

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in

Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria Preventiva e Adattata

TESI DI LAUREA

*Valutazione dell'efficacia della terapia con
esoscheletro EksoGT® nella malattia di Parkinson
tramite analisi del cammino.*

Relatrice:

Prof.ssa Sawacha Zimi

Laureando:

Perotti Simone

Correlatori:

Prof.ssa Spolaor Fabiola

Ing. Rigoni Giulio

Ing. Pegolo Elena

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

1 LA MALATTIA DI PARKINSON.....	2
1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	2
1.2 MALATTIA DI PARKINSON E PATOGENESI.....	5
1.3 MANIFESTAZIONI MOTORIE	8
1.4 ALTERAZIONI POSTURALI	12
1.5 MANIFESTAZIONI NON MOTORIE	13
1.6 DIAGNOSI	16
1.7 TERAPIE FARMACOLOGICHE E DBS	18
1.8 TERAPIE NON FARMACOLOGICHE	20
2 ANALISI DEL MOVIMENTO	24
2.1 ANALISI DEL MOVIMENTO	24
2.2 APPLICAZIONI DELL'ANALISI DEL MOVIMENTO	26
2.3 ANALISI DEL CAMMINO NEL PARKINSON.....	27
3 MATERIALI E METODI.....	31
3.1 POPOLAZIONE	31
3.2 SET UP DI ACQUISIZIONE	32
3.3 DISEGNO DELLO STUDIO.....	34
3.4 ESTRAZIONE DELLE VARIABILI	36
4 RISULTATI	39
5 DISCUSSIONE.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	47
APPENDICE.....	51

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: La malattia di Parkinson è un disturbo neurologico, sempre più comune, causa di alterazioni motorie e non motorie. La progressione della malattia è accompagnata da un inasprimento della sintomatologia da cui consegue un peggioramento della qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti. Numerosi trattamenti non farmacologici si sono dimostrati efficaci nel migliorare alcuni aspetti della sintomatologia motoria ma variabilità tra le varie manifestazioni della malattia richiede un approccio sempre più individualizzato per offrire al paziente il trattamento terapeutico più adeguato alle sue necessità.

Scopo dello studio: Valutare l'efficacia di una terapia alternativa caratterizzata dall'uso di un dispositivo robotico indossabile attraverso l'analisi del cammino.

Materiali e metodi: Due gruppi di soggetti, sottoposti rispettivamente a terapia cinematica funzionale e trattamento con esoscheletro indossabile, sono stati analizzati prima della terapia (T0) e dopo 4 settimane di trattamento (T1). I dati ottenuti dall'analisi del cammino e dall'elettromiografia di superficie sono stati combinati in un modello neuromuscoloscheletrico. Sono stati analizzati dati relativi ad angoli di movimento, parametri spazio-temporali ed elettromiografia di superficie.

Risultati: Nei pazienti sottoposti a terapia con esoscheletro le principali variazioni positive interessano il piano sagittale, con gli angoli di flesso-estensione di anca, ginocchio e caviglia che mostrano una maggior tendenza verso i valori registrati in soggetti sani. Nel gruppo di pazienti assegnato alla terapia cinematica funzionale, a seguito del trattamento, si osserva una riduzione della flessione del tronco e della variabilità nei movimenti di flesso-estensione del ginocchio. L'elettromiografia di superficie non evidenzia variazioni sostanziali dei pattern di attivazione a seguito della terapia in nessuno dei due gruppi.

Conclusioni: Il trattamento di 4 settimane con l'esoscheletro EksoGT® ha migliorato alcuni pattern del cammino spesso associati al rischio di caduta nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. Tuttavia, non è stato possibile osservare una tendenza globale al miglioramento dei parametri presi in analisi.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease is a common neurological disorder that causes both motor and non-motor impairments. The disease's progression is associated with exacerbation of symptoms followed by a worsening patient's quality of life. Several non-pharmacological treatments are effective in improving some aspects of motor symptomatology. However, a large variability among manifestations of the disease requires an individualized approach to provide patients with the therapeutic treatments best suited to their needs.

Purpose: To evaluate the effectiveness of an alternative non-pharmacological therapy characterized by the use of an overground wearable-exoskeleton through gait analysis.

Method: Two groups of subjects, undergoing functional kinematic therapy and wearable exoskeleton treatment, respectively, were analyzed before therapy (T0) and after 4 weeks of treatment (T1). Gait analysis and surface electromyography data were combined into a neuromusculoskeletal model. Angles of movement, spatio-temporal parameters and surface electromyography data were analyzed.

Result: In patients undergoing exoskeleton therapy, the main positive changes occur in the sagittal plane with hip, knee and ankle flexion-extension angles, showing a more robust trend toward values recorded in healthy subjects. A reduction in trunk flexion and variability in knee flexion-extension movements were observed in the functional kinematic therapy group after treatment. Surface electromyography shows no substantial changes in activation patterns after therapy in either of the two groups.

Conclusion: The 4 week treatment with the EksoGT® exoskeleton improved some gait patterns often associated with the risk of falls in patients affected by Parkinson's disease. Nevertheless, an overall trend of improvements in the examined parameters could not be observed.

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson è un disturbo neurologico comune, secondo solo all'Alzheimer. La ricerca scientifica ha fatto passi avanti individuando numerosi fattori di rischio, genetici e ambientali, tuttavia, la causa prima resta sconosciuta. Considerato che l'aspettativa di vita degli individui affetti da Parkinson è paragonabile a quelli di soggetti sani, la natura neurodegenerativa della malattia e la disabilità associata richiedono trattamenti farmacologici e non, che possano migliorare la qualità di vita dei pazienti. Negli ultimi anni la ricerca ha posto attenzione sulla necessità di individualizzare gli interventi non farmacologici per rispondere in maniera più efficace alle diverse necessità che contraddistinguono i pazienti affetti da malattia di Parkinson.

Con il primo capitolo di questa tesi si intende offrire al lettore una visione globale sulla malattia di Parkinson, descrivendo dapprima i dati epidemiologici, i processi patologici coinvolti, le classificazioni più recenti, una descrizione delle manifestazioni classiche, motorie e non motorie, ed infine una panoramica su modalità e tecniche per la diagnosi di Parkinson, seguita da un resoconto sui trattamenti disponibili.

Il capitolo secondo fornisce una descrizione dell'analisi del movimento: dalle caratteristiche che contraddistinguono questa tecnica alle variabili che consente di analizzare e si conclude con un focus sull'applicazione dell'analisi del cammino nella malattia di Parkinson.

Nel terzo capitolo verranno descritti i dettagli della presente tesi, nel quarto verranno esposti e descritti nel dettaglio i risultati ottenuti per poi concludere con il capitolo quinto relativo alla discussione.

Il quarto capitolo offre al lettore una descrizione dei risultati ottenuti attraverso l'analisi del cammino, confrontando i dati cinematici ed elettromiografici dei singoli soggetti prima ed a seguito della terapia a cui sono stati sottoposti. Verranno infine analizzati i valori registrati durante il cammino mettendo a confronto il gruppo sottoposto a terapia cinematica funzionale con quello sottoposto a trattamento con esoscheletro indossabile.

L'opera di tesi si conclude con la discussione finale nella quale saranno riportate considerazioni finali relative ai dati analizzati ed al dispositivo robotico usato nel gruppo di intervento.

1 LA MALATTIA DI PARKINSON

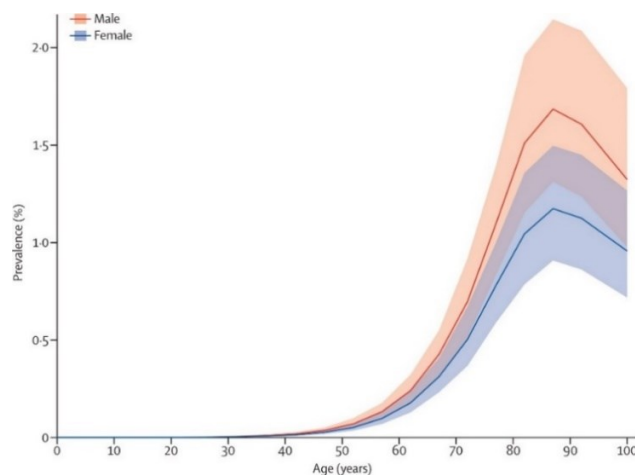
1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

I disturbi neurologici rappresentano attualmente la principale causa di disabilità a livello mondiale e tra queste la malattia di Parkinson è quella che, standardizzando l'età, presenta un tasso di crescita di prevalenza, disabilità e morte più rapido [1]. Secondo quanto riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, la prevalenza del Parkinson è raddoppiata negli ultimi 25 anni. Le stime globali per il 2019 indicavano oltre 8,5 milioni di persone affette da questa malattia. Le stime attuali indicano che, nel 2019, la malattia di Parkinson ha causato 5,8 milioni di DALYs (Disability-Adjusted Life Years: unità di misura che quantifica l'impatto di una malattia espressa in anni vissuti in condizioni di disabilità o persi a causa della stessa), con un aumento dell'81% dal 2000 e ha causato circa 329.000 decessi, con un aumento di oltre il 100% dal 2000 [2]. È la seconda malattia neurologica più comune, preceduta solo dall'Alzheimer [3]. La prevalenza della malattia è pari all'1% nella popolazione con età superiore ai 60 anni e del 4% considerando la popolazione che ha superato gli 85 anni [4]. La frequenza di questa malattia aumenta notevolmente all'aumentare dell'età. È più raro ma non impossibile riscontrare la malattia di Parkinson prima dei 50 anni mentre sia incidenza che prevalenza aumentano progressivamente dopo i 60 anni. La maggior parte dei Paesi economicamente sviluppati e molti di quelli in via di sviluppo stanno assistendo a marcati cambiamenti demografici, con un progressivo aumento della percentuale di popolazione che entra in età avanzata. Poiché la malattia di Parkinson colpisce prevalentemente soggetti anziani, considerando l'allungarsi dell'aspettativa di vita a livello mondiale, molti Paesi dovranno affrontare un futuro di richieste insostenibili a fronte di risorse sanitarie limitate [5]. La prevalenza del Parkinson è destinata ad aumentare drasticamente, raddoppiando nei prossimi due decenni

Secondo i dati dell'*European Brain Council* relativi al 2004, la spesa annuale in Europa per il Parkinson è stata di 10,7 miliardi di euro, di cui 4,6 miliardi di euro per i costi sanitari e 6,1 miliardi di euro per i costi diretti non medici. Lo studio ha preso in considerazione solo la popolazione oltre i 65 anni di età. Si tratta di oltre il 12% della spesa totale per le malattie neurologiche in Europa, pari a 83,9 miliardi di euro. Nel 2010 il costo totale europeo della malattia di Parkinson è salito a 13,9 miliardi di euro, il 30% in più rispetto alle stime precedenti datate 2004. Nonostante il declino progressivo e le comorbidità associate alla malattia di Parkinson, la durata della vita degli individui che ne sono affetti, trattati con terapie farmacologiche innovative, non differisce di molto da quella di soggetti di pari età

non affetti dalla malattia. Ne consegue che persone affette da Parkinson possono vivere fino a 20 o più anni dalla diagnosi. Questa constatazione ha serie implicazioni relativamente al costo per il trattamento della malattia nell'arco di vita del paziente e suggerisce che l'onere finanziario andrà aumentando nel tempo. Lo stesso onere economico è destinato ad aumentare ulteriormente poiché la percentuale di individui di età maggiore a 65 anni, nelle società occidentali, sta aumentando [6]. Dal 1990 al 2016 il numero di soggetti affetti è aumentato di 2.4 volte; di questi il 34.4% registrati in paesi con SDI (Socio-Demographic Index) alto, il 50.8% in paesi con alto-medio o medio SDI ed il 14.8% da paesi classificati con medio-basso e basso SDI. Sempre tra il 1990 ed il 2016 sono stati registrati nuovi casi di Parkinson soprattutto nei paesi classificati con SDI medio mentre l'aumento meno pronunciato è avvenuto nei paesi con SDI alto. La prevalenza della malattia aumenta con l'età, raggiungendo un picco tra gli 85 e gli 89 anni (1.7% per gli uomini e 1.2% per le donne) per poi successivamente decrescere. Nella *Figura.1* è possibile osservare la prevalenza a livello globale in base a sesso ed età espressa come percentuale della popolazione affetta da malattia di Parkinson. L'intervallo di confidenza, pari al 95%, è rappresentato dalle bande colorate [7]. Il valore circa la prevalenza del Parkinson è aumentato del 155.50% dal 1990, raggiungendo circa 8.5 milioni di casi nel mondo nel 2019 [8].

Figura 1: Prevalenza globale del Parkinson per età e sesso, 2016.



Fonte: Dorsey et al., «Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016»

La maggior parte dei casi di Parkinson è di natura idiopatica ma esistono anche fattori genetici ed ambientali. L'età è tuttavia il principale fattore di rischio, con il sesso maschile che conferisce un rischio moderatamente maggiore d'insorgenza della malattia [9].

La meta-analisi pubblicata dal giornale “Annals of Neurology” nel 2012, ad opera del Dr. A. J. Noyce et al., si poneva come obiettivo quello di valutare l’associazione tra diagnosi di malattia di Parkinson e fattori di rischio o sintomi prodromici osservabili tramite screening della popolazione. Questa revisione sistematica ha individuato oltre 40 diversi fattori di possibile interesse e utili ad individuare pazienti ad alto rischio già in fase di screening clinico. Più precisamente, 19 sono le voci che risultano associate ad un rischio più alto di sviluppare la malattia.

È stata riscontrata correlazione positiva tra l’esposizione a pesticidi agricoli, erbicidi e/o metalli pesanti ed il rischio di sviluppare la malattia. La stessa agricoltura rappresenta un fattore di rischio proprio a causa dell’aumentata probabilità di esposizione a pesticidi chimici ed altre sostanze. Vivere in ambienti rurali e l’ingestione di acqua di pozzo sono risultate avere associazioni positive con lo sviluppo della patologia. Anche il trauma cranico può comportare un aumentato rischio di insorgenza del Parkinson, soprattutto nei soggetti in cui il trauma viene reiterato nel tempo, portando ad encefalopatia cronica; un esempio è rappresentato dalla categoria dei pugili.

Nella meta-analisi il trauma cranico, sia in presenza che in assenza di perdita di coscienza ha, seppure in dimensioni modeste, un ruolo come causa di possibile diagnosi di Parkinson. Questa revisione sistematica della letteratura ha preso in considerazione anche alcune manifestazioni non-motorie precoci come stipsi e disturbi dell’umore che sembrano raddoppiare il rischio di un individuo di sviluppare la malattia. Tra i fattori analizzati, la componente legata alla storia familiare è quella che mostra maggior correlazione anche se interessa solo il 5% dei casi di Parkinson [10].

La malattia può essere causata da varianti rare del DNA con alta penetranza o da varianti che hanno un impatto ridotto sul rischio della malattia. Il rischio genetico può essere suddiviso in due categorie: alterazioni rare del DNA con effetti significativi, associate alle forme monogeniche o familiari, e varianti più comuni con effetti ridotti, tipicamente presenti nei casi di Parkinson idiopatico. Se le varianti rare ad alta penetranza sono coinvolte, si parla di Parkinson monogenico. Alcuni individui portatori di varianti ad alta penetrazione possono non manifestare la malattia, caratterizzando casi di penetranza incompleta. Anche tra coloro che manifestano la malattia, l’età di insorgenza, la sintomatologia e l’andamento possono variare, suggerendo un’influenza complessa di fattori genetici e ambientali sulla malattia di Parkinson, rendendo difficile distinguere le sue cause [11]. Ad oggi sono stati identificati 23 geni PARK associati alla malattia di Parkinson. Possono presentarsi con caratteristiche autosomiche recessive o autosomiche dominanti. Il ruolo di alcuni geni nella patogenesi

della malattia non è stato ancora completamente chiarito mentre la presenza di altri è da considerarsi vero e proprio fattore di rischio per lo sviluppo della stessa [12].

Le tecnologie più recenti hanno dato un grande contributo sul fronte della classificazione genomica ed importanti scoperte sono state fatte nel campo del sequenziamento genico, con analisi di coorti sempre più ampie, ai fini di una miglior comprensione dell'eziologia della malattia di Parkinson. Oltre all'individuazione delle circa venti mutazioni genetiche (PARK), ad oggi sono stati individuati più di 90 loci genici che conferiscono un rischio per la forma idiopatica, anche detta "sporadica", della malattia [13].

1.2 MALATTIA DI PARKINSON E PATOGENESI

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa complessa descritta per la prima volta da James Parkinson nel celebre trattato del 1817 intitolato "*Essay on the Shaking Palsy*", ovvero "paralisi agitante". L'opera fornisce una descrizione sistematica di sei individui che presentavano alcuni sintomi caratteristici quali movimenti tremolanti involontari, diminuzione della forza muscolare, propensione a flettere il tronco in avanti e a passare da un passo di marcia a uno di corsa [14]. Verso la fine del diciannovesimo secolo, il medico francese Jean Martin Charcot usò per la prima volta il termine "Maladie de Parkinson" per descrivere un disturbo caratterizzato da tremore a riposo, alterazione del cammino, riduzione della mimica facciale e aggiunse, tra i sintomi caratteristici, anche la rigidità muscolare [15]. Oggi descriviamo la malattia di Parkinson come patologia neurodegenerativa progressiva, causa sia di sintomi motori che non-motori. I sintomi motori comprendono rigidità, bradicinesia, tremore a riposo e ridotti riflessi posturali. I sintomi non-motori interessano invece alterazioni dell'umore, cognitive, del sonno e della funzione autonoma [16].

Il disturbo del movimento insorge a causa della perdita di neuroni dopaminergici della *substantia nigra pars compacta* con la presenza del segno patologico distintivo rappresentato da aggregati proteici intracellulari di α -sinucleina, conosciuti come corpi di Lewy e neuriti di Lewy. Questi ultimi furono descritti per la prima volta nel 1912 dal neurologo tedesco Fritz Heinrich Lewy. Nel Parkinson di origine idiopatica, solo alcuni tipi di cellule nervose subiscono una lesione. I corpi di Lewy e i neuriti di Lewy sono composti prevalentemente da forme aggregate della proteina α -sinucleina, una proteina pre-sinaptica. Ad oggi non è ancora chiaro il meccanismo per il quale questa proteina abbandoni il sito di legame all'interno del bottone sinaptico e insieme al altri elementi, riesca a modificare le

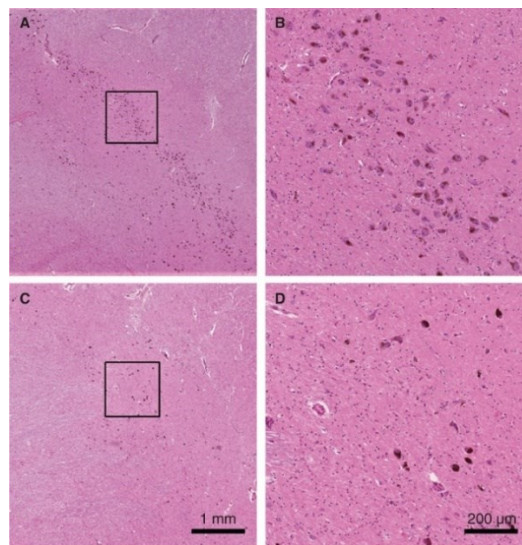
caratteristiche strutturali dei corpi di Lewy e dei neuriti di Lewy [17].

Dal punto di vista macroscopico, non è possibile apprezzare particolari alterazioni circa la struttura del cervello nel paziente affetto da Parkinson idiopatico. In alcuni casi è osservabile una lieve atrofia della corteccia frontale e dilatazione ventricolare. Tuttavia è stato riscontrato che quasi tutti i casi di Parkinson riportino un mutamento morfologico che li accomuna. Analizzando sezioni trasverse del tronco encefalico è possibile riscontrare la perdita dell'area pigmentata scura nella regione della *substantia nigra pars compacta* e del *locus coeruleus*. Questo fenomeno è associato alla morte dei neuroni dopaminergici contenenti neuro-melanina presenti nelle due aree appena citate.

Nella *Figura. 2* sono messe a confronto immagini della sezione trasversa a livello della *substantia nigra* appartenenti ad un soggetto di controllo sano (A e B) e ad un individuo affetto da Parkinson (C e D). Le cellule che appaiono scure sono proprio i corpi dei neuroni dopaminergici che contengono la neuro-melanina.

È evidente la marcata riduzione di queste cellule nel cervello del paziente affetto da malattia di Parkinson [12].

Figura 2: Sezione trasversa regione della Substantia Nigra Pars Compacta



Fonte: Kouli et al., 2018 «Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis.»

La malattia di Parkinson è attribuibile anche a numerosi altri processi tra cui la disfunzione mitocondriale dovuta ad alterazione dell'omeostasi, del turnover, per accumulo di α -sinucleina nella struttura e di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Difetti nei meccanismi di eliminazione di proteine possono essere causa di accumulo di proteine alterate: l' α -sinucleina è una di queste. Alcuni processi neuro-infiammatori che in

passato venivano considerati secondari alla malattia, dovuti ad esempio ad una reazione della microglia, sembrano oggi avere un ruolo importante nella patogenesi della stessa poiché coinvolte in un circolo vizioso che alimenta alterazioni e disfunzioni cellulari [12].

Tra i modelli che spiegano il processo neuropatologico di questa malattia, l'ipotesi di Braak è la più nota (Fig. 4). Le prime lesioni sono a carico nei nuclei motori dorsali del nervo Glosso-faringeo, del nervo Vago e del nucleo olfattivo anteriore e si espandono ai nuclei grigi ed alle aree corticali in direzione ascendente rispetto al tronco encefalico. È possibile che vi siano delle differenze inter-individuali relative al decorso in queste aree [13]. Secondo il modello la malattia ha inizio con le fasi 1 e 2 (fase prodromica) a cui si associano sintomi non motori come iposmia e disturbo del comportamento del sonno con rapido movimento degli occhi. Negli stadi 3 e 4, la patologia progredisce andando ad interessare la *substantia nigra pars compacta*, il mesencefalo ed il proencefalo. Compaiono manifestazioni sintomatologiche motorie. Nelle fasi 5 e 6 il danno interessa le strutture sottocorticali e mesocorticali mentre nelle fasi avanzate la patologia raggiunge la corteccia cerebrale. [17].

Per la definizione e l'inquadramento dello stato clinico del paziente affetto da malattia di Parkinson lo strumento più comunemente ed ampiamente utilizzato è il sistema *Hoehn & Yahr*, introdotto per la prima volta nel 1967. È stata originariamente concepita come una scala di stadiazione descrittiva che fornisce una stima generale della funzione clinica del paziente, combinando deficit funzionali, che creano disabilità e segni oggettivi, le alterazioni. La scala Hoehn & Yahr consente una valutazione dell'entità della disfunzione complessiva del Parkinson in base al coinvolgimento motorio ed alla compromissione dell'equilibrio e della marcia. L'andamento della compromissione delle funzionalità motorie, dovute alla progressione della malattia, consente la stadiazione. Lo stadio I prevede sintomi lievi, con una compromissione motoria minima, spesso monolaterale, o assente. Lo stadio II descrive le caratteristiche di una malattia con interessamento bilaterale e primi coinvolgimenti circa postura e deambulazione. Allo stadio III la disabilità è da lieve a moderata, è possibile documentare instabilità posturale e rallentamento significativo dei movimenti ma il paziente risulta ancora fisicamente indipendente. Lo stadio IV della scala interessa i casi in cui il paziente manifesta sintomi come bradicinesia e rigidità importanti, è ancora in grado di deambulare o mantenere la posizione eretta senza sostegni seppur per un tempo limitato. L'ultimo stadio (V) della scala Hoehn & Yahr classifica i pazienti in cui il grado di invalidità risulta ormai marcato, incapaci di camminare o reggersi in piedi, costretti

a letto o alla sedia a rotelle [18]. È importante tenere in considerazione che questa scala, seppur globalmente riconosciuta, presenta alcuni limiti. Un paziente che presenta bradicinesia o tremore unilaterali pronunciati, ad esempio, verrà associato allo stadio I della scala anche qualora la sintomatologia risultasse altamente disabilitante ed impedisse lo svolgimento di una attività lavorativa. È possibile che pazienti come quello appena descritto presentino manifestazioni sintomatiche più invalidanti di altri che presentano sintomi bilaterali, più o meno marcati, modesti collocati allo stadio II o III della scala. Un altro limite è rappresentato dal fatto che la scala prevede solo cinque stadi, ciò implica un accorpamento di ampie tipologie di alterazioni e gradi di disabilità oltre a non considerare, ai fini della classificazione, tutte le manifestazioni non-motorie legate alla malattia di Parkinson [18].

