



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Identification of Gait Unbalance and Fallers Among Subjects with Cerebellar Ataxia by a Set of Trunk Acceleration-Derived Indices of Gait

Facoltà di Medicina e Odontoiatria
Dipartimento di Neuroscienze Umane
Dottorato in Neuroscienze Clinico-Sperimentali e Psichiatria
Curriculum Neuroriabilitazione

Davide Di Lenola
Matricola 188726

Relatore
Prof. Mariano Serrao

Correlatori:
Prof. Carlo Casali
Prof. Stefano Filippo Castiglia

A.A. 2021-2022

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Descrizione dell'attività di ricerca	pag. 4
---	--------

Parte generale

1. Introduzione	pag. 7
2. Atassie cerebellari	pag. 8
2.1 Classificazione.....	pag. 9
2.2 Scale di valutazione nel paziente atassico.....	pag. 11
3. Analisi del cammino mediante sistemi indossabili	pag. 13
3.1 Biomeccanica della locomozione e ciclo del passo	pag. 14
3.2 Metodiche di analisi del movimento	pag. 24
3.2.1 Analisi del cammino attraverso l'utilizzo di dispositivi inerziali indossabili.....	pag. 24
3.2.1a Analisi del movimento in laboratorio	pag. 25
3.2.1b Analisi del movimento mediante l'approccio dei sistemi inerziali wearable.....	pag. 25
3.3 Valutazione dei parametri del cammino mediante G-WALK ^R	pag. 26
3.4 Acquisizione dei dati e valutazione.....	pag. 27
4. Deficit del cammino e dell'equilibrio	pag. 29
5. Le cadute	pag. 33
5.1 Definizione	pag. 33
5.2 Eziologia	pag. 34
5.3 Conseguenze	pag. 36
5.4 Scale di valutazione	pag. 36
5.5 Strategie di prevenzione	pag. 37
5.6 I rischi di caduta nel paziente atassico	pag. 37

Parte sperimentale

1. Introduzione	pag. 40
2. Materiale e metodi	pag. 44
3. Analisi statistica	pag. 52
4. Risultati	pag. 53
5. Discussione	pag. 54
6. Conclusioni.....	pag. 60

Descrizione dell'attività di ricerca

Come dottorando in neuroscienze clinico-sperimentali e psichiatria presso l'Unità di Neuroriabilitazione Universitaria dell'Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico (ICOT) di Latina ho avuto modo, grazie al mio tutor Prof. Mariano Serrao e alla collaborazione con un'equipe di ingegneri biomedici, di combinare e arricchire le competenze cliniche acquisite in specializzazione con l'attività di ricerca inerente il *curriculum* in neuroriabilitazione, che ha rappresentato il mio principale campo di interesse. Come verrà esposto in maniera più dettagliata nel corpo della tesi e nel lavoro sperimentale l'attività si è concentrata sugli studi di analisi del cammino nei pazienti affetti da disturbi del movimento. Lo scopo principale è stato quello di verificare se fosse possibile individuare uno o più indici, derivati da misurazioni dei parametri cinematici del cammino, in grado di differenziare in maniera obiettiva le anomalie dell'andatura dei pazienti affetti da differenti patologie neurodegenerative. Lo studio degli indici di stabilità del cammino, dal nostro punto di vista, non vuole solo essere uno strumento per aumentare la sensibilità e specificità diagnostica, ma soprattutto, grazie all'eventuale correlazione con le variabili cliniche più rilevanti, un mezzo per definire le aree di intervento neuroriabilitativo maggiormente efficaci. In quest'ottica, nei nostri studi, abbiamo ritenuto che la possibilità di individuare un parametro in grado di prevedere quali pazienti fossero maggiormente predisposti a cadere, per le potenziali conseguenze correlate a questo evento, rappresentasse un obiettivo primario. In un recente studio¹ abbiamo rilevato come un valore \leq a 1,50 del rapporto armonico (HR), un indice di stabilità del cammino, nella direzione antero-posteriore, individuasse con una probabilità del 77% i pazienti affetti da malattia di Parkinson soggetti a cadute ricorrenti. In prospettiva futura quindi vorremmo individuare quale programma riabilitativo sia in grado di ridurre significativamente la differenza di questo indice di stabilità del cammino tra pazienti e soggetti sani incidendo positivamente sulla storia di cadute. Presso il nostro centro di Neuroriabilitazione, essendovi un ambulatorio di malattie rare, ho avuto la possibilità di studiare ed applicare i principi dell'analisi del cammino, con i suddetti scopi di ricerca, ad una coorte di pazienti affetti da diverse forme di atassie cerebellari ereditarie. I risultati di questo lavoro sono quelli riportati nella parte sperimentale della presente tesi.

In questi anni di dottorato ho avuto inoltre la possibilità di proseguire la mia attività di ricerca nell'ambito delle cefalee grazie alla collaborazione con il prof. Gianluca Coppola ed il dott. Cherubino Di Lorenzo, iniziata con la tesi in medicina e chirurgia, e proseguita durante gli anni di specializzazione in neurologia. In particolar modo l'applicazione delle differenti metodiche neurofisiologiche nelle

¹ Ability of a Set of Trunk Inertial Indexes of Gait to Identify Gait Instability and Recurrent Fallers in Parkinson's Disease. Castiglia, S.F.; Tatarelli, A.; Trabassi, D.; De Icco, R.; Grillo, V.; Ranavolo, A.; Varrecchia, T.; Magnifica, F.; Di Lenola, D.; Coppola, G.; et al. *Sensors* 2021, 21, 3449

diverse fasi del ciclo emicranico, con l'implicito correlato funzionale da queste sotteso, ha rappresentato il principale campo di lavoro in questo filone di ricerca in maniera coerente con i lavori precedenti e con la teoria della disritmia talamo-corticale, proposta dal nostro gruppo di lavoro come possibile interpretazione unificante delle alterazioni neurofisiologiche dinamiche riscontrate nei pazienti emicranici. Nello specifico abbiamo studiato le tecniche di neuromodulazione e di condizionamento delle risposte dei potenziali evocati. In un recente lavoro² abbiamo riscontrato un deficit della *short afferent inhibition* (SAI), espressione dell'attività inibitoria GABAergica nella corteccia motoria indotta dagli stimoli sensitivi, nella fase interictale dei pazienti emicranici correlata con una ridotta attività talamo-corticale espressa dalle *high-frequency oscillation* (HFO) sottese ai potenziali evocati somatosensoriali (SSEP). In un altro lavoro³ abbiamo studiato la modificazione dei parametri neurofisiologici dei potenziali evocati visivi (VEP) a diversi intervalli temporali dopo fotostress riscontrando una riduzione di ampiezza del VEP a 20 s significativamente minore nei pazienti emicranici nel periodo intercritico rispetto ai controlli sani. Entrambi questi ritrovamenti sono in accordo con i riscontri dei lavori precedenti di una ridotta attività di facilitazione talamocorticale in fase interictale, quindi dinamica ed in relazione con il ciclo emicranico.

² Short-latency afferent inhibition and somato-sensory evoked potentials during the migraine cycle: surrogate markers of a cycling cholinergic thalamo-cortical drive? Gianluca Coppola, Davide Di Lenola, Chiara Abagnale, Fabio Ferrandes, Gabriele Sebastianelli, Francesco Casillo, Cherubino Di Lorenzo, Mariano Serrao, Maurizio Evangelista, Jean Schoenen and Francesco Pierelli. Coppola et al. *The Journal of Headache and Pain* (2020) 21:34

³ Visual Evoked Potential Responses after Photostress in Migraine Patients and Their Correlations with Clinical Features. Gianluca Coppola, Cherubino Di Lorenzo, Davide Di Lenola, Mariano Serrao, Francesco Pierelli and Vincenzo Parisi. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 982

PARTE GENERALE

1. Introduzione

La “Gait Stability” – stabilità del cammino – da un punto di vista biomeccanico rappresenta la capacità di mantenere una locomozione funzionale nonostante la presenza di perturbazioni o errori nel controllo^{4,5}. Al di là della valutazione clinica, l’obiettivo principale di molti studi sulla cinematica del cammino è quello di sviluppare o utilizzare dei parametri oggettivi che permettano di individuare l’instabilità durante il cammino in pazienti con patologie neurodegenerative al fine di prevenire le cadute^{6,7}. Le cadute infatti sono associate a importanti conseguenze sul piano fisico e di spesa sanitaria, sarebbe quindi auspicabile sviluppare indici sensibili e specifici in grado di valutare oggettivamente e precocemente l’instabilità del cammino affinché questa possa essere definita e trattata. Tra i vari disturbi neurodegenerativi, l’atassia cerebellare rappresenta un modello clinico di gait instability che è la caratteristica più disabilitante della patologia e aumenta significativamente il rischio di caduta^{8,9,10,11}. Per i pazienti con CA, i sintomi dell’instabilità si presentano parallelamente al declino della mobilità del paziente¹². Durante gli ultimi due decenni gli studi sulla gait instability sono rapidamente aumentati riguardando anche le patologie neurodegenerative come la malattia di Parkinson^{13,14,15}, lo stroke, la SM e l’atassia⁸. Ad oggi la disponibilità e l’economicità dei vari sensori

⁴ The influence of gait speed on local dynamic stability of walking. P.Granata, Scott A.EnglandKevin. s.l. : Gait and posture, 2007.

⁵ Kinematic measures for assessing gait stability in elderly individuals: a systematic review. D. Hamacher, N.B. Singh, J.H. Van Dieën, M.O. Heller, W.R. Taylor. s.l. : Journal of the royal society interface, 2011.

⁶ Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. Dingwell JB, Cusumano JP. s.l. : Chaos, 2000.

⁷ Local dynamic stability and variability of gait are associated with fall history in elderly subjects. Toebe MJ, Hoozemans MJ, Furrer R, Dekker J, van Dieën JH. s.l. : Gait posture, 2012.

⁸ Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia. Roman Schniepp, Max Wuehr, Cornelia Schlick, Sabrina Huth, Cauchy Pradhan, Marianne Dieterich, Thomas Brandt, Klaus Jahn. s.l. : Journal of neurology, 2014.

⁹ Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia—a case series. Roman Schniepp, Michael Strupp, Max Wuehr, Klaus Jahn, Marianne Dieterich, Thomas Brandt, and Katharina Feil. s.l. : Cerebellum ataxia, 2016.

¹⁰ Gait ataxia in humans: vestibular and cerebellar control of dynamic stability. Schniepp R, Möhwald K, Wuehr M. s.l. : J neurol, 2017.

¹¹ Local Stability of the Trunk in Patients with Degenerative Cerebellar Ataxia During Walking. Giorgia Chini, Alberto Ranavolo, Francesco Draicchio, Carlo Casali, Carmela Conte, Giovanni Martino, Luca Leonardi, Luca Padua, Gianluca Coppola, Francesco Pierelli, Mariano Serrao. s.l. : Cerebellum, 2016.

¹² Progression of Gait Ataxia in Patients with Degenerative Cerebellar Disorders: a 4-Year Follow-Up Study. Mariano Serrao, Giorgia Chini, Carlo Casali, Carmela Conte, Martina Rinaldi, Alberto Ranavolo, Christian Marcotulli, Luca Leonardi, Gaia Fragiotta, Fabiano Bini, Gianluca Coppola, Francesco Pierelli. s.l. : The Cerebellum, 2017.

¹³ A new method for evaluating motor control in gait under real life environmental Part 1: the instrument. R, Moenilssen. s.l. : Clinic. Biomedic., 1998.

¹⁴ Acceleration patterns of the head and pelvis during gait in older people with Parkinson's disease: a comparison of fallers and nonfallers. MBBS, Mark D. Latt. s.l. : J. Gerontol. – Series A Biol. Sci. Med. Sci., 2009.

¹⁵ Wearable Sensor Use for Assessing Standing Balance and Walking Stability in People with Parkinson’s Disease: A Systematic Review. Ryan P. Hubble, Geraldine A. Naughton, Peter A. Silburn, Michael H. Cole. s.l. : PLoS One 10 , 2015.

indossabili hanno reso possibile lo sviluppo e il miglioramento di indici di stabilità da incorporare nella valutazione clinica del paziente.

Dati questi presupposti, lo scopo principale di questo studio è stato quello di misurare un gruppo di indici di stabilità del cammino in un campione di pazienti con atassia cerebellare mediante dispositivi indossabili. Nello specifico, abbiamo indagato la capacità di ciascun indice di identificare l'instabilità rispetto ai controlli accoppiati per la velocità del cammino e correlato ogni indice con la storia di cadute e con le altre caratteristiche cliniche.

2. Atassie cerebellari

Le atassie rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da disturbi della coordinazione motoria, dell'equilibrio, della parola e della deambulazione. Questi sintomi sono dovuti a disfunzioni relative a zone del sistema nervoso centrale che regolano la coordinazione e che partecipano al controllo del movimento quali: il cervelletto, le cellule dei gangli dorsali, le vie sensitive cordonali posteriori, le vie-spino cerebellari e il contingente sensitivo dei nervi periferici.

Le atassie possono essere su base **genetica** o **degenerativa** (geneticamente trasmesse dai genitori ai figli), oppure **acquisita** (cause infiammatorie, tossiche, tumorali, ecc) ed **idiopatica**.

Per quanto riguarda le atassie sporadiche ad insorgenza in età adulta (SAOA, dall'inglese *sporadic adult onset ataxia of unknown aetiology*), i pazienti avvertono la comparsa dei sintomi in età adulta e l'anamnesi familiare risulta negativa. Il mancato riscontro di una diagnosi di atassia nei parenti del paziente può indicare o che la mutazione del gene responsabile dell'atassia si sia verificata per la prima volta (*de novo*), oppure che non è stato possibile diagnosticare la patologia nei familiari (morte prematura, ecc). Le SAOA rappresentano un'entità clinicamente ampia in cui sono considerate tutte le forme di atassia cerebellare ad insorgenza in età adulta e senza familiarità, a genetica non nota^{16, 17, 18}. La loro prevalenza, seppur difficile da stimare con precisione, sembrerebbe comunque compresa tra i

¹⁶ Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology: a clinical, electrophysiological and imaging study. Abele M., Minnerop M., Urbach H., Specht K., Klockgether T. s.l. : Journal of Neurology, 2007.

¹⁷ T, Klockgether. Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology. In Handbook of Clinical Neurology (3rd series). Amsterdam : Elsevier, 2012.

¹⁸ Clinical and genetic characteristics of sporadic adult-onset degenerative ataxia. Giordano I., Harmuth F., Jacobi H., Paap B., Vielhaber S., Machts J., Schöls L. et al. s.l. : Neurology, 2017.

2.2 e i 12.4 su 100.000 abitanti^{19, 20, 21, 22} e ad oggi rappresentano la forma più frequente di atassia degenerativa ad esordio in età adulta.

Le atassie ereditarie invece si possono trasmettere e manifestare con tre modalità differenti: **autosomica dominante, autosomica recessiva e X-linked**.

In ciascuna delle tre modalità di trasmissione genetica, a seconda della presentazione clinica ed dell'obiettività neurologica, possiamo avere delle **sindromi "cerebellari" pure** (sintomatologia esclusivamente cerebellare in assenza di altri segni o sintomi dovuti al coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso), e **sindromi cerebellari combinate** ad altre condizioni patologiche quali: neuropatie sensitivo-motorie, disfunzioni cognitive, anomalie scheletriche, disturbi oftalmologici, lesioni cutanee e movimenti involontari.

2.1 Classificazione

La classificazione delle atassie resta uno dei problemi più controversi della neurologia, come dimostra chiaramente la varietà delle denominazioni che questi quadri clinici hanno ricevuto. I motivi principali sono due:

- il danno del sistema cerebellare si associa spesso ad alterazioni neuropatologiche di altri sistemi, che arricchiscono il gruppo di una serie innumerevole di varianti. L'atassia viene definita pura quando il deficit cerebellare diviene il disturbo principale, è invece associata quando prevale il deficit di altri sistemi;
- il sistema cerebellare è vulnerabile ad una svariata serie di noxae patogene, ma risponde in maniera stereotipata alle diverse condizioni morbose.

La classificazione qui adottata deriva dagli studi della Harding, che divide le atassie in base ai caratteri genetici e alle associazioni sindromiche più significative (Tab. 1.1).

¹⁹ Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. Polo J.M., Calleja J., Combaros O., Berciano J. s.l. : Brain, 1991.

²⁰ Hereditary ataxias and paraplegias in Valle d'Aosta, Italy: a study of prevalence and diability. Leone M., Bottacchi E., D'Alessandro G., Kustermann S. s.l. : Acta Neurologica Scandinavica, 1995.

²¹ Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. Muzaimi M.B., Thomas J., Palmer-Smith S., Rosser L., Harper P.S. et al. s.l. : Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2004.

