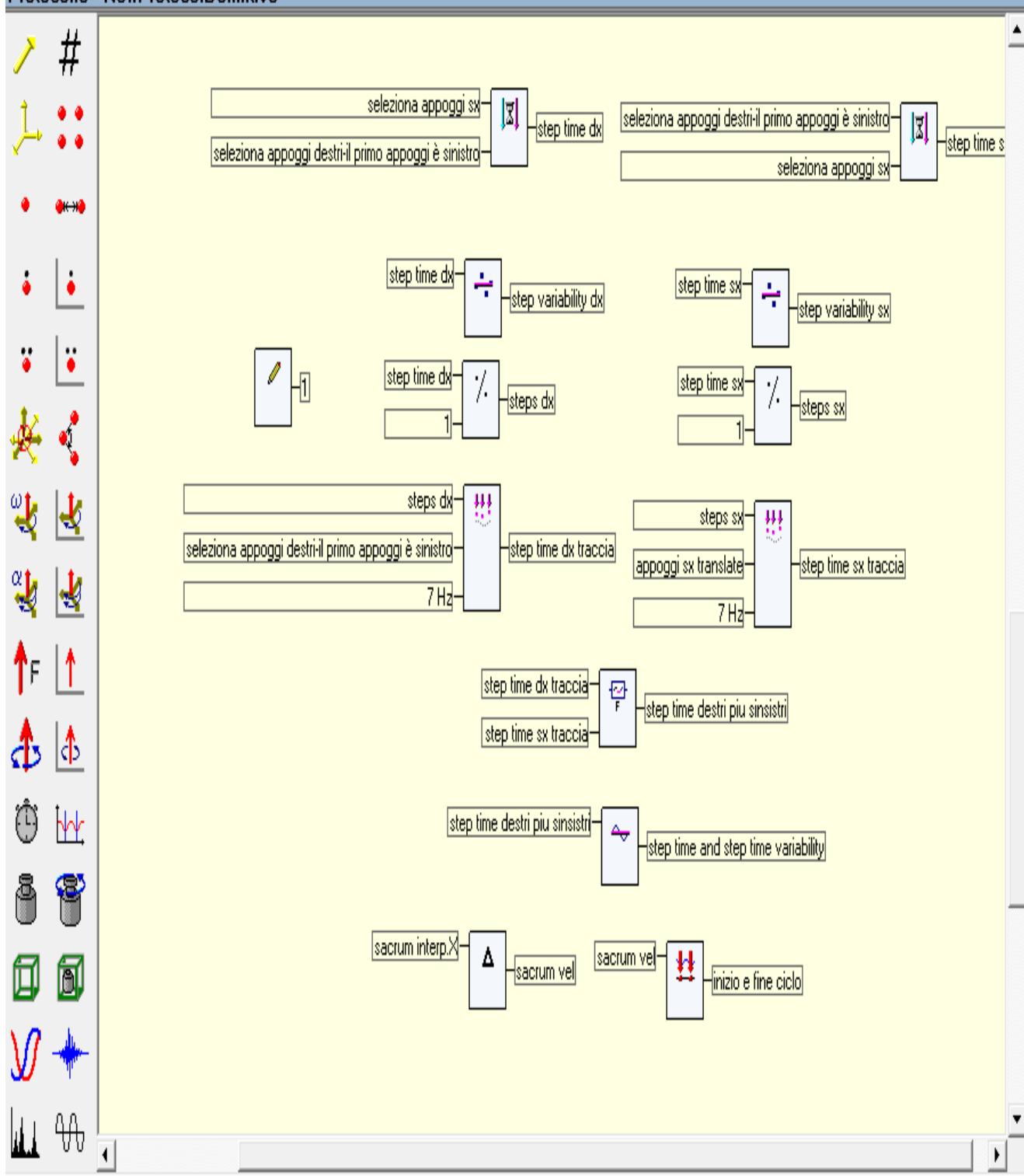


## Protocollo - NewProtocolDefinitivo



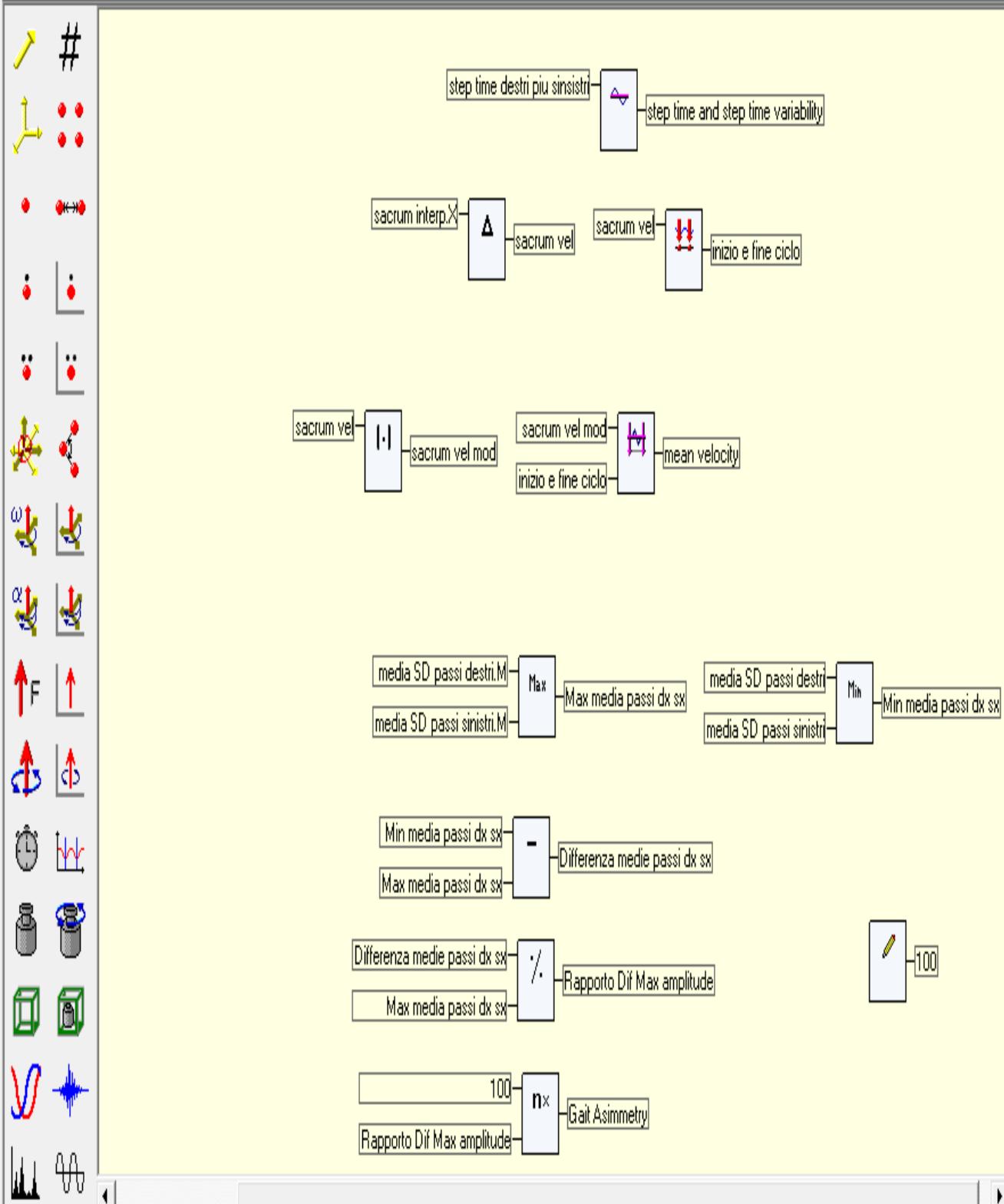
## Report - NewProtocolDefinitivo

## Protocollo - NewProtocolDefinitivo



## Report - NewProtocolDefinitivo

## Protocollo - NewProtocolDefinitivo



## Report - NewProtocolDefinitivo

# Bibliografia

- [1] Dispense lezioni del corso di Bioingegneria del Sistema Motorio, prof. C. A. Frigo, Politecnico di Milano, 2014-2015.
- [2] Dispense lezioni del corso di Laboratorio di Valutazione Funzionale, prof. M. Galli, Politecnico di Milano, 2014-2015.
- [3] Treccani G., A.A.V.V., *La Piccola Treccani, Enciclopedia italiana*, Marchesi Grafiche Editoriali S.p.a. – Roma, 1995.
- [4] Albertini G., Galli M., Tenore N., Crivellini M., Rubino S., *The use of gait analysis in clinics: our experience in a pediatric rehabilitative center*, Progress Report 2001, 13: 29- 36.
- [5] Davis R. B., Ounpuu S., Tyburski D., Gage J. R., *A Gait Analysis data collection and reduction technique*, Hum Mov Sci 1991; 10: 575-587.
- [6] Bavazzano A., Calvani D., Mitidieri-Costanza A., Mottino G., *I percorsi assistenziali*, IV Congresso Nazionale Parkinson Italia, Viareggio, 22-23 aprile 2004.
- [7] Salarian A., Russmann H., Vingerhoets F. J. G., Dehollain C., Blanc Y., Burkhard P. R. and Aminian K., *Gait Assessment in Parkinson's Disease: Toward an Ambulatory System for Long-Term Monitoring*, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, August 2004; Vol. 51, N. 8.
- [8] Pelosin E., *Nuovi approcci ai disturbi assiali*, Riabilitazione nei disturbi del movimento, pp: 80-82.