1.3 MANIFESTAZIONI MOTORIE

La *bradicinesia*, tratto clinico più caratteristico della malattia, è un segno di alterazione a livello dei gangli della base e comprende una riduzione globale della velocità dei movimenti spontanei dei pazienti, con riduzione dell'iniziativa motoria e difficoltà nell'eseguire gesti di coordinazione fine, soprattutto se richiesti in maniera sequenziale e simultanea, come abbottonarsi la camicia. La bradicinesia è una caratteristica molto facile da individuare e viene solitamente valutata chiedendo al paziente di eseguire gesti rapidi, ripetitivi, alternati o sincroni delle mani. La bradicinesia sembra essere dipendente dallo stato emotivo del paziente. Un soggetto in quiete, in risposta a particolari stimoli emotivi-eccitatori, potrebbe essere in grado di eseguire gesti motori rapidi, come afferrare una palla. Questo fenomeno, detto "cinesia paradossa", suggerisce che i *pattern* motori nei pazienti affetti da Parkinson siano ancora funzionanti ma hanno difficoltà nell'accedervi senza uno stimolo esterno, impendendo loro queste espressioni motorie [19].

Le alterazioni interessano anche la riduzione della mimica facciale (ipomimia) e l'indebolimento patologico della parola con eloquio lento, profondo e dal tono monotono (disartria monofonica e ipofonica). La frequenza della deglutizione diminuisce, con conseguente aumento della saliva. Durante la deambulazione è inoltre possibile apprezzare la riduzione dei movimenti oscillatori delle braccia ed il cammino è caratterizzato da passi brevi e trascinati.

Il *tremore* è probabilmente il sintomo più riconoscibile della malattia di Parkinson. È generalmente asimmetrico ma può progredire andando ad interessare entrambi gli emilati del corpo. Si esprime ad una frequenza tra 4-6 Hz e nella quasi totalità dei casi è più

pronunciato nelle estremità distali degli arti. Il tremore a riposo può coinvolgere anche labbra, mento, mandibola ed arti inferiori ma, a differenza del tremore essenziale, interessa raramente il capo o la voce. Il tremore parkinsoniano insorge tipicamente a riposo, attenuandosi o svanendo quando si compie un'azione e durante il sonno. La comparsa del tremore non è tuttavia essenziale per la diagnosi della malattia, infatti esso risulta essere variabile tra un paziente e l'altro, presentandosi in fasi diverse durante il decorso della malattia [19]. Nelle fasi iniziali della malattia, il tremore è intermittente e facilmente riscontrabile dagli stessi pazienti quando questi sono rilassati. Risulta quindi fondamentale una continua osservazione del comportamento dei soggetti durante la fase di anamnesi e consultazione. Il tremore si accentua anche durante esercitazioni che prevedono lo svolgimento di due o più compiti simultaneamente. Il tremore posturale in alcuni pazienti affetti da Parkinson si verifica generalmente quando l'arto assume una posizione orizzontale mentre in altri emerge dopo un tempo di latenza variabile durante il quale il tremore è assente. Nel mantenimento di una postura è quindi possibile che il tremore sia assente inizialmente per poi comparire progressivamente aumentando in ampiezza [20].

Figura 3: Caratteristiche che differenziano la malattia di Parkinson dal tremore essenziale.

Feature	Parkinson's disease	Essential tremor
Age at onset (y)	55-75	10-80
Family history	+/-	++
Tremor frequency (Hz)	4-6	5-10
Tremor characteristics	Supination-pronation	Flexion-extension
Influencing factors		
Rest	Increases	Decreases
Action	Decreases	Increases
Mental concentration	Decreases	Increases
Writing	Decreases (micrographia)	Increases (tremulous)
Walking	Increases	Decreases
Alcohol	—	Decreases
Postural tremor	Re-emergent	Without latency
Kinetic tremor	+/-	Yes
Limb tremor	Asymmetric	Symmetric
Distribution other than limbs	Face, jaw, lips, chin	Head, voice
Neuroimaging—dopaminergic system	Marked dopaminergic deficit	Mild dopaminergic deficit
Mid-brain sonography	Marked hyper-echogenicity	Mild hyper-echogenicity
Neuropathology	Nigrostriatal degeneration, Lewy bodies	Mild cerebellar degeneration, Lewy bodies in the substantia nigra, brainstem and cerebellum some cases
Treatment	Anticholinergics, amantadine, dopaminergic drugs, deep brain stimulation	Alcohol, beta-blockers, primidone, topiramate, gabapentin, botulinum toxin, deep brain stimulation

Fonte: Jankovic, 2008 «Parkinson's disease: clinical features and diagnosis»

La *rigidità* è una presentazione sintomatica caratterizzata da un aumento della resistenza lungo tutto l'arco di movimento passivo di un arto o di una sua estremità. Solitamente accompagnata dal fenomeno della “ruota dentata” o “troclea”, in particolare se associata a tremore. Interessa i movimenti di flessione, estensione e rotazione relativi ad una articolazione. Può presentarsi sia a livello delle articolazioni prossimali come collo, spalle,

anche o distali, interessando polsi e caviglie. La rigidità può inoltre essere associata al dolore alla spalla, una delle manifestazioni più frequenti soprattutto nelle fasi iniziali della malattia. La spalla dolorante viene erroneamente diagnosticata come artrite, borsite o lesione alla cuffia dei rotati [19]. La rigidità è dovuta ad un ipertono della muscolatura ed il paziente talvolta presenta mantenimento della postura imposta passivamente dall'esaminatore. L'aumento del tono dovrebbe essere indipendente dalla velocità d'esecuzione della mobilizzazione e viene descritto come resistenza a "tubo di piombo"[21].

I sintomi più noti, legati alla perdita di neuroni dopaminergici sono, come anticipato, il tremore a riposo, la rigidità e la bradicinesia. Insieme rappresentano la triade caratteristica ovvero i sintomi cardinali della malattia di Parkinson. Altri sintomi che condividono la causa comune sono l'esitazione iniziale, anche detta "*freezing*", l'andatura festinante e l'instabilità posturale dinamica [22].

L'*instabilità posturale* rappresenta uno dei sintomi motori più debilitanti della malattia di Parkinson poiché associata ad un aumentato rischio di cadute con conseguenti complicanze mediche, paura di cadere, riduzione della mobilità, riduzione dell'attività fisica fino all'isolamento sociale con peggioramento della qualità della vita del paziente. Solitamente questo sintomo è osservabile allo stadio III della scala Hoehn & Yahr, è abbastanza raro nelle fasi iniziali della malattia e, al contrario, comunemente apprezzabile nelle fasi più avanzate [23].

La valutazione clinica della postura avviene principalmente attraverso alcuni test, presenti nella terza parte della scala MDS-UPDRS:

- *Alzarsi dalla sedia* (consente la valutazione di possibili problematiche legate all'equilibrio nella fase di transizione da posizione seduta a stazione eretta);
- *Marcia* (permette di osservare ampiezza della falcata, velocità, ampiezza del sollevamento del tallone da terra o suo trascinarsi, abilità nel girarsi ed eventuali sincinesie);
- *Test di retropulsione* (permette di valutare i riflessi posturali che consentono di riportare il corpo in una condizione di equilibrio a seguito di una perturbazione esterna).

L'instabilità posturale (PI) è la causa più comune di cadute e contribuisce in maniera significativa ad un aumentato rischio di fratture che interessano soprattutto l'anca. Il tempo di latenza che intercorre tra l'esordio dei sintomi della malattia e le cadute è un fattore

importante anche ai della diagnosi differenziale con altri disturbi neurodegenerativi come la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e l'atrofia multisistemica (MSA) [19]. In uno studio che ha analizzato la relazione tra le caratteristiche cliniche, le cadute e le fratture relative ad una popolazione di 782 soggetti è emerso il tempo di latenza tra la diagnosi e la prima caduta registrata era in media di circa 17 mesi per la PSP, 42 mesi nella MSA e 108 mesi nel caso del Parkinson [24].

Il fenomeno del *freezing* durante il cammino (FOG) è un disturbo dell'andatura episodico che interessa i pazienti affetti da malattia di Parkinson, i quali presentano difficoltà nell'avviare o continuare la deambulazione. Il FOG è caratterizzato da una difficoltà per il soggetto nel fare un passo avanti e dall'incapacità di sollevare il piede da terra, nonostante l'intenzione di camminare, come se questo fosse incollato al pavimento. A ciò si associa tremore degli arti inferiori. Il fenomeno si manifesta soprattutto in concomitanza di cambi di direzione, inversioni di marcia e passaggio attraverso ambienti o spazi stretti. Il *freezing* ha ripercussioni sia di carattere sociale che clinico, in particolare è un fattore di rischio per le cadute [25]. È un disturbo che influisce notevolmente anche sulla qualità della vita del paziente che ne è affetto a causa della perdita di indipendenza e paura di incorrere in cadute e ferirsi.

Uno studio su 203 pazienti affetti da Parkinson ha cercato di valutare la qualità della vita legata alla salute dei pazienti (HRQoL). In 86 (43%) di questi pazienti è stato riscontrato il fenomeno del *freezing*. Il questionario, composto da 39 items, abbracciava varie dimensioni della quotidianità, dalla comunicazione ed il supporto sociale al benessere emotivo, includendo mobilità, attività della vita quotidiana e disagio corporeo. Un punteggio alto al questionario è associato a qualità della vita inferiore. I risultati dello studio mostrano come i pazienti che presentavano FOG hanno ottenuto punteggi più alti al HRQoL, sostenendo l'ipotesi che questo disturbo possa risultare ed essere percepito come più invalidante anche rispetto a disturbi del sonno, dell'umore o altre alterazioni motorie. Essendo un disturbo episodico esso può verificarsi in situazioni pubbliche o addirittura pericolose (e.g. attraversare una strada o avvicinarsi ad ambienti affollati) incidendo negativamente sul senso di indipendenza e sicurezza dei pazienti. Questi episodi potrebbero risultare imbarazzanti e frustranti per chi li vive, portando il paziente a sentirsi isolato o di peso per chi lo assiste [26].

1.4 ALTERAZIONI POSTURALI

Nel Parkinson è possibile osservare anche posture anomale. Le deformità posturali, che comportano una postura marcatamente flessa di collo, tronco, gomiti e ginocchia sono spesso associate alla rigidità. La camptocormia (vedi Fig. 4) è caratterizzata da una marcata flessione sul piano sagittale che origina dal tratto toraco-lombare della colonna. È una condizione che viene esacerbata durante la deambulazione e si attenua o risolve quasi completamente quando il soggetto assume posizione seduta, supina o chiedendo al soggetto di estendere volontariamente il tronco sfruttando il supporto di una parete o un sostegno (deambulatore).

Figura 4: Atteggiamento camptocormico in un paziente affetto da malattia di Parkinson.



Fonte: Jankovic, 2008 «Parkinson's disease: clinical features and diagnosis»

Un'altra deformità comune tra i pazienti affetti da malattia di Parkinson è la *sindrome di Pisa*, caratterizzata da una marcata flessione laterale del tronco che appare e peggiora in particolare da seduti o in posizione eretta mentre si riduce con mobilizzazioni passive o assumendo la posizione supina. La deformazione avviene soprattutto sul piano coronale ma è possibile abbreviare alcuni gradi di flessione e rotazione del tronco. I pazienti possono avere anche una alterata percezione della loro posizione verticale, con conseguente instabilità e rischio caduta [27].

L'*antecollis* si riferisce ad una pronunciata flessione del collo con scivolamento anteriore del capo che risulta essere ulteriormente accentuata quando associata a postura flessa del

tronco e degli arti inferiori. È una deformità assiale, talvolta dolorosa, che influisce sulla capacità del paziente di parlare, deglutire, vedere e comunicare, compromettendo la qualità della vita del soggetto che ne è affetto [28].

La *scoliosi* è una alterazione strutturale caratterizzata da una curvatura laterale della colonna a cui si aggiunge una componente rotatoria vertebrale di almeno 10°, valutata con metodo di Cobb su immagine radiografica. Il grado, la localizzazione e la direzione della scoliosi possono variare da un paziente e l'altro. Uno studio del 2009 ad opera di Baik et al., ha osservato che in una popolazione composta da 97 soggetti affetti da Parkinson, ben 32 (33%) mostravano una scoliosi con curvatura maggiore di 10°, di questi, 4 presentavano una scoliosi a doppia curva [29].

1.5 MANIFESTAZIONI NON MOTORIE

Sebbene la malattia di Parkinson venga definita come disturbo del movimento, è associata ad una serie di sintomi non-motori in quasi tutti i pazienti, tra cui iposmia, stipsi, disfunzione urinaria, ipotensione ortostatica, perdita della memoria, depressione, dolore e disturbi del sonno. Questi sintomi non sono specifici della malattia ma quando si manifestano congiuntamente, il rischio di una successiva diagnosi di Parkinson è maggiore [30].

Il *disturbo del sonno con movimento rapido degli occhi* (REM) è stato oggetto di numerose analisi poiché risulta avere una forte correlazione con lo sviluppo di malattie neurodegenerative, soprattutto le sinucleinopatie, la cui causa è riconducibile alla presenza di corpi di Lewi. La meta-analisi di A. Galbiati et al. del 2019 aveva proprio l'obiettivo di studiare il tasso di conversione di questo particolare disturbo del sonno in neurodegenerazione. L'opera in oggetto, che ha preso in analisi 46 diversi studi per un totale di 3262 pazienti, ha riscontrato una forte correlazione tra la durata del follow up ed il tasso di conversione. Il rischio stimato di sviluppo di una malattia neurodegenerativa per i pazienti affetti dal disturbo in oggetto è risultato aumentato addirittura del 90% nel follow-up più lungo tra quelli registrati, della durata di 14 anni. Ciò conferma questo disturbo come forte fattore predittivo di malattie neuro-degenerative.

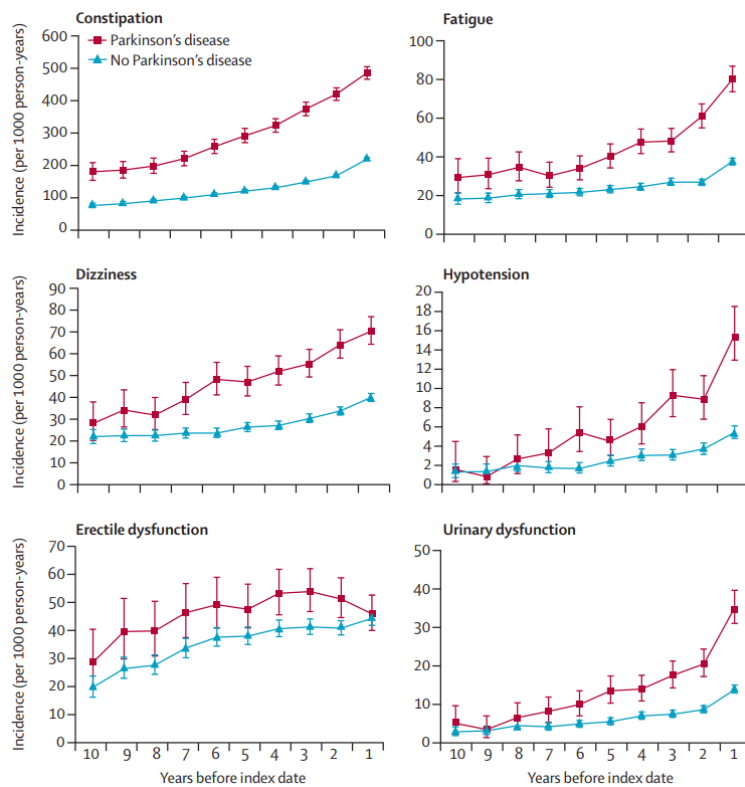
La maggior parte dei soggetti affetti da disturbo del sonno con movimento rapido degli occhi si è convertita in Parkinson (43%), seguita da demenza da corpi di Lewy (25%) [31]. Si stima inoltre che, quello appena descritto, sia una manifestazione clinica in una percentuale tra il 30% ed il 50% degli individui con Parkinson [32].

Mentre i classici sintomi motori del Parkinson sono riconducibili alla degenerazione della

substantia nigra ed alla deplezione della dopamina a livello dello striato, la sintomatologia non-motoria è probabilmente legata a processi neurodegenerativi a carico di altre strutture, incluso il Sistema Nervoso Autonomo periferico. Questo potrebbe quindi spiegare la presenza di iposmia, stipsi e rapido movimento degli occhi nei pazienti affetti da Parkinson anche prima che si presentino manifestazioni motorie. La cosiddetta fase pre-motoria o prodromica della malattia può iniziare anche 12-14 anni prima della diagnosi di Parkinson. In questa fase il processo di neurodegenerazione è da considerarsi già avviato, tuttavia non è possibile osservare la sintomatologia motoria che consentirebbe la classica diagnosi [33]. Nel 2014 è stato pubblicato su “*The Lancet Neurology*” uno studio ad opera della Dott.ssa A. Schrag et al. che aveva come obiettivo quello di valutare l’associazione tra la prima manifestazione di alcune caratteristiche pre-diagnostiche nella cura primaria ed una successiva diagnosi di Parkinson, tracciandone una linea temporale fino alla diagnosi. Partendo dal database *The Health Improvement Network* (THIN) sulle cure primarie relative al Regno Unito, sono stati individuati 8166 soggetti con Parkinson e 46.755 controlli ed è stata fatta una analisi retrospettiva fino a 10 anni relativa a sintomi e manifestazioni, motorie e non-motorie, escludendo quelle per cui è stata registrata una prevalenza inferiore all’1%. Lo studio ha calcolato l’incidenza (1000 persone\anno) di sintomi motori, neuropsichiatrici ed autonomici. A due anni dalla diagnosi tutte le sintomatologie prese in considerazione dallo studio retrospettivo, fatta eccezione per dolore e rigidità del collo, risultavano avere maggior prevalenza nei soggetti che hanno poi sviluppato la malattia di Parkinson. Tra questi il tremore è risultato il sintomo pre-diagnostico più comune interessando il 41% dei soggetti rispetto ad una incidenza inferiore all’1% nei soggetti di controllo specialmente entro 2 anni dalla diagnosi ma mostrando valori elevati rispetto ai controlli già 5 e 10 anni prima della diagnosi. Altri sintomi di carattere motorio in cui è stata evidenziata una maggiore incidenza tra 2 e 5 anni nei pazienti che hanno poi sviluppato il Parkinson sono l’alterazione dell’equilibrio e la rigidità, quest’ultimo soprattutto nel biennio precedente la diagnosi. Relativamente alle presentazioni neuropsichiatriche, la più comune è risultata essere la depressione, nel 10% dei casi nel Parkinson e 4% nei controlli, 2 anni prima della diagnosi. Non sono state riscontrate sostanziali differenze per quanto riguarda l’incidenza della depressione in soggetti di età maggiore a 50 anni tra coloro a cui verrà diagnosticata malattia di Parkinson e controlli. Altre presentazioni neuropsichiatriche con incidenza maggiore nel Parkinson sono l’ansia (a 2 e 5 anni) ed i problemi di memoria, soprattutto nei 2 anni che precedono la diagnosi.

L'incidenza delle presentazioni legate ad alterazioni e disfunzioni del sistema autonomico risulta aumentata nei pazienti a cui verrà fatta diagnosi di Parkinson rispetto ai controlli. La stipsi è risultata essere un sintomo pre-diagnostico molto comune anche 10 anni prima che la malattia venga diagnosticata. Nella Figura 5 è possibile osservare altre caratteristiche autonome che presentano incidenza maggiore in soggetti con diagnosi futura della malattia, tra questi troviamo vertigini, disfunzione erettile, disfunzione urinaria e ipotensione. Lo studio ha riscontrato un *pattern* temporale delle presentazioni pre-diagnostiche che sembrerebbe supportare l'ipotesi di Braak. Le prime manifestazioni non-motorie, come le disfunzioni autonome, i problemi di memoria, le compromissioni di natura psichiatrica, l'astenia e l'insonnia si sono verificate molto più frequentemente nei pazienti con successiva diagnosi di Parkinson, già 5 o 10 anni prima della stessa, ciò potrebbe essere conseguenza delle prime alterazioni del tronco encefalico. Il riconoscimento dei sintomi prodromici caratterizzanti la fase pre-diagnostica della malattia di Parkinson è importante per comprendere la progressione della stessa e sviluppare strategie volte all'individuazione dei soggetti a rischio tra la popolazione generale [34].

Figura 5: Incidenza dei sintomi autonomici e dell'astenia.



Fonte: Schrag et al., 2014 «Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study»

1.6 DIAGNOSI

Nel 2015, l'International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) pubblicò l'opera "Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease" (MDS-PD-CDC) con l'obiettivo di contribuire ad una standardizzazione della diagnosi clinica della malattia di Parkinson. I criteri dell'MDS prevedono un processo in due fasi per giungere alla diagnosi della malattia: identificare un parkinsonismo e successivamente determinarne la causa.

Viene analizzata la storia del paziente, la familiarità, si valutano sintomi motori e non-motori. I tre elementi cardine della diagnosi sono la bradicinesia, il tremore e la rigidità. È imprescindibile la presenza della bradicinesia, associata ad uno o entrambi gli altri sintomi. Nelle fasi iniziali l'asimmetria delle manifestazioni caratterizza la malattia. La seconda fase utilizza tre classi di caratteristiche diagnostiche: criteri di supporto, criteri di esclusione e *red flags* [35].

La presa in esame della sintomatologia e delle caratteristiche del singolo paziente deve essere oggettiva e valutata attraverso la scala MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). La scala si compone di quattro parti.

La parte I indaga le esperienze non-motorie della vita quotidiana, valutando l'impatto dei disturbi non-motori. Particolare attenzione è posta su alcuni aspetti comportamentali come faticabilità, apatia, disturbi del sonno, compromissione cognitiva ed altri. Le risposte ottenute dal paziente e dal caregiver vengono registrate dall'esaminatore.

La parte II è impostata come questionario autogestito da parte del paziente e del caregiver ed ha come oggetto le esperienze motorie della vita quotidiana. Alcuni temi di questa parte sono il freezing, o blocco motorio, il tremore, l'igiene personale, la capacità di eloquio e le attività legate al mangiare.

La parte III valuta i segni motori del Parkinson ed è amministrata e completata dall'esaminatore. È importante che questi valuti solamente "ciò che vede". In questa parte del questionario sono analizzati l'eloquio, la mimica facciale, la rigidità delle articolazioni, movimenti delle mani più o meno rapidi e su più piani, movimento di arti inferiori e piedi, postura, marcia ed altri movimenti che generalmente risultano interessati dalla malattia.

La quarta (IV) ed ultima parte del questionario è dedicata alle complicanze motorie. L'esaminatore integra sia le informazioni ottenute dal paziente e dal caregiver in fase anamnestica che le informazioni oggettive dell'osservazione clinica.

Vengono valutate: discinesie, ovvero movimenti casuali involontari; distonia, vale a dire postura contorta spesso anche associata a contrazioni e fluttuazioni motorie legate ai farmaci.