²² Sporadic ataxias in Japan-a population-based epidemiological study. Tsuji S., Onodera O., Goto J., Nishizawa M., Study Group on Ataxic Diseases. s.l. : Cerebellum, 2008.

CLASSIFICAZIONE DELLE ATASSIE

Sporadiche

forma pura

forme associate

con segni piramidali

con disturbi sensitivi

con demenza

con sordità

con ipomimia

con oftalmoplegia

con corea

Recessive

forme pure

malattia di Friedreich

atassia a esordio precoce con conservazione dei riflessi

forme associate

con mioclono, crisi convulsive e deterioramento mentale (epilessia mioclonica progressiva)

con mioclono (atassia mioclonica progressiva)

con ipogonadismo, sordità e demenza

con sordità congenita

con sordità e ritardo mentale

con degenerazione pigmentosa della retina, ritardo mentale, sordità

con atrofia ottica, ritardo mentale, sordità, spasticità (sindrome di Behr)

con cataratta e ritardo mentale (sindrome di Marinesco-Sjögren)

Dominanti (Atassie Spinocerebellari-SCA secondo la nuova nomenclatura)

forma pura

forme associate

con atrofia ottica, oftalmoplegia, demenza, amiotrofia, segni extrapiramidali
con degenerazione pigmentosa della retina, oftalmoplegia, segni extrapiramidali
altre associazioni
con tremore essenziale
con mioclono e sordità

Tab 1.1 Classificazione delle atassie modificata da Harding, 1981 a, 1983

2.2 Scale Di Valutazione Nel Paziente Atassico

Per quantificare al meglio la condizione clinica del paziente atassico vengono utilizzate principalmente le seguenti scale di valutazione.

- ICARS - International Co-operative Ataxia Rating Scale²³

È una scala specificatamente convalidata per l'atassia spinocerebellare, l'atassia di Friedreich e per la valutazione di lesioni focali cerebellari. È stata creata nel 1997 dalla commissione della World Federation of Neurology. La scala presenta un totale di 19 items raggruppati in 4 sottogruppi: Disturbi posturali e dell'andatura, Atassia degli arti, Disartria e Disturbi oculomotori. Il punteggio massimo è 100. Il punteggio è direttamente proporzionale al livello di compromissione.

- SARA- Scale for the assessment and rating of ataxia²⁴

È una delle scale più riconosciute per la valutazione specifica delle sindromi atassiche e consiste in una valutazione semiquantitativa dell'atassia cerebellare in base al livello di disabilità. Questa scala è stata elaborata nel Febbraio 2004 a Bonn, Germania, da un gruppo di neurologi europei. Gli items sono stati selezionati in base alle peculiarità della patologia, ai tests standardizzati e alle procedure di classificazione. Nella sua forma iniziale la SARA comprendeva 9 items (incluso la funzione oculomotrice che è stata successivamente esclusa). La scala attuale presenta quindi 8 items e il punteggio finale può variare da 0 (assenza di malattia) a 40 (forma più grave di atassia).

Gli otto items sono:

- 1) cammino (punteggio da 0 a 8);
- 2) stazione eretta (punteggio da 0 a 6);

²³ Shmitz-Hubsch. International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). s.l. : Encyclopedia of Movement Disorders, 2009.

²⁴ Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S et al. s.l. : Neurology, 2006.

- 3) posizione seduta (punteggio da 0 a 4);
- 4) disturbi del linguaggio (punteggio da 0 a 6);
- 5) test di inseguimento col dito (punteggio da 0 a 4);
- 6) test di coordinazione dito-naso (punteggio da 0 a 4);
- 7) test di movimenti rapidi alternati delle mani (punteggio da 0 a 4);
- 8) test di scivolamento del tallone sulla tibia (punteggio da 0 a 4).

Le funzioni degli arti sono valutate indipendentemente per entrambi i lati (items dal 5 al 8) e i diversi punteggi aritmetici di entrambi i lati rientrano nella somma totale. Diversi studi hanno sondato l'affidabilità di questa scala portando alla luce aspetti differenti. Innanzitutto attraverso la SARA si è effettuata una esclusiva valutazione dei sintomi correlati con l'atassia escludendo possibili segni o sintomi che compongono il fenotipo clinico ma dovuti al coinvolgimento di altri sistemi neurologici. Ne consegue che la gravità globale di patologie a fenotipo misto, come alcune SCA, possa essere sottostimato. Inoltre questa scala valutativa sembra non essere lo strumento clinico ideale per diagnosticare la patologia nelle sue fasi iniziali²⁵. D'altro canto la SARA è facilmente somministrabile, a differenza delle altre scale valutative richiede generalmente meno di 15 minuti per poter essere espletata. Un ulteriore studio effettuato da Weyer e Abele nel 2007²⁶ ha dimostrato per la SARA alti valori di validità sia inter-operatore che intra-operatore. Anche la consistenza interna è stata valutata come alta in base alla correlazione con altre scale come la Barthel e la UHDRS-IV (Unified Huntington's Disease Rating Scale). Da sottolineare però come quest'ultimo studio sia stato condotto su pazienti che presentavano forme di atassia non legate a quadri di SCA con fenotipo misto confermando i limiti di questo strumento riportati in precedenza.

- BARS – Brief Ataxia Rating Scale²⁷

La scala BARS raccoglie tutte le caratteristiche essenziali per l'esame del controllo motorio cerebellare: cammino, eloquio, movimenti degli occhi, arto superiore e inferiore. È veloce ed accurata.

²⁵ The challenge of predicting patients at risk for falling: Development of the Conley Scale. Conley D, Schultz AA, Selvin R. s.l. : MEDSURG Nurs , 1999.

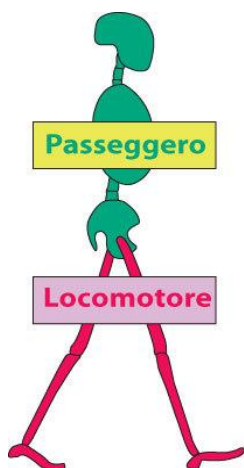
²⁶ Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, Klockgether T. s.l. : Movement disorders, 2007.

²⁷ "Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) based on a modified form of the ICARS". Schmahmann, Jeremy D., et al., et al. s.l. : Movement Disorders, 2009.

3. Analisi del cammino mediante sistemi indossabili

Il cammino costituisce un'attività complessa, poiché dipende da una serie di interazioni che avvengono tra gli arti inferiori (costituiti da più segmenti), che rappresentano, insieme alla pelvi, la cosiddetta "unità locomotrice", e la massa totale del corpo, rappresentata per il 70% dal complesso HAT (head, arms, trunk), anche definita "unità passeggero" (Figura 3.1)

Figura 3.1 Unità Locomotrice ed Unità Passeggero



La postura normale del nostro corpo e la locomozione richiedono inoltre l'integrità delle funzioni vestibolare, propriocettiva e visiva, va quindi considerato l'effetto che la disfunzione di questi sensi può esercitare su di esse.

Le informazioni sulla capacità del soggetto possono essere ottenute con diversi approcci analitici che riguardano la funzione globale del corpo, le relazioni reciproche tra due arti, le interazioni dei segmenti dell'arto e della funzione articolare.

Le patologie che alterano l'abilità nel cammino sono numerose, ma le anomalie che ne conseguono sul piano della biomeccanica si possono ricondurre fondamentalmente a quattro alterazioni:

- Deformità
- Debolezza muscolare
- Controllo alterato
- Dolore

Ognuna di queste, presenta schemi tipici di alterazione funzionale; la conoscenza di queste caratteristiche risulta importante al fine di distinguere meglio le menomazioni primarie dalle azioni di compenso.

3.1 Biomeccanica Della Locomozione E Ciclo Del Passo

Per locomozione si intende lo spostamento nello spazio dell'intero corpo provocato da spostamenti reciproci dei suoi segmenti, con l'ausilio di resistenze opposte all'ambiente.

La deambulazione consta di una sequenza motoria ripetuta a livello degli arti inferiori allo scopo di muovere il corpo in avanti mantenendo allo stesso tempo la stabilità. Deve quindi consentire la progressione e la stabilità.

Quando il corpo si muove in avanti, un arto funge da sostegno mentre l'altro avanza raggiungendo un altro punto di supporto, dopodiché i ruoli vengono invertiti. Nella fase di trasferimento del carico da un arto all'altro, entrambi i piedi sono in contatto con il suolo. Questa serie di eventi viene ripetuta da ogni arto finché il soggetto non raggiunge la destinazione. La singola sequenza è chiamata Gait Cycle (GC) o ciclo del passo. Poiché tali azioni si susseguono in maniera fluida, risulta difficile stabilire una fase di inizio e una di conclusione del ciclo del passo. Per convenzione è il momento di contatto iniziale al suolo (IC = initial contact) ad essere indicato come inizio del ciclo.

Ogni ciclo è suddiviso essenzialmente in due fasi: appoggio o stance e oscillazione o swing. (Figura 3.2)

Con il termine appoggio viene indicato l'intero periodo durante il quale il piede è in contatto con il suolo a partire dal contatto iniziale.

Con il termine oscillazione si intende la fase in cui il piede è sollevato dal terreno per consentire l'avanzamento dell'arto. L'oscillazione inizia dal momento in cui il piede si stacca da terra (toe-off).

La fase di appoggio viene suddivisa in tre intervalli (Figura 3.3). Sia l'inizio che la fine della fase di appoggio comprendono un periodo in cui entrambi i piedi si trovano a contatto con il suolo (fase di doppio appoggio), mentre nella fase intermedia, un solo piede prende contatto con il suolo (singolo appoggio).

La fase di appoggio (Stance) ha una durata di circa il 60-62% del ciclo del passo (GC) mentre la fase di oscillazione del 38-40%. La suddivisione temporale per le fasi di appoggio è del 10% per ciascun intervallo di doppio appoggio e del 40% per l'appoggio singolo di ciascun lato. La durata di entrambe le fasi del passo è inversamente proporzionale alla velocità, risultando entrambe ridotte con l'aumento di questa.

Figura 3.2

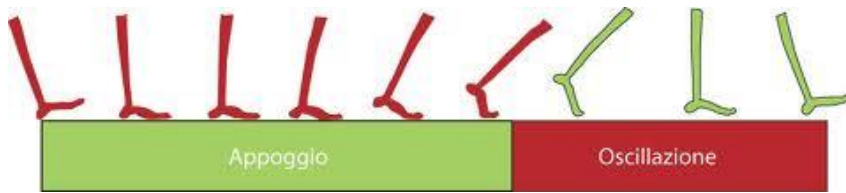
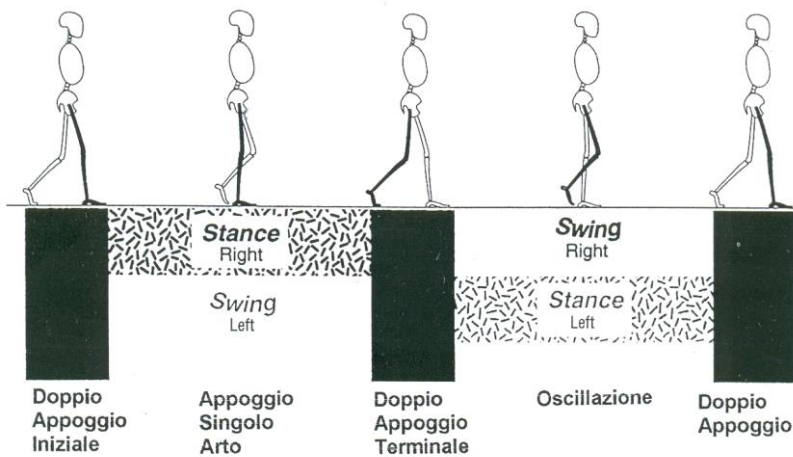
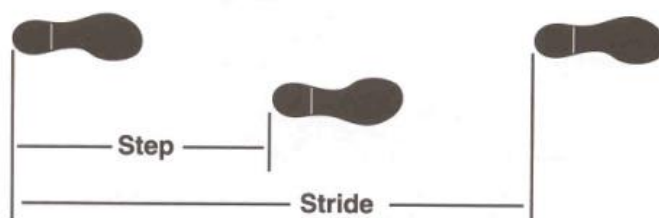


Figura 3.3



Importante è focalizzare l'attenzione sul concetto di step e stride (Figura 3.4). Lo stride (passo) è l'equivalente del Gait Cycle ed è basato sull'azione di un solo arto. La sua durata è rappresentata dall'intervallo tra due successivi contatti iniziali dello stesso arto. Il termine step si riferisce invece all'intervallo compreso tra il contatto iniziale dei due piedi. In sintesi in uno stride vi sono due steps.

Figura 3.4 Step e Stride



Altri parametri spazio temporali del cammino sono:

- Lunghezza dello stride: distanza tra due appoggi iniziali consecutivi dello stesso piede;
- Lunghezza dello step: distanza tra l'appoggio iniziale di un piede e quello del piede controlaterale

[Pertanto, nella deambulazione normale -in piano e in assenza di ostacoli- i due step dovrebbero essere uguali fra loro, e corrispondere alla metà esatta di uno stride, generando quello che viene comunemente definito CAMMINO SIMMETRICO.]

- Larghezza del passo: distanza del tallone rispetto alla linea mediana di avanzamento, sul piano frontale (nel soggetto normale adulto è in media 5.5-6 cm);
- Frequenza del passo: numero di passi nell'unità di tempo (inverso della durata di uno step; in media si effettuano 110 step/min);
- Velocità: lunghezza dello stride x frequenza del passo (in media 60-70 metri/min)

CICLO DEL CAMMINO

Secondo la classificazione di Perry, il GC è divisibile in 8 sottofasi, grazie alla cui combinazione l'arto porta a termine 3 compiti fondamentali: l'accettazione del carico, l'appoggio singolo e l'avanzamento (Figura 3.5 a, b). Esse sono:

- Contatto Iniziale (Initial Contact)
- Risposta al Carico (Loading Response)
- Appoggio Intermedio (Mid Stance)
- Appoggio Terminale (Terminal Stance)
- Pre Oscillazione (Pre Swing)
- Oscillazione Iniziale (Initial Swing)
- Oscillazione Intermedia (Mid Swing)
- Oscillazione Terminale (Terminal Swing)

Figura 3.5 a

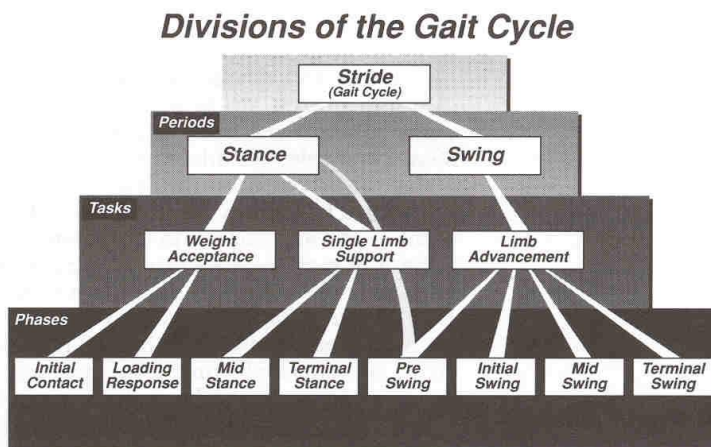
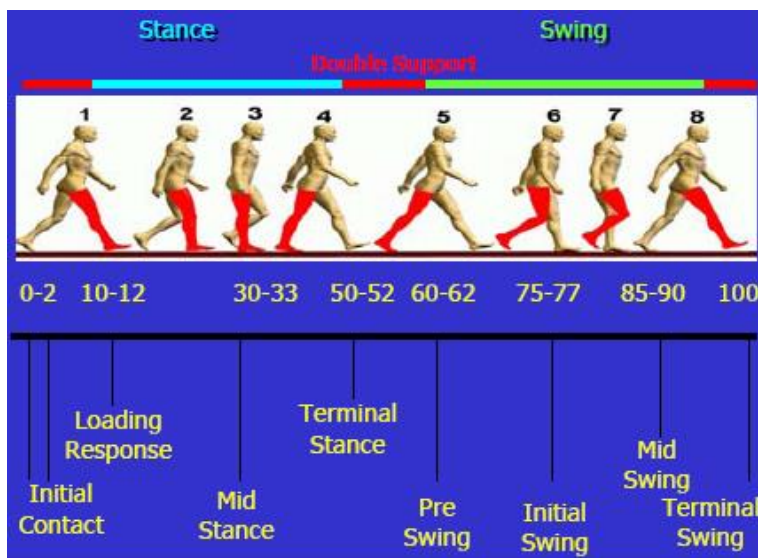


Fig. 3.5 b



STANCE (fase di appoggio)

Initial contact (Figura 3.6). È una fase brevissima che va dallo 0 al 2% del ciclo del passo. Il piede è proiettato in avanti e tocca il suolo solitamente con il tallone. L'anca è flessa, il ginocchio è esteso, la tibiotarsica è dorsiflessa fino alla posizione neutra, o leggermente plantiflessa (3-5°), se il controllo muscolare risulta inadeguato.