- [9] Loeb C., Favale E. et al., *Extrapyramidal syndromes*, Neurologia 2005; 25: 1067-1106.
- [10] Benatru I., Vaugoyeau M., Azulay J. P., *Postural disorders in Parkinson's disease*, Neurophysiol Clin. Dec. 2008; 38(6):459-65. Epub 2008 Aug 21. (Review)
- [11] Bloem, B.R., Beckley, D.J., van Dijk, J.G., Zwinderman, A.H., Remler, M.P. and Roos, R.A., *Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease*, Mov. Disord. 1996; 11: 509-21.
- [12] Pinto S., Ozsancak C., Tripoliti E., Thobois S., Limousin-Dowsey P. and Auzou P., *Treatments for dysarthria in Parkinson's disease*, Lancet Neurol 2004; 3: 547-56.
- [13] Bowes S. G., Clark P. K., Leeman A. L., O'Neill C. J. A., Weller C., Nicholson P. W., Deshmukh A. A., Dobbs S. M., Dobbs R. J., *Determinants of gait in the elderly Parkinsonian on maintenance levodopa/carbidopa therapy*, Br. J. clin. Pharmac. 1990; 30: 13-24.

- [14] Klawans H. L., *Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa*, Mov. Disord. 1986; 1: 187-92.
- [15] Bryant M. S., Rintala D. H., Hou J. G., Lai E. C., Protas E. J., *Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease*, Neuro Rehabilitation 2011; 29 (3): 247–252.
- [16] Benabid A. L., Chabardes S., Mitrofanis J., Pollak P., *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease*, Lancet Neurol 2009; 8: 67–81.
- [17] Moreau C., Defebvre L., Deste' A., Bleuse S., Clement F., Blatt J.L., Krystkowiak P., Devos D., *STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease*, Neurology, July 2008; 71: 80-83.