Appurata la presenza di parkinsonismo è necessario escludere altre cause che potrebbero giustificare la sintomatologia. Indagando su una serie di sintomi prodromici e monitorando l'evoluzione della clinica nel tempo permette di capire se il paziente sia affetto da Parkinson. Se soddisfatto, un altro importante criterio a supporto della diagnosi è la risposta positiva alla terapia dopaminergica [30]. Poiché le manifestazioni sintomatiche, motorie e non-motorie, possono presentarsi in maniera eterogenea tra un paziente e l'altro, sono state individuate diversi sottotipi di Parkinson come “tremore-dominante” o “instabilità posturale e difficoltà di deambulazione” (PIGD). Questi fenotipi, associati a certi sintomi, *pattern* genetici, complicanze cliniche e risposte diverse ai trattamenti, possono essere individuati anche attraverso la scala MDS-UPDRS [36].

I criteri per la diagnosi clinica MDS sono stati sviluppati per emulare il processo diagnostico di un esaminatore esperto, codificandolo e standardizzandolo. Questi includono due livelli distinti relativamente alla certezza della diagnosi. Il primo è la diagnosi clinica di *probabile* Parkinson, nel quale si cerca un equilibrio tra sensibilità e specificità dell'esame. L'obiettivo è che almeno l'80% dei pazienti con Parkinson soddisfino i criteri (sensibilità $\geq 80\%$) e che l'80% dei pazienti non affetti dalla malattia sia escluso dai criteri diagnostici (specificità $\geq 80\%$). La seconda categoria, la diagnosi clinicamente accertata di Parkinson, cerca di massimizzare la specificità senza considerare la sensibilità, basandosi sull'idea che la grande maggioranza dei pazienti (i.e. $\geq 90\%$) presenterà effettivamente la malattia. La diagnosi clinica accertata prevede, oltre alla presenza parkinsonismo, l'associazione di almeno due criteri di supporto e la totale assenza di criteri di esclusione e red flags [35].

I criteri a supporto della diagnosi di Parkinson sono:

1. Risposta positiva, chiara e significativa, alla terapia dopaminergica;
2. Tremore a riposo di un arto, documentato tramite esame clinico, passato o recente.
3. Positività di almeno un test diagnostico ausiliario con specificità superiore all'80% per la diagnosi differenziale di Parkinson da altre condizioni [37].

La diagnosi differenziale per la malattia di Parkinson prevede, se necessario, l'uso di alcune tecniche di imaging (RMI o DaT_SPECT) che permettono di escludere cause ischemiche, infiammatorie, infettive, neoplastiche o altre forme di parkinsonismo come causa della malattia [38].

1.7 TERAPIE FARMACOLOGICHE E DBS

Ad oggi non esistono trattamenti in grado di modificare la malattia di Parkinson e la gestione medica dei pazienti interessa soprattutto il controllo della sintomatologia motoria mediante l'uso di terapie farmacologiche.

La *Levodopa* è considerata il *gold standard* per quanto riguarda la terapia farmacologica nella gestione della sintomatologia motoria della malattia di Parkinson. La dopamina esogena non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, risultando inutile nella terapia, per questo motivo si sfrutta la struttura della Levodopa, un precursore della stessa dopamina stessa. Questa, dopo aver attraversato la barriera ematoencefalica che separa il sangue dell'organismo dal liquido cefalorachidiano, viene convertita in dopamina attraverso l'enzima DOPA decarbossilasi.

La terapia in genere inizia con dosaggi bassi che consentono un monitoraggio efficace circa la risposta del paziente ed eventuali effetti avversi. Gli effetti clinici del farmaco sono osservabili in breve tempo, soprattutto nei casi in cui la malattia è ancora alle sue fasi iniziali. Al contrario, man mano che la malattia si protrae nel tempo, l'effetto del farmaco tenderà ad esaurirsi più rapidamente implicando una frequenza maggiore nella somministrazione della terapia [21].

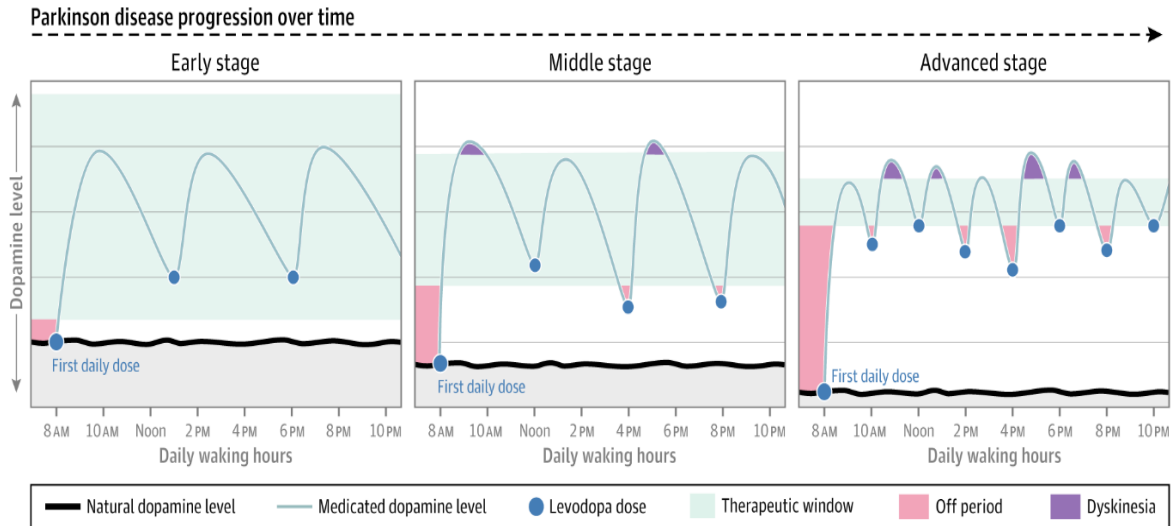
La Levodopa può causare effetti collaterali dopaminergici, come nausea e ipotensione ortostatica, associati alla conversione nella Levodopa in dopamina al di fuori del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Questi effetti vengono limitati somministrando la Levodopa in associazione con inibitori periferici dell'enzima DOPA decarbossilasi (carbidopa e benserazide). Altri effetti collaterali includono sonnolenza, confusione e allucinazioni. I limiti più grandi della terapia con Levodopa riguardano lo sviluppo di complicanze motorie come fluttuazioni, discinesie, distonie e la diminuzione graduale dell'effetto (*wearing-off*) [9].

La Levodopa prevede nelle fasi iniziali una somministrazione giornaliera di tre dosi al fine di garantire adeguati livelli di dopamina durante la giornata. Con la progressione della malattia di Parkinson è necessario aumentare il dosaggio e la frequenza di somministrazione di Levodopa poiché si riduce la durata della risposta a breve e lungo termine al farmaco dopaminergico e la capacità. A causa delle alterazioni causate dalla malattia viene meno anche la capacità di immagazzinare la dopamina, esogena o endogena, in eccesso.

Le discinesie tendono a presentarsi in concomitanza delle cosiddette fasi di picco, ovvero quando è presente la massima concentrazione di Levodopa (vedi Fig. 6). Anche la finestra

terapeutica, che indica l'intervallo tra la concentrazione minima al di sotto della quale il farmaco non è efficace e la concentrazione massima oltre la quale insorgono gli effetti avversi, si riduce col progredire della malattia, rendendo il farmaco meno sicuro [38].

Figura 6: Interazione tra dosaggio del farmaco, diminuzione dell'effetto e discinesia.



Fonte: *Armstrong & Okun, 2020 «Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review»*

Un'altra classe di farmaci utilizzati nella malattia di Parkinson sono gli agonisti della dopamina. Pur non avendo la stessa efficacia della Levodopa nel ridurre la sintomatologia motoria nei pazienti, essi sono associati ad un rischio minore di discinesia. Possono essere utilizzati come singola terapia nelle fasi iniziali della malattia o in combinazione con la Levodopa, soprattutto per i pazienti più giovani o con sintomi minori. Questo approccio ha l'obiettivo di ritardare più possibile l'assunzione della Levodopa al fine di limitare gli effetti avversi ad essa associati. Gli inibitori delle monoamminossidasi-B (MAO-B) rappresentano un'altra terapia utile poiché sono in grado di ridurre il metabolismo della dopamina consentendo una stimolazione migliore e prolungata della dopamina sui recettori dopaminergici. Anche questi vengono somministrati da soli nelle fasi iniziali della malattia, o in associazione ad altre molecole fin quando non risulta necessaria la Levodopa [9].

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è una tecnica chirurgica in cui uno o più elettrodi vengono impiantati in regioni specifiche dell'encefalo. Gli elettrodi sono collegati ad un generatore di impulsi che, fornendo stimoli elettrici al tessuto cerebrale, sono in grado di modulare o interrompere *pattern* di segnalazione all'interno di una precisa area. I siti più comunemente utilizzati per la stimolazione cerebrale profonda nella malattia di Parkinson

sono il nucleo subtalamico ed il segmento interno del globo pallido, individuati attraverso tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica per immagini (RMI). Sono entrambi nuclei dei gangli della base, dove si apprezzano gran parte delle alterazioni degenerative dovute alla malattia. I candidati a questo tipo di trattamento sono pazienti in fase avanzata di malattia, con risposta adeguata alla terapia dopaminergica ma che non hanno ottenuto un controllo sufficiente dei sintomi attraverso le varie combinazioni di farmaci. La stimolazione cerebrale profonda è considerata una terapia efficace per i pazienti con Parkinson, accuratamente selezionati, che presentano fluttuazioni della risposta terapeutica, discinesia e tremore resistente ai farmaci [39].

1.8 TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

È importante tenere in considerazione la variabilità della progressione della malattia e dei sintomi tra i pazienti. L'impatto del Parkinson sulle capacità funzionali, sulle attività della vita quotidiana, sulla partecipazione sociale può differire tra un paziente e l'altro. In ogni caso, vista la natura progressiva della malattia, la qualità della vita del paziente tende inevitabilmente verso un peggioramento. Poiché ad oggi non esiste un trattamento farmacologico in grado di mostrare comprovata efficacia nel modificare o nel rallentare la progressione della malattia, risulta necessario trovare terapie alternative, non farmacologiche, che possano ritardare o rallentare la degenerazione dei neuroni dopaminergici. In questo contesto l'attività fisica può integrare la terapia farmacologica intervenendo per gestire il declino associato alla malattia [40].

L'attività fisica sembra essere efficace nel migliorare capacità fisiche (e.g. camminare, alzarsi, sedersi) e cognitive nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. In particolare, relativamente alle capacità fisiche, gli effetti più significativi interessano forza, resistenza, velocità degli arti inferiori, superiori e funzioni metaboliche (e.g. indice di massa corporea, frequenza cardiaca, pressione sanguigna). A trarre beneficio dallo svolgimento di programmi di attività fisica sono anche la capacità di svolgere attività della vita quotidiana, il cammino, l'equilibrio, la postura ed il rischio di caduta. I principali effetti positivi riguardano i sintomi motori associati alla deambulazione, misurati dalla scala MDS-UPDRS parte III (Esame motorio), mentre un effetto minore sembra interessare sintomi quali tremore o *freezing* [41]. La fisioterapia ricopre un ruolo fondamentale e complementare rispetto alle terapie farmacologiche e ai trattamenti neurochirurgici occupandosi di prevenzione e riabilitazione dei pazienti affetti con l'obiettivo di migliorare qualità del movimento, indipendenza

funzionale, marcia, postura, equilibrio e ridurre le complicanze secondarie che peggiorano la qualità della vita dei pazienti come sedentarietà, cadute, ricoveri e isolamento sociale.

Esistono numerose tipologie di interventi come: fisioterapia convenzionale, danza, idroterapia, allenamento aerobico o contro resistenza, arti marziali e numerosi altri esempi.

Nel 2020 Radder et al. hanno pubblicato una delle meta-analisi più complete riguardanti la fisioterapia nella malattia di Parkinson, includendo 191 *trials* e 7998 partecipanti. Diversi interventi sono stati analizzati (i.e. danza, arti marziali, *strategy training*) ed i risultati mostrano come l'allenamento dell'equilibrio e del cammino hanno portato ad un miglioramento dei sintomi motori associati al Parkinson (MPD-UPDRS-III). Quasi tutti gli interventi hanno migliorato la qualità del cammino nei pazienti, con particolare evidenza per *treadmill* e *strategy training* che hanno fatto riscontrare un effetto da moderatamente grande a grande, migliorando velocità del cammino e lunghezza del passo nei pazienti [42].

Un tipo di attività ampiamente usata e di grande efficacia è l'*idrochinesiterapia*. Gli esercizi acquatici vengono spesso proposti anche in virtù della galleggiabilità data dall'acqua, che crea un ambiente in cui la forza di gravità risulta ridotta (microgravità). Diversi autori sono stati in grado di documentare dei cambiamenti in positivo circa il controllo posturale statico e dinamico in questo ambiente. In particolare l'ambiente acquatico permette di allenare l'equilibrio in condizioni di sicurezza, evitando cadute e riducendo la paura stessa di cadere. La riduzione delle cadute sembra dipendere dalla stimolazione propriocettiva che l'acqua esercita sul corpo dei pazienti, consentendo inoltre un aumento del limite di stabilità grazie al maggior tempo a disposizione per attivare le risposte posturali alle perturbazioni. L'esecuzione di esercizi in un ambiente con gravità diversa può portare i pazienti a trasformare un movimento automatico in un movimento volontario, migliorando di conseguenza l'apprendimento [43].

La terapia in ambiente acquatico oltre che risultare fattibile, senza effetti avversi o esacerbazioni della sintomatologia del Parkinson, viene percepita dal paziente come piacevole, stimolante ed interessante [44].

Il *resistance training* (allenamento contro resistenza) è efficace nel migliorare l'espressione di forza muscolare nei soggetti affetti da Parkinson e pertanto deve essere preso in considerazione come trattamento complementare alla farmacoterapia. Soprattutto i pazienti con Parkinson da lieve a moderato possono ottenere benefici simili a soggetti sani di pari età. Il *resistance training* permette, di migliorare l'ipertrofia muscolare, la forza muscolare e la mobilità nei pazienti. Consente inoltre di migliorare la funzione neuromuscolare, la massa magra, la resistenza muscolare e la prestazione nello svolgimento di compiti motori

funzionali alla vita quotidiana [45].

Una recente meta-analisi che ha preso in considerazione 18 RCTs e 1,134 partecipanti ha valutato gli effetti del *resistance training* (RT), confermando che questo tipo di intervento consente di migliorare i parametri di forza muscolare, mobilità, equilibrio e alcuni disturbi motori legati al Parkinson. Inoltre non sono state individuate differenze significative tra pazienti che hanno svolto programmi di RT rispetto a paziente con Parkinson fisicamente attivi [46].

Altra attività che risulta essere particolarmente apprezzata ed efficace nei pazienti affetti da Parkinson è la *danza*. La letteratura scientifica sta mostrando una produzione crescente di prove a sostegno di danza, tango argentino e danza contemporanea come mezzi utili nei pazienti affetti da Parkinson per migliorare la funzione motoria, il fenomeno del freezing e l'equilibrio.

I pazienti possono trarre beneficio da attività, come i corsi di ballo, in grado di integrare elementi come il ritmo, dato dalla musica, movimenti ampi e veloci di corpo e arti, ballo con partner o gruppo e sequenze stabilite di passi. I principali effetti interessano la mobilità, la riduzione della disabilità ed il miglioramento della qualità della vita del paziente [47], [48]. Grazie alla continua ricerca nell'ambito terapeutico, negli anni più recenti numerose nuove tecnologie sono state implementate al fine di testare l'efficacia di diversi interventi e realizzare un percorso riabilitativo cucito sulle necessità del singolo paziente.

La *Stimolazione Propriocettiva Focale* è stata oggetto di numerosi studi che hanno valutato l'efficacia di questo intervento sull'andatura dei pazienti affetti da malattia di Parkinson.

Questa tecnologia sfrutta vibrazioni ad alta frequenza permettendo la stimolazione del sistema propriocettivo del paziente e aiutandolo a riorganizzare la percezione del proprio corpo per eseguire movimenti più corretti, riducendo il tasso di cadute e migliorando il suo equilibrio. Lo studio di Peppe et al. ha dimostrato l'efficacia di un intervento che agisse soprattutto sul sistema propriocettivo nel migliorare le prestazioni motorie di 40 pazienti affetti da malattia di Parkinson, sottoposti a terapia farmacologica ma senza protocolli riabilitativi. Lo studio in oggetto è stato il primo a riscontrare miglioramenti su tutti i parametri spazio temporali analizzati (i.e. velocità, lunghezza del passo, *stance* e doppio supporto). Inoltre è stata riscontrata una correlazione positiva tra effetto dell'intervento e gravità della malattia [49].

Le più diffuse alterazioni del cammino nei pazienti con morbo di Parkinson sono il passo strisciato, la rigidità di caviglia e di ginocchio, la flessione eccessiva di tronco e bacino, il rallentamento dei movimenti degli arti inferiori e la riduzione dei movimenti associati come

l'oscillazione degli arti superiori. Inoltre sono note le difficoltà nel cambiare direzione e nel modulare la velocità. Ne consegue che il lavoro sul cammino rappresenta un aspetto di fondamentale importanza nella riabilitazione poiché in grado di migliorare il livello di indipendenza del paziente e la qualità della vita.

In tempi recenti, alla categoria dei trattamenti non farmacologici, si sono aggiunti gli interventi che sfruttano dispositivi di assistenza robotica. La letteratura riporta risultati promettenti, seppur basati principalmente su valutazioni cliniche e questionari, inerenti l'applicazione di queste tecnologie nel trattamento dei pazienti affetti da malattia di Parkinson. Lo studio condotto da Galli et al. nel 2016 ha inoltre messo a confronto per la prima volta l'allenamento robotizzato con l'allenamento su *treadmill* e valutato, oltre ai parametri spazio temporali, anche la cinematica del cammino. Dai risultati si evince come, a differenza dell'allenamento su *treadmill* che porta a migliorie significative esclusivamente sulla lunghezza del passo, l'allenamento con ausilio di dispositivi robotici migliora velocità, lunghezza del passo, cadenza e cinematica del cammino [50].

Considerato che l'azione del cammino coinvolge sia il Sistema Nervoso Centrale (SNC) che il Sistema Nervoso Periferico (SNP), la tipologia di riabilitazione deve essere specifica e finalizzata a ripristinare sia la meccanica ma anche i *patterns* neurofisiologici del cammino. Per fare ciò è necessario che si verifichino miglioramenti sia a livello di equilibrio che di movimento delle articolazioni degli arti inferiori. In quest'ottica, le terapie che si avvalgono di esoscheletri motorizzati indossabili per gli arti inferiori, si sono dimostrate in grado di promuovere l'allenamento funzionale in un ambiente realistico per la deambulazione ed un maggiore impegno da parte del paziente [51].

2 ANALISI DEL MOVIMENTO

2.1 ANALISI DEL MOVIMENTO

L'analisi del movimento umano ha lo scopo di raccogliere informazioni quantitative relative alla meccanica del sistema muscolo-scheletrico durante l'esecuzione di un atto motorio. L'informazione che si ricerca riguarda il movimento assoluto del centro di massa di un intero corpo o di una sua porzione, il movimento assoluto di segmenti ossei o segmenti corporei, il movimento relativo tra ossa adiacenti, detta cinematica articolare, le forze e le coppie scambiate con l'ambiente. Vengono inoltre misurati i carichi risultanti trasmessi attraverso sezioni dei segmenti corporei o portate attraverso articolazioni (carichi intersegmentali), le forze e le coppie trasmesse da strutture interne (e.g. muscoli, tendini, legamenti, ossa), le variazioni di energia dei segmenti corporei, il lavoro e la potenza muscolari.

Le grandezze che forniscono queste informazioni possono essere sia misurate direttamente che stimate mediante modelli matematici morfo-funzionali dei tessuti, degli organi, degli apparati o dei sistemi coinvolti nell'analisi. Ciò consente di ottenere delle descrizioni quantitative delle funzioni a carico dell'apparato locomotore in condizioni definite normali, in presenza di variazioni positive o negative della funzione stessa e\o del modo in cui un individuo esegue un gesto motorio, per valutare eventuali limitazioni nell'attività.

Le grandezze comunemente misurate sono la posizione istantanea di marcatori posizionati sulla superficie corporea, ottenuta mediante stereofotogrammetria, le forze esterne misurate attraverso l'ausilio di dinamometri, l'attività elettrica dei muscoli, attraverso l'elettromiografia di superficie, l'energia metabolica, valutata attraverso calorimetria indiretta e le grandezze antropometriche.

La ricostruzione morfologica dei segmenti corporei viene solitamente ottenuta attraverso la stereofotogrammetria. Sulla superficie corporea vengono identificati specifici punti di reperi anatomici (RA), individuabili per palpazione e la loro posizione può essere ricostruita apponendovi dei marcatori. È inoltre possibile stabilire la posizione di punti di reperi interni, non superficiali, stabilendo delle relazioni geometriche tra RA interni e RA superficiali.

I marcatori utilizzati nell'analisi possono essere passivi, ovvero composti da materiale plastico in genere di forma sferica (ampi angoli di riflessione) e ricoperti da una pellicola catarifrangente, oppure attivi, costituiti da led che generano autonomamente il segnale luminoso. I sistemi optoelettronici utilizzano videocamere dotate di dispositivi per la rilevazione del segnale luminoso e la trasduzione in segnale elettrico. Un sistema optoelettronico multi-camera per la stima del movimento umano a marcatori passivi prevede

due sottoinsiemi principali: una struttura di acquisizione (e.g. telecamere, illuminatori, schede di acquisizione) e una infrastruttura software per l'elaborazione dei dati.

È importante tenere in considerazione le tipologie di errore che possono intervenire ed inficiare l'accuratezza delle rilevazioni:

- errori strumentali;
- errori nella determinazione delle coordinate locali dei punti di repere anatomici (RA);
- errori derivanti da artefatti da tessuto molle (ATM).

La dinamica è lo studio della relazione tra le forze agenti su un corpo, o sistema di corpi, ed il suo moto. La dinamica diretta predice il movimento di un corpo date le forze agenti su di esso, contrariamente, la dinamica inversa, partendo dalla cinematica di un corpo (o sistema di corpi) e le forze scambiate con l'ambiente, è in grado di predire forze e momenti che agiscono sul corpo. Nell'analisi del movimento viene usata soprattutto la dinamica inversa. Questo approccio mira al miglioramento della comprensione dei meccanismi coinvolti nel controllo motorio della locomozione umana con gli obiettivi di contribuire all'identificazione di criteri di progettazione di dispositivi protesici e di fornire informazioni utili alla formulazione di diagnosi di patologie che si manifestano in una locomozione alterata.

L'analisi del movimento può essere svolta sia nell'ambiente di vita, mediante strumentazione indossabile, sia in laboratorio. In ogni caso, uno degli obiettivi primari è quello di non perturbare la libera espressione dell'atto motorio. In tutti i casi la soluzione preferibile per la misurazione di forze esterne è la strumentazione dell'ambiente, soluzione che evita bardature del soggetto e semplificano il processo di misurazione. Pedane di forza o di pressione (strumentazione dell'ambiente), poste su un camminamento appositamente predisposto, sono gli strumenti più comunemente utilizzati poiché evitano di disturbare il soggetto durante l'esecuzione di un compito motorio (*task*). Le piattaforme, o pedane, di forza sono sistemi che misurano la risultante della reazione del suolo secondo un sistema di riferimento ortogonale.

Durante la locomozione le forze scambiate tra il corpo ed il suolo sono distribuite sotto varie strutture di supporto del piede. La misura della forza risultante (e.g. come quella ottenuta con pedane di forza) non fornisce informazioni circa il carico sostenuto da tali singole strutture. I sensori di pressione forniscono la distribuzione della pressione su una superficie di appoggio. Si tratta di sistemi di misura con una molteplicità di sensori della sola

componente verticale della forza. Vengono generalmente disposti come matrici a formare delle piattaforme di pressione. Le stesse tecnologie delle piattaforme di pressione vengono impiegate per la realizzazione di solette sensibili da introdurre all'interno delle scarpe. Queste hanno il grande vantaggio di lasciare il soggetto libero di muoversi nell'ambiente di vita quotidiana anche se, dal punto di vista dell'accuratezza, risultano inferiori rispetto alle pedane. Oltre alle proprietà meccaniche, l'attività dei muscoli scheletrici è connessa a processi di natura elettrica. Questi possono essere registrati con l'ausilio di particolari dispositivi in grado di registrare segnali elettrici. Gli elettrodi impiegati per questo scopo possono essere sia inseriti all'interno del muscolo che fissati sulla cute.