Figura 3.6



Loading response (Figura 3.7; Tabella 3.1). Coinvolge circa il 10% del ciclo del passo. È il periodo iniziale di doppio appoggio. Inizia con il contatto iniziale al suolo e continua finché l'altro piede viene sollevato per l'oscillazione. Gli obiettivi di questa fase sono:

- Assorbimento dell'impatto
- Stabilità sotto carico
- Conservazione della progressione.

Il peso del corpo è trasferito sull'arto che avanza, grazie anche al lieve momento estensorio che si genera a livello dell'anca. Utilizzando il rotolamento del calcagno (heel rocker), il ginocchio è flesso per assorbire l'impatto, flessione limitata dal generarsi di un momento estensorio, altrettanto importante per raggiungere tale obiettivo. Contemporaneamente, la flessione plantare della tibiotarsica limita il rotolamento del calcagno mediante il contatto dell'avampiede con il suolo.

Figura 3.7



Tabella 3.1

Muscoli attivi durante la fase di Loading response	
Anca	Grande gluteo, Ischio-crurali in contrazione concentrica
Ginocchio	vasto med-lat-int in contrazione eccentrica
Caviglia	tibiale anteriore in contrazione isometrica

Mid stance (Figura 3.8; Tabella 3.2). Si estende dal 10% al 30% del ciclo del passo. Comprende la prima metà dell'appoggio singolo. Inizia quando il piede controlaterale è sollevato (termina la fase del doppio supporto) e continua finché il peso del corpo risulta allineato sull'avampiede. Anca e ginocchio appaiono estesi, mentre la tibiotarsica, grazie alla sua dorsiflessione, consente all'arto controlaterale di avanzare oltre il piede in appoggio (rotazione sulla tibiotarsica-ankle rocker) (Figura 3.10). A livello dell'anca si genera un momento flessorio per contrastare l'eccessiva estensione, il ginocchio si estende passivamente, grazie all'avanzamento dell'arto controlaterale e, a livello della caviglia, si genera un momento plantiflessorio, che si oppone all'eccessiva dorsiflessione.

Figura 3.8

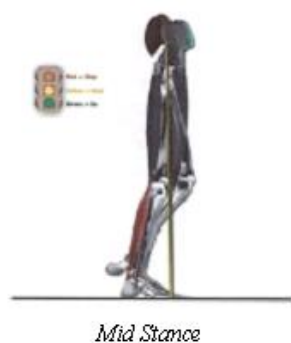


Tabella 3.2

Muscoli attivi durante la fase di Mid stance	
Anca	Ileo-psoas in contrazione eccentrica
Ginocchio	Nessuno
Caviglia	Tricipite surale in contrazione eccentrico

Terminal stance (Figura 3.9; Tabella 3.3). Si estende dal 30% al 50% del ciclo del passo. Conclude l'appoggio singolo. Inizia con il sollevamento del tallone e termina quando l'arto controlaterale tocca il suolo. Il peso del corpo viene trasferito oltre l'avampiede. L'obiettivo di questa fase consiste nella progressione del corpo oltre il piede in appoggio. Il calcagno si solleva e l'arto avanza per il rotolamento sull'avampiede (forefoot rocker) (Figura 3.10). L'arto ha superato la verticale e il corpo comincia a cadere in avanti, il ginocchio continua ad estendersi per poi flettersi lievemente, l'anca continua ad estendersi e genera un momento flessorio contro gravità per preparare il distacco dell'arto mentre la caviglia genera un momento plantiflessorio per finalità propulsive. Il centro di gravità si abbassa.

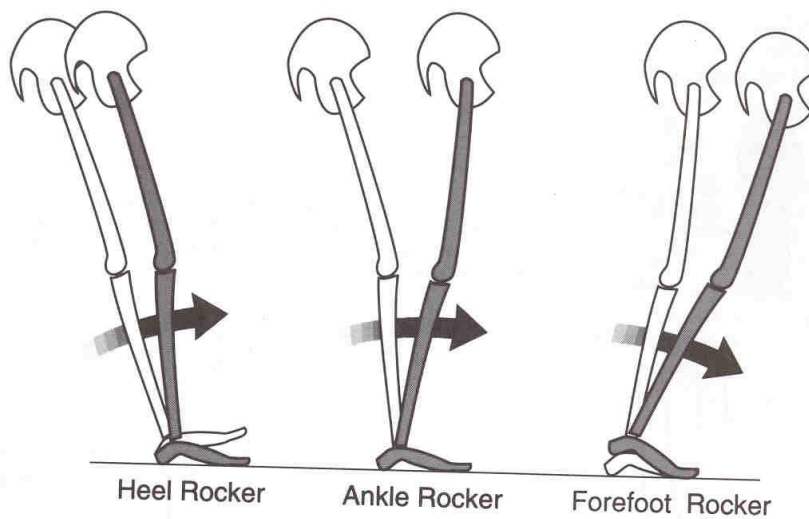
Figura 3.9



Tabella 3.3

Muscoli attivi durante la fase di Terminal stance	
Anca	ileo-psoas in contrazione concentrica
ginocchio	gastrocnemi
Caviglia	Tricipite surale in contrazione concentrica

Figura 3.10



Pre-swing (figura 3.11). Si estende dal 50% al 60% del ciclo del passo. Rappresenta il secondo periodo di doppio appoggio. Inizia con il contatto iniziale dell'arto controlaterale e termina con il distacco dal terreno delle dita (toe-off) dell'arto di interesse. È la fase di trasferimento del peso. I muscoli posteriori della gamba entrano in contrazione e producono un aumento della flessione plantare della tibiotarsica, generando una vera e propria spinta (push-off), cui si associa un incremento della flessione di ginocchio e una riduzione dell'estensione dell'anca.

Figura 3.11



SWING

Initial Swing (Figura 3.12). Si estende dal 60% al 73% del ciclo del passo. Inizia con il sollevamento del piede dal terreno e termina quando l'arto oscillante è parallelo a quello in appoggio. Comporta lo spostamento in avanti dell'arto inferiore subito dopo il distacco dal suolo, grazie alla flessione di anca e ginocchio e contemporanea (parziale) dorsiflessione del piede.

Figura 3.12



Mid Swing (Figura 3.13). Si estende dal 73% all'87% del ciclo del passo. Inizia quando l'arto oscillante è opposto all'arto in carico per terminare quando l'arto in oscillazione avanza e la tibia appare verticale. Si osserva un'ulteriore flessione dell'anca ed un'estensione, in risposta alla gravità, del ginocchio, mentre la tibiotarsica continua la flessione dorsale fino alla posizione neutra.

Figura 3.13



Mid Swing

Terminal Swing (Figura 3.14). Copre l'ultimo intervallo del ciclo del passo (87-100%). Si ha la continuazione del movimento progressivo dell'arto ed il completamento dell'estensione del ginocchio e della dorsiflessione di caviglia in preparazione al successivo contatto con il suolo. L'anca mantiene la sua iniziale flessione.

Figura 3.14



Terminal Swing

Una migliore comprensione del controllo motorio non può prescindere dall'analisi biomeccanica, ovvero dallo studio degli spostamenti dei segmenti corporei e delle forze che li rendono possibili. Di seguito sono schematizzati gli spostamenti angolari a livello di anca, ginocchio e caviglia, così come compaiono all'interno del Report finale dell'analisi del cammino (Figura 3.15 a, b, c):

Figura 3.15 a Flesso-estensione di ANCA

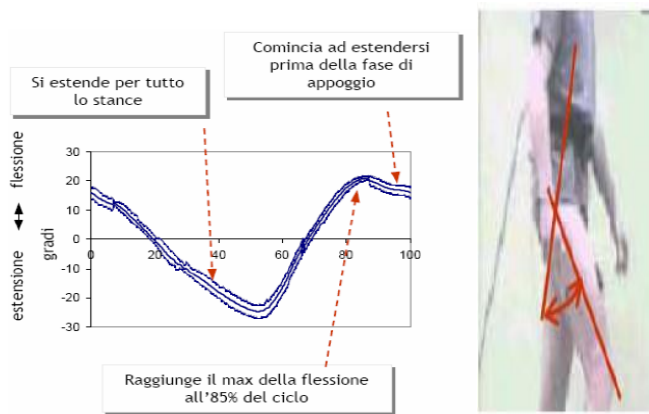


Figura 3.15 b Flesso-estensione di GINOCCHIO

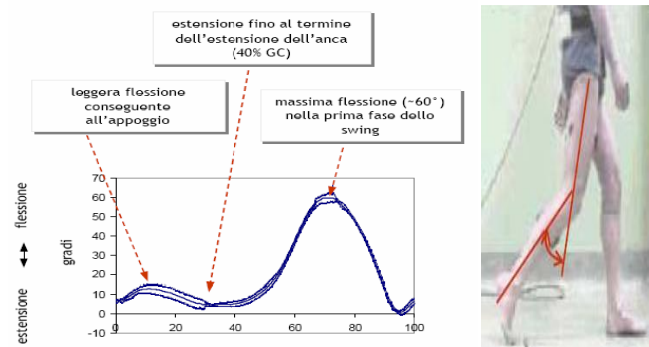
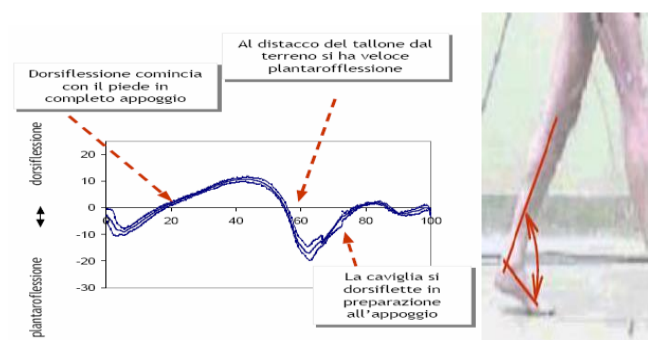


Figura 3.15 c Dorsi-plantiflessione di CAVIGLIA



L'analisi del movimento comprende un vasto insieme di grandezze rilevabili, complesse strumentazioni e svariate metodologie. I moderni sistemi di analisi del movimento sono spesso costituiti da più strumenti interfacciati, ognuno con lo scopo di indagare un diverso aspetto del movimento stesso. La dotazione di alcuni laboratori comprende ad esempio speciali sistemi di videocamere, riprese video

tradizionali, pedane di forza per la registrazione delle forze di reazione scambiate con il terreno ed elettromiografi per la registrazione dell'attività elettrica associata alla contrazione muscolare.

3.2 Metodiche Di Analisi Del Movimento

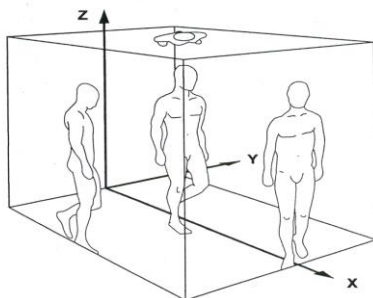
3.2.1 Analisi del cammino attraverso l'utilizzo di dispositivi inerziali indossabili

L'analisi del movimento in pazienti con patologie caratterizzate da disturbi della motricità assume un ruolo di notevole rilevanza in molteplici ambiti applicativi, in particolare dal punto di vista clinico (livello di limitazione funzionale e sua evoluzione nel tempo). Le procedure di valutazione quantitativa del movimento possono consentire allo specialista di affinare le capacità diagnostiche riguardo patologie che comportino alterazioni delle caratteristiche del movimento rispetto ad una situazione di normalità, come pure possono consentire la programmazione di specifici interventi farmacologici e/o riabilitativi mirati al recupero delle limitazioni funzionali. Risulta quindi fondamentale disporre di tecniche innovative e strumentazioni all'avanguardia che permettano di descrivere, quantificare e valutare il movimento in modo da superare la soggettività della semplice osservazione clinica che pure si avvale di scale valutative.

Oggi, tra i principali metodi di analisi del movimento abbiamo: analisi del movimento in laboratorio con sistemi optoelettronici (strumentazioni sempre più all'avanguardia che ritroviamo nei laboratori di Gait Analysis in grado di acquisire i parametri spazio-temporali, cinematici, cinetici, nonché elettromiografici, che caratterizzano le diverse strategie deambulatorie) e analisi del movimento mediante l'utilizzo di dispositivi inerziali wearable/indossabili.

Grazie alla non invasività, alla possibilità di ripetere l'esame più volte in un arco di tempo ridotto, al carattere quantitativo e alla tridimensionalità dei dati forniti, essa si pone come fondamentale strumento di indagine per l'analisi del movimento umano. Importante sottolineare che la valutazione del cammino in GA viene effettuata sempre considerando lo spostamento del corpo (o dei suoi singoli segmenti) nello spazio tridimensionale (Figura 3.16).

Figura 3.16



3.2.1a Analisi del movimento in laboratorio

Attualmente i sistemi più usati per l'analisi del movimento sono di tipo optoelettronico, e consentono la ricostruzione della cinematica del movimento, attraverso l'impiego di markers apposti in corrispondenza di determinati punti di riferimento anatomici. I markers sono costituiti da materiale in grado di riflettere le radiazioni emesse da un opportuno sistema di illuminazione a determinate lunghezze d'onda (tipicamente in prossimità dell'infrarosso); le onde riflesse possono essere riprese da un sistema di telecamere, al fine di consentire ad un sofisticato software di analisi la successiva ricostruzione della posizione dei markers, quindi dei punti anatomici corrispondenti, nello spazio tridimensionale. Dalla conoscenza delle coordinate tridimensionali dei markers, è possibile calcolare traiettorie, grandezze angolari, fino alla stima delle velocità e delle accelerazioni mediante tecniche di derivazione numerica. La tecnologia dei sistemi per l'analisi del movimento di tipo optoelettronico ha raggiunto, già a partire dalla metà degli anni ottanta, livelli notevoli di sofisticatezza, sia per quanto riguarda gli aspetti relativi ai singoli componenti hardware del sistema (telecamere con illuminazione ad infrarosso ad elevata risoluzione spaziale e temporale, schede elettroniche e processori per l'acquisizione dati) che al software di elaborazione.

3.2.1b Analisi del movimento mediante l'approccio dei sistemi inerziali wearable

L'implementazione di sistemi wearable per l'analisi del movimento è data dalla disponibilità di dispositivi sensoriali in grado di misurare il proprio stesso movimento (proprioceptive motion sensing, PMS), in assenza di riferimenti esterni quali possono essere quelli offerti da tecnologie sensoriali tipo radar, sonar, ecc. I sistemi optoelettronici spesso richiedono tempo e competenze specifiche e costosi sistemi di motion capture, poco pratici per spazi clinici ridotti. I sensori indossabili, come accelerometri o unità di misura inerziali (IMU), offrono un'alternativa più portatile, flessibile ed economica rispetto ai sistemi di analisi del movimento basati su telecamere. Inoltre, i sensori indossabili, non richiedono eccessivi spazi per il normale funzionamento e le misure di esito, che hanno raggiunto un buon livello di accuratezza dal punto di vista metrologico²⁸, possono essere emesse quasi immediatamente senza la necessità di significative procedure di post-elaborazione¹². Sensori inerziali, quali giroscopi e accelerometri, sono i sensori più comunemente utilizzati nei sistemi wearable; talvolta, viene proposto anche l'uso di sensori magnetici (magnetometri).

- **Giroscopio:** È un dispositivo fisico rotante che, per effetto della Legge di conservazione del momento angolare, tende a mantenere il suo asse di rotazione orientato in una direzione fissa. Essenzialmente è composto da un rotore a forma di toroide che ruota attorno al proprio asse;

²⁸ *Inertial proprioceptive devices: self-motion-sensing toys and tool.* C, Verplaetse. s.l. : IBM Systems Journal , 1996.

quando il rotore è in movimento, il suo asse tende a mantenersi parallelo a sé stesso e ad opporsi ad ogni tentativo di cambiare il suo orientamento. In assenza di rotazione, l'elemento vibrante oscilla continuamente all'interno di un piano; al contrario, in presenza di rotazione attorno a un asse perpendicolare al piano di vibrazione della massa, l'elemento vibrante devia dal proprio piano di vibrazione sotto l'effetto dell'accelerazione di Coriolis e l'ampiezza di tale vibrazione è proporzionale alla velocità angolare applicata.