- [18] Colombo G., Joerg M., Schreier R., Dietz V., *Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis*, J. Rehabil. Res. Dev. 2000; 37: 693–700.
- [19] Sale P., De Pandis M.F., Sova I., Cimolin V., Ancillao A., Albertini G., et al., *Robot assisted walking training for individuals with Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial*, BMC neurology 2014; 13 (1): 1.
- [20] Lau R.W.K., Tilda T., Yu F., Chung R.C.K. and Pang M.Y.C., *Effects of whole-body vibration on sensoriomotor performance in people with Parkinson Disease: a systematic review*, Phys Ther 2011; 91 (2): 198-209.
- [21] Miyai I., Fujimoto Y., Ueda Y., Yamamoto H., Nozaki S., Saito T., et al., *Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease*, Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 849-52.
- [22] Galli M., Kleiner A.F.R., Gaglione M., Sale P., Albertini G., Stocchi F., et al., *Timed Up and Go test and wearable inertial sensor: a new combining tool to assess change in subject with Parkinson's disease after automated mechanical peripheral stimulation treatment*, IJEIT 2015; 4:155-163.
- [23] Stocchi F., Sale P., Kleiner A.F.R., Casali, M., Cimolin, V., De Pandis, M.F., et al., *Long-term effects of the automated mechanical peripheral stimulation on gait pattern of patients with Parkinson's disease*, Int J Rehabil Res 2015; 38: 238-245.
- [24] Kleiner A. F. R., Galli M., Gaglione M., Hildebrand D., Sale P., Albertini A., et al., *The Parkinsonian Gait Spatio-Temporal Parameters Quantified by a Single Inertial Sensor Pre and Post Automated Mechanical Peripheral Stimulation Treatment*, Parkinson Disease 2015; pp: 1-6.