Le fibre muscolari sono attivate dal Sistema Nervoso Centrale (SNC) per mezzo della trasmissione di segnali attraverso i motoneuroni. Ogni motoneurone innerva un gruppo più o meno ampio di fibre muscolari a formare l'unità motoria, la più piccola unità funzionale del muscolo. Il SNC controlla l'attivazione delle unità motorie al fine di ottimizzare l'interazione tra organismo ed ambiente esterno. La forza viene regolata attraverso due meccanismi: reclutamento di unità motorie e modulazione della frequenza di attivazione delle stesse. Entrambi i meccanismi appena citati determinano un aumento dell'ampiezza del segnale elettrico, registrato attraverso elettromiografia (EMG). L'elettromiografia di superficie, in particolare, risulta essere una alternativa non invasiva e ampiamente utilizzata in questo tipo di analisi. La stima della forza sviluppata dal singolo muscolo attraverso questo strumento è utile nella valutazione dei contributi forniti dai diversi muscoli di un gruppo muscolare alla forza totale che viene sviluppata [52]

2.2 APPLICAZIONI DELL'ANALISI DEL MOVIMENTO

La ricerca sul movimento umano ha compiuto, negli ultimi decenni, grandi passi avanti per far fronte alla crescente domanda, in ambito sia medico che sportivo, di metodiche specifiche ed accurate per l'acquisizione del movimento ed il perfezionamento della raccolta dati. L'analisi del movimento e della postura si sono rivelati strumenti efficaci nelle fasi di diagnosi, terapia e prevenzione dei disturbi muscoloscheletrici. La valutazione del movimento umano, in particolare durante lo svolgimento di compiti motori funzionali, svolge un ruolo chiave nella medicina riabilitativa e nel contesto sportivo.

Tuttavia, in base al contesto, risulta necessaria una diversificazione dei sistemi utilizzati. In alcuni casi, quando il movimento si compie su di un unico piano (e.g. camminata, corsa), l'analisi del movimento può limitarsi ad una rappresentazione bidimensionale (2D),

un'alternativa immediata ed efficace. Qualora fosse necessario analizzare un compito motorio su più piani o si necessitasse di indagare sulle forze che vengono scambiate, l'analisi tridimensionale (3D) è la scelta più opportuna.

L'analisi quantitativa dei movimenti umani e della postura è un valido strumento per la valutazione della corretta esecuzione di un gesto e l'identificazione di fattori di rischio per un infortunio. In ambito medico, inoltre, può assistere gli specialisti nel prendere la decisione migliore finalizzata ad una riduzione dei tempi di recupero dei pazienti e suggerire piani terapeutici adeguati. Un ritorno rapido e precoce all'attività sportiva e all'esercizio fisico, magari a seguito di un infortunio, potrebbe innescare delle sintomatologie dolorose ed alterazioni muscoloscheletriche, pertanto, una analisi puntuale potrebbe essere di ausilio nella pianificazione di un più corretto approccio alla ripresa dell'attività.

A seguito di un intervento chirurgico, la ripresa dell'attività deve essere graduale, considerando i periodi più o meno lunghi di inattività dovuti all'intervento, la riduzione della massa magra e la rigidità dei movimenti. L'analisi del movimento, anche in questo caso, può essere inserita nella fase di ritorno all'attività quotidiana, per individuare eventuali disfunzioni e rieducare i pazienti.

I sistemi di acquisizione stereofotogrammetrici optoelettronici a più telecamere rappresentano ad oggi il *gold standard* per l'analisi del movimento. I marcatori, posizionati su punti di reperi anatomici individuati sul corpo del paziente, permettono il tracciamento del movimento e di tutte le sue caratteristiche con elevata precisione. Questi sistemi consentono di tracciare i movimenti delle articolazioni nello spazio in qualsiasi istante e possono risultare utili nella definizione del livello di limitazione funzionale o della disabilità attribuibili alla progressione di un disturbo o malattia, comprese le alterazioni post-traumatiche o chirurgiche [53].

Ad oggi, sia in ambito sportivo [54] [55] che clinico [56] si stanno cercando soluzioni che esulino dal laboratorio e dai limiti che esso rappresenta, soprattutto quando l'obiettivo primario è l'analisi dei movimenti del soggetto all'interno del suo contesto specifico.

2.3 ANALISI DEL CAMMINO NEL PARKINSON

L'analisi del cammino (*gait analysis*) rappresenta una branca dell'analisi del movimento umano. Questa consente di analizzare ogni aspetto della deambulazione, rilevando informazioni quantitative relative alla meccanica dell'apparato muscolo-scheletrico.

Un singolo ciclo del passo ha inizio nel momento in cui il tallone di un piede tocca terra e

termina quando lo stesso piede tocca nuovamente terra. Traumi o processi patologici possono determinare delle alterazioni del normale *pattern* del cammino.

Il ciclo del passo consiste in due fasi distinte:

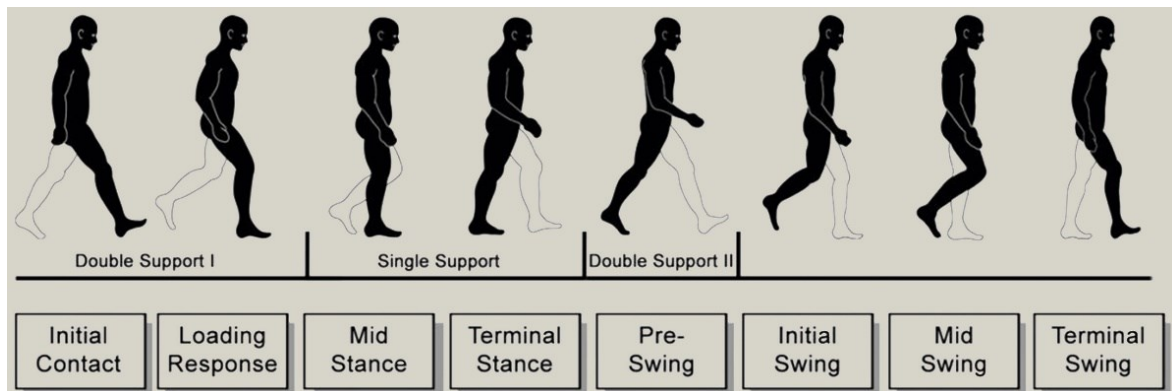
- appoggio o sostegno (*stance*), durante la quale il piede mantiene il contatto con il suolo. Rappresenta circa il 60% del tempo del ciclo in condizioni normali;
- oscillazione o fase di volo (*swing*), detta anche di trasferimento. Rappresenta circa il 40% del ciclo del passo.

All'inizio e alla fine della fase di *stance* è inoltre possibile distinguere due momenti in cui entrambi gli arti sono in contatto con il suolo definiti doppio appoggio (*double support period*) [57].

Durante la il cammino la fase di *stance* si suddivide in 5 ulteriori fasi: *Initial contact*, *Loading response*, *Mid-stance*, *Terminal stance*, *Pre-swing*.

Nella fase di *swing* ne distinguiamo 3: *Initial swing*, *Mid-swing*, *Terminal swing*.

Figura 7: Fasi del cammino



Fonte: Shah et al., 2020 «The gait cycle and its variations with disease and injury»

La quantificazione del movimento attraverso l'osservazione clinica è un elemento indispensabile al fine di migliorare la comprensione dei disturbi neurologici. Questa consente di ottenere informazioni utili alla diagnosi, alla definizione della gravità della malattia, alla sua progressione ed alla risposta terapeutica. L'analisi tridimensionale del movimento, insieme a strumenti come pedane di forza ed elettromiografia di superficie, consente di operare una valutazione quantitativa oggettiva.

Anche nel caso della malattia di Parkinson, la quantificazione delle caratteristiche del

cammino può fornire informazioni sul rischio, sulla progressione, sulla risposta al trattamento e sulla diagnosi della malattia.

Inoltre, la presenza di alcune alterazioni del cammino possono predire sia eventi come le cadute accidentali che un ulteriore declino cognitivo associati alla malattia. Sono state identificate delle differenze confrontando pazienti affetti da Parkinson agli stadi iniziali con soggetti sani pari età. I disturbi dell'andatura evolvono nel tempo di pari passo con il progredire della malattia, passando da lievi alterazioni a limitazioni che causano disabilità. È possibile apprezzare lievi compromissioni del cammino anche in soggetti in fase prodromica di malattia rispetto a controlli sani senza fattori di rischio [58].

La compromissione del cammino può essere analizzata indagando diversi modelli di disturbi rilevati durante la progressione della malattia. Le alterazioni individuate nel Parkinson interessano soprattutto: la riduzione dell'ampiezza dei movimenti oscillatori degli arti superiori, la ridotta fluidità della deambulazione, aumento dell'asimmetria dei movimenti degli arti, riduzione della velocità, ridotta lunghezza del passo, passi strisciati, aumento dell'appoggio bipodalico, aumento della cadenza del passo, problemi nell'iniziare un movimento, *freezing*, riduzione dell'equilibrio e della stabilità posturale.

Essendo il Parkinson un disturbo neurodegenerativo, diverse alterazioni possono essere apprezzate durante l'analisi del cammino, nelle fasi iniziali, intermedie e avanzate della malattia. Le alterazioni specifiche nella fase precoce interessano la riduzione dei movimenti oscillatori degli arti superiori, la fluidità del movimento e l'asimmetria degli arti inferiori.

Le alterazioni che interessano la contrazione muscolare, la rigidità e l'instabilità posturale impediscono una corretta propulsione da parte degli arti inferiori. Analizzando i parametri spazio-temporali del cammino è possibile notare come velocità e lunghezza del passo risultino ridotte. Inoltre, anche la variabilità nel cammino, sembrerebbe essere associata a maggiore instabilità nella deambulazione e può essere un ulteriore marcatore della progressione della malattia.

Nella fase intermedia della malattia, la sintomatologia tende ad estendersi ed interessare il soggetto bilateralmente, portando talvolta ad una riduzione dell'asimmetria prima descritta. Le alterazioni nel cammino si accentuano. In questa fase è possibile apprezzare un aumento del tempo trascorso su doppio appoggio e della cadenza del passo. Lo stadio avanzato della malattia si caratterizza con un ulteriore inasprimento della sintomatologia motoria, con episodi sempre più frequenti di *freezing*, difficoltà nell'avvio del movimento e blocchi motori, riduzione dell'equilibrio, instabilità posturale, fluttuazioni motorie e discinesie [59]. L'analisi del cammino, oltre a rappresentare un mezzo accurato nella valutazione dei

parametri spazio-temporali, consente di valutare in maniera altrettanto efficace la cinematica articolare. L'analisi degli angoli relativi alle principali articolazioni degli arti inferiori, ovvero anca, ginocchio, caviglia, consente di ottenere informazioni utili alla valutazione di eventuali asimmetrie, strategie di cammino e limitazioni nello svolgimento di compiti motori. La sintomatologia motoria può essere causa di instabilità ed asimmetria del gesto, entrambe associate ad un aumentato costo energetico e rischio cadute, incidendo negativamente sulla qualità della vita. Comunemente, i parametri cinematici oggetto di analisi sono l'inclinazione, rotazione ed obliquità pelvica, flesso-estensione e adduzione-abduzione d'anca, flesso-estensione di ginocchio e caviglia [60].

Nel caso della malattia di Parkinson, studi recenti hanno dimostrato un'associazione tra rigidità degli arti inferiori, che comporta riduzione del *range of motion* (ROM) e cadute. Ciò è stato precedentemente dimostrato anche per gli episodi di *freezing* o per l'instabilità posturale. Attraverso l'analisi cinematica è possibile monitorare la progressione della malattia ed eventualmente intervenire su questo fattore di rischio modificabile nella maniera più adeguata [61].

L'analisi del cammino include di solito anche i dati provenienti dall'elettromiografia di superficie (sEMG). Questa tecnologia mette a disposizione molteplici informazioni relative all'attivazione muscolare come ampiezza, *timing*, velocità di conduzione delle fibre, coordinazione muscolare e strategie di controllo. Il sEMG, essendo influenzato da numerosi fattori, fornisce una panoramica sia sul funzionamento del Sistema Nervoso Periferico (SNP) che quello Centrale (SNC). Questa tecnologia permette di osservare la presenza di eventuali co-contrazioni di muscoli agonisti ed antagonisti, utili a definire le strategie messe in atto dal soggetto per controbilanciare eventuali limitazioni dovute alla malattia.

È inoltre possibile, attraverso l'sEMG, monitorare sia l'insorgenza della fatica muscolare, durante lo svolgimento di un compito motorio, sia le strategie di controllo posturale, ad esempio a seguito di una perturbazione esterna, in soggetti patologici e sani [62].

L'analisi del cammino è una via validata ed efficace in grado di quantificare in maniera precisa ed oggettiva gli adattamenti a seguito di interventi nei pazienti affetti da Parkinson. È uno strumento utile in grado di fornire informazioni affidabili sui *pattern* di cammino, nonostante le complesse caratteristiche della deambulazione umana e supportare una prescrizione più accurata di trattamenti per migliorare le funzioni del paziente.

3 MATERIALI E METODI

Lo studio in oggetto prende in analisi solo parte di una popolazione più ampia inclusa in uno studio maggiore ad opera di Romanato et al., che mette a confronto due gruppi di soggetti. Il primo gruppo si sottoporrà ad una terapia cinematica funzionale mentre il secondo sarà sottoposto a trattamento con esoscheletro indossabile [51].

3.1 POPOLAZIONE

Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi di Parkinson clinicamente accertata conformemente ai criteri diagnostici della *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*. La diagnosi è stata verificata da un neurologo esperto in disturbi del movimento. È stata ottenuta l'approvazione del Comitato Etico Locale (Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche (CESC) della Provincia di Vicenza – CE/PROG. 55/20).

L'eleggibilità dei candidati al fine dell'inclusione nello studio deve rispettare i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione:

- Età compresa tra 20 e 90 anni
- Pazienti con forma di Parkinson acinetico-rigida bilaterale
- Hoehn & Yahr compresa tra 3 e 4
- Almeno 4 anni di storia della malattia
- Risposta stabile alla terapia farmacologica senza modifiche nei 3 mesi precedenti lo studio
- Presenza di freezing ed instabilità posturale che non rispondono alla terapia
- Mini Mental State Evaluation (MMSE) Test > 24/30

Criteri di esclusione:

- Presenza di malattie sistemiche
- Presenza di pacemaker cardiaco
- Alterazioni posturali, comorbidità ortopediche non compatibili con il trattamento fisioterapico attivo e l'uso del dispositivo robotico proposto
- Presenza di stimolazione cerebrale profonda
- Presenza di disabilità grave con marcata ipotensione
- Disturbo ossessivo-compulsivo
- Disturbo depressivo maggiore
- Demenza e psicosi
- Neoplasia pregressa o attiva
- Gravidanza
- Altri criteri che non rispettano le controindicazioni del dispositivo

Lo studio da cui origina il presente lavoro di tesi è inoltre registrato nel sito ClinicalTrials.gov (un servizio del *National Institute of Health* degli Stati Uniti) con l'identificativo NCT04778852 (3 Marzo 2021) denominato “*Quantitative Assessment of training Effects Using a Wearable Exoskeleton in Parkinson Disease Patients*”.

La tesi ha preso in analisi 7 pazienti (4 maschi e 3 femmine). Dei soggetti analizzati 4 appartenevano al gruppo di intervento che prevedeva terapia con esoscheletro, 3 al gruppo di terapia cinematica funzionale. Sono stati assegnati dei codici identificativi ad ogni paziente.

Tabella 1: Caratteristiche della popolazione analizzata

	Media	±SD
Età	72.43	7.76
BMI	24.62	2.86
Anni di malattia	8.5	4.18
UPDRS III (T0)	33	7.27
UPDRS TOT (T0)	64.5	20.54
H&Y	3	1

3.2 SET UP DI ACQUISIZIONE

Il dispositivo indossabile per la terapia del cammino nello studio è EksoGT® (EksoBionics, Richmond, CA, USA), un dispositivo medico di classe IIa. Il dispositivo è un esoscheletro indossabile, alimentato a batteria, che consente agli individui affetti da debolezza o paralisi degli arti inferiori di mantenersi in posizione eretta, camminare ed essere quindi usato per la riabilitazione. L'esoscheletro può accogliere soggetti con statura compresa tra 158-188 centimetri, il peso massimo consentito è di 100 chilogrammi e la massima larghezza dei fianchi 41 centimetri. Il dispositivo viene indossato dal paziente sopra ai propri vestiti e adattato alla sua anatomia. Un software incorporato nel dispositivo consente al paziente di camminare durante la prima sessione di terapia nella quale impara a gestire sia la fase di appoggio (*stance*) che le diverse modalità di cammino.

Figura 8: Esoscheletro indossabile EksoGT®



Fonte: Fresco Parkinson Institute, Villa Margherita, Vicenza (VI)

La valutazione clinica e strumentale è stata effettuata all'interno delle strutture cliniche di Villa Margherita da personale formato e cieco rispetto all'assegnazione dei soggetti ai rispettivi gruppi. I pazienti sono stati sottoposti ai vari test nella fase "ON" della terapia farmacologica.

Il presente lavoro di tesi si è concentrato soprattutto sull'elaborazione e l'analisi dei dati ottenuti dall'analisi del cammino.

Tuttavia, il progetto originale prevede anche la valutazione dei pazienti attraverso le seguenti scale cliniche: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), nella quale un punteggio alto è associato ad una severità maggiore della malattia, *Activity-specific Balance Confidence Scale* (ABC Scale), in cui un punteggio basso indica totale insicurezza nell'eseguire un gesto motorio senza perdere l'equilibrio ed il *Parkinson's Disease Questionnaire – 39* (PDQ-39), che valuta quanto spesso la malattia interferisca con vari aspetti della vita quotidiana, un punteggio alto indica gravi difficoltà.

L'analisi del cammino e della postura è stata svolta all'interno del Laboratorio di Analisi del Movimento del Fresco Parkinson Institute di Villa Margherita (Arcugnano, Vicenza, Italia). Sono stati registrati molteplici cicli del passo attraverso un sistema optoelettrico ad 8 telecamere (120Hz, Vicon, USA) sincronizzato con due pedane di forza (960Hz, Vicon,

USA). Per l'identificazione dei punti di repere anatomici su cui apporre i marcatori ed il calcolo degli angoli articolari è stata adottata una versione modificata del protocollo IOR-Gait [63], al fine di poter calcolare, oltre agli angoli di pelvi, anca, ginocchio e caviglia, il tronco. Sono state tracciate le traiettorie dei seguenti punti di repere anatomici applicando marcatori passivi sferici retroriflettenti su: settima vertebra cervicale (C7), quinta vertebra lombare (L5), margine anteriore dei due acromion (RA\LA), i margini più anteriori (RASIS\LASIS) e posteriori (RPSIS\LPSIS) delle spine iliache superiori, le prominenze laterali dei gran trocanteri (RGT\LGT), gli epicondili mediali (RME\LME) e laterali (RLE\LLE), la testa della fibula (RHF\LHF), la tuberosità tibiale (RTT\LTT), i malleoli laterali (RLM\LLM) e mediali (RMM\LMM), il calcagno (RC\LC), il margine dorsale della prima (RIMH\LIMH), della seconda (RIIMH\LIIMH) e della quinta (RVMH\LVMH) testa metatarsale. L'analisi del cammino è stata processata in Matlab 2019b (MathWorks) e sono stati estratti i parametri spazio-temporali di ogni ciclo del passo: Distanza (m), Tempo (s), Velocità (m/s), Stance (%), Swing (%), Cadenza (passi/min).

Per l'analisi sEMG è stata registrata bilateralmente l'attività dei seguenti muscoli: Bicipite Femorale, Retto del Femore, Gastrocnemio laterale e Tibiale Anteriore. A tal fine sono stati utilizzati sensori sEMG, WavePlus, Cometa S.r.l., a 2000Hz, posizionati a livello dei fusi muscolari. Infine, per poter ottenere forze e momenti articolari sono stati considerati i dati collezionati derivanti dalle due pedane di forza (rispettivamente AMTI e Bertec, entrambe con campionamento a 1000Hz). Gli elettrodi sono stati posizionati secondo le linee guida del SENIAM [64] e secondo le istruzioni per il minor *cross talk* [65].

Per ogni individuo viene inoltre creato un modello neuro-muscolo-scheletrico (NMSM) sulla base dei dati ottenuti con sEMG e analisi biomeccanica.

Tra gli esami strumentali a cui sono stati sottoposti i pazienti troviamo elettroencefalogramma (EEG), che consente di valutare anomalie dell'attività elettrica a livello cerebrale e Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), che permette di osservare variazioni delle attivazioni a livello corticale durante lo svolgimento di un compito motorio.

3.3 DISEGNO DELLO STUDIO

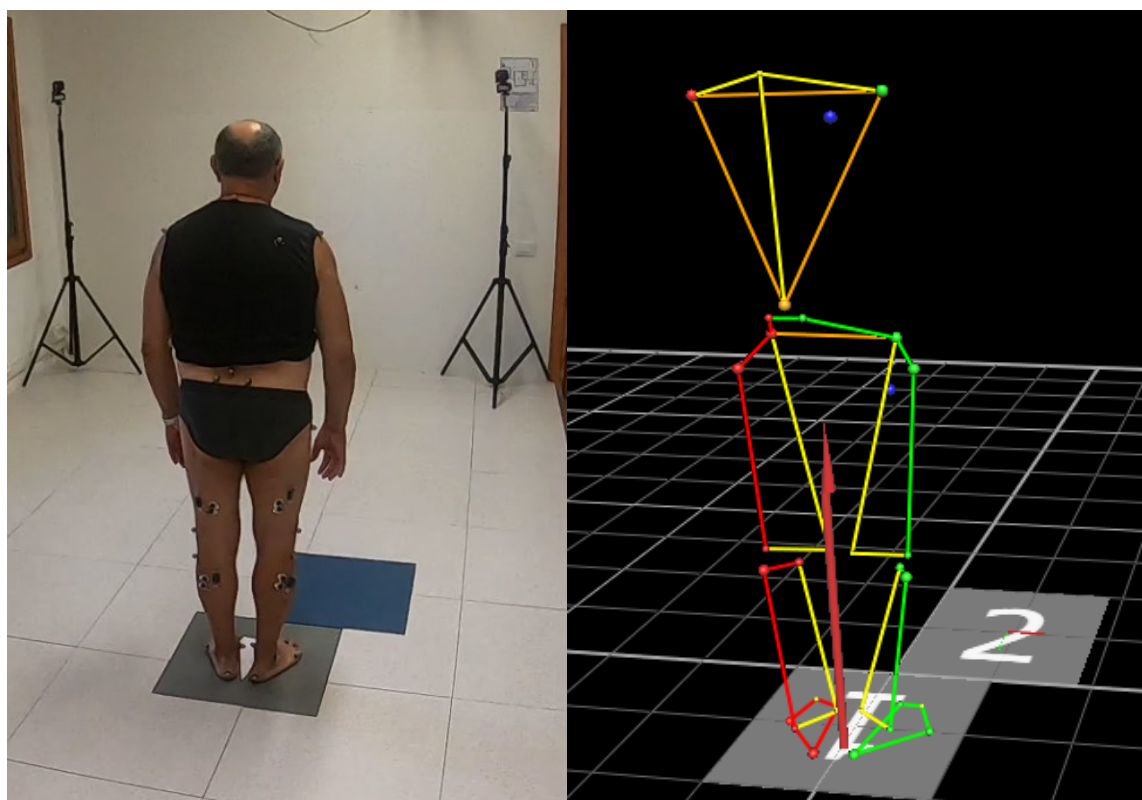
Lo studio di Romanato et al. si sviluppa su un periodo di 36 mesi, durante i quali 50 pazienti con malattia di Parkinson da lieve a moderata sono stati reclutati rispettando i criteri di inclusione ed esclusione precedentemente descritti. I pazienti sono assegnati a due gruppi in

maniera randomizzata. Il primo gruppo è stato sottoposto ad una terapia cinematica funzionale (FKT) mentre il secondo gruppo a trattamento con esoscheletro indossabile.