- **Accelerometro:** misura le componenti di accelerazione lineare lungo direzioni determinate dalla struttura fisica del dispositivo stesso; sono piccoli dispositivi costituiti solitamente da una scatola contenente un corpo vincolato ad una molla e un sistema in grado di misurare la forza applicata alla molla risalendo all'accelerazione, lineare o angolare, impressa all'accelerometro. Possono essere ad un solo asse o triassiali e si utilizzano applicandoli ai distretti anatomici di interesse.
- **Magnetometro:** è sensibile alle componenti di campo magnetico orientate lungo specifiche direzioni: come nel caso degli accelerometri, anche per i magnetometri è possibile integrare fino a tre componenti mutuamente ortogonali. I magnetometri triassiali possono rilevare la direzione del nord geografico a partire dalla conoscenza del loro orientamento relativamente al piano orizzontale; tale conoscenza richiede la capacità di misurare l'inclinazione mediante sensori inclinometrici.

Poiché gli accelerometri sono generalmente sensibili all'effetto gravitazionale, il loro uso come inclinometri è possibile solo in condizioni statiche: allorché il corpo rigido al quale sono solidali è in movimento, diviene estremamente difficoltoso, se non impossibile, discriminare nei segnali provenienti dagli accelerometri le componenti dovute all'accelerazione lineare propria del corpo rigido dalla componente gravitazionale. Quindi, in un sistema wearable, i magnetometri, non risentendo della forza di gravità, svolgono un ruolo complementare rispetto a quello degli accelerometri.

3.3 Valutazione dei parametri del cammino mediante G-WALK®

Il sistema utilizzato per questo studio è il sensore BTS G-WALK® (in Figura 3.17), un sistema che utilizza un sensore inerziale connesso via Bluetooth ad un computer e permette di effettuare un'analisi funzionale del cammino, attraverso la valutazione di parametri spazio-temporali come: durata della prova, cadenza passi, velocità, lunghezza del passo, %lunghezza passo/altezza, durata ciclo del passo, lunghezza emipasso, durata fase di appoggio, durata fase di volo, durata del doppio supporto, durata del singolo supporto, il numero di passi valutati. Possono essere inoltre valutati parametri riguardanti la cinematica della pelvi come: rotazione antero-posteriore, l'angolo di anti-retroversione (tilt pelvico), ed infine l'inclinazione.

Il sensore è posizionato a livello della vita del paziente (all'altezza di L5) con un'apposita cintura che non influenza minimamente l'esecuzione del gesto motorio: il paziente può infatti camminare liberamente.

Figura 3.17 Sensore inerziale BTS G-WALK®



3.4 Acquisizione dei dati ed elaborazione dei dati.

Per il calcolo dei parametri spaziali del cammino è fondamentale inserire i dati antropometrici del paziente: peso, altezza, n° di scarpe e lunghezza degli arti inferiori. Una volta selezionato il protocollo che si intende far eseguire al paziente (cammino) il sensore inerziale G-WALK viene acceso e collegato via bluetooth. L'inizio e la fine della registrazione devono essere rispettivamente di poco antecedente e successiva all'esercizio eseguito dal paziente. Grazie a questa tecnologia è possibile valutare la marcia e la stabilità posturale del soggetto durante il cammino anche in maniera longitudinale rendendo il paziente controllo di se stesso e permettendo un follow-up più preciso e obiettivabile.

Al termine dell'analisi del cammino, viene visualizzato un report automatico (Figure 3.18 e 3.19) con i parametri calcolati durante la prova. L'analisi può essere ripetuta più volte in sequenza. Tutti i dati sono stati dunque raccolti ed elaborati con software di statistica al fine di renderli utilizzabili a scopo valutativo.

Figura 3.18 Esempio di report con i parametri della prova del cammino (prima parte)

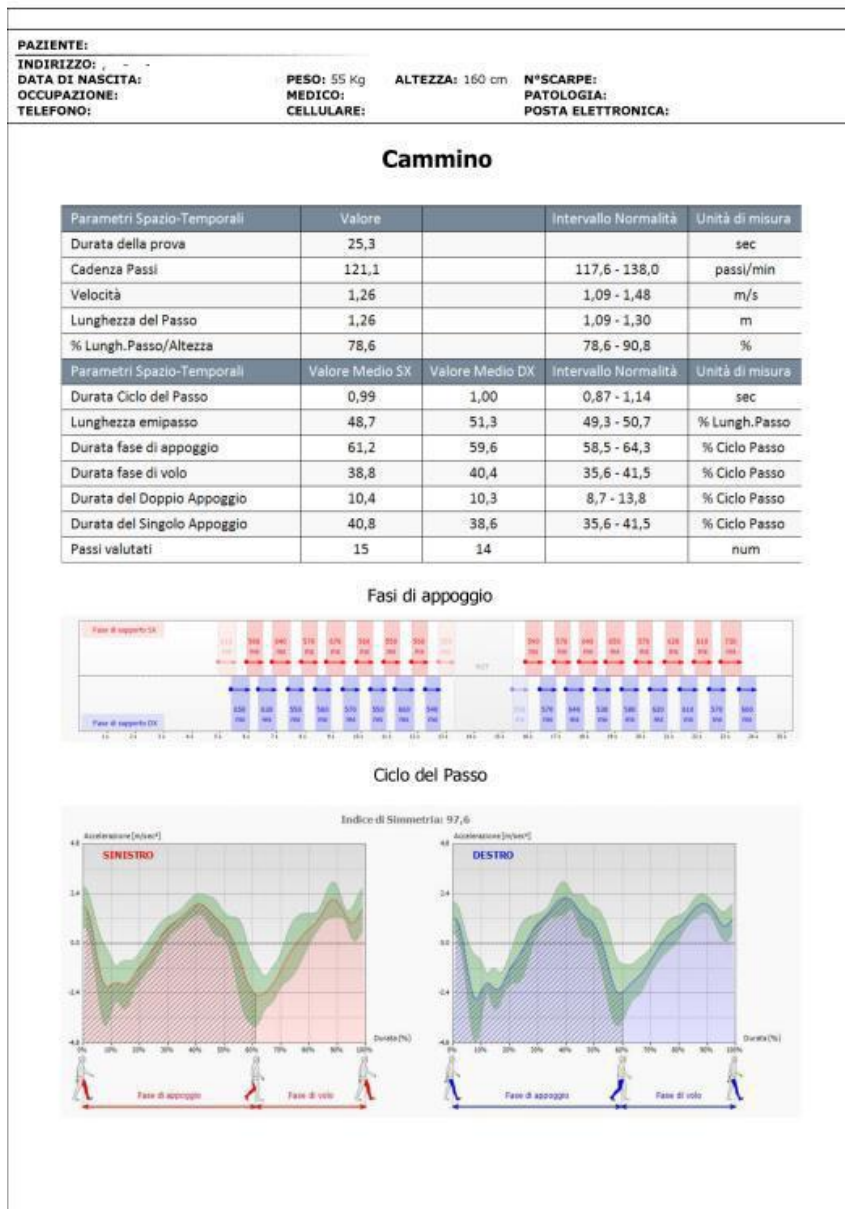
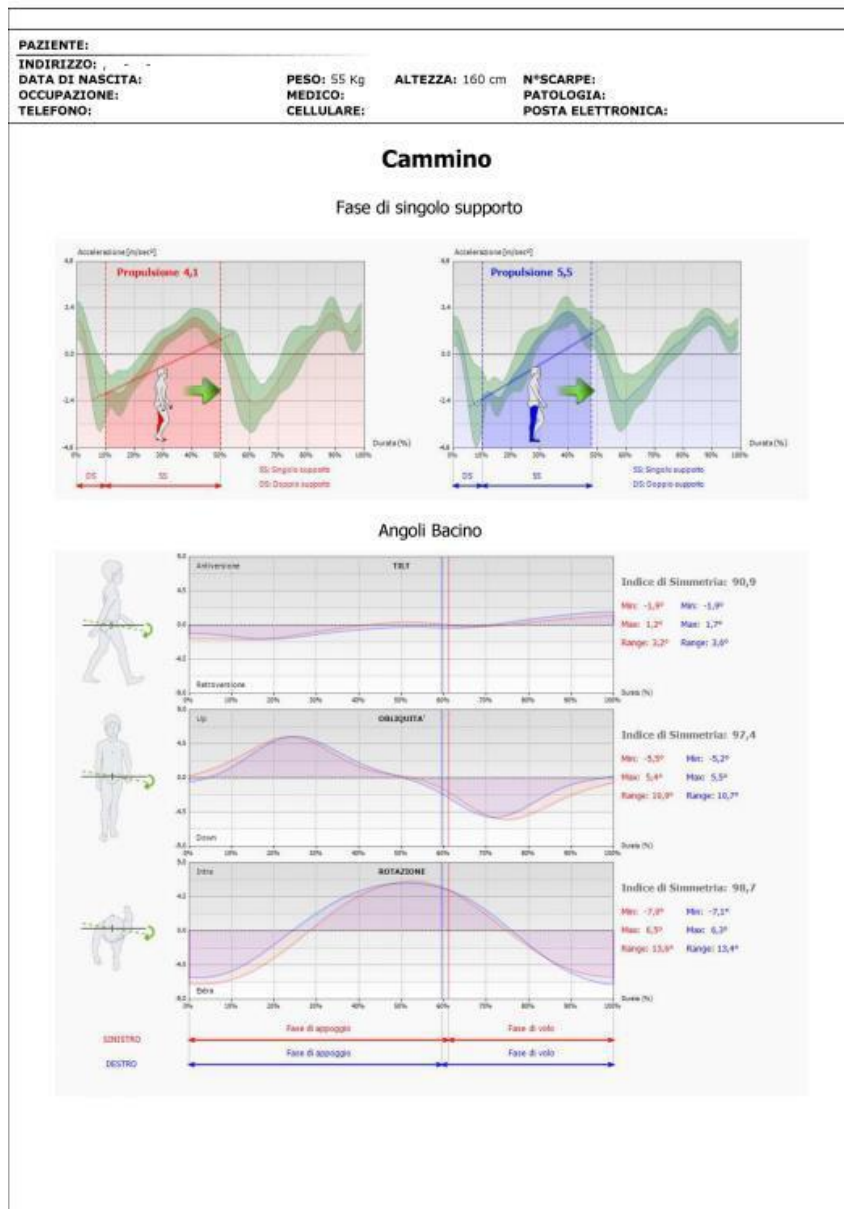


Figura 3.19 Esempio di report con i parametri della prova del cammino (seconda parte)



4. Deficit del cammino e dell'equilibrio

Anomalie dell'andatura nei disturbi cerebellari sono state da tempo riconosciute e descritte come "movimenti goffi e barcollanti" e con un'andatura a base allargata. Mentre sono in piedi il corpo dei pazienti può ondeggiare, fenomeno conosciuto come titubanza. I pazienti non saranno in grado di camminare in tandem o in linea retta. Mentre tale descrizione tradizionale conserva ancora la sua utilità clinica permettendo ai medici di identificare la malattia cerebellare, moderni sistemi di analisi del movimento sono stati utilizzati per caratterizzare quantitativamente la natura e il grado di disfunzione della deambulazione. Questi risultati hanno rivelato anomalie biomeccaniche, soprattutto

nei cosiddetti parametri spazio-temporali: traiettorie COM (Centro di Massa) e COP (centro di pressione), cinematica e cinetica articolare, schemi di attivazione muscolare e il controllo superiore del corpo. I pazienti mostrano difficoltà nella camminata stabile lineare ma anche nell'avviare la deambulazione, nel terminarla e nei cambi di direzione. Tutte queste anomalie dell'apparato locomotore riflettono una mancanza di coordinazione degli arti e disturbi dell'equilibrio che limitano notevolmente i pazienti nelle loro attività di vita quotidiana e li predispongono alle cadute. Vari parametri temporali (tempo - dipendenti) e spaziali (distanza - dipendenti) sono stati definiti per quantificare l'andatura atassica. Lo schema del cammino di pazienti con atassia cerebellare è caratterizzato principalmente da una larghezza maggiore del passo, diminuita lunghezza del passo, bassa velocità di andatura, cadenza ridotta e un aumento della durata della posa e del doppio supporto. La maggior parte di queste anomalie sembrano essere legate all'adozione di meccanismi di compenso finalizzati a ridurre lo squilibrio dinamico più che riflettere il deficit primario legato alla degenerazione cerebellare. Per esempio, la base di appoggio più larga, è un tipico meccanismo di compensazione, volto ad aumentare il margine di stabilità spostando il centro di gravità lontano dal margine del piede; l'aumento della durata del doppio supporto e la riduzione della lunghezza del passo possono rappresentare un tentativo di ridurre la permanenza in una configurazione meno stabile (posizione monopodalica). Inoltre, una marcata variabilità di tutti i valori dei parametri della deambulazione (globali e segmentali, cinematici e cinetici), fortemente legata alle caratteristiche cliniche, è stata osservata in quasi tutti gli studi. La variabilità nella deambulazione è legata alla " stabilità " della locomozione, cioè la capacità di mantenere l'equilibrio dinamico attraverso uno schema regolare di andatura²⁹. La variabilità da passo a passo è stata associata ad un aumento del rischio di cadute nell'atassia cerebellare. È probabile che questa caratteristica sia dovuta alla complessa interazione tra il deficit primario e i meccanismi di adattamento e compensazione adottati che danno come risultato un continuo aggiustamento, passo dopo passo, della strategia di deambulazione. Anche se i deficit posturali sono stati ampiamente descritti durante la posizione di quiete o perturbata, sono poche le testimonianze fornite durante la deambulazione. Recentemente, un aumento anormale della gamma di movimenti della testa e del tronco è stato dimostrato sui piani sagittale (flesso-estensione), frontale (flessione laterale) e sui piani di imbardata (rotazione). Tali anomalie, che correlano con la gravità e la durata di malattia e la variabilità dell'andatura, suggeriscono che l'alterato controllo della parte superiore del corpo sia un aspetto importante dell'andatura atassica e che la coordinazione dell'inter-segmento possa svolgere un ruolo fondamentale per spiegare molti aspetti dell'andatura atassica. È interessante come sia stato osservato che i pazienti con atassia cerebellare spostino il busto in avanti durante il cammino in modo da ridurre l'instabilità nella direzione inversa ma aumentandola

²⁹ Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. Jeffrey M Hausdorff. 2007.

così nella direzione di marcia. Finora pochi studi sono stati condotti per fornire un'analisi dettagliata dei modelli di attività muscolare durante la locomozione nei pazienti con atassia cerebellare. In un recente studio, è stata studiata l'attività EMG, in termini di ampiezza e durata del picco di singoli muscoli, nonché di contrazione dei muscoli antagonisti accoppiati. Le analisi dell'attività dei singoli muscoli hanno mostrato un modello comune caratterizzato da un netto allargamento dei picchi EMG. Inoltre i muscoli delle articolazioni di caviglia e ginocchio sono risultati essere più co-contratti durante tutte le quattro sotto-fasi della deambulazione. In sostanza, i pazienti atassici, rispetto ai soggetti sani, necessitano di attivare più muscoli antagonisti e per più tempo, probabilmente nel tentativo di compensare l'instabilità dovuta alla mancanza di coordinamento muscolare³⁰.

Le caratteristiche cliniche principali della deambulazione cerebellare sono:

- ANDATURA A BASE ALLARGATA
- ARTI SUPERIORI A BILANCIERE
- INSTABILITA'
- IRREGOLARITA' DEI PASSI E DEVIAZIONE DALLA LINEA RETTA

I passi sono incerti, alcuni più brevi ed altri più lunghi. Il paziente cerca di compensare queste alterazioni abbreviando il passo e strisciando i piedi, tenendoli appoggiati contemporaneamente al terreno. La deambulazione cerebellare viene definita "barcollante" o "da ubriaco". Tuttavia il soggetto con intossicazione acuta grave da etanolo ruota e si inclina in direzioni diverse, e non compie alcuno sforzo di correzione mediante l'osservazione, come avviene invece nell'atassia cerebellare. Nella deambulazione cerebellare il difetto non è primariamente a carico del sostegno antigravitario, del passo o della spinta in avanti, ma della coordinazione delle afferenze propriocettive, labirintiche, e visive nei movimenti riflessi, necessari a compiere aggiustamenti rapidi in risposta ai cambiamenti posturali e di posizione. Le alterazioni della stazione eretta e della deambulazione di origine cerebellare sono spesso, anche se non sempre, accompagnate da segni di incoordinazione cerebellare delle braccia e delle gambe. La presenza di questi dipende dall'interessamento degli emisferi cerebellari, in maniera disgiunta dalle strutture anterosuperiori della linea mediana – verme. Se la lesione del cervelletto o dei suoi peduncoli è unilaterale i disturbi e l'incoordinazione saranno sempre omolaterali. Se, invece, sono bilaterali si osserva titubazione di capo e tronco. In alcune forme, quando il processo patologico rimane stazionario per diversi anni, il disturbo deambulatorio si modifica parallelamente con il perfezionamento dei meccanismi di compenso. La base rimane allargata, i passi brevi ma più regolari,

³⁰ Locomotor patterns in cerebellar ataxia. G. Martino, Y. P. Ivanenko, M. Serrao, A. Ranavolo, A. d'Avella, F. Draicchio, C. Conte, C. Casali, and F. Lacquaniti. s.l. : Journal of neurophysiology, 2014.

il tronco è inclinato leggermente in avanti e le braccia vengono tenute ad una certa distanza dai fianchi. Così la deambulazione acquisisce un aspetto meccanico e ritmico³¹.