- [25] Quattrocchi C. C., De Pandis M. F., Piervincenzi C., Galli M., Melgari J. M., Salomone G. et al., *Acute Modulation of Brain Connectivity in Parkinson Disease after Automatic Mechanical Peripheral Stimulation: A Pilot Study*, PLoS ONE 2015; 10 (10): e0137977.
- [26] Bloem B. R., Hausdorff J. M., Visser J. E., Giladi N., *Falls and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review of Two Interconnected, Episodic Phenomena*, Movement Disorders 2004; 19: 871–884.
- [27] Moore S. T., MacDougall H. G., Ondo W. G., *Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease*, Journal of Neuroscience Methods 2008; 167: 340–348.
- [28] Nutt J. G., Bloem B. R., Giladi N., Hallett M., Horak F. B., Nieuwboer A., *Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon*, Lancet Neurol 2011; 10: 734–44.
- [29] Hausdorff J. M., Balash Y., Giladi N., *Time series analysis of leg movements during freezing of gait in Parkinson's disease: akinesia, rhyme or reason?*, Physica A. 2003; 321: 565–570.
- [30] Schaafsma J. D., Balash Y., Gurevich T., Bartels A. L., Hausdorff J. M., Giladi N., *Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease*, European Journal of Neurology 2003; 10: 391–398.
- [31] Shine J. M., Moore S.T., Bolitho S. J., Morris T. R., Dilda V., Naismith S.L., Lewis S. J. G., *Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson's Disease*, Parkinsonism and Related Disorders 2012; 18: 25-29.
- [32] Peterson D. S., Fling B. W., Mancini M., Cohen R. G., Nutt J. G., Horak F. B., *Dual-task interference and brain structural connectivity in people with Parkinson's disease who freeze*, J Neurol Neurosurg Psychiatry July 2015; 86 (7): 786–792.
- [33] Morris M. E., Iansek R., Matyas T. A., Summers J. J., *Stride length regulation in Parkinson's disease Normalization strategies and underlying mechanism*, Brain 1996; 119: 551-568.
- [34] Chee R., Murphy A., Danoudis M., Georgiou-Karistianis N., Iansek R., *Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction*, Brain 2009; 132: 2151–2160.
- [35] Nanhoe-Mahabier W., Snijders A. H., Delval A., Weerdesteijn V., Duysens J., Overeem S., Bloem B. R., *Walking patterns in Parkinson's Disease with and without Freezing of Gait*, Neuroscience 2011; 182: 217–224.
- [36] Okada Y., Fukumoto T., Takatori K., Nagino K., Hiraoka K., *Abnormalities of the First Three Steps of Gait Initiation in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait*, SAGE-Hindawi Access to Research Parkinson's Disease 2011; Article ID 202937.
- [37] Almeida Q.J., Lebold C. A., *Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Perceptual Cause for a Motor Impairment?*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 513-518.