I pazienti sono stati valutati in 2 momenti attraverso analisi del cammino: prima della terapia (T0), quattro settimane dopo l'inizio della terapia (T1). Le sessioni di valutazione durano all'incirca un'ora, durante le quali sono previste pause per evitare affaticamento e per mantenere i pazienti vigili e motivati.

La valutazione posturale è stata eseguita sfruttando il *Romberg Test* e consiste in due acquisizioni statiche di 60 secondi ciascuna, una ad occhi aperti (OA) ed una ad occhi chiusi (OC), in posizione eretta e fermi su pedana di forza.

Figura 9: Test di Romberg



La terapia con esoscheletro si è svolta in 12 sessioni distribuite in 4 settimane. È stata svolta da fisioterapisti qualificati in possesso della licenza per l'allenamento robotico e sotto la supervisione di personale medico. Ogni sessione prevedeva l'uso del dispositivo per un tempo di 45 minuti. Il gruppo utilizzato come controllo attivo ha invece svolto una terapia cinematica funzionale tradizionale, senza l'ausilio di dispositivi robotici.

3.4 ESTRAZIONE DELLE VARIABILI

Come anticipato, il lavoro di tesi in oggetto si è incentrato quasi esclusivamente sull'elaborazione dei dati ottenuti attraverso l'analisi del cammino in laboratorio.

Attraverso il software Nexus sono stati raccolti i dati inerenti le dinamiche del cammino registrate tramite stereofotogrammetria presso il Laboratorio di Analisi del Movimento della Fresco Parkinson Institute di Villa Margherita, Arcugnano, Vicenza.

I dati ottenuti necessitano di essere riprocessati al fine di migliorarne la qualità e renderli disponibili per le valutazioni finali che verranno presentate nel capitolo successivo.

È stata fatta una prima selezione delle dinamiche registrate, cercando di individuare quelle in cui il soggetto calpestasse correttamente la pedana di forza. Ciò non è sempre stato possibile. Per non alterare le caratteristiche del cammino dei pazienti, questi non sono stati informati del funzionamento delle pedane, gli è stato semplicemente richiesto di eseguire una camminata all'interno del laboratorio. Per ogni paziente si è cercato di selezionare tre cicli del passo per l'arto destro e tre per il sinistro. Sono state ricostruite le informazioni dei marcatori la cui traiettoria è stata registrata dalle telecamere. Partendo dai dati ottenuti nella fase di calibrazione, sono stati associati i codici identificativi dei punti di reperi a ciascun marcatore. Il processo di etichettatura (*labelling*) viene eseguito selezionando un *frame* in cui tutti i marcatori sono visibili. Successivamente sono stati individuati gli istanti di appoggio (*heel strike*), stacco (*toe off*) e secondo appoggio dello stesso arto. Per fare ciò, le informazioni grafiche dei vettori di forza uscenti dalla pedana sono state confrontate con le traiettorie dei marcatori sull'asse verticale. Per ciclo del cammino (*gait cycle*) si fa riferimento al periodo che intercorre tra due appoggi successivi dello stesso piede.

Figura 10: Processo di etichettatura (*labelling*)

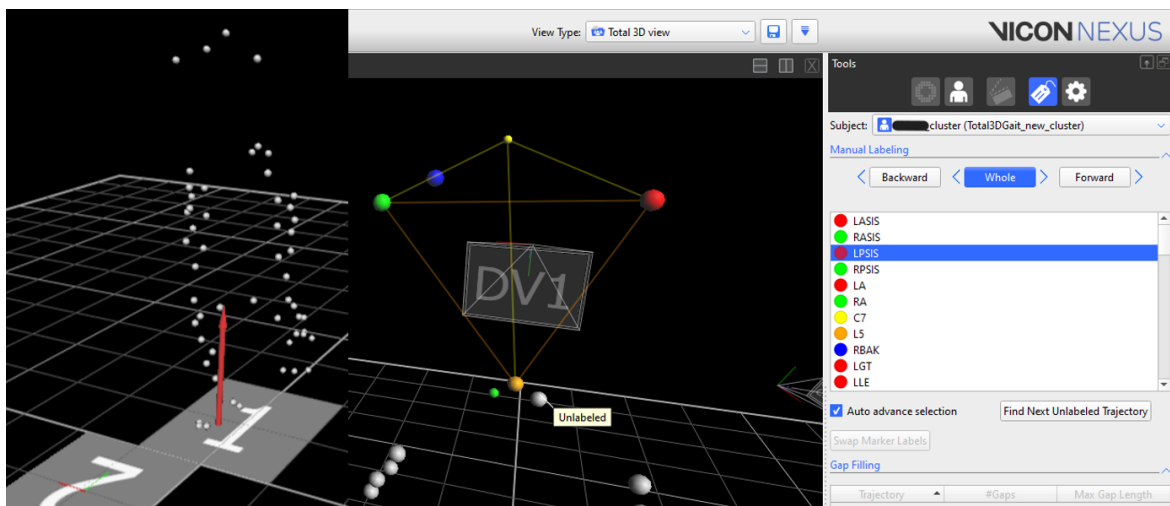
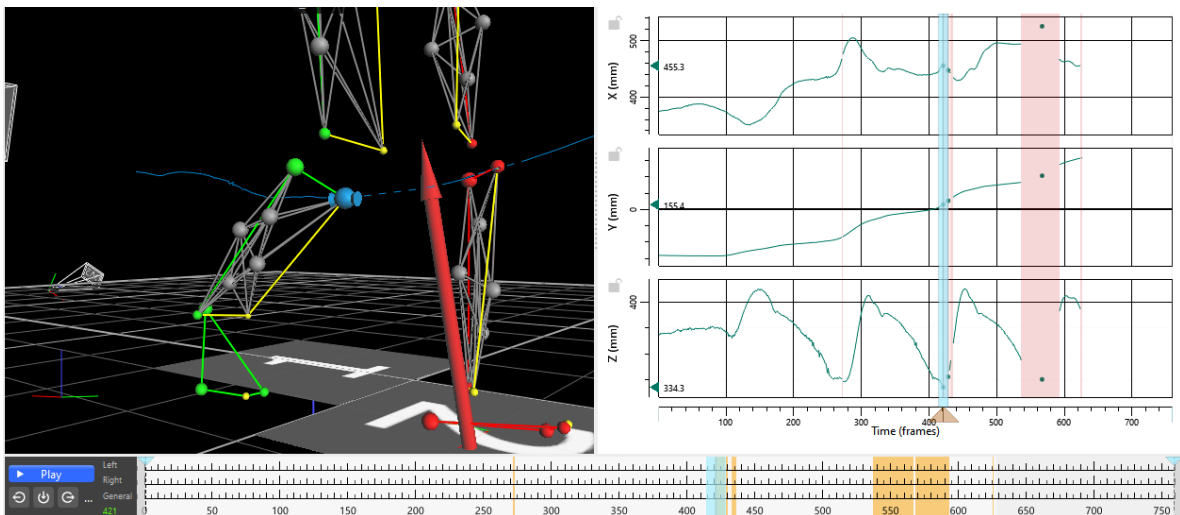


Figura 11: Processo di *Gap filling*



Quando la traiettoria dei marcatori risultava interrotta, per un oscuramento degli stessi durante lo svolgimento del compito motorio, il software mette a disposizione vari metodi (*spline*, *rigid body*, *pattern*) per colmare le interruzioni (operazione denominata come *gap filling*), ogni metodo si basa su tipologie diverse di calcolo e predizione con il fine comune di riempire gli spazi vuoti delle traiettorie mancanti purché siano limitate ad una certa soglia. Concluse le operazioni sopra citate si è passati all'elaborazione dei dati in Matlab.

Le dinamiche dei pazienti sono state processate utilizzando dei codici creati *ad hoc* dal personale del BioMovLab, presso il Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione dell'Università di Padova. I codici di cui sopra hanno permesso di estrapolare le informazioni inerenti gli angoli, sEMG, e parametri spazio-tempo.

Figura 12: Angolo di flesso-estensione del ginocchio

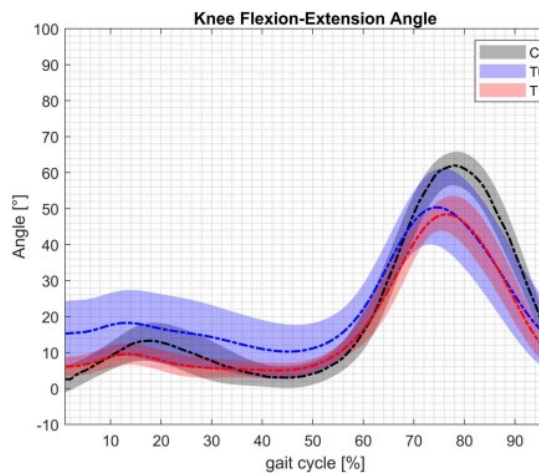
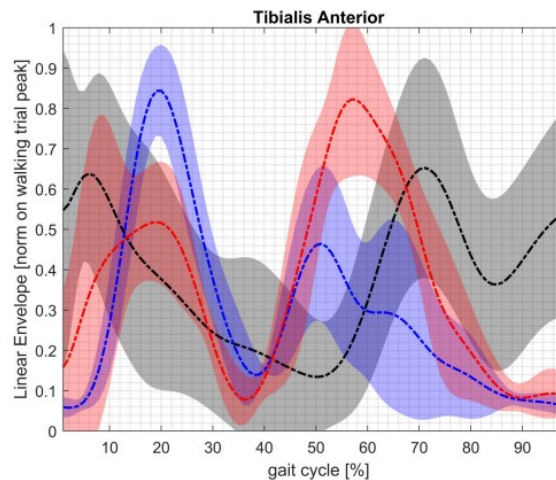


Figura 13: *Envelope* attivazione Tibiale Anteriore



In dettaglio:

Per Tronco, Pelvi, Anca e Caviglia sono stati calcolati gli angoli di:

- Adduzione\abduzione (piano coronale)
- Rotazione interna\esterna (piano trasverso)
- Flessione\estensione (piano sagittale)

Per il Ginocchio l'angolo di: Flessione\estensione (piano sagittale)

I parametri spazio-temporali del ciclo del passo estratti sono:

- Spazio (m)
- Tempo (s)
- Velocità (m\s)
- Stance (%)
- Swing (%)
- Cadenza (step\min)

L'elettromiografia di superficie (sEMG) ha interessato:

- Tibiale Anteriore
- Gastrocnemio Laterale
- Retto del Femore
- Bicipite Femorale

Per ognuno dei sei pazienti, presi in analisi nel presente lavoro di tesi, sono stati compiuti i passaggi fino ad ora elencati. È stato creato un *report* finale che consente un confronto grafico delle variabili studiate, a T0 e T1. Nel report sia i pazienti in terapia con esoscheletro che quelli sottoposti a terapia cinetica funzionale sono stati confrontati con le bande di normalità di soggetti sani.

4 RISULTATI

Nel seguente capitolo sono riportati a titolo esemplificativo i report di un paziente del sottoposto a terapia con esoscheletro EksoGT® ed uno appartenente al gruppo che ha svolto la terapia cinematica funzionale. In appendice sono riportati i report dei restanti pazienti presi in analisi nel lavoro di tesi.

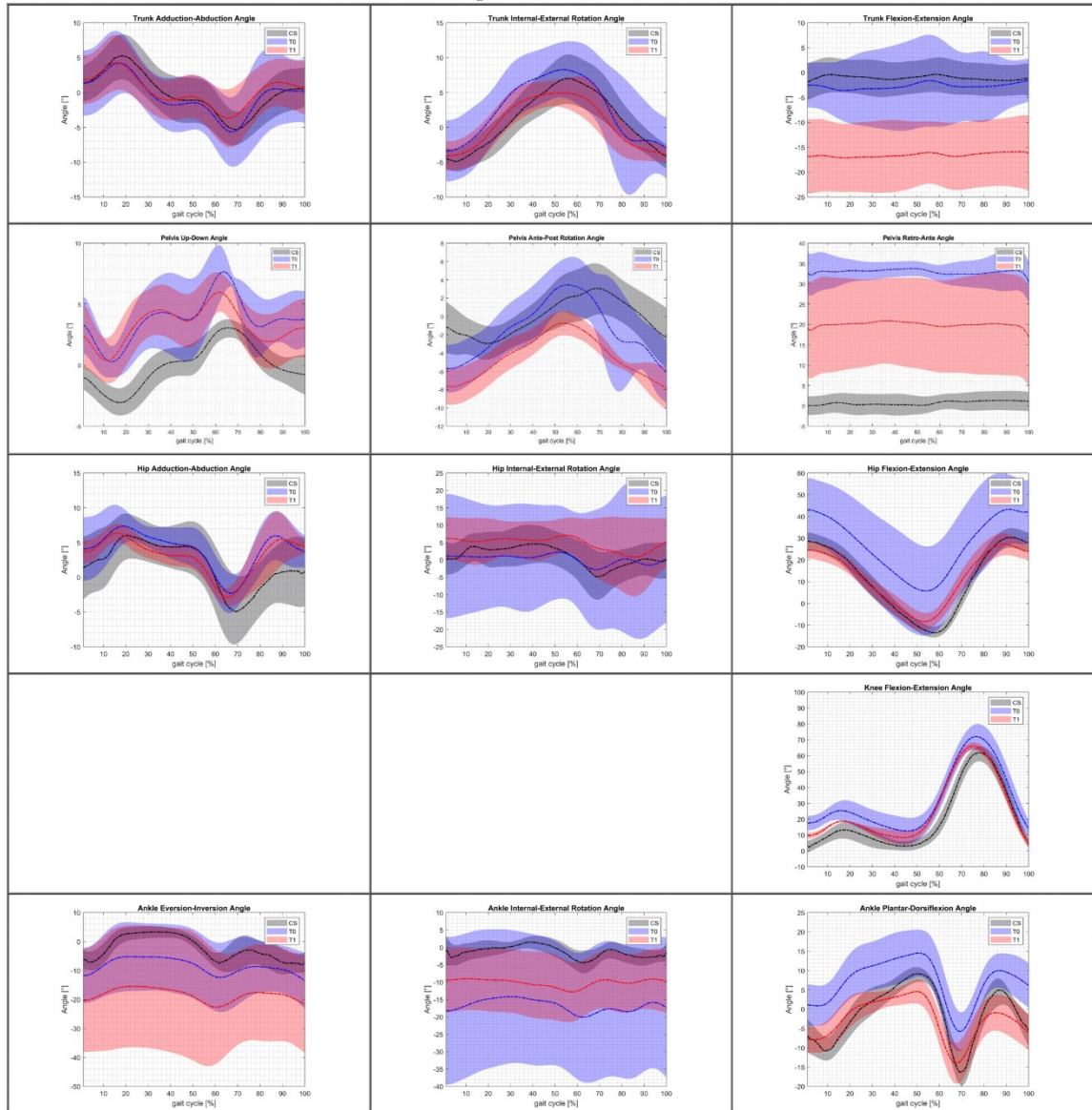
SOGGETTO 3

L'analisi cinematica mostra a T1 maggior consistenza degli angoli di adduzione e abduzione del tronco, e rotazione interna ed esterna. L'estensione del tronco appare marcatamente più estesa a seguito della terapia. Sul piano coronale migliora il *pattern* della pelvi. In fase di *heel strike* la pelvi parte ruotata posteriormente e anticipa la rotazione posteriore dello *swing*. Si osserva una maggior antiversione a T1 che si avvicina al controllo ma con maggior variabilità nelle dinamiche. In fase di *swing*, anche a seguito del trattamento, c'è una maggior adduzione di anca e, solo a T1, una rotazione esterna ritardata. Si riduce l'eccessiva flessione d'anca presente a T0 mostrando valori simili al controllo a T1, pur mantenendo maggior flessione in *swing*. Anche i gradi di flessione del ginocchio si riducono a seguito della terapia. La caviglia presenta angoli di maggiore inversione a T1 con elevata variabilità tra le dinamiche. A T1 c'è un *pattern* più consistente sul piano trasverso, con una minor rotazione esterna. Migliora la flessione plantare in *heel strike* e *loading response* a T1. C'è anticipazione della flessione dorsale alla fine dello *swing* per preparare il piede all'appoggio. I parametri spazio-temporali del soggetto sono simili ai controlli. A seguito della terapia migliorano velocità, tempo, cadenza, si riduce la fase di *stance* ed aumenta quella di *swing*. L'elettromiografia mostra un picco di attivazione in *heel strike* del Tibiale anteriore ed un rilassamento durante la risposta al carico. Nello *swing*, a T1 c'è un'attivazione minore del Tibiale che invece mostra un picco alla fine della fase di *swing*, in preparazione all'*heel strike*, confermata da aumentata flessione dorsale della caviglia. Il Gastrocnemio laterale mostra un primo picco notevolmente ridotto in *loading response*. Una grande attivazione ed una anticipazione della sua attivazione caratterizzano la fase di *push off*. In fase di *swing*, l'attivazione è molto ridotta: è il Tibiale anteriore a prevalere. Il Retto del femore ha attivazione maggiore e anticipata rispetto al controllo in *heel strike*, che si avvicina al soggetto sano in T1. È molto reclutato in *swing* a T0, a T1 la strategia è più economica, per poi assistere ad una attivazione importante durante la fase finale di *swing*. Il Bicipite femorale presenta co-contrazione in *heel strike* e *terminal swing* con il Retto del femore.

SURNAME & NAME:		DATE OF BIRTH:	
WEIGHT:	HEIGHT:	CODE:	ACQUISITION DATE:

REPORT

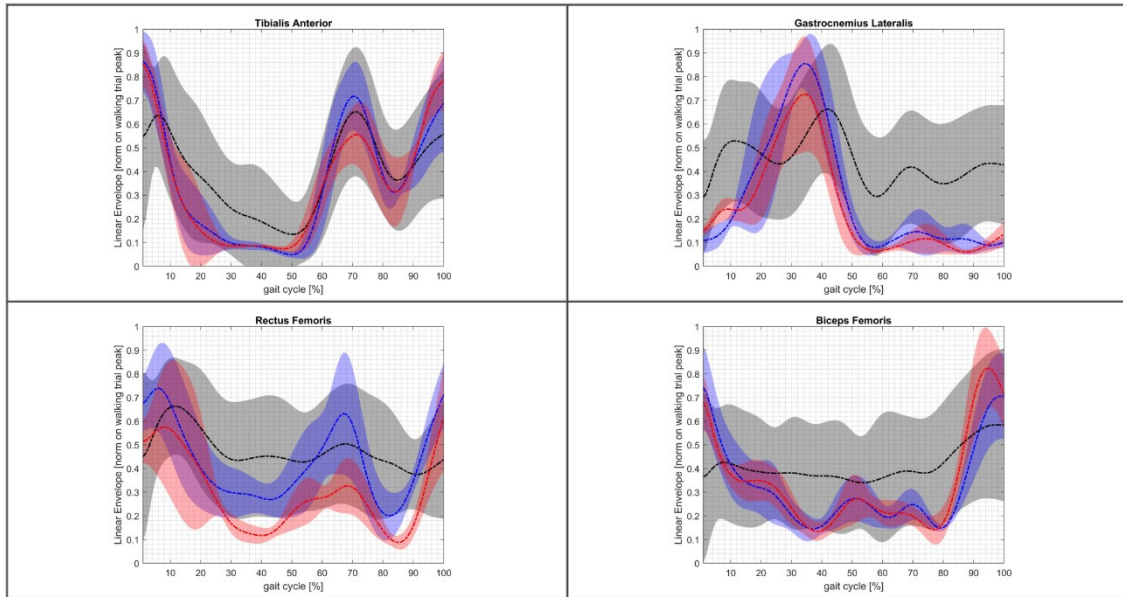
Angles - IOR Gait Protocol



Space-Temporal Parameters

	Space(m)	Time(s)	Velocity(m/s)	Stance(%)	Swing(%)	Cadence(step/min)
Before	1.15±0.06	0.99±0.10	1.18±0.17	61.92±1.21	38.08±1.21	61.05±5.66
After	1.14±0.04	0.94±0.02	1.21±0.03	59.64±0.89	40.36±0.89	63.65±1.48
Healthy controls	1.20±0.10	1.22±0.12	0.99±0.13	61.57±1.05	38.43±1.05	49.67±4.67

Electromyography



SOGGETTO 7

Il soggetto presenta angoli di movimento del tronco ridotti sul piano coronale. È ridotta l'adduzione in *loading response* e l'abduzione in *swing*. Migliora il *pattern* sul piano trasverso con una riduzione della rotazione interna in risposta al carico in *stance* e fase finale di *swing*. A T1, i valori di flessione del tronco sono simili ai controlli. Lo spostamento verso il basso della pelvi sul piano coronale si riduce a T1, ma resta inferiore al controllo dalla *mid-stance* al *mid-swing*. Aumenta la rotazione anteriore sul piano trasverso ma risulta insufficiente nella seconda metà dello *swing*. A T1 viene enfatizzata la retroversione di bacino. Il *pattern* di adduzione e abduzione dell'anca si avvicina ai controlli a T1, ma risultano ancora ridotti i gradi di abduzione nello *swing*. Il soggetto mostra una ridotta escursione dei movimenti in intra ed extra rotazione durante il cammino.

Assente è il passaggio da rotazione esterna del *push off* a rotazione interna dello *swing*.

La flessione d'anca e di ginocchio si mantengono maggiori dei controlli anche a seguito della terapia. A livello della caviglia si nota grande variabilità delle dinamiche sia a T0 che a T1, con tendenza all'inversione.

L'articolazione tibio-tarsica appare rigida con ridotta flessione dorsale in *loading response*. Una flessione plantare accentuata e ritardata caratterizza il *push off* mentre, anche a causa dell'attivazione del Tibiale anteriore, alla fine del *pattern* c'è ridotta flessione plantare. Migliorano tutti i parametri spazio-temporali, soprattutto distanza coperta durante il ciclo del passo, velocità e cadenza.

L'elettromiografia di superficie mostra come nella fase di *loading response* il Tibiale anteriore presenti attivazione ridotta ed intermittente nella fase di *stance*. In fase di *swing* c'è un picco maggiore e prolungato rispetto ai controlli.