I pazienti atassici, a causa dei deficit di coordinazione motoria e di equilibrio, presentano una deambulazione caratterizzata da grande instabilità, che compromette in maniera significativa la loro capacità di svolgere le attività quotidiane e, di conseguenza, la qualità di vita^{32,33}. Al fine di poter sviluppare delle misure di ausilio o dei protocolli riabilitativi mirati al recupero o al mantenimento di una deambulazione normale in questi pazienti, è necessario conoscere nel dettaglio le caratteristiche biomeccaniche del cammino atassico³⁴. Negli ultimi anni diversi lavori scientifici hanno studiato e caratterizzato il cammino nei pazienti atassici, identificando sia le alterazioni e i deficit primari dovuti alla patologia, sia i meccanismi di compenso adottati dai pazienti. Nel 1998, Palliyath *et al.* hanno riscontrato una riduzione nella velocità del cammino, nella lunghezza del passo, nella cadenza e nell'escursione angolare della caviglia, oltre ad un'alterazione della coordinazione tra le articolazioni e ad un aumento della variabilità di tutti i parametri³⁵. Tali alterazioni, come precedentemente accennato e riconosciuto dagli stessi autori dell'articolo, possono, almeno in parte, essere spiegate come la conseguenza di una riduzione della velocità di deambulazione e, di conseguenza, non costituiscono delle caratteristiche peculiari delle sindromi atassiche. Viceversa, la velocità ridotta rappresenta un meccanismo di compenso frequentemente adottato dai pazienti con disturbi neurologici che interessano il sistema motorio. In particolare, i pazienti con atassia cerebellare, avendo una scarsa capacità di gestire l'equilibrio dinamico, tentano di portarsi in una condizione di minor instabilità, diminuendo la velocità di progressione. Analogamente, la tendenza dei pazienti atassici ad aumentare la durata percentuale delle fasi di appoggio e doppio supporto, è indicativa della necessità di diminuire l'instabilità dinamica del cammino, mantenendo un maggior contatto dei piedi con il terreno³⁶. Tuttavia, è sicuramente l'aumento della larghezza del passo la caratteristica che meglio descrive i meccanismi di compenso dei pazienti affetti da atassia^{28,37}. L'allargamento del passo, infatti,

³¹ Cerebellar ataxic gait. Mochizuki H, Ugawa Y. s.l. : Brain Nerve, 2010.

³² Wilson CL, Fahey MC, Corben LA, Collins VR, Churchyard AJ, Lamont PJ, et al. Wilson CL, Fahey MC, Corben LA, Collins VR, Churchyard AJ, Lamont PJ, et al. s.l. : Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc., 2007.

³³ Mechanisms of cerebellar gait ataxia. Morton SM, Bastian AJ. s.l. : Cerebellum, 2007.

³⁴ Gait ataxia--specific cerebellar influences and their rehabilitation. Ilg W, Timmann D. s.l. : Mov Disord Off J Mov Disord Soc., 2013.

³⁵ Gait in patients with cerebellar ataxia. Palliyath S, Hallett M, Thomas SL, Lebedowska MK. s.l. : Mov Disord Off J Mov Disord Soc. , 1998.

³⁶ Typical features of cerebellar ataxic gait. Stolze H, Klebe S, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Witt K, et al. s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002.

³⁷ Gait pattern in inherited cerebellar ataxias. Serrao M, Pierelli F, Ranavolo A, Draicchio F, Conte C, Don R, Di Fabio R, LeRose M, Padua L, Sandrini G, Casali C. s.l. : Cerebellum, 2012.

consente di aumentare la base di supporto dinamica e con essa la distanza tra centro di massa e centro di pressione in direzione medio-laterale, ottenendo così un beneficio in termini di stabilità³⁸.

Tutte le alterazioni finora descritte rientrano nei meccanismi di compenso adottati dai pazienti per far fronte alla ridotta capacità di controllare l'equilibrio. L'altra funzione deficitaria nei pazienti atassici è la coordinazione motoria³⁹, la cui manifestazione biomeccanica si riscontra nell'aumentata variabilità di tutti i parametri del cammino, come riscontrato in svariati studi^{29, 31, 40, 41, 42}. L'aumento della variabilità, che si traduce in una scarsa riproducibilità della cinematica cammino, è stato dimostrato essere correlato al rischio di cadere⁴³ e rappresenta pertanto un dato importante dal punto di vista riabilitativo⁴⁴.

5. Le Cadute

L'evento caduta, sia a domicilio sia durante il ricovero, costituisce un problema di grave entità per la persona coinvolta, per la sua famiglia e anche per la società. La valenza fortemente negativa che l'evento caduta assume in termini di qualità dell'assistenza, nonché le conseguenze di ordine etico e giuridico per gli operatori coinvolti, giustificano la necessità di focalizzare l'attenzione su tale fenomeno.

5.1 Definizione

CADUTA: "Improvviso, non intenzionale, inaspettato spostamento verso il basso dalla posizione ortostatica o assisa o clinostatica"⁴⁵.

In questa definizione le circostanze di caduta analizzate riguardano la posizione eretta, seduta (su poltrona, sedia a rotelle, water, letto), durante il cammino, mentre il paziente scende o sale da una

³⁸ Control of lateral balance in walking. Experimental findings in normal subjects and above-knee amputees. . Hof AL, van Bockel RM, Schoppen T, Postema K. s.l. : Gait Posture, 2017.

³⁹ Relative contributions of balance and voluntary leg-coordination deficits to cerebellar gait ataxia. Morton SM, Bastian AJ. s.l. : J Neurophysiol., 2003.

⁴⁰ Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. Ilg W, Golla H, Thier P, Giese MA. s.l. : Brain J Neurol. , 2007.

⁴¹ Gait impairment precedes clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 6. Rochester L, Galna B, Lord S, Mhiripiri D, Eglon G, Chinnery PF. s.l. : Mov Disord Off J Mov Disord Soc., 2013.

⁴² Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia. . Schniepp, Wuehr M, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K. 2014.

⁴³ Gait characteristics of elderly people with a history of falls: a dynamic approach. . Barak Y, Wagenaar RC, Holt KG. s.l. : Phys Ther., 2006.

⁴⁴ Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. Marsden J, Harris C. s.l. : Clin. Rehabil., 2011.

⁴⁵ Senin U, Antonio cherubini, Patrizia Mecocci. Paziente anziano, paziente geriatrico. Napoli : Edises, 2010.

scala, se rimane sdraiato sul letto o sulla barella ed infine anche le cadute avvenute nonostante la presenza di supporto (operatori, familiari, badanti, ...) e/o di presidi (deambulatore, carrozzina, ...).

Nell'anziano le cadute rappresentano un evento clinico di estrema rilevanza, e si pongono tra le prime cause di disabilità, immobilità, instabilità, istituzionalizzazione e morte.

L'incidenza annuale viene stimata in modo approssimativo: 1/3 dei soggetti over 65 che vivono a casa, il 50% degli over 80, il 50% e più degli istituzionalizzati cade almeno 1 volta l'anno ed il 40-50% va incontro ad un nuovo episodio nello stesso anno. Fino ai 75 anni di età il sesso femminile mostra una minore incidenza di cadute con un'inversione di tendenza successivamente. Gli anziani, soprattutto se istituzionalizzati, sono più frequentemente soggetti a cadute in proporzione alla maggiore prevalenza, in questo gruppo di popolazione, di polipatologie, polifarmacoterapie, disabilità e spesso un'assistenza poco sufficiente.

EQUILIBRIO:

È definito come "l'abilità nel mantenere il proprio centro di gravità entro i limiti di stabilità del corpo, al di sotto di condizioni statiche e dinamiche, inclusi i trasferimenti (es. alzarsi da una sedia)". In accordo con questa definizione, l'equilibrio è strettamente connesso ad altre due funzioni assiali: il cammino e la stazione eretta.

I tre goal funzionali dell'equilibrio sono:

- Mantenere uno specifico allineamento posturale (es. stare seduti o stare in piedi),
- Facilitare i movimenti volontari (es. durante il cammino o uno spostamento)
- Implementare le reazioni posturali per riacquistare l'equilibrio dopo l'azione di perturbazioni esterne. (es. una spinta)

I disordini dell'equilibrio sono comuni e debilitanti nei pazienti neurologici, e si comportano come concause di cadute, immobilità e perdita nell'indipendenza delle ADL.

5.2 Eziologia

Le cadute nei soggetti anziani sono il risultato di interazioni tra fattori intrinseci, quali il fisiologico invecchiamento e le patologie, acute o croniche, da cui il paziente è affetto, e fattori estrinseci o ambientali. La ricerca delle possibili cause è un momento fondamentale nella prevenzione e nel calcolo del rischio di cadute al fine di ridurre la frequenza di tutte le possibili complicanze. Gli obiettivi devono essere il miglioramento della qualità della vita, agendo sulla capacità e sul grado di mobilità di questi soggetti, e l'autonomia funzionale della persona.

INVECCHIAMENTO FISIOLÓGICO: determina una progressiva e cronica perdita dell'efficienza funzionale del soggetto e dei sistemi ed apparati deputati alla stabilità posturale, all'equilibrio e alla fluidità dei movimenti. L'invecchiamento è una causa indiretta di cadute, ovvero ne pone le condizioni ma non ne è la causa diretta. I vari sistemi ed apparati interessati sono:

- Apparato visivo: la comparsa, per esempio, di presbiopia, la riduzione dell'acuità visiva soprattutto periferica e notturna, la riduzione della capacità di accomodazione della percezione della profondità e del contrasto.
- Apparato uditivo: diminuisce la percezione dei suoni, aumenta la soglia per i toni puri e conseguentemente diminuisce la percezione dei pericoli ambientali.
- Apparato locomotore: Si ha riduzione di massa e di forza muscolare (riduzione della massa magra fino alla sarcopenia), nonché dell'escursione articolare.
- Sistema vestibolare: Riduzione dell'orientamento parziale e del controllo del punto di fissazione durante i movimenti
- Sistema nervoso: Si allungano i tempi di reazione, con diminuzione della capacità discriminativa cinestetica, dei riflessi di raddrizzamento, della lunghezza del passo, del pendolarismo delle braccia. La base di appoggio si allarga, il paziente ha più incertezza nei cambi di direzione e compare una maggiore rigidità. Spesso si assiste alla comparsa di un'incapacità nell'iniziare la marcia con tendenza allo sbilanciamento in avanti.

Tra i fattori intrinseci anche il fattore psicologico della paura di cadere ha una sua rilevanza nella perdita di sicurezza nella conduzione delle comuni attività quotidiane. Spesso i pazienti possono presentare insoddisfazione personale e caduta del tono dell'umore con la comparsa di fasi depressive. La paura condiziona l'autonomia funzionale del paziente e aggrava la sindrome da adattamento.

Tra i fattori causali, di particolare importanza sono i farmaci. Soggetti che assumono farmaci (soprattutto se politerapie) cadono più spesso di soggetti senza terapia farmacologica. Tra i principali farmaci troviamo: diuretici (ipovolemia – alterazioni elettrolitiche - astenia), antipertensivi (ipotensione ortostatica) e sedativi (riduzione e compromissione del livello di coscienza e dei riflessi di allerta).

Il fattore ambientale⁴⁶ può comportarsi come causa diretta o come causa facilitante e la maggioranza degli eventi si verifica durante le comuni attività della vita quotidiana. Nel 5% dei casi sono le attività a rischio le cause di caduta (arrampicarsi su di una scala, salire su di una sedia...). Il 70% e più delle

⁴⁶ Epidemiology of falls. Morris, Masud and. 2001.

cadute, invece, avviene in casa e nel 50% dei casi possiamo riconoscere un fattore causale di tipo ambientale quale un pavimento scivoloso, la mancanza di maniglie, gradini, superfici ineguali, scarsa illuminazione, tappeti, animali domestici, ecc. Nei pazienti ricoverati o istituzionalizzati le cadute avvengono, invece, in prossimità del letto. Spesso sono proprio i mezzi di contenzione, se usati indebitamente (soprattutto con soggetti confusi, agitati, dementi o con un rischio molto alto) ad essere una causa indiretta di cadute. È importante considerare che l'immobilità con conseguente costrizione a letto o in carrozzina, la diminuzione della massa magra e della forza muscolare, aumentano il grado di agitazione del paziente predisponendolo così ad un rischio maggiore di cadute.

5.3 Conseguenze

Le dividiamo in immediate e tardive. Le prime possono essere più o meno invalidanti, da lesioni di continuità della cute e dei tessuti molli, fino ad eventi fratturativi o al decesso per lesioni di organi vitali. Le seconde sono reattive all'evento caduta ed anche queste presentano diversi gradi di severità che vanno dall'ansia anticipatoria durante la marcia per paura di cadute ad uno stato depressivo, con progressiva riduzione degli spostamenti e conseguenti ritiro sociale e declino psicofisico.

Maggiore è il tempo che l'anziano trascorre a terra maggiore è il rischio che esso possa non riacquistare più la sua piena indipendenza funzionale e maggiore è la sua mortalità.

5.4 Scale Di Valutazione

Vengono utilizzate primariamente per stratificare il rischio affinché si possano identificare coloro i quali sono maggiormente predisposti a cadere.

- Tinetti Scale⁴⁷: Viene utilizzata per la valutazione dell'equilibrio e dell'andatura nei soggetti anziani integri cognitivamente oppure affetti da demenza lieve e/o moderata. È un test osservazionale e di performance che ci permette di quantificare la prestazione motoria ed identificare i soggetti a rischio di caduta.
- Indice di Barthel⁴⁸: Si focalizza su attività della vita quotidiana. È appropriata per l'assistenza domiciliare.
- Berg Balance Scale⁴⁹: Valuta l'equilibrio dell'anziano residente in comunità.

⁴⁷ Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. 1986.

⁴⁸ Functional Evaluation: the Barthel Index. Fl. Mahoney, DW. Barthel, s.l. : Md State Med J, 1965.

⁴⁹ Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. Berg K, Wood-Dauphinee SL and Williams JL. s.l. : Can. J. Public Health, 1992, Vol. 2.

- Scala Stratify⁵⁰: Validata in UK. Permette di predire il rischio di cadute in ospedale.
- Scala di Conley⁵¹: Validata e messa a punto negli USA. È stata progettata per valutare il rischio di caduta nei pazienti con età > 50 aa ricoverati nei reparti per accidenti acuti medico-chirurgici.
- Scala Morse⁵²: è un questionario che valuta il rischio di cadute nei reparti sia per accidenti acuti che per condizioni di lungo degenza.

5.5 Strategie Di Prevenzione

L'elaborazione e l'implementazione di strategie di prevenzione sia in regime di ricovero che a domicilio sono in tutto il mondo divenute oggetto di discussione e di elaborazione di linee guida, revisioni sistematiche e metanalisi.

Diversi studi hanno sottolineato l'importanza dell'esercizio fisico e del potenziamento muscolare come strategie preventive di caduta nel paziente anziano. In uno studio del 2014⁵³ che ha raccolto 12 trial clinici pubblicati tra il 2002 ed il 2012 dove vengono esaminati la forza muscolare degli arti inferiori e il rischio di caduta, si è trovata una correlazione significativa tra cadute e forza muscolare (specificatamente degli arti inferiori), i dati ottenuti hanno dimostrato infatti che il rischio di cadute era significativamente inferiore nei gruppi di studio, oggetto di intervento di potenziamento muscolare, rispetto ai controlli. Uno studio di poco successivo⁵⁴ ha valutato l'importanza e l'efficacia dell'esercizio fisico negli anziani con cognitive impairment. Sono stati presi in considerazione 7 trial clinici per un totale di 781 pazienti. Anche in questo caso le conclusioni hanno riportato una significativa riduzione del rischio di cadute in relazione all'esercizio fisico.

5.6 I Rischi Di Caduta Nel Paziente Atassico

Abbiamo ampiamente analizzato come i pazienti con atassia presentino disturbi dell'andatura e dell'equilibrio con progressiva compromissione e riduzione della mobilità e con conseguenti risvolti negativi sul piano fisico e sociale. È durante il controllo clinico ambulatoriale che i pazienti riferiscono

⁵⁰ Development and evaluation of evidence based risk assessment tool (STRATIFY) to predict which elderly inpatients will fall: case-control and cohort studies. . Oliver D, Britton M, Seed P, Martin FC, Hopper AH. s.l. : BMJ, 1997.