- [38] Giladi N., Hausdorff J. M., *The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease*, Journal of the Neurological Sciences 2006.
- [39] Moreau C., Defebvre L., Bleuse S., Blatt J. L., Duhamel A., Bloem B. R., Destee A., Krystkowiak P., *Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse*, J Neural Transm 2008; 115:1431–1436.
- [40] Hackney M.E., Earhart G. M., *The Effects of a Secondary Task on Forward and Backward Walking in Parkinson's Disease*, Neurorehabilitation and Neural Repair 2010; 24 (1): 97–106.
- [41] O'Shea S., Morris M. E., Iansek R., *Dual Task Interference During Gait in People With Parkinson Disease: Effects of Motor Versus Cognitive Secondary Tasks*, Physical Therapy September 2002; Vol. 82, N.9.
- [42] Spildooren J., Vercruyse S., Desloovere K., Vandenbergh W., Kerckhofs E., Nieuwboer A., *Freezing of Gait in Parkinson's Disease: The Impact of Dual-Tasking and Turning*, Movement Disorders 2010; 25: 2563–2570.
- [43] Plotnik M., Giladi N., Hausdorff J. M., *Is Freezing of Gait in Parkinson's Disease a Result of Multiple Gait Impairments? Implications for Treatment*, Hindawi Publishing Corporation Parkinson's Disease 2012; Article ID 459321.
- [44] Djamshidian A., O'Sullivan S. S., Lees A., Averbeck B. B., *Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease*, Parkinsonism Relat Disord. 2011; 17(3): 212–214.
- [45] Vandebossche J., Deroost N., Soetens E., ZeischkaP., Spildooren J., Vercruyse S., Nieuwboer A., Kerckhofs E., *Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit*, Neuroscience 2012.
- [46] Gupta S.K., *Intention-to-treat concept: A review*, Perspect Clin. Res 2011; 2 (3):109–112.
- [47] Plotnik M., Giladi N., Hausdorff J. M., *Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease*, European Journal of Neuroscience 2008; 27:1999–2006.
- [48] Straulino E., Scaravilli T., Castiello U., *Social intentions in Parkinson's disease patients: A kinematic study*, cortex 2015; 70: 179-188.
- [49] Yogev-Seligmann G., Giladi N., Brozgol M., Hausdorff J.M., *A Training Program to Improve Gait While Dual Tasking in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study*, Arch Phys Med Rehabil 2011.
- [50] Brauer S. G., Morris M. E., *Can people with Parkinson's disease improve dual tasking when walking?*, Gait & Posture 2010; 31: 229–233.

- [51] Plotnik M., Giladi N. and Hausdorff J. M., *Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking*, J. Neurol. Neurosurg; Psychiatry 2009; 80: 347-350.
- [52] Hausdorff J. M., Schaafsma J. D., Balash Y., Bartels A. L., Gurevich T., Giladi N., *Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait*, Exp Brain Res 2003; 149:187–194.
- [53] Achiron A., Ziv I., Goren M., Goldberg H., Zoldan Y., Sroka H., Melamed E., *Primary progressive freezing gait*, Mov. Disord. 1993; 8: 293–297.
- [54] Aita J. F., *Why patients with Parkinson's disease fall*, JAMA 1982; 247:515–516.
- [55] Fahn S., *The freezing phenomenon in parkinsonism*, Adv Neurol 1995; 67: 53–63.

# Sitografia

1. Dott. M. Mennella, *La postura eretta*, <<http://mauriziomennella.jimdo.com/posturologia/la-postura-eretta/>>
2. Parkinson.it, Il sito italiano sulla Malattia di Parkinson, *Cos'è il Parkinson?*, <<http://www.parkinson.it/morbo-di-parkinson.html>>
3. Parkinson-Italia, <<http://www.parkinson-italia.info/thesaurus/viareggio03.html>>
4. Parkinson Italia, Confederazione Associazioni Italiane Parkinson e Parkinsonismi (ONLUS), <<http://www.parkinson-italia.it/parkinson/la-malattia>>
5. Dr. Reinhard Prior, Pakrinson, informazioni e aggiornamenti di neurologia, <[http://www.neurologia.it/parkinson/parkinson\\_info.html](http://www.neurologia.it/parkinson/parkinson_info.html)>
6. Gondola: la nuova terapia per il Parkinson per migliorare i problemi motori, <<https://www.gondola-parkinson.com/it/gondola/>>
7. Articolo scientifico, *La tecnica AMPS migliora il cammino e riduce il freezing negli stadi medio-avanzati del Parkinson*, <<http://www.parkinson-italia.it/rubriche/articoli-scientifici/>>
8. Informazioni base su Smart Analyzer, <<http://pdf.medicalexpo.it/pdf/bts-bioengineering/bts-smart-analyzer/67917-71490.html>>