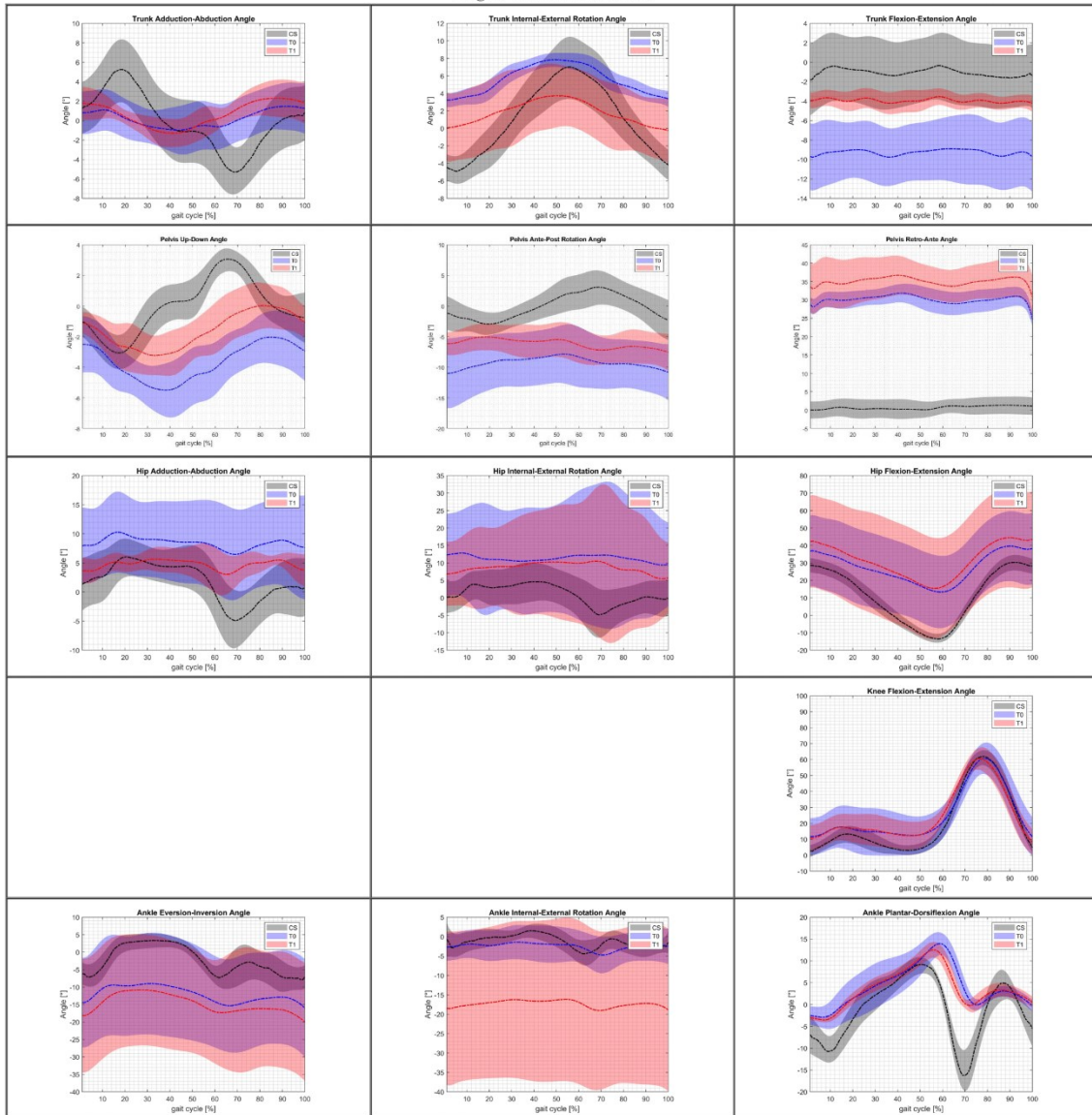
Il Gastrocnemio laterale mostra un'attivazione più intensa e leggermente ritardata in risposta al carico. A T1 si osserva un'evidente anticipazione dell'attivazione del Gastrocnemio nella fase di *push off*, mentre nello *swing* prevale l'azione del Tibiale anteriore.

Il Retto del femore è molto attivato in *heel strike* ma si riduce la sua attività in *loading response*. A T1 viene anticipato in timing di attivazione durante la fase di *swing*. C'è grande attivazione del Retto del femore nella fase precedente l'*heel strike*. Il soggetto presenta ridotta flessione dorsale di caviglia a fine *swing*, ciò spiega i picchi del Tibiale anteriore e del Retto del femore. C'è co-contrazione in *heel strike* tra Retto del femore e Bicipite femorale. Quest'ultimo prevale e porta il ginocchio in flessione nella prima fase del ciclo. Nella fase di *initial swing*, il soggetto attiva molto il Bicipite femorale per portare l'arto ipsilaterale in posizione posteriore.

SURNAME & NAME:		DATE OF BIRTH:	
WEIGHT:	HEIGHT:	CODE:	ACQUISITION DATE:

REPORT

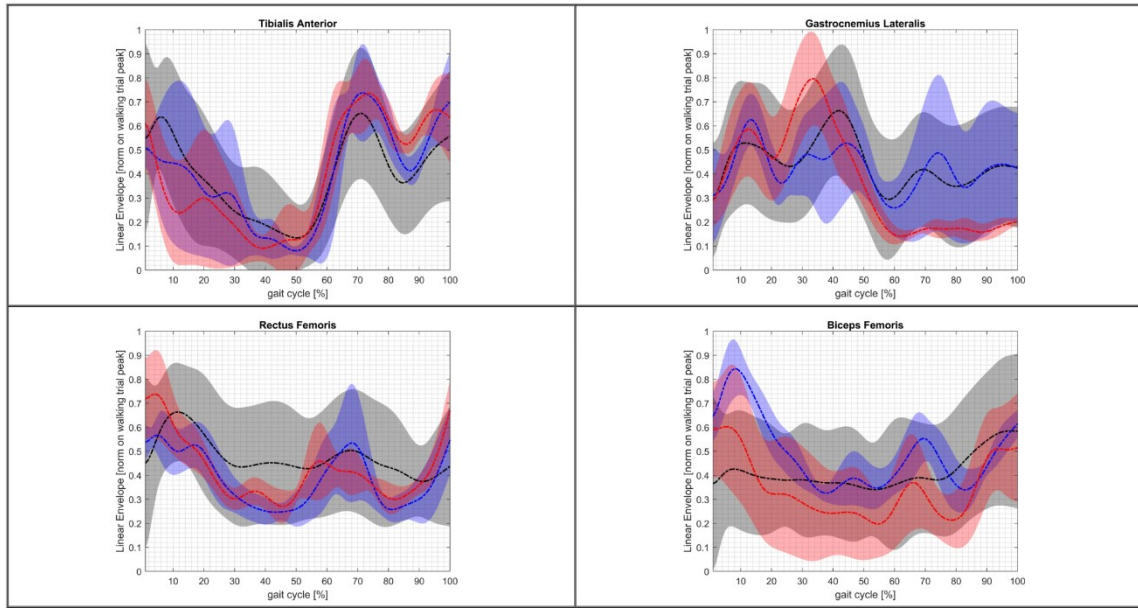
Angles - IOR Gait Protocol



Space-Temporal Parameters

	Space(m)	Time(s)	Velocity(m/s)	Stance(%)	Swing(%)	Cadence(step/min)
Before	0.70±0.04	1.23±0.07	0.57±0.06	65.62±2.24	34.38±2.24	48.99±2.71
After	0.83±0.03	1.16±0.02	0.72±0.03	63.34±2.09	36.66±2.09	51.94±0.87
Healthy controls	1.20±0.10	1.22±0.12	0.99±0.13	61.57±1.05	38.43±1.05	49.67±4.67

Electromyography



5 DISCUSSIONE

Lo scopo di questa tesi era valutare l'efficacia della terapia svolta attraverso l'ausilio di un dispositivo robotico indossabile, l'esoscheletro EksoGT®, in pazienti affetti da malattia di Parkinson. L'analisi ha permesso di monitorare le variazioni dei parametri spazio-temporali, degli angoli di movimento e delle attivazioni muscolari attraverso un sistema stereofotogrammetrico e sensori per l'elettromiografia di superficie.

In accordo con quanto riportato in letteratura [66] le caratteristiche dei parametri spazio-temporali riscontrate in quasi tutti i pazienti sono: ridotta lunghezza del ciclo del passo, della velocità e della fase di *swing* a fronte di un aumento del tempo trascorso in fase di doppio supporto (*stance*).

È stato osservato che, a seguito della terapia con esoscheletro EksoGT®, 3 pazienti su 4 mostrano progressi soprattutto sul piano sagittale con una maggior antiversione della Pelvi, riduzione dell'eccessiva flessione di Anca ed un'augmentata flessione dorsale della Caviglia. In 2 pazienti sono stati riscontrati miglioramenti relativi all'articolazione del Ginocchio, con una riduzione dei gradi di flessione. Una maggiore estensione di anca e ginocchio consentono miglior supporto alla caviglia ed un minor sforzo muscolare soprattutto nella fase di *loading response* e *mid-stance* del ciclo del passo [57].

In contrasto con quanto affermato da Galli et al. [50] non sono stati osservati miglioramenti relativi a velocità, lunghezza e cadenza del passo a seguito della terapia con esoscheletro.

3 pazienti su 4, dopo essere stati sottoposti a terapia con esoscheletro mostrano un'augmentata tendenza a portare la Caviglia in inversione.

Relativamente al gruppo sottoposto a terapia cinematica funzionale è stata osservata una riduzione dell'eccessiva flessione del tronco durante lo svolgimento del compito motorio in tutti e 3 i pazienti ed una riduzione della variabilità rispetto a T0 per quanto riguarda i movimenti di flesso-estensione di ginocchio.

L'elettromiografia di superficie non mostra particolari variazioni del *pattern* di attivazione dei muscoli analizzati durante il *gait*. Sono stati riscontrati lievi progressi relativi a singole sottofasi del cammino ma allo stesso tempo, a seguito della terapia, in alcuni casi è stato registrato un aumento della variabilità nelle attivazioni e strategie di controllo differenti a T1 che non consentono di individuare una tendenza al miglioramento paragonabile per tutti i pazienti.

La malattia di Parkinson progredisce in maniera molto differente tra un paziente e l'altro. Alcuni pazienti convivono con la malattia da anni ma ottengono punteggi più bassi al

momento della somministrazione dell'UPDRS-III rispetto a paziente con diagnosi più recente. Per questo motivo, pur non presentando miglioramenti a seguito della terapia, per alcuni pazienti mantenere stabili nel tempo i parametri analizzati potrebbe già considerarsi un risultato positivo.

Dall'analisi dei report con i dati relativi agli angoli di tronco, pelvi e delle tre principali articolazioni dell'arto inferiore (anca, ginocchio, caviglia) appare chiaro come una delle costanti in pazienti sia la grande variabilità durante l'esecuzione del compito motorio richiesto. Questa può essere riscontrata anche in pazienti con recente diagnosi di malattia, non dipende dai parametri spazio-temporali ed è uno dei fattori maggiormente associati al rischio di caduta [67]. L'esoscheletro può essere importante anche in quest'ottica, soprattutto in quei pazienti che, per paura di cadere, tendono ad essere sedentari. L'uso di un dispositivo robotico in una terapia consente al paziente di continuare a muoversi e in condizioni di sicurezza.

I principali limiti legati all'utilizzo di questo dispositivo interessano il reclutamento dei pazienti, la necessità di personale qualificato in grado di operare con lo strumento e al tempo stesso assistere il paziente. L'esoscheletro presenta inoltre determinati criteri di inclusione per il suo utilizzo, legati alle caratteristiche antropometriche dei pazienti, alle condizioni cliniche, cognitive ed alla terapia farmacologica. In riferimento alla durata della terapia (45 minuti\seduta, 3 sedute\settimana, 4 settimane) potrebbe essere efficace protrarre o intensificare il trattamento con l'obiettivo di apprezzare risultati più consistenti. Tuttavia, non trattandosi di un intervento che può essere svolto a domicilio o da remoto, la *compliance* del paziente potrebbe non essere garantita.

Includere la terapia con esoscheletro all'interno di un intervento diversificato, sulla base delle esigenze del singolo paziente potrebbe essere una soluzione plausibile per massimizzare i benefici dell'allenamento.

Sono in via di sviluppo delle soluzioni più pratiche, ancora in fase sperimentale, che prevedono l'ausilio di dispositivi indossabili di ridotte dimensioni da fissare alle ginocchia o alle caviglie

BIBLIOGRAFIA

- [1] «Parkinson's disease — Level 3 cause | The Institute for Health Metrics and Evaluation», Institute for Health Metrics and Evaluation. Consultato: 22 luglio 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.healthdata.org/>
- [2] «Parkinson disease», World Health Organization. Consultato: 21 luglio 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
- [3] L. M. de Lau e M. M. Breteler, «Epidemiology of Parkinson's disease», *Lancet Neurol.*, vol. 5, fasc. 6, pp. 525–535, giu. 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
- [4] H. Deng, P. Wang, e J. Jankovic, «The genetics of Parkinson disease», *Ageing Res. Rev.*, vol. 42, pp. 72–85, mar. 2018, doi: 10.1016/j.arr.2017.12.007.
- [5] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis, e T. D. L. Steeves, «The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis», *Mov. Disord.*, vol. 29, fasc. 13, pp. 1583–1590, 2014, doi: 10.1002/mds.25945.
- [6] M. Tinelli, P. Kanavos, e F. Grimaccia, «The value of early diagnosis and treatment in Parkinson's disease», 2016.
- [7] E. R. Dorsey *et al.*, «Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016», *Lancet Neurol.*, vol. 17, fasc. 11, pp. 939–953, nov. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
- [8] Z. Ou *et al.*, «Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019», *Front. Public Health*, vol. 9, 2021, Consultato: 6 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.776847>
- [9] R. Balestrino e A. h. v. Schapira, «Parkinson disease», *Eur. J. Neurol.*, vol. 27, fasc. 1, pp. 27–42, 2020, doi: 10.1111/ene.14108.
- [10] A. J. Noyce *et al.*, «Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease», *Ann. Neurol.*, vol. 72, fasc. 6, pp. 893–901, 2012, doi: 10.1002/ana.23687.
- [11] C. Blauwendraat, M. A. Nalls, e A. B. Singleton, «The genetic architecture of Parkinson's disease», *Lancet Neurol.*, vol. 19, fasc. 2, pp. 170–178, feb. 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
- [12] A. Kouli, K. M. Torsney, e W.-L. Kuan, «Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis», *Exon Publ.*, pp. 3–26, dic. 2018, doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1.
- [13] E. Tolosa, A. Garrido, S. W. Scholz, e W. Poewe, «Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease», *Lancet Neurol.*, vol. 20, fasc. 5, pp. 385–397, mag. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
- [14] «An Essay on the Shaking Palsy». Consultato: 9 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/jnp.14.2.223>
- [15] C. McDonald, G. Gordon, A. Hand, R. W. Walker, e J. M. Fisher, «200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson?», *Age Ageing*, vol. 47, fasc. 2, pp. 209–214, mar. 2018, doi: 10.1093/ageing/afx196.
- [16] A. Lee e R. M. Gilbert, «Epidemiology of Parkinson Disease», *Neurol. Clin.*, vol. 34, fasc. 4, pp. 955–965, nov. 2016, doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.012.
- [17] H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. I. de Vos, E. N. H. Jansen Steur, e E. Braak, «Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease», *Neurobiol. Aging*, vol. 24, fasc. 2, pp. 197–211, 2003, doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- [18] C. G. Goetz *et al.*, «Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease», *Mov. Disord.*, vol. 19, fasc. 9, pp. 1020–1028, 2004, doi: 10.1002/mds.20213.
- [19] J. Jankovic, «Parkinson's disease: clinical features and diagnosis», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, fasc. 4, pp. 368–376, apr. 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- [20] J. Jankovic, K. Schwartz, e W. Ondo, «Re-emergent tremor of Parkinson's disease», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 67, fasc. 5, pp. 646–650, nov. 1999.

- [21] John Van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK, T. B. Stoker, J. C. Greenland, e John Van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK, A. c. di, *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications, 2018. doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.
- [22] J. L. Durstine, G. E. Moore, P. L. Painter, e American College of Sports Medicine, *ACSM's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities*, Fourth edition. Champaign, IL: Human Kinetics, 2016.
- [23] J. J. Crouse, J. R. Phillips, M. Jahanshahi, e A. A. Moustafa, «Postural instability and falls in Parkinson's disease», *Rev. Neurosci.*, vol. 27, fasc. 5, pp. 549–555, lug. 2016, doi: 10.1515/revneuro-2016-0002.
- [24] D. R. Williams, H. C. Watt, e A. J. Lees, «Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, fasc. 4, pp. 468–473, apr. 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.074070.
- [25] Y. Okuma e N. Yanagisawa, «The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease», *Mov. Disord.*, vol. 23, fasc. S2, pp. S426–S430, 2008, doi: 10.1002/mds.21934.
- [26] C. C. Walton *et al.*, «The major impact of freezing of gait on quality of life in Parkinson's disease», *J. Neurol.*, vol. 262, fasc. 1, pp. 108–115, gen. 2015, doi: 10.1007/s00415-014-7524-3.
- [27] M. Tinazzi *et al.*, «Pisa syndrome in Parkinson's disease: An integrated approach from pathophysiology to management», *Mov. Disord.*, vol. 31, fasc. 12, pp. 1785–1795, 2016, doi: 10.1002/mds.26829.
- [28] B. P. C. van de Warrenburg *et al.*, «The phenomenon of disproportionate antecollis in Parkinson's disease and multiple system atrophy», *Mov. Disord.*, vol. 22, fasc. 16, pp. 2325–2331, 2007, doi: 10.1002/mds.21634.
- [29] J. S. Baik, J. Y. Kim, J. H. Park, S. W. Han, J. H. Park, e M. S. Lee, «Scoliosis in Patients with Parkinson's Disease», *J. Clin. Neurol. Seoul Korea*, vol. 5, fasc. 2, pp. 91–94, giu. 2009, doi: 10.3988/jcn.2009.5.2.91.
- [30] D. Berg *et al.*, «MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease», *Mov. Disord.*, vol. 30, fasc. 12, pp. 1600–1611, 2015, doi: 10.1002/mds.26431.
- [31] A. Galbiati, L. Verga, E. Giora, M. Zucconi, e L. Ferini-Strambi, «The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies», *Sleep Med. Rev.*, vol. 43, pp. 37–46, feb. 2019, doi: 10.1016/j.smrv.2018.09.008.
- [32] M. J. Howell e C. H. Schenck, «Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease», *JAMA Neurol.*, vol. 72, fasc. 6, pp. 707–712, giu. 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4563.
- [33] R. B. Postuma *et al.*, «Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease», *Mov. Disord.*, vol. 27, fasc. 5, pp. 617–626, 2012, doi: 10.1002/mds.24996.
- [34] A. Schrag, L. Horsfall, K. Walters, A. Noyce, e I. Petersen, «Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study», *Lancet Neurol.*, vol. 14, fasc. 1, pp. 57–64, gen. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
- [35] R. B. Postuma *et al.*, «Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease», *Mov. Disord.*, vol. 33, fasc. 10, pp. 1601–1608, 2018, doi: 10.1002/mds.27362.
- [36] G. T. Stebbins, C. G. Goetz, D. J. Burn, J. Jankovic, T. K. Khoo, e B. C. Tilley, «How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale», *Mov. Disord.*, vol. 28, fasc. 5, pp. 668–670, 2013, doi: 10.1002/mds.25383.
- [37] R. B. Postuma *et al.*, «MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease», *Mov. Disord.*, vol. 30, fasc. 12, pp. 1591–1601, 2015, doi: 10.1002/mds.26424.
- [38] M. J. Armstrong e M. S. Okun, «Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review», *JAMA*, vol. 323, fasc. 6, pp. 548–560, feb. 2020, doi: 10.1001/jama.2019.22360.
- [39] M. S. Okun, «Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease», *N. Engl. J. Med.*, vol. 367,

- fasc. 16, pp. 1529–1538, ott. 2012, doi: 10.1056/NEJMct1208070.
- [40] K. S. Bhalsing, M. M. Abbas, e L. C. S. Tan, «Role of Physical Activity in Parkinson's Disease», *Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 21, fasc. 4, pp. 242–249, 2018, doi: 10.4103/aian.AIAN_169_18.
- [41] M. Lauzé, J.-F. Daneault, e C. Duval, «The Effects of Physical Activity in Parkinson's Disease: A Review», *J. Park. Dis.*, vol. 6, fasc. 4, pp. 685–698, doi: 10.3233/JPD-160790.
- [42] D. L. M. Radder *et al.*, «Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities», *Neurorehabil. Neural Repair*, vol. 34, fasc. 10, pp. 871–880, ott. 2020, doi: 10.1177/1545968320952799.
- [43] D. Volpe, M. G. Giantin, R. Maestri, e G. Frazzitta, «Comparing the effects of hydrotherapy and land-based therapy on balance in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot study», *Clin. Rehabil.*, vol. 28, fasc. 12, pp. 1210–1217, dic. 2014, doi: 10.1177/0269215514536060.
- [44] L. M. Carroll, D. Volpe, M. E. Morris, J. Saunders, e A. M. Clifford, «Aquatic Exercise Therapy for People With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial», *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 98, fasc. 4, pp. 631–638, apr. 2017, doi: 10.1016/j.apmr.2016.12.006.
- [45] J. K. Ehrman, P. M. Gordon, P. S. Visich, e S. J. Keteyian, *Clinical Exercise Physiology - Exercise Management for Chronic Diseases and Special Populations.*, vol. Fifth Edition. Champaign, IL: Human Kinetics, 2021.
- [46] R. Gollan *et al.*, «Effects of Resistance Training on Motor- and Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis», *J. Park. Dis.*, vol. 12, fasc. 6, pp. 1783–1806, 2022, doi: 10.3233/JPD-223252.
- [47] D. Volpe, M. Signorini, A. Marchetto, T. Lynch, e M. E. Morris, «A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: A phase II feasibility study», *BMC Geriatr.*, vol. 13, p. 54, 2013, doi: 10.1186/1471-2318-13-54.
- [48] J. Shanahan, M. E. Morris, O. N. Bhriain, D. Volpe, T. Lynch, e A. M. Clifford, «Dancing for Parkinson Disease: A Randomized Trial of Irish Set Dancing Compared With Usual Care», *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 98, fasc. 9, pp. 1744–1751, set. 2017, doi: 10.1016/j.apmr.2017.02.017.
- [49] A. Peppe *et al.*, «Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) May Improve the Quality of Gait in Middle-Moderate Parkinson's Disease Patients. Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Crossover, Italian Multicentric Study», *Front. Neurol.*, vol. 10, 2019, Consultato: 8 novembre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00998>
- [50] M. Galli *et al.*, «Robot-assisted gait training versus treadmill training in patients with Parkinson's disease: a kinematic evaluation with gait profile score», *Funct. Neurol.*, vol. 31, fasc. 3, pp. 163–170, set. 2016, doi: 10.11138/FNeur/2016.31.3.163.
- [51] M. Romanato *et al.*, «Quantitative assessment of training effects using EksoGT® exoskeleton in Parkinson's disease patients: A randomized single blind clinical trial», *Contemp. Clin. Trials Commun.*, vol. 28, p. 100926, mag. 2022, doi: 10.1016/j.conctc.2022.100926.
- [52] A. Cappello, A. Cappozzo e P. di Prampero editori, *Bioingegneria della postura e del movimento*. Bologna: Patron Editore, 2003.
- [53] F. Roggio *et al.*, «Technological advancements in the analysis of human motion and posture management through digital devices», *World J. Orthop.*, vol. 12, fasc. 7, pp. 467–484, lug. 2021, doi: 10.5312/wjo.v12.i7.467.
- [54] N. A. Bates, K. R. Ford, G. D. Myer, e T. E. Hewett, «Kinetic and kinematic differences between first and second landings of a drop vertical jump task: Implications for injury risk assessments», *Clin. Biomech. Bristol Avon*, vol. 28, fasc. 4, p. 10.1016/j.clinbiomech.2013.02.013, apr. 2013, doi: 10.1016/j.clinbiomech.2013.02.013.
- [55] A. Guiotto *et al.*, «Reliability and Repeatability of ACL Quick Check®: A Methodology for on Field Lower Limb Joint Kinematics and Kinetics Assessment in Sport Applications», *Sensors*, vol. 22, fasc. 1, p. 259, dic. 2021, doi: 10.3390/s22010259.
- [56] Z. Sawacha *et al.*, «Feasibility and Reliability Assessment of Video-Based Motion Analysis and Surface Electromyography in Children with Fragile X during Gait», *Sensors*, vol. 21, fasc. 14, p. 4746, lug. 2021, doi: 10.3390/s21144746.