⁵¹ The challenge of predicting patients at risk for falling: Development of the Conley Scale. Conley D, Schultz AA, Selvin R. s.l. : MEDSURG Nurs , 1999.

⁵² Development of a scale to identify the fall-prone patient. Morse JM, Morse RM, Tylko SJ. s.l. : Can J Aging, 1989.

⁵³ Effectiveness of muscle strengthening and description of protocols for preventing falls in the elderly: a systematic review. Ishigaki E, Ramos L, Carvalho E, Lunardi A. s.l. : Epub, 2014.

⁵⁴ Efficacy of physical exercise in preventing falls in older adults with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Chan, Yeung , Wong , Lam , Chung , Luk , Lee , Law . 2015.

di aver avuto una o più cadute accompagnate spesso da lesioni gravi. Solitamente si instaura, tra l'evento caduta e la conseguente paura che ciò possa ripetersi, un meccanismo di "circolo vizioso dell'immobilizzazione". Medici ed operatori sanitari sono consapevoli dei rischi connessi a queste dinamiche e mirano pertanto ad adottare delle misure preventive. I diversi studi che negli anni hanno esaminato il rischio e la frequenza di caduta nel paziente atassico hanno rilevato come l'evento caduta in questa popolazione di pazienti sia molto comune. Due studi, in particolare, hanno analizzato questa associazione. Nel primo studio⁵⁵ sono stati valutati 44 pazienti affetti da SCA di tipo 1, 2, 3 e 6, di questi più della metà presentava un rischio di caduta significativamente aumentato. Inoltre, in questo studio, è stata dimostrata una correlazione positiva statisticamente significativa tra compromissione dell'equilibrio e gravità della patologia, entrambe valutate tramite scale dedicate. Quindi più è severo lo stadio di malattia maggiore sarà il grado di compromissione dell'equilibrio posturale con conseguente aumentato rischio di cadute e disabilità.

Nel secondo studio⁵⁶ la "gait variability", ovvero le alterazioni del cammino, sono state utilizzate per predire il rischio di cadute sia nei pazienti anziani che nei pazienti con patologie neurodegenerative, CA nel caso specifico, dove le alterazioni del cammino sono aumentate. In questo caso sono stati arruolati 48 pazienti con differenti CA. Le conclusioni dello studio hanno rilevato che la "gait variability" è connessa con il rischio di cadute nei pazienti con CA, soprattutto per quanto riguarda le variabili lentezza (slow walking) e le alterazioni del cammino nel tempo (temporal gait variability). Si può affermare in conclusione lo studio delle alterazioni del cammino e la misurazione dei suoi parametri, tramite una corretta gait analysis, potrebbe e dovrebbe essere uno strumento fondamentale per predire il rischio di cadute.

⁵⁵ Patients with autosomal dominant spinocerebellar ataxia have more risk of falls, important balance impairment, and decreased ability to function. . Aizawa, Pedroso, Braga-Neto, Callegari, Barsottini. 2013.

⁵⁶ Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia. . Schniepp, Wuehr M, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K. 2014.

PARTE SPERIMENTALE

1. INTRODUZIONE

Le persone con atassia cerebellare (pwCA) presentano solitamente un'andatura instabile, barcollante, incerta, con aumento della base di appoggio^{57, 58, 59, 60}. Il deficit dell'andatura peggiora parallelamente con la progressione di malattia⁶¹, e riflette la ridotta coordinazione degli arti e la compromissione dell'equilibrio^{54, 55, 58, 62}. Queste sono le conseguenze dell'incapacità del cervelletto nel processare le afferenze multi-sensoriali e fornire un adeguato calcolo predittivo e di correzione degli errori⁶³ del movimento con il risultato di un'attivazione muscolare traslata e prolungata^{64, 65, 66} ed un anormale accoppiamento delle articolazioni^{54, 59, 67, 68, 69, 70}. Un aspetto importante dell'andatura atassica è l'incoordinazione tra la metà superiore ed inferiore del corpo, che conduce ad un incremento delle

⁵⁷ Serrao M, Pierelli F, Ranavolo A, Draicchio F, Conte C, Don R, et al. Gait pattern in inherited cerebellar ataxias. *Cerebellum* [Internet]. *Cerebellum*; 2012 [cited 2021 Mar 23];11:194–211

⁵⁸ Serrao M, Ranavolo A, Casali C. Neurophysiology of gait. *Handb Clin Neurol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2021 Jun 23]. p. 299–303.

⁵⁹ Chini G, Ranavolo A, Draicchio F, Casali C, Conte C, Martino G, et al. Local stability of the trunk in patients with degenerative cerebellar ataxia during walking. *Cerebellum* 2016 161 [Internet]. Springer; 2016 [cited 2021 Jul 21];16:26–33

⁶⁰ Conte C, Pierelli F, Casali C, Ranavolo A, Draicchio F, Martino G, et al. Upper body kinematics in patients with cerebellar ataxia. *Cerebellum*. 2014;13:689–97.

⁶¹ Serrao M, Chini G, Casali C, Conte C, Rinaldi M, Ranavolo A, et al. Progression of gait ataxia in patients with degenerative cerebellar disorders: a 4-year follow-up study. *Cerebellum* [Internet]. Springer New York LLC; 2017 [cited 2021 Jun 23];16:629–37

⁶² Morton SM, Bastian AJ. Relative contributions of balance and voluntary leg-coordination deficits to cerebellar gait ataxia. <https://doi.org/10.1152/jn007872002> [Internet]. American Physiological Society Bethesda, MD; 2003 [cited 2021 Jul 21];89:1844–56

⁶³ Cabaraux P, Gandini J, Kakei S, Manto M, Mitoma H, Tanaka H. Dysmetria and errors in predictions: the role of internal forward model. *Int J Mol Sci* [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020 [cited 2021 Jul 21];21:1–21

⁶⁴ Mari S, Serrao M, Casali C, Conte C, Martino G, Ranavolo A, et al. Lower limb antagonist muscle co-activation and its relationship with gait parameters in cerebellar ataxia. *Cerebellum* [Internet]. Springer New York LLC; 2014 [cited 2021 Mar 23];13:226–36

⁶⁵ Martino G, Ivanenko YP, d'Avella A, Serrao M, Ranavolo A, Draicchio F, et al. Neuromuscular adjustments of gait associated with unstable conditions. *J Neurophysiol* [Internet]. American Physiological Society; 2015 [cited 2021 Jun 8];114:2867–82

⁶⁶ Conte C, Serrao M, Cuius L, Ranavolo A, Conforto S, Pierelli F, et al. Effect of restraining the base of support on the other biomechanical features in patients with cerebellar ataxia. *Cerebellum* 2017 173 [Internet]. Springer; 2017 [cited 2021 Jul 21];17:264–75

⁶⁷ Ilg W, Golla H, Thier P, Giese MA. Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. *Brain* [Internet]. Oxford Academic; 2007 [cited 2021 Jul 21];130:786–98

⁶⁸ Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, et al. Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum*. Springer New York LLC; 2016;15:369–91

⁶⁹ Israeli-Korn SD, Barliya A, Paquette C, Franzén E, Inzelberg R, Horak FB, et al. Control of movement: intersegmental coordination patterns are differently affected in Parkinson's disease and cerebellar ataxia. *J Neurophysiol* [Internet]. American Physiological Society; 2019 [cited 2021 Jul 21];121:672

⁷⁰ Fiori L, Ranavolo A, Varrecchia T, Tatarelli A, Conte C, Draicchio F, et al. Impairment of global lower limb muscle coactivation during walking in cerebellar ataxias. *Cerebellum* Springer. 2020;19:583–96.

oscillazioni della metà superiore con la perdita della stabilità locale del tronco, la quale incide ulteriormente sull'andatura, sull'equilibrio, e sul rischio di cadute^{56,57,71}.

Alcuni dei segni dell'evoluzione dell'andatura umana sono il costante equilibrio dinamico e stabilità del tronco nonostante un lungo tronco verticale oscillante sia posizionato su una base di appoggio progressivamente sempre più ridotta^{72,73}. Nell'ataxia cerebellare, le oscillazioni caotiche del tronco trasformano, come in un circolo vizioso, la metà superiore del corpo in un generatore di perturbazioni durante la marcia^{57,68}. Nonostante il tentativo dei pwCA di minimizzare le deviazioni del baricentro allargando la base di appoggio⁶³ e attraverso la co-attivazione dei muscoli antagonisti a livello mono- e poli-articolare^{61,62,67}, approssimativamente l'85% dei soggetti con ataxia cerebellare (CA) degenerativa sperimenta delle cadute dannose^{74,75}. Conseguentemente, investigare gli schemi dell'accelerazione del tronco durante la marcia dei pwCA potrebbe permettere la quantificazione del livello di instabilità del tronco come generatore di instabilità dinamica e fornire ai clinici informazioni utili per la progettazione di dispositivi ed interventi di riabilitazione mirati^{76,77,78,79}.

Grazie alla loro facilità di utilizzo ed affidabilità, i sensori inerziali di movimento indossabili (IMUs), che integrano accelerometri magnetometri e giroscopi, restituendo i parametri spazio-temporali dell'andatura dalle accelerazioni del tronco, sono stati utilizzati sempre di più per analizzare l'andatura patologica⁸⁰. Un singolo IMU, posizionato nella porzione inferiore del tronco (L5), valuta in maniera efficace le anomalie dell'andatura e l'instabilità dinamica, identifica i possibili futuri soggetti a rischio

⁷¹ Caliandro P, Iacovelli C, Conte C, Simbolotti C, Rossini PM, Padua L, et al. Trunk-lower limb coordination pattern during gait in patients with ataxia. *Gait Posture*. 2017;57:252–7

⁷² Aiello L, Dean C. Bipedal locomotion and the postcranial skeleton. *An Introd to Hum Evol Anat*. Academic Press; 2002;244–74

⁷³ Lovejoy CO. The natural history of human gait and posture: Part 1 Spine and pelvis. *Gait Posture*. 2005;21:95–112

⁷⁴ Warrenburg BPC van de, Steijns JAG, Munneke M, Kremer BPH, Bloem BR. Falls in degenerative cerebellar ataxias. *Mov Disord* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cited 2021 Jul 21];20:497–500

⁷⁵ Stanley WJ, Kelly CKL, Tung CC, Lok TW, Ringo TMK, Ho YK, et al. Cost of cerebellar ataxia in Hong Kong: a retrospective cost-of-illness analysis. *Front Neurol*. Frontiers; 2020;0:711

⁷⁶ Ilg W, Timmann D. Gait ataxia—specific cerebellar influences and their rehabilitation. *Mov Disord* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2021 Jul 22];28:1566–75

⁷⁷ Marquer A, Barbieri G, Pérennou D. The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57:67–78

⁷⁸ Gordt K, Gerhardy T, Najafi B, Schwenk M. Effects of wearable sensor-based balance and gait training on balance, gait, and functional performance in healthy and patient populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gerontology* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [cited 2021 Jun 23];64:74–89

⁷⁹ Serrao M, Casali C, Ranavolo A, Mari S, Conte C, Chini G, et al. Use of dynamic movement orthoses to improve gait stability and trunk control in ataxic patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53:735–43

⁸⁰ Zampogna A, Mileti I, Palermo E, Celletti C, Paoloni M, Manoni A, et al. Fifteen years of wireless sensors for balance assessment in neurological disorders [Internet]. *Sensors* (Switzerland). MDPI AG; 2020 [cited 2021 Mar 23]

di caduta (“fallers-cascatori”) tra gli adulti più anziani⁸¹, e identifica con precisione l’andatura patologica e i *fallers* tra i soggetti affetti da patologie neurologiche⁸², compresa la CA^{56, 83, 84}. Molti indici strumentali di instabilità del cammino derivati dall’accelerazione sono stati proposti per valutare la variabilità, la ripetibilità, e la stabilità della marcia nelle patologie neurologiche^{85, 86, 87}. Alcuni di questi indici derivati dall’accelerazione del tronco, vale a dire, il rapporto armonico (harmonic ratio-HR), il coefficiente di variazione di lunghezza del passo (CV), e l’esponente maggiore dell’indice di Lyapunov a breve termine (sLLE), sono stati trovati essere in grado di discriminare tra pwCA e controlli sani di età corrispondente e di essere correlati con la storia di cadute e la gravità di malattia^{56, 88}. L’analisi quantitativa di ricorrenza (RQA)^{89, 90, 91}, il *punteggio di Jerk Normalizzato* (NJS)^{92, 93}, il *logaritmo adimensionale del Jerk* applicato ai dati di accelerazione (LDLJ-A)⁹⁴, la radice quadratica media (*root mean square-RMS*), e il rapporto della radice quadratica media delle accelerazioni del tronco

⁸¹ Patel M, Pavic A, Goodwin VA. Wearable inertial sensors to measure gait and posture characteristic differences in older adult fallers and non-fallers: a scoping review [Internet]. Gait Posture. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Jun 23]. p. 110–21

⁸² Rehman RZU, Zhou Y, Din S Del, Alcock L, Hansen C, Guan Y, et al. Gait analysis with wearables can accurately classify fallers from non-fallers: a step toward better management of neurological disorders. Sensors (Switzerland) [Internet]. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Apr 21];20:1–17

⁸³ Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito YM, Yoneyama M, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. J Neurol Sci [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2021 Jul 22];358:253–8

⁸⁴ Ilg W, Seemann J, Giese M, Träschütz A, Schöls L, Timmann D, et al. Real-life gait assessment in degenerative cerebellar ataxia. Neurology [Internet]. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2020 [cited 2021 Jul 22];95:e1199–210

⁸⁵ Svenningsen FP, Pavaille S, Giandolini M, Horvais N, Madeleine P. A narrative review of potential measures of dynamic stability to be used during outdoor locomotion on different surfaces. Routledge; 2019 [cited 2021 Jul 22];19:120–40

⁸⁶ Hubble RP, Naughton GA, Silburn PA, Cole MH. Wearable sensor use for assessing standing balance and walking stability in people with Parkinson’s disease: a systematic review. PLoS One [Internet]. Public Library of Science; 2015 [cited 2021 Jul 22];10:e0123705

⁸⁷ Castiglia SF, Tatarelli A, Trabassi D, De Icco R, Grillo V, Ranavolo A, et al. Ability of a set of trunk inertial indexes of gait to identify gait instability and recurrent fallers in Parkinson’s disease. Sensors [Internet]. MDPI AG; 2021 [cited 2021 Jun 23];21.

⁸⁸ Caliandro P, Conte C, Iacovelli C, Tatarelli A, Castiglia SF, Reale G, et al. Exploring risk of falls and dynamic unbalance in cerebellar ataxia by inertial sensor assessment. Sensors (Switzerland). 2019;19

⁸⁹ Sylos Labini F, Meli A, Ivanenko YP, Tufarelli D. Recurrence quantification analysis of gait in normal and hypovestibular subjects. Gait Posture Elsevier. 2012;35:48–55

⁹⁰ Riva F, Toebe MJP, Pijnappels M, Stagni R, van Dieën JH. Estimating fall risk with inertial sensors using gait stability measures that do not require step detection. Gait Posture Elsevier. 2013;38:170–4

⁹¹ Webber CL, Zbilut JP. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. J Appl Physiol [Internet]. American Physiological Society; 1994 [cited 2021 Mar 23];76:965–73

⁹² Miller Koop M, Ozinga SJ, Rosenfeldt AB, Alberts JL. Quantifying turning behavior and gait in Parkinson’s disease using mobile technology. IBRO Reports [Internet]. Elsevier Ltd; 2018 [cited 2021 Mar 23];5:10–6

⁹³ Palmerini L, Mellone S, Avanzolini G, Valzania F, Chiari L. Quantification of motor impairment in Parkinson’s disease using an instrumented timed up and go test. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng [Internet]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng; 2013 [cited 2021 Mar 23];21:664–73

⁹⁴ Melendez-Calderon A, Shirota C, Balasubramanian S. Estimating movement smoothness from inertial measurement units. Front Bioeng Biotechnol. 2021;10:1507

(RMSR)^{95, 96} sono stati riportati come promettenti marcatori dell'alterazione dell'andatura in altre patologie neurologiche diverse dalla CA, e quindi meritevoli di essere investigati nei pwCA.

In circa tutti gli studi precedenti, gli indici di stabilità del cammino sono stati indagati singolarmente al fine di individuare misure preventive alle cadute. Inoltre, la stabilità del cammino, il rischio di caduta, e i parametri cinematici dell'andatura sono fortemente influenzati dalla velocità della marcia nei pwCA^{93, 97}. Quindi, per fornire informazioni sulla qualità della traduzione del movimento del corpo durante il cammino, bisognerebbe testare la validità degli indici di stabilità del cammino come marcatori dell'alterazione dell'andatura indipendenti dalla velocità⁹³.

In questo studio, abbiamo mirato ad indentificare quale indice, tra una serie di 25 indici derivati dell'accelerazione del tronco, possa discriminare l'andatura dei pwCA da quella dei soggetti sani e quella di coloro che sono soggetti a cadute rispetto a chi non lo è tra i pwCA (*fallers vs. non-fallers*), in maniera indipendente dall'età e dalla velocità del cammino. Questo approccio dovrebbe permetterci di comprendere meglio quale sia il più sensibile marcatore derivato dall'accelerazione del tronco della stabilità del cammino nei pwCA e così migliorare la nostra capacità di prevenire le cadute e pianificare meglio i trattamenti riabilitativi.

⁹⁵ Sekine M, Tamura T, Yoshida M, Suda Y, Kimura Y, Miyoshi H, et al. A gait abnormality measure based on root mean square of trunk acceleration. J NeuroEngineering Rehabil 2013 10:1 [Internet]. BioMed Central; 2013 [cited 2021 Jul 22];10:1–7

⁹⁶ Dasgupta P, Vanswearingen J, Godfrey A, Redfern M, MonteroOdasso M, Sejdic E. Acceleration gait measures as proxies for motor skill of walking: a narrative review [Internet]. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2021 [cited 2021 Jun 23]. p. 249–61

⁹⁷ Wuehr M, Schniepp R, Ilmberger J, Brandt T, Jahn K. Speeddependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. Gait Posture. 2013;37:214–8

2. MATERIALI E METODI

Soggetti

È stata calcolata una numerosità del campione di almeno 48 soggetti, 24 pwCA, e 24 controlli, per identificare una buona abilità ($AUC > 0,70$) di discriminare tra pwCA e controlli con un livello di significatività del 95% ed una potenza dell'80%. Nello studio sono stati inclusi trentadue soggetti affetti da AC primariamente degenerativa, 13 femmine e 19 maschi, con età media di 51.87 ± 12.54 . Tutti i soggetti sono stati valutati presso l'Unità di Neuroriabilitazione Universitaria dell'Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico (ICOT), Latina, Italia. La diagnosi e le caratteristiche cliniche di tutti i soggetti sono rappresentate nella Tabella 1. Ai soggetti è stata somministrata la scala per la verifica e la valutazione dell'ataxia (SARA)⁹⁸ in modo da definire la gravità di malattia, sono stati raccolti i dati riportati dal paziente sul numero di cadute nell'ultimo anno⁹⁹. Abbiamo classificato i pwCA che avevano avuto più di due cadute nei 12 mesi precedenti come *cascatori frequenti (frequent fallers)*^{100, 101}. Sono stati anche registrati i punteggi parziali relativi alla postura e all'andatura della SARA (SARA_{pg})¹⁰². Ventiquattro (75%) dei pwCA hanno riportato almeno una caduta durante l'ultimo anno, 16 dei pwCA (51%) hanno riportato più di due cadute, e la media del numero di cadute riportate è stata di 3.11 ± 4.34 . Dal momento che i soggetti con CA possono mostrare segni extracerebellari che interferiscono con la performance del cammino, i soggetti con deficit dell'andatura dovuto a sintomi extracerebellari (spasticità, polineuropatia, deficit cognitivo [punteggio MMSE < 24], anomalie dell'oculomozione, e deficit visivi (secondo il test di acuità visiva di Snellen) sono stati esclusi. Abbiamo incluso solo i soggetti che erano in grado di camminare senza assistenza e che avevano anomalie della marcia esclusivamente di origine cerebellare al momento della loro valutazione iniziale tra un ampio gruppo di pazienti con CA provenienti da un centro di malattie rare^{58, 67, 76}. Poiché molti parametri spazio-temporali sono dipendenti dalla velocità del cammino e ci aspettavamo una ridotta velocità

⁹⁸ Schmitz-Hübsch T, Montcel ST du, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia. *Neurology* [Internet]. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2006 [cited 2021 Jul 22];66:1717–20.

⁹⁹ Fonteyn EMR, Schmitz-Hübsch T, Verstappen CC, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, et al. Falls in spinocerebellar ataxias: results of the EuroSCA fall study. *Cerebellum* 2010 92 [Internet]. Springer; 2010 [cited 2021 Jul 22];9:232–9

¹⁰⁰ Schniepp R, Huppert A, Decker J, Schenkel F, Schlick C, Rasoul A, et al. Fall prediction in neurological gait disorders: differential contributions from clinical assessment, gait analysis, and daily-life mobility monitoring. *J Neurol* [Internet]. J Neurol; 2021 [cited 2021 Nov 8];268:3421–34

¹⁰¹ Maranesi E, Merlo A, Fioretti S, Zemp DD, Campanini I, Quadri P. A statistical approach to discriminate between non-fallers, rare fallers and frequent fallers in older adults based on posturographic data. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* [Internet]. Clin Biomech (Bristol, Avon); 2016 [cited 2021 Nov 8];32:8–13.

¹⁰² Winsor SJ, Smith CM, Hale LA, Claydon LS, Whitney SL, Mehta P. Systematic review of the psychometric properties of balance measures for cerebellar ataxia. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2014 [cited 2021 Jul 22];29:69–79

della marcia nei pwCA¹⁰³, per evitare qualsiasi bias dovuto a questo elemento, è stata eseguita una procedura di matching ottimale dei dati 1:1 utilizzando il *propensity score difference method*^{84, 104} al fine di rendere comparabili i pwCA con i soggetti sani (HS). Per la procedura di accoppiamento è stato utilizzato un repertorio di dati riguardante 86 test del cammino di soggetti sani a velocità dell'andatura autoselezionata. Il *propensity score* (punteggio di propensione) è stato calcolato attraverso un'analisi di regressione logistica utilizzando l'età e la velocità come covariabili^{105, 106}. Nell'analisi sono stati inclusi i test del cammino con almeno 10 passi consecutivi correttamente registrati^{84, 107, 108, 109}. Dopo la procedura di comparazione, 32 soggetti sani accoppiati per età e velocità (HS_{matched}) sono stati inclusi come gruppo di controllo. È stato eseguito un t-test su un campione indipendente per verificare l'efficacia della procedura di accoppiamento. In accordo con la dichiarazione di Helsinki, è stato ottenuto un consenso informato sia dai pwCA che dagli HS prima della procedura sperimentale. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale (CE Lazio 2, numero di protocollo 0139696/2021).

¹⁰³ Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeusser M, Kamenova M, Dimitriadis K, Klopstock T, et al. Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2021 Jul 22];27:125–31

¹⁰⁴ Yao XI, Wang X, Speicher PJ, Hwang ES, Cheng P, Harpole DH, et al. Reporting and guidelines in propensity score analysis: a systematic review of cancer and cancer surgical studies [Internet]. *J. Natl. Cancer Inst. Oxford University Press*; 2017 [cited 2021 Mar 23]

¹⁰⁵ Fukuchi CA, Fukuchi RK, Duarte M. Effects of walking speed on gait biomechanics in healthy participants: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Syst. Rev. BioMed Central Ltd.*; 2019 [cited 2021 Jun 23]

¹⁰⁶ Craig JJ, Bruetsch AP, Huisinga JM. Coordination of trunk and foot acceleration during gait is affected by walking velocity and fall history in elderly adults. *Aging Clin Exp Res* 2018 317 [Internet]. Springer; 2018 [cited 2021 Jul 22];31:943–50.

¹⁰⁷ Kroneberg D, Elshehabi M, Meyer AC, Otte K, Doss S, Paul F, et al. Less is more - estimation of the number of strides required to assess gait variability in spatially confined settings. *Front Aging Neurosci* [Internet]. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2021 Mar 23];11

¹⁰⁸ Pasciuto I, Bergamini E, Iosa M, Vannozzi G, Cappozzo A. Overcoming the limitations of the Harmonic Ratio for the reliable assessment of gait symmetry. *J Biomech* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 Mar 23];53:84–9.

¹⁰⁹ Riva F, Bisi MC, Stagni R. Gait variability and stability measures: minimum number of strides and within-session reliability. *Comput Biol Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 [cited 2021 May 5];50:9–13

Tabella 1 Caratteristiche del campione, valori indici di stabilità del cammino, e parametri spazio-temporali

		pwCA	HS	t-value	p-value	Cohen's <i>d</i>
Disease duration (years)		9.71 ± 6.74				
CA subtype (<i>n</i>)	SAOA	17				
	SCA1	7				
	SCA2	4				
	SCA3	2				
	SCA8	1				
	SCA 6	1				
SARA (total)		12.37 (4.60)				
SARA _{pg}		3.06 (1.15)				
Falls		3.12 (4.34)				
Age (years)		51.87 (12.54)	56.70 (12.10)	1.56	0.12	0.39
Gait speed (m/s)		0.96 (0.25)	0.99 (0.17)	0.77	0.44	0.19
HRAP		1.78 (0.50)	2.76 (0.58)	7.22	0.00	1.80
HRML		1.76 (0.43)	2.42 (0.45)	6.02	0.00	1.78
HRV		1.77 (0.44)	2.51 (0.57)	5.82	0.00	1.70
Step length CV		41.83 (15.35)	21.54 (14.46)	5.44	0.00	1.36
RQArecAP		7.85 (10.96)	7.06 (13.80)	493.00	0.80	0.06
RQArecML		4.66 (5.40)	4.30 (6.86)	399.00	0.13	0.06
RQArecV		6.28 (10.38)	4.74 (6.99)	411.00	0.17	0.17
RQAdetAP		34.43 (26.78)	31.17 (26.66)	474.00	0.59	0.12
RQAdetML		36.26 (23.69)	27.83 (25.07)	396.00	0.12	0.34
RQAdetV		27.59 (26.74)	22.67 (20.32)	499.00	0.86	0.21
NJSAP		6862.17 (6054.65)	4799.54 (5046.51)	370.00	0.08	0.37
NJSML		2210.19 (2423.06)	2218.31 (1447.64)	456.00	0.45	0.00
NJSV		2103.29 (1687.74)	1979.39 (1531.61)	500.00	0.87	0.07
LDLJ-AAP		- 11.37 (1.88)	- 10.48 (2.08)	372.00	0.06	0.45
LDLJ-AML		- 12.68 (1.70)	- 12.51 (1.85)	469.00	0.57	0.10
LDLJ-AV		- 12.07 (1.96)	- 11.01 (2.10)	363.00	0.04	0.52
sLLEAP		0.60 (0.36)	0.35 (0.22)	3.34	0.00	0.87
sLLEML		0.52 (0.28)	0.38 (0.23)	2.16	0.03	0.56
sLLEV		0.83 (0.30)	0.54 (0.24)	4.05	0.00	1.05
RMSAP		1.67 (0.58)	1.32 (0.43)	2.81	0.01	0.70
RMSML		1.32 (0.36)	1.05 (0.35)	3.06	0.00	0.76
RMSV		1.32 (0.36)	1.12 (0.32)	2.33	0.02	0.58
RMSRAP		0.79 (0.17)	0.69 (0.14)	2.46	0.01	0.61
RMSRML		0.63 (0.08)	0.55 (0.11)	3.14	0.00	0.79
RMSRV		0.63 (0.09)	0.60 (0.10)	1.54	0.12	0.38
Stride length (m)		1.14 (0.17)	1.16 (0.17)	0.39	0.70	0.10
Step length (m)		0.56 (0.09)	0.58 (0.08)	0.74	0.46	0.18
Stance phase duration (% gait cycle)		64.64 (3.53)	62.77 (3.63)	2.08	0.04	0.52
Swing phase duration (% gait cycle)		35.36 (3.53)	37.22 (3.65)	2.07	0.04	0.52
Double support phase duration (% gait cycle)		14.67 (3.66)	12.76 (3.59)	2.10	0.04	0.54
Cadence (steps/min)		100.04 (17.69)	102.71 (10.42)	0.74	0.46	0.18
Pelvic tilt (°)		2.90 (1.15)	2.98 (1.09)	0.25	0.80	0.06
Pelvic obliquity (°)		4.07 (2.70)	5.64 (2.62)	2.25	0.03	0.58
Pelvic rotation (°)		5.16 (2.57)	7.26 (3.21)	2.57	0.01	0.72

pwCA, soggetti con atassia cerebellare; HS, soggetti sani velocità-accoppiati; SAOA, atassia sporadica ad esordio in età adulta; SCA, atassia spino-cerebellare; FRDA, atassia di Friedreich; SARA, scale for the assessment and rating of ataxia; SARAPG, sottogruppi *postura* e *andatura* della scala SARA; HR, rapporto armonico; CV, coefficiente di variazione; RQArec, analisi quantitativa di ricorrenza, percentuale di ricorrenza; RQAdet, analisi della quantificazione di ricorrenza, determinismo di ricorrenza; NJS, normalized jerk score; LDLJ-A, log dimensionless jerk applicato ai dati di accelerazione; LLE, esponente maggiore dell'indice di Lyapunov a breve termine; RMS, radice quadratica media dei segnali di accelerazione; RMSR, rapporto della radice quadratica media; AP antero-posteriore; ML, medio-laterale; V, verticale. Le differenze significative sono evidenziate in grassetto.

Procedure

Per l'acquisizione dei dati è stato utilizzato un sensore inerziale (BTS GWALK, BTS, Milano, Italia) posizionato a livello di L5 attraverso una cintura ergonomica. Per rilevare gli schemi di accelerazione lineare del tronco durante la marcia, è stato utilizzato il protocollo "Walk+" del software G-STUDIO con una frequenza di campionamento di 100 Hz nelle direzioni antero-posteriore (AP), medio-laterale (ML), e verticale (V), dei parametri spazio-temporali, e della cinematica pelvica. Il sensore era equipaggiato con un accelerometro e giroscopio triassiali (16 bit/axes) e un magnetometro triassiale (13 bit). Ai soggetti è stato chiesto di camminare scalzi lungo un corridoio di 30 metri ad una velocità auto-selezionata. Poiché l'obiettivo di questo studio era la locomozione naturale, i soggetti erano liberi di scegliere la loro velocità preferita senza che si interferisse con la loro cadenza o ritmo del passo attraverso stimoli sensitivi esterni. Al fine di facilitare l'ottenimento di un più ampio campione per la comparativa abbinata per velocità, anche ai soggetti sani è stato chiesto di camminare ad una ridotta velocità⁶⁷. Per calcolare gli indici di stabilità del cammino è stato utilizzato il software MATLAB (MATLAB R2022a, MathWorks, Natick, MA, USA).

Calcolo del rapporto armonico HR

Per il calcolo dell'HR nelle direzioni AP (HR_{AP}), ML (HR_{ML}), e V (HR_V), sono state calcolate 20 armoniche per ciascun soggetto basate su ciascun periodo del passo. Una trasformata discreta di Fourier è stata utilizzata per comprimere il segnale di accelerazione del tronco in singole forme d'onda sinusoidali. HR_{AP} e HR_V sono stati calcolati come il rapporto della somma delle prime 10 armoniche pari divise per la somma delle ampiezze delle prime 10 armoniche dispari. HR_{ML} è stato calcolato come la somma delle ampiezze delle armoniche dispari diviso per la somma delle ampiezze delle armoniche pari. Per eliminare la componente rumore dal segnale è stato utilizzato un filtro passa-alto con un cutoff di 20 Hz¹¹⁰. Gli HR_s sono stati calcolati per ciascun passo e mediati attraverso un'andatura costante, risultando in un HR medio. HR_{AP} , HR_{ML} , e HR_V sono stati calcolati come segue:

$$HR_{AP,V} = \frac{\sum_i A_{i*2}}{\sum_i A_{i*2-1}}$$

$$HR_{ML} = \frac{\sum_i A_{i*2-1}}{\sum_i A_{i*2}}$$

dove A_i è l'ampiezza delle prime 20 armoniche pari e A_{2i-1} indica l'ampiezza delle prime 20 armoniche dispari.

¹¹⁰ Iosa M, Picerno P, Paolucci S, Morone G. Wearable inertial sensors for human movement analysis [Internet]. Expert Rev. Med. Devices. Taylor and Francis Ltd; 2016 [cited 2021 Mar 23]. p. 641–59

Calcolo del coefficiente di variazione di lunghezza del passo (CV)

Il coefficiente di variazione della lunghezza del passo è stato calcolato come segue⁸⁵:

$$CV = 100SD / media$$

dove per media si intende la lunghezza media del passo e SD è la deviazione standard sull'intera lunghezza del passo per ciascun soggetto. Più alto è il CV, più alta è la variabilità della lunghezza del passo.