- [57] K. Shah, M. Solan, e E. Dawe, «The gait cycle and its variations with disease and injury», *Orthop. Trauma*, vol. 34, fasc. 3, pp. 153–160, giu. 2020, doi: 10.1016/j.mporth.2020.03.009.
- [58] C. Buckley *et al.*, «The Role of Movement Analysis in Diagnosing and Monitoring Neurodegenerative Conditions: Insights from Gait and Postural Control», *Brain Sci.*, vol. 9, fasc. 2, p. 34, feb. 2019, doi: 10.3390/brainsci9020034.
- [59] L. di Biase *et al.*, «Gait Analysis in Parkinson’s Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring», *Sensors*, vol. 20, fasc. 12, Art. fasc. 12, gen. 2020, doi: 10.3390/s20123529.
- [60] F. Arippa, B. Leban, M. Monticone, G. Cossu, C. Casula, e M. Pau, «A Study on Lower Limb Asymmetries in Parkinson’s Disease during Gait Assessed through Kinematic-Derived Parameters», *Bioengineering*, vol. 9, fasc. 3, p. 120, mar. 2022, doi: 10.3390/bioengineering9030120.
- [61] J. L. McKay, M. E. Hackney, S. A. Factor, e L. H. Ting, «Lower Limb Rigidity Is Associated with Frequent Falls in Parkinson’s Disease», *Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 6, fasc. 6, pp. 446–451, giu. 2019, doi: 10.1002/mdc3.12784.
- [62] I. Campanini, C. Disselhorst-Klug, W. Z. Rymer, e R. Merletti, «Surface EMG in Clinical Assessment and Neurorehabilitation: Barriers Limiting Its Use», *Front. Neurol.*, vol. 11, 2020, Consultato: 12 novembre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00934>
- [63] «A new anatomically based protocol for gait analysis in children», *Gait Posture*, vol. 26, fasc. 4, pp. 560–571, ott. 2007, doi: 10.1016/j.gaitpost.2006.12.018.
- [64] «<http://www.seniam.org/>».
- [65] Y. Blanc e U. Dimanico, «Electrode Placement in Surface Electromyography (sEMG) ”Minimal Crosstalk Area“ (MCA)», *Open Rehabil. J.*, vol. 3, fasc. 1, pp. 110–126, gen. 2010, doi: 10.2174/1874943701003010110.
- [66] A. P. J. Zanardi *et al.*, «Gait parameters of Parkinson’s disease compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis», *Sci. Rep.*, vol. 11, fasc. 1, Art. fasc. 1, gen. 2021, doi: 10.1038/s41598-020-80768-2.
- [67] J. M. Hausdorff, «Gait dynamics in Parkinson’s disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling», *Chaos*, vol. 19, fasc. 2, p. 026113, giu. 2009, doi: 10.1063/1.3147408.

APPENDICE

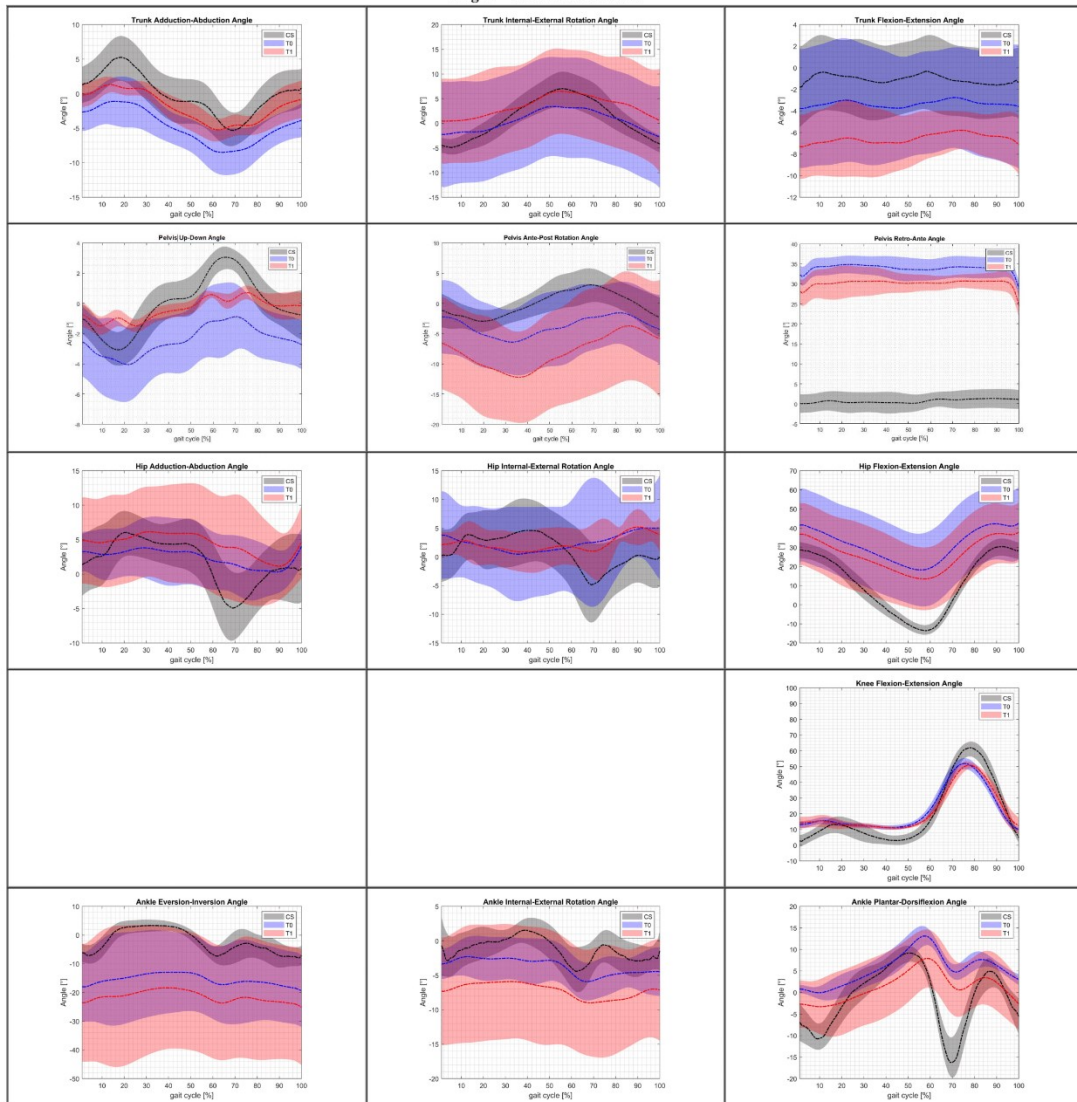
SOGGETTO 1



SURNAME & NAME:		DATE OF BIRTH:	
WEIGHT:	HEIGHT:	CODE:	ACQUISITION DATE:

REPORT

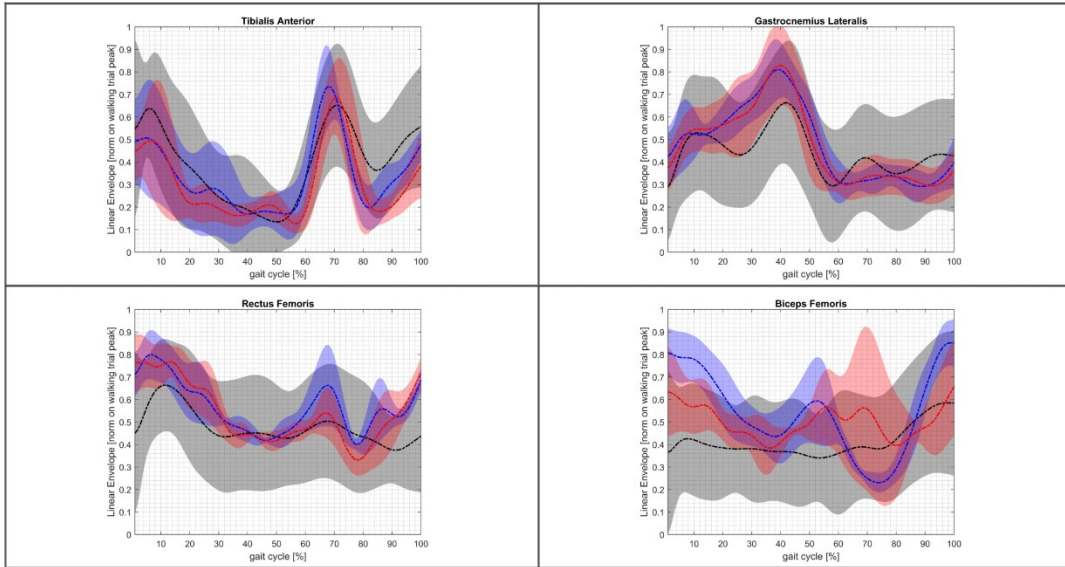
Angles - IOR Gait Protocol



Space-Temporal Parameters

	Space(m)	Time(s)	Velocity(m/s)	Stance(%)	Swing(%)	Cadence(step/min)
Before	0.61±0.04	1.24±0.06	0.49±0.04	64.67±1.17	35.33±1.17	48.63±2.37
After	0.60±0.03	1.30±0.06	0.46±0.03	65.18±2.90	34.82±2.90	46.10±2.36
Healthy controls	1.20±0.10	1.22±0.12	0.99±0.13	61.57±1.05	38.43±1.05	49.67±4.67

Electromyography



SOGGETTO 1

Dall'analisi del cammino il soggetto presenta angoli simili ai soggetti sani per quanto concerne il tronco, soprattutto i movimenti di adduzione e abduzione. Risulta lievemente aumentata l'estensione del tronco a seguito della terapia. Relativamente alla pelvi si nota una riduzione della variabilità dopo il trattamento, soprattutto dei movimenti sul piano coronale. Sul piano trasverso, al contrario, aumentano i gradi di movimento con tendenza alla rotazione posteriore. Migliora inoltre la postura con una maggior antiversione di bacino. Analizzando i movimenti dell'anca emerge come il soggetto non esegua il movimento di abduzione e rotazione esterna nella fase di *swing* ma al contrario enfatizzi l'adduzione subito prima dell'*heel strike*. La flessione d'anca si riduce lievemente a seguito del trattamento.

Relativamente al ginocchio è possibile osservare un atteggiamento più flesso rispetto al soggetto sano, maggior rigidità durante il cammino ed una anticipazione della flessione nella fase di *swing*. A livello della caviglia si nota tendenza in inversione e rotazione esterna, con grande variabilità soprattutto dopo la terapia. Migliora invece la flessione dorsale in accettazione di carico. In fase di *push off*, a T0 era possibile osservare una flessione plantare maggiore e ritardata rispetto ai controlli, condizione che migliora a T1. Nella fase di *swing* migliora la flessione dorsale dell'articolazione tibio-tarsica ma resta inferiore rispetto alla media dei controlli.

Il soggetto analizzato presenta variabili spazio-temporali quali distanza e velocità del passo dimezzate rispetto ai controlli. A seguito della terapia questi restano pressoché invariati o presentano lieve peggioramento.

A livello della muscolatura distale il soggetto presenta attivazione ridotta del Tibiale anteriore in accettazione di carico, che si sovrappone con un'azione anticipata del Gastrocnemio laterale. In fase di *swing* il soggetto presentava attivazione maggiore a T0 ed una condizione più simile al controllo a T1 associata anche ad una riduzione della variabilità nelle dinamiche analizzate. Il Gastrocnemio laterale presenta attivazione importante nella fase di *stance* con un picco superiore ai controlli durante il *push off*. Nella fase di *heel strike* e accettazione di carico c'è attivazione importante del Retto del femore per contrastare l'eccessiva attivazione del Bicipite femorale nella medesima fase. L'attività elettrica del Retto del femore si riduce nella fase di *swing* a T1. Nella fase di *push off* il Bicipite femorale si attiva più dei controlli e a T1 per un tempo più prolungato. Nella fase finale di *swing* c'è co-contrazione di Retto del femore e Bicipite femorale.

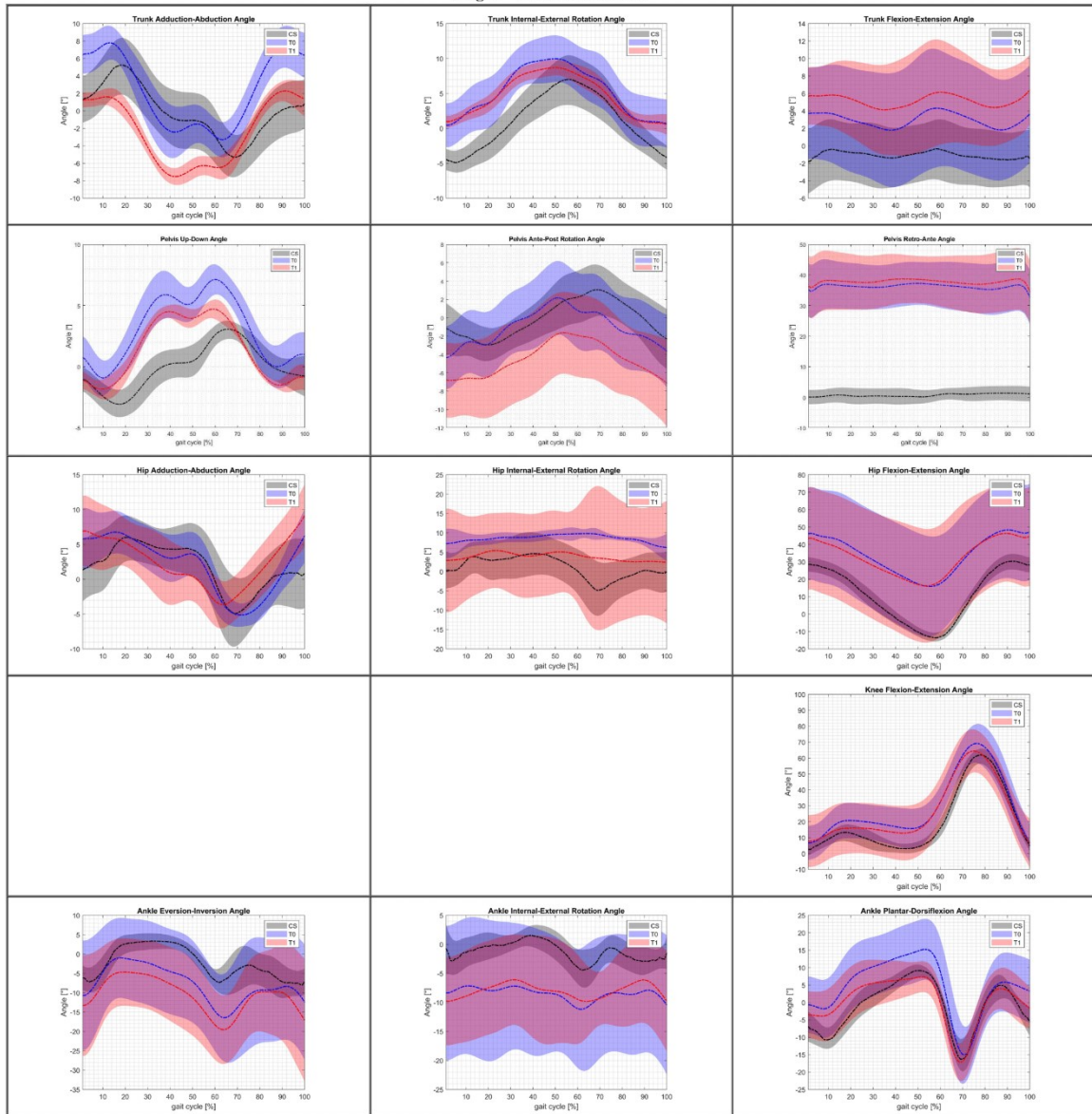
SOGGETTO 2



SURNAME & NAME:		DATE OF BIRTH:	
WEIGHT:	HEIGHT:	CODE:	ACQUISITION DATE:

REPORT

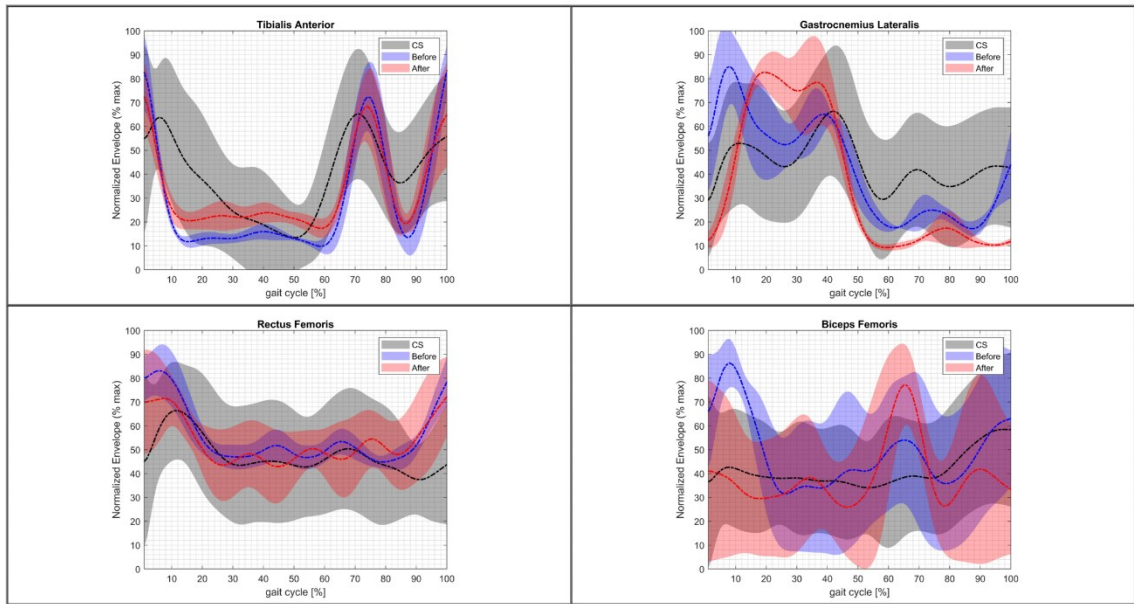
Angles - IOR Gait Protocol



Space-Temporal Parameters

	Space(m)	Time(s)	Velocity(m/s)	Stance(%)	Swing(%)	Cadence(step/min)
Before	1.12±0.04	1.14±0.04	0.99±0.06	64.41±1.65	35.59±1.65	52.85±1.66
After	1.01±0.05	1.17±0.05	0.86±0.06	63.25±1.31	36.75±1.31	51.44±2.12
Healthy controls	1.20±0.10	1.22±0.12	0.99±0.13	61.57±1.05	38.43±1.05	49.67±4.67

Electromyography



SOGGETTO 2

Il soggetto mostra una ridotta variabilità relativamente ai movimenti del tronco sul piano coronale e trasverso. La flessione del tronco sul piano sagittale risulta aumentata durante la dinamica. A livello pelvico è opportuno sottolineare l'eccessiva retroversione di bacino durante l'esecuzione del compito motorio. A livello dell'anca è stata registrata elevata variabilità tra i dati registrati. I movimenti di rotazione interna ed esterna appaiono ridotti rispetto ai controlli sia prima che dopo la terapia. Molto ridotta è la rotazione esterna in fase di swing che, tuttavia, presenta lieve miglioramento a T1. Durante il cammino il soggetto mantiene una flessione pronunciata di ginocchio, soprattutto durante la fase di *stance*, ciò può essere spiegato anche dall'attivazione eccessiva del Gastrocnemio laterale. L'articolazione tibio-tarsica mostra tendenza all'inversione ed alla rotazione esterna durante il cammino con un'alta variabilità. Nella fase di *stance* a T1 c'è maggior flessione dorsale della caviglia, importante per la gestione del carico.

Il soggetto ha registrato parametri spazio-temporali molto simili ai controlli, tuttavia, a seguito della terapia, distanza coperta nel ciclo del passo, velocità e cadenza sono diminuite. A livello del muscolo notiamo un rilassamento anticipato del tibiale anteriore durante l'accettazione di carico, un picco elevato e ritardato durante il *mid swing* ed un ultimo picco nel *terminal swing* per flettere dorsalmente la caviglia prima del contatto con il suolo. L'attività del Gastrocnemio laterale risulta molto accentuata in accettazione di carico e *mid stance*. A T1 la *loading response* non è controllata correttamente dal Gastrocnemio che si attiva in ritardo per poi anticipare la fase di *push off*. Durante lo *swing* si nota ridotta attività del Gastrocnemio. A livello della coscia vediamo un miglioramento relativo all'attivazione del Retto del femore che si attiva in maniera più simile ai controlli e anticipa di meno rispetto a T0. L'attivazione del Retto del femore non segue un *pattern* regolare, soprattutto nella fase di *swing* in cui c'è contrazione simultanea del Bicipite femorale. Nella fase finale dello *swing* si osserva un picco importante del Retto del femore che va ad interessare anche la successiva fase di *heel strike* e *loading response*. Infine si nota come un'attività anormale del bicipite femorale durante la risposta al carico registrata a T0 risulti attenuata e corretta a seguito del trattamento, consentendo un miglior assorbimento del carico proveniente dall'arto controlaterale.

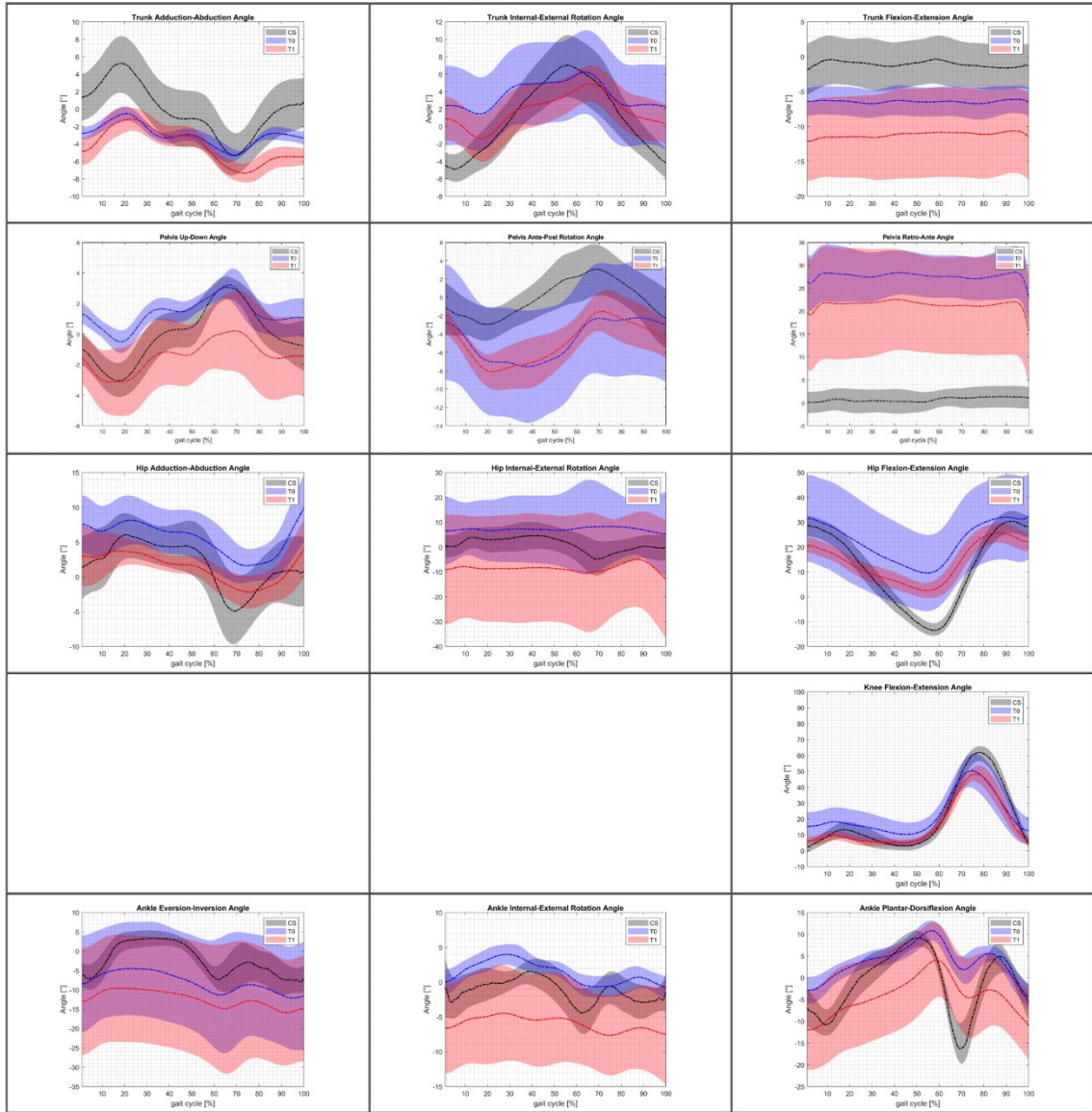
SOGGETTO 4



SURNAME & NAME:		DATE OF BIRTH:	
WEIGHT:	HEIGHT:	CODE:	ACQUISITION DATE:

REPORT

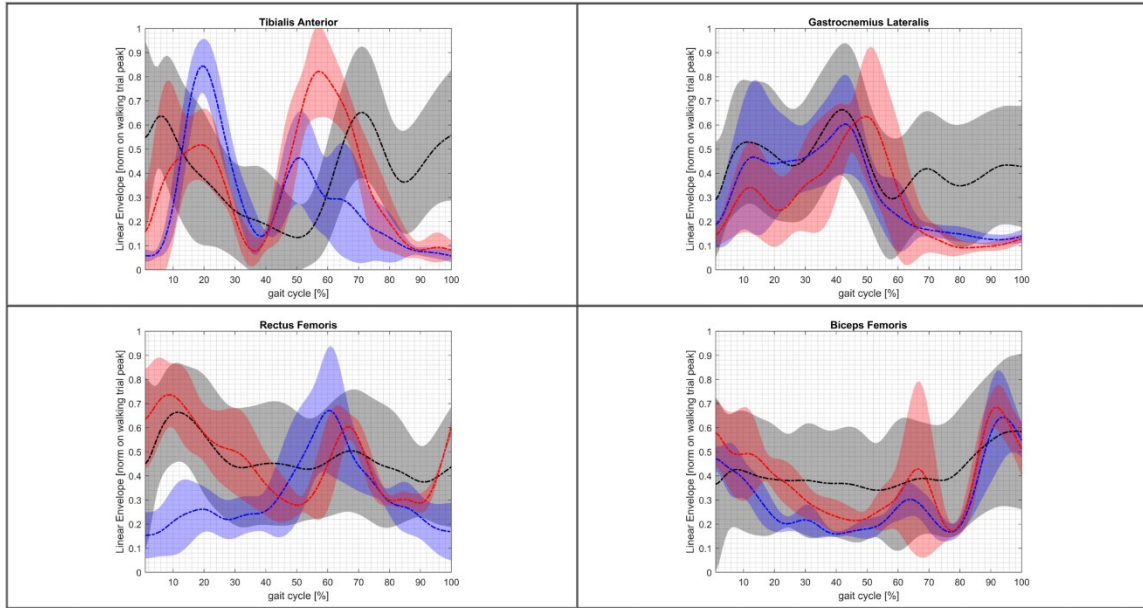
Angles - IOR Gait Protocol



Space-Temporal Parameters

	Space(m)	Time(s)	Velocity(m/s)	Stance(%)	Swing(%)	Cadence(step/min)
Before	0.58±0.06	1.28±0.08	0.46±0.06	63.87±1.94	36.13±1.94	47.10±2.88
After	0.55±0.01	1.24±0.05	0.45±0.01	65.50±2.90	34.50±2.90	48.39±1.95
Healthy controls	1.20±0.10	1.22±0.12	0.99±0.13	61.57±1.05	38.43±1.05	49.67±4.67

Electromyography



SOGGETTO 4

Dall'analisi cinematica del soggetto è possibile osservare come, a livello del tronco, non sussistono variazioni importanti sui piani coronale e trasverso. Sul piano sagittale invece si apprezza una aumentata estensione del tronco a seguito della terapia. A livello della pelvi notiamo un miglioramento con riduzione della retroversione di bacino durante il cammino. L'articolazione dell'anca mostra come il soggetto attui una ridotta abduzione nella fase di *swing* e una adduzione maggiore ai controlli subito prima dell'*heel strike*. A seguito della terapia sembra che la rotazione esterna sia aumentata, tuttavia la grande variabilità nel dato non consente di affermare se vi sia stato un effettivo miglioramento. Relativamente al movimento di flesso-estensione d'anca notiamo come a T1 ci sia maggior uniformità nelle dinamiche ed una miglior estensione durante tutto il ciclo del passo che consente di sostenere la caviglia al momento del contatto con il suolo. La flessione di ginocchio si riduce a seguito della terapia, soprattutto nella fase di *stance*. Si registra inoltre una flessione anticipata del ginocchio nella fase di *mid swing*. A livello del piede si osserva un angolo maggiore di rotazione esterna della tibio-tarsica al contrario di quanto registrato a T0. Relativamente all'analisi sul piano sagittale osserviamo come a T1 il soggetto corregga l'eccessiva flessione plantare che caratterizzava la fase di *heel strike* e *loading response* a T0. Sia prima che dopo la terapia c'è tendenza a ritardare la flessione dorsale dello *swing*, che risulta inoltre ridotta, per poi anticiparla in preparazione al contatto con il suolo.

I parametri spazio-temporali mostrano come il soggetto parta da valori molto più bassi rispetto ai controlli, quasi dimezzati. A seguito della terapia i parametri osservati sembrano mostrare un peggioramento rispetto a T0.

Relativamente all'attività elettrica dei muscoli è possibile osservare come a T0 sia presente un picco di attività importante del Tibiale anteriore nella fase di risposta al carico che si riduce a T1 pur rimanendo posticipato se confrontato ai controlli. C'è ampio anticipo ed attivazione nello *swing* ma al tempo stesso risulta ridotta l'attivazione in preparazione all'*heel strike*. Il Gastrocnemio laterale si attiva di meno a T1 nella fase di *stance*, ritardando anche la fase di *push off*, per poi risultare deficitario nel controllo della tibio-tarsica durante lo *swing*. L'attività del Retto del femore risulta migliore a seguito della terapia, con un primo picco nella fase di *swing* ed un secondo nella fase di *terminal swing*, per compensare la ridotta attivazione del Tibiale anteriore. Il Bicipite femorale non partecipa correttamente alla fase di risposta al carico ma presenta un picco nella fase di *swing* che potrebbe giustificare l'attivazione eccessiva di Tibiale anteriore e Retto del femore nella medesima fase.

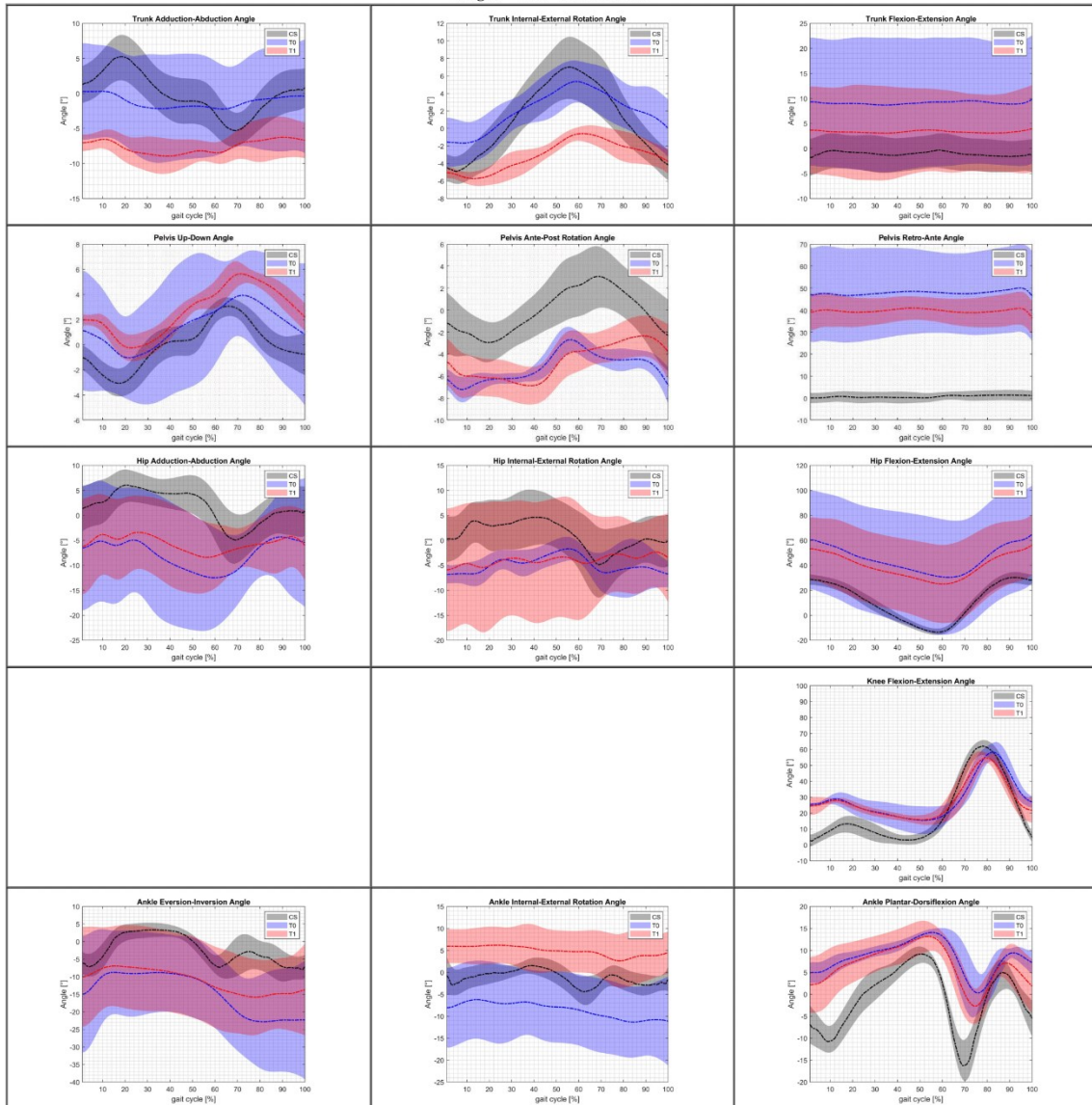
SOGGETTO 5



SURNAME & NAME:		DATE OF BIRTH:	
WEIGHT:	HEIGHT:	CODE:	ACQUISITION DATE:

REPORT

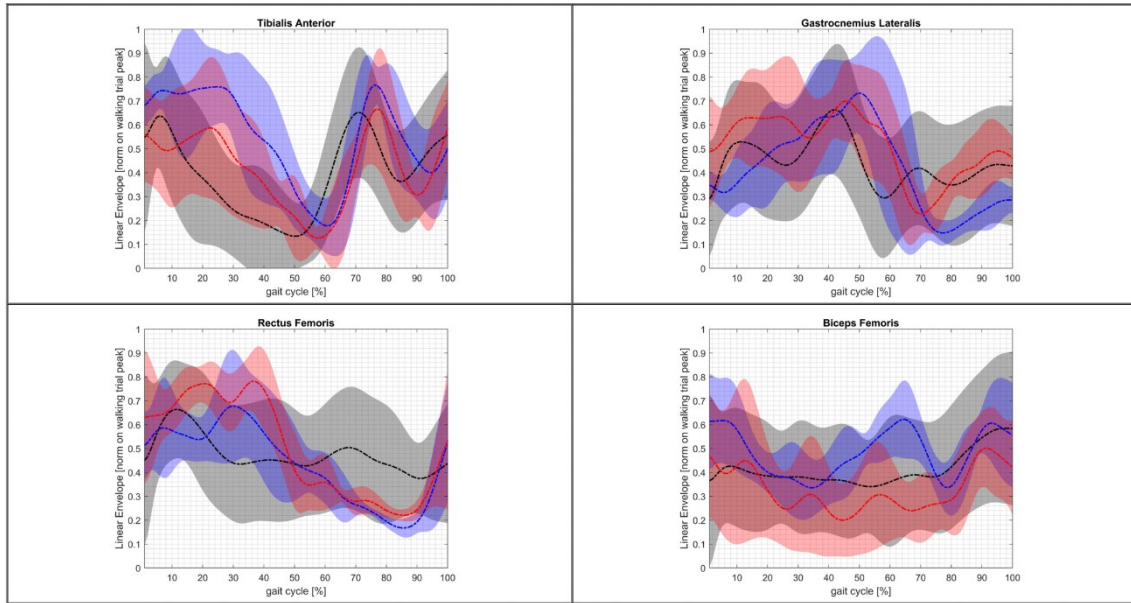
Angles - IOR Gait Protocol



Space-Temporal Parameters

	Space(m)	Time(s)	Velocity(m/s)	Stance(%)	Swing(%)	Cadence(step/min)
Before	0.59±0.03	1.32±0.12	0.45±0.05	69.67±4.09	30.33±4.09	45.70±3.81
After	0.55±0.04	1.41±0.06	0.39±0.03	69.59±3.99	30.41±3.99	42.68±1.90
Healthy controls	1.20±0.10	1.22±0.12	0.99±0.13	61.57±1.05	38.43±1.05	49.67±4.67

Electromyography



SOGGETTO 5

L'analisi dei dati cinematici del soggetto permette di osservare alcune modificazioni a carico del tronco durante il cammino. A seguito del trattamento il soggetto mostra maggior abduzione e rotazione esterna, allontanandosi dai valori dei controlli. Migliora invece l'atteggiamento flessione del tronco. A livello della pelvi notiamo *pattern* simili ai controlli. Dopo la terapia la rotazione anteriore del bacino tende ad aumentare in *swing* quando invece questa fase prevede una rotazione posteriore. Sul piano sagittale si osserva riduzione della retroversione a seguito della terapia. I dati relativi all'anca mostrano una riduzione della variabilità dopo il trattamento, una maggior adduzione in fase di *stance* ed una leggera anticipazione dell'adduzione in fase di *swing*. La flessione di anca risulta leggermente ridotta. Gli angoli di flesso-estensione del ginocchio mostrano come a seguito della terapia il soggetto abbia corretto la flessione che appariva posticipata nello *swing*. Migliora il *pattern* dell'articolazione tibio-tarsica con riduzione dell'angolo di inversione in fase di *swing*. A T1 la rotazione interna appare molto più marcata che a T0, superando la media dei controlli. Migliora il *pattern* sul piano sagittale specialmente in fase di *loading response*, *initial swing* e *terminal swing*.

I parametri spazio-temporali del soggetto risultano notevolmente più bassi rispetto alla media dei soggetti sani. A T1 velocità, distanza coperta e cadenza diminuiscono mentre aumenta il tempo impiegato per eseguire il ciclo del passo.

L'analisi sEMG mostra come il Tibiale anteriore presenti un picco ritardato in *loading response* e in tutta la fase di *stance* c'è attivazione importante che si riduce a T1.

L'attivazione ritardata del Tibiale anteriore si mantiene anche nella fase di *swing*.

Analizzando il Gastrocnemio laterale vediamo un'attivazione maggiore in *heel strike* a T1, che si mantiene durante la fase di *stance*. Il picco del *push off* è ritardato ma, a seguito della terapia, il *timing* migliora. A T1, nella fase finale di *swing*, l'attivazione ha un *pattern* più simile al controllo. L'attivazione del Retto del femore, appare ritardata in *loading response* con un doppio picco a T1. Nella fase di *swing* c'è scarsa attivazione del Retto del femore che a T0 si associa a co-contrazione del Bicipite femorale.

Quest'ultimo appare eccessivamente attivato in *heel strike* e *loading response* a T0.

A T1, risulta attivato in maniera inferiore durante tutta la dinamica, ma il *pattern* è irregolare soprattutto in *loading response* e *push off*.

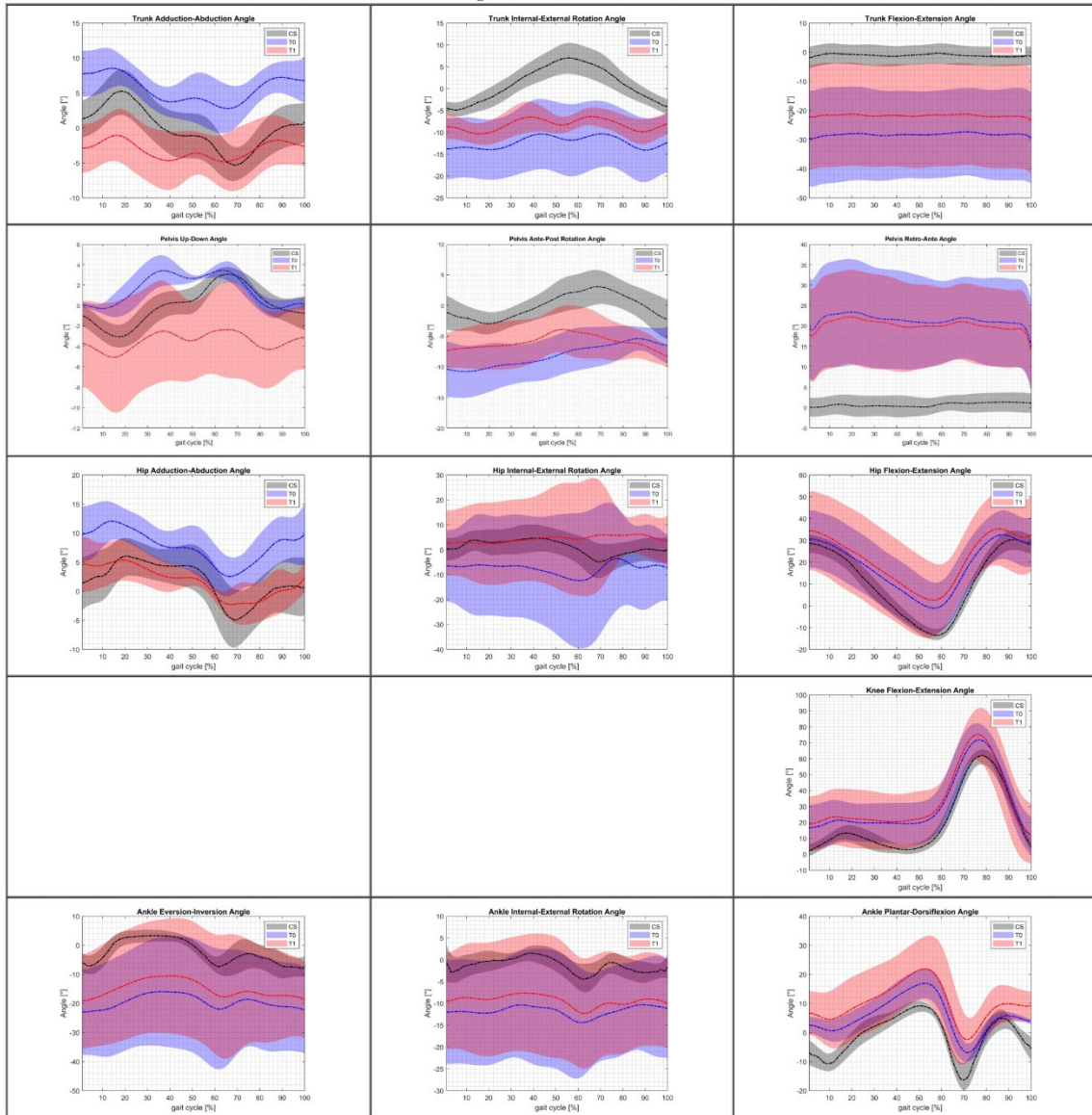
SOGGETTO 6



SURNAME & NAME:		DATE OF BIRTH:	
WEIGHT:	HEIGHT:	CODE:	ACQUISITION DATE:

REPORT

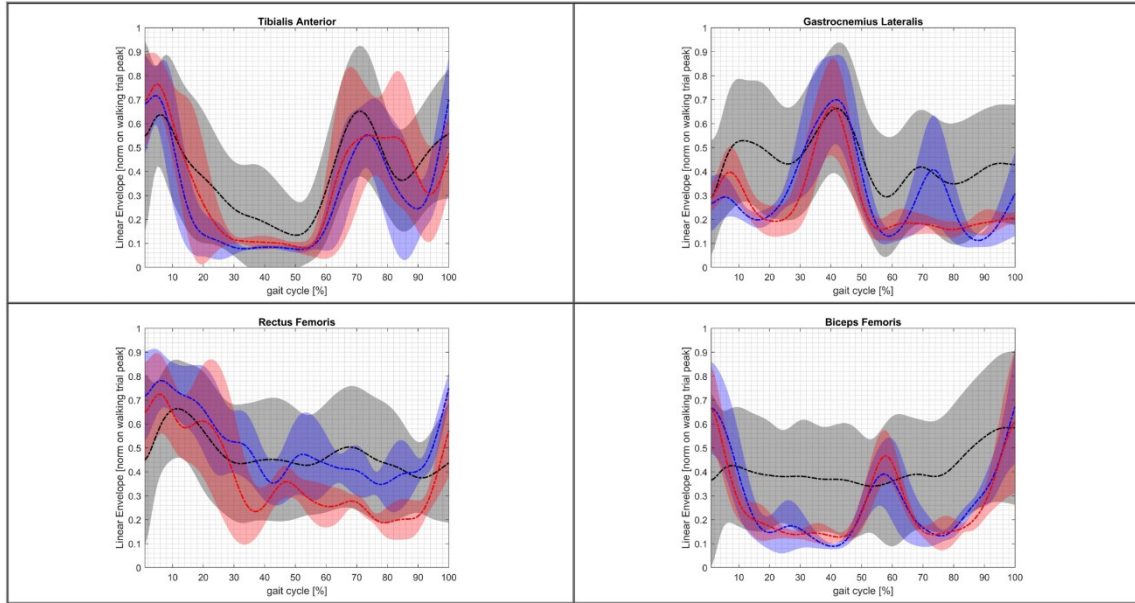
Angles - IOR Gait Protocol



Space-Temporal Parameters

	Space(m)	Time(s)	Velocity(m/s)	Stance(%)	Swing(%)	Cadence(step/min)
Before	0.88±0.02	1.14±0.05	0.78±0.04	62.70±2.57	37.30±2.57	52.65±2.52
After	0.90±0.01	1.24±0.06	0.73±0.03	61.52±2.30	38.48±2.30	48.35±2.14
Healthy controls	1.20±0.10	1.22±0.12	0.99±0.13	61.57±1.05	38.43±1.05	49.67±4.67

Electromyography



SOGGETTO 6

Il paziente a T0 mostra una marcata adduzione ed una riduzione dei movimenti di rotazione interna ed esterna del tronco, rispetto al controllo, durante l'intero ciclo del passo, con un leggero miglioramento a seguito della terapia (T1). L'estensione del tronco in questo soggetto è eccessivamente marcata durante il cammino. A livello della pelvi non sono stati individuati particolari scostamenti rispetto ai valori dei controlli, fatta eccezione per la retroversione che risulta costantemente accentuata. Anca, ginocchio e caviglia appaiono marcatamente flesse rispetto ai soggetti di controllo, ciò implica anche difficoltà nella gestione ottimale della fase di accettazione del carico. La postura flessa del soggetto non si risolve quando viene analizzata la dinamica, ciò è dovuto al danno neurologico che causa rigidità. Anca e caviglia mostrano una rotazione esterna maggiore rispetto ai controlli, manifestazione di una possibile strategia adottata dal paziente per aggirare le limitazioni dovute a rigidità ed iper-flessione delle articolazioni degli arti inferiori.

I parametri spazio-tempo non mostrano alcuna variazione significativa tra T0 e T1. Tempo del ciclo, percentuale di *stance*, *swing* e cadenza sono paragonabili ai soggetti di controllo. Distanza coperta dal ciclo del passo e velocità sono invece inferiori rispetto ai soggetti sani. Analizzando i dati sEMG è possibile apprezzare come il soggetto affetto da Parkinson presenti un'attivazione maggiore ma di durata inferiore del Tibiale anteriore in accettazione di carico rispetto al controllo, associata ad una attività intensa e prolungata del retto del femore. Durante la fase di *swing* il Tibiale risulta meno attivo rispetto al soggetto sano, ciò spiega l'eccessiva flessione plantare dell'articolazione tibio-tarsica nella medesima fase del ciclo del passo. L'attività del Gastrocnemio laterale è anticipata e ridotta a T0 rispetto al sano, con una maggior attivazione a T1, in accettazione di carico. Retto del femore e Bicipite femorale mostrano una co-attivazione nella fase di *heel strike*. Il Bicipite femorale, inoltre, presenta un picco di attivazione importante, rispetto ai controlli, per flettere il ginocchio ed evitare che il piede tocchi terra nella fase di *swing*.