Analisi della quantificazione di ricorrenza (RQA)

L'RQA è una tecnica non lineare di analisi dei dati che fornisce informazioni sulla ricorrenza delle traiettorie e la struttura dei sistemi dinamici. Basata sulla costruzione di trame di ricorrenza, fornisce molteplici caratteristiche di una data serie temporale^{88,111}. Le trame di ricorrenza sono visualizzate in una matrice di ricorrenza, rappresentando i momenti nei quali lo stato di un sistema dinamico ricorre, rivelando così i tempi nei quali la traiettoria spaziale fasica del sistema visita una determinata area nello spazio fasico. Utilizzando "m" copie della serie temporale originale, "m" dimensioni incorporate, sono utilizzate per costruire la matrice di ricorrenza a partire dai dati di accelerazione. Ogni copia è spostata nel tempo di multipli interi dei campioni "τ". Per massimizzare l'informazione di sistema, un particolare valore di "m" è stimato attraverso l'algoritmo dei "vicini più vicini"¹¹², il quale compara le distanze tra traiettorie vicine nelle dimensioni successivamente superiori. "I falsi vicini" si verificano quando traiettorie che si sovrappongono nella dimensione m_i sono differenziate nella dimensione m_{i+1} . Più è alto il valore di i , più è minore la percentuale totale di falsi vicini, e m è selezionata quando la percentuale dei vicini totali si avvicina a 0. $Rtol = 17$ e $Atol = 2^{86,106,113,114}$ sono utilizzati per le analisi dei falsi vicini. La gamma della massima dimensione di incorporamento era 2-10, e $m = 5$ è stata considerata la dimensione di incorporamento ottimale. Il secondo parametro di ricorrenza, "τ", è stato selezionato per minimizzare le interazioni tra i punti nelle serie temporali misurate. Per raggiungere la minima ridondanza tra coordinate di ritardo adiacenti, τ è stato calcolato scegliendo il primo minimo

¹¹¹ Afsar O, Tirnakli U, Marwan N. Recurrence quantification analysis at work: quasi-periodicity based interpretation of gait force profiles for patients with Parkinson disease. Sci Rep [Internet]. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2021 Mar 24];8

¹¹² Kennel MB, Abarbanel HDI. False neighbors and false strands: a reliable minimum embedding dimension algorithm. Phys Rev E - Stat Physics, Plasmas, Fluids, Relat Interdiscip Top [Internet]. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys; 2002 [cited 2021 Mar 23];66

¹¹³ Dingwell JB, Cusumano JP. Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. Chaos [Internet]. American Institute of Physics Inc.; 2000 [cited 2021 Mar 23];10:848–63

¹¹⁴ Toebe MJP, Hoozemans MJM, Furrer R, Dekker J, Van Dieën JH. Local dynamic stability and variability of gait are associated with fall history in elderly subjects. Gait Posture [Internet]. Gait Posture; 2012 [cited 2021 May 5];36:527–31

della funzione delle informazioni reciproche medie (AMI)¹¹⁵, la quale valuta l'informazione reciproca in bits tra due serie di dati su una serie di ritardi temporali. In questo studio, τ spaziava tra 7 e 18, ed il ritardo temporale ottimale calcolato come il primo minimo dell'AMI era di 10 campioni^{88, 106, 111, 116}. La matrice di distanza è stata ricavata calcolando le distanze Euclidee tra i vettori incorporati. Selezionando un raggio del 10% della distanza massima, viene poi calcolata una matrice di ricorrenza, dove tutte le celle che riportano valori al di sotto della soglia del raggio sono identificate come punti di ricorrenza. In questo studio, per quantificare la struttura della matrice di ricorrenza, abbiamo calcolato due indici che sono stati applicati ai dati del cammino^{86, 108, 117}. **La percentuale di ricorrenza (RQA_{rec}) è una misura tempo-indipendente che stima quanto spesso una traiettoria ripercorre posizioni simili nello spazio.** Questa è calcolata come la percentuale di punti ricorrenti nella matrice di ricorrenza. La percentuale di determinismo (RQA_{det}) è una misura tempo-dipendente che quantifica quanto spesso una traiettoria rivisita ripetutamente posizioni simili nello spazio. Questa è calcolata come la percentuale dei punti di ricorrenza che formano linee diagonali (almeno quattro punti in linea) parallele alla diagonale maggiore della matrice di ricorrenza. Pertanto, RQA_{rec} quantifica il numero delle potenziali trame ricorrenti, di queste solo una parte si ripete periodicamente ed è connessa alla prevedibilità del sistema dinamico, come è espresso da RQA_{det}.

Calcolo del *normalized jerk score* (NJS)

L'NJS è un indice che misura il tasso, normalizzato nel tempo, di cambiamento nei segnali di accelerazione durante il passo^{89, 90}, fornendo informazioni sulla "scorrevolezza" delle accelerazioni del tronco. Come filtro passa-banda dei dati di accelerazione è stato utilizzato un filtro quarto-ordine zero-lag Butterworth con una frequenza cutoff di 20 Hz. L'NJS è stato calcolato dalla durata del tempo intercorrente tra ciascun appoggio del piede utilizzando la seguente formula⁹⁰:

$$GaitNJS = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sqrt{\frac{(hs_{i+1} - hs_i)^5}{2}} \int_{hs_i}^{hs_{i+1}} (a)^2 dt$$

dove a è l'accelerazione e hs_i è il tempo i^{th} dell'inizio della fase di contatto del piede al suolo. Successivamente, l'NJS è stato filtrato con un filtro passabanda quarto-ordine zero-lag Butterworth con una frequenza cutoff di 5 Hz⁸⁹.

¹¹⁵ Fraser AM, Swinney HL. Independent coordinates for strange attractors from mutual information. Phys Rev A [Internet]. Phys Rev A Gen Phys; 1986 [cited 2021 May 5];33:1134–40

¹¹⁶ Wallot S, Mønster D. Calculation of Average Mutual Information (AMI) and false-nearest neighbors (FNN) for the estimation of embedding parameters of multidimensional time series in matlab. Front Psychol [Internet]. Frontiers Media S.A.; 2018 [cited 2021 May 5];9

¹¹⁷ Tamburini P, Mazzoli D, Stagni R. Towards an objective assessment of motor function in sub-acute stroke patients: relationship between clinical rating scales and instrumental gait stability indexes. Gait Posture Elsevier. 2018;59:58–64

Calcolo del *log dimensionless jerk* applicato ai dati di accelerazione (LDJ-A)

LDJ-A è una misura sulla omogeneità dei dati di accelerazione. LDJ-A è stato specificamente disegnato per l'applicazione ai segnali di accelerazione rilevati dai sensori inerziali di movimento indossabili (IMU)⁹¹. In confronto con altre misure di *smoothness* (omogeneità), come ad esempio la lunghezza dell'arco spettrale (SPARC) o il *log dimensionless jerk* basato sulla velocità, questo evita l'integrazione del segnale di accelerazione ricostruito, evitando in questo modo gli errori associati con la deriva nella velocità ricostruita.

Questo viene calcolato come segue:

$$\lambda_L^a(a) \triangleq -\ln\left(\frac{t_2 - t_1}{a_{peak}^2} \int_{t_1}^{t_2} \left\| \frac{d^2}{dt^2} a(t) \right\|_2^2 dt\right)$$

$$a_{peak} \triangleq \max_{t \in [t_1, t_2]} \|a(t)\|_2$$

dove $a(t)$ rappresenta l'accelerazione di un movimento nel dominio temporale, una normalizzazione dipendente dal picco del profilo di accelerazione a_{peak} , e t_1, t_2 sono rispettivamente i tempi di inizio e fine del movimento.

Calcolo dell'esponente maggiore dell'indice di Lyapunov a breve termine (sLLE)

Il sLLE quantifica la stabilità del cammino come il tasso logaritmico medio della divergenza della traiettoria del sistema dalla sua traiettoria adiacente più vicina. Quando le traiettorie convergono, viene considerato che il sistema osservato possiede una stabilità dinamica locale, mentre la divergenza indica una instabilità dinamica locale. In questo studio, per stimare il sLLE, è stata utilizzata la procedura descritta da Van Schooten et al. (2014)¹¹⁸. Le accelerazioni sono state normalizzate per il tempo in modo da ottenere 100 punti per passo. Alle accelerazioni non è stato applicato alcun filtraggio per evitare la perdita delle fluttuazioni spazio-temporali e delle non-linearità, escludendo così gli effetti della durata temporale delle serie di dati sulla stima dell'LLE. Il massimo esponente a breve termine di Lyapunov (λ_{max}) è stato calcolato, in accordo con l'algoritmo di Rosenstein per le serie temporali brevi, utilizzando lo strumento Lyaprosen MATLAB per l'analisi delle serie temporali non-lineari per ogni segnale di accelerazione AP, ML, e V riguardante i passi considerati in ciascun trial. Uno stato spaziale multidimensionale è stato ricostruito dalle serie temporali di dati mono-dimensionali registrate sovrapponendo i dati originali e le copie ritardate. Il ritardo temporale è stato determinato in accordo

¹¹⁸ Van Schooten KS, Rispens SM, Elders PJM, van Dieën JH, Pijnappels M. Toward ambulatory balance assessment: estimating variability and stability from short bouts of gait. *Gait Posture* [Internet]. *Gait Posture*; 2014 [cited 2021 Mar 23];39:695–9

con il primo minimo della funzione AMI, e le dimensioni dello stato spaziale ricostruito sono state determinate utilizzando il metodo del falso vicino più vicino⁵⁶.

Calcolo della radice quadratica media (RMS) e del rapporto della radice quadratica media (RMSR)

La radice quadratica media dell'accelerazione rappresenta una misura statistica della magnitudine della accelerazione del tronco in ciascuna direzione. È stata calcolata come segue:

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n Acc_{x_i}^2}{n}}$$

Dove n è la lunghezza del vettore accelerazione.

Il RMSR rappresenta il rapporto tra la RMS in ciascuna direzione e la magnitudine del vettore RMS (RMS_T) ed è stato calcolato utilizzando la seguente equazione⁹²:

$$RMS_T = \sqrt{RMS_{AP}^2 + RMS_{ML}^2 + RMS_V^2}$$

$$RMSR_x = \frac{RMS_x}{RMS_T}$$

Dove x rappresenta la direzione dell'accelerazione del tronco.

3. ANALISI STATISTICA

Dopo aver verificato le ipotesi di normalità utilizzando il test di Shapiro-Wilk, sono stati utilizzati il t-test o il Mann-Whitney U test per identificare differenze significative negli indici di stabilità del cammino tra i pwCA e gli HS_{matched}. Per valutare la magnitudine delle differenze è stata calcolata la d di Cohen. Per valutare la capacità degli indici di stabilità del cammino di caratterizzare l'andatura dei pwCA comparata a quella degli HS_{matched} e individuare l'andatura dei pwCA che riportavano una storia di cadute frequenti, sono state tracciate le curve ROC (receiver operating characteristic), ed è stata calcolata l'area sotto la curva (AUC). Una abilità discriminativa complessiva sufficiente è stata considerata per valori di AUC più grandi di 0.60, con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza più grande di 0.50¹¹⁹. Il punto ottimale di cutoff è stato calcolato come il punto della curva ROC, che massimizzava la somma di sensibilità e specificità. I rapporti di somiglianza positivi e negativi (LR+ e LR-, rispettivamente) sono stati calcolati e trasformati utilizzando il nomogramma di Fagan in probabilità post-test positive e negative¹²⁰. Per migliorare la generalizzazione dei risultati, abbiamo usato la prevalenza del 35,6% dei *cascatori frequenti* tra le persone con CA che camminano senza supporto⁹⁶ come probabilità a priori nei calcoli delle probabilità post-test. Per valutare la correlazione indipendente dalla velocità tra gli indici discriminanti identificati, i punteggi SARA, la storia di cadute, e le variabili del cammino, è stata eseguita un'analisi di correlazione parziale che escludesse gli effetti della velocità del cammino. Dal momento che eventuali correlazioni tra gli indici del cammino e la storia di cadute potevano riflettere la disabilità motoria generale piuttosto che una specifica relazione tra il comportamento del tronco ed il rischio di cadute, abbiamo eseguito anche un'analisi di correlazione parziale escludendo gli effetti dei punteggi SARA_{PG}.

Il livello di significatività è stato impostato al 95% del livello di confidenza. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando IBM SPSS Statistics per Windows, versione 27.0. (IBM Corp, Armonk, NY, USA) e NCSS 2020 statistical software (2020) (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

¹¹⁹ Carter J V., Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. Surg (United States) [Internet]. Mosby Inc.; 2016 [cited 2021 Mar 24];159:1638–45

¹²⁰ Kallner A. Bayes' theorem, the roc diagram and reference values: definition and use in clinical diagnosis. Biochem Medica [Internet]. Biochemia Medica, Editorial Office; 2018 [cited 2021 Mar 24];28

4. RISULTATI

Dopo la procedura di matching, non sono state trovate differenze significative nell'età e nella velocità del cammino tra i gruppi pwCA e HS_{matched}. Sono state trovate differenze significative tra i pwCA e HS_{matched} riguardo l'HR, la RMS, e il sLLE nelle tre direzioni, il RMSR nelle direzioni AP (RMSR_{AP}) e ML (RMSR_{ML}) e il CV ed il LDJ-A nella direzione V (LDJ-A_V) (Tabella 1).

Gli HR_s e il CV hanno mostrato una buona abilità nel discriminare tra pwCA e HS (AUC_s>0.80, tabella 2). Il sLLE e la RMS nelle tre direzioni, il RMSR_{AP}, il RMSR_{ML}, e il LDJ-A_V, hanno mostrato una sufficiente abilità nel discriminare tra pwCA e HS (AUC_s>0.60; Tabella 2). I risultati dell'analisi di cutoff e le probabilità post-test sono riassunte nella Tabella 2. Brevemente, HR_s, CV, RMS_{AP}, RMS_V, e RMSR_{AP} hanno mostrato le più alte probabilità di caratterizzare l'andatura dei pwCA al punto di cutoff ottimale, indipendentemente dalla velocità del cammino.

HR_s e sLLE_s erano anche in grado di caratterizzare l'andatura dei soggetti a rischio di caduta/fallers/cascatori (AUC_s ≥ 0.70; Tabella 2 e Fig. 1). Valori HR_{AP} ≤ 1.53, valori HR_{ML} ≤ 1.80, e valori HR_V ≤ 1.87 caratterizzano l'andatura dei *cascatori* con una probabilità del 71%, 61% e 61% rispettivamente.

I risultati dell'analisi di correlazione parziale sono presentati nella tabella 3. Gli HR_s erano significativamente correlati con la storia di cadute, con la SARA_{PG}, la fase di appoggio, la fase di oscillazione e la durata della fase di appoggio bipodalico, escludendo la velocità del cammino. Il CV era significativamente correlato con la SARA_{PG}, la postura e la durata delle oscillazioni. sLLE_{AP} correlava con la lunghezza del passo, e la rotazione pelvica. sLLE_{ML} e sLLE_V erano correlati con la rotazione e inclinazione pelvica. I valori di RMS nella direzione AP erano correlati con la lunghezza del passo (Tabella 3). LDJ-A_V non ha mostrato nessuna correlazione con i parametri clinici e cinematici. Gli HR_{AP}, HR_{ML}, e HR_V correlavano anche con la storia di cadute quando si escludeva gli effetti dei punteggi alla SARA_{PG} ($r=-0.38$, $p=0.03$; $r=-0.37$, $p=0.04$; $r=0.38$, $p=0.03$, rispettivamente).

5. DISCUSSIONE

Il principale obiettivo di questo studio è stato di determinare la capacità di 25 indici di stabilità del cammino, derivati dai segnali di accelerazione del tronco acquisiti attraverso un'unità di misurazione inerziale, di caratterizzare la stabilità del cammino dei pwCA. Attraverso l'esclusione degli effetti della velocità del cammino sulle differenze tra i gruppi, gli HR_s hanno rivelato di caratterizzare l'andatura dei pwCA meglio degli altri indici. Infatti, gli HRs, quando calcolati dai segnali dell'accelerazione della metà inferiore del tronco nelle tre direzioni spaziali, caratterizzavano l'andatura di tutti i pwCA con un'alta probabilità (84-96%) e quella dei CA *cascatori* con una buona probabilità (61-71%) (Tabella 2). Al contrario, tutti gli altri indici, sebbene abbiano mostrato di discriminare tra i pwCA e gli HS con una buona probabilità (65-85%), non erano in grado di caratterizzare l'andatura dei CA *cascatori* (Table 2).

Tabella 2 Capacità discriminativa e analisi di cutoff

	Criterion	AUC (95% CI)	OCP	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	LR+	LR-	PTP+	PTP-
HR _{AP}	<i>pwCA vs HS</i>	0.87 (0.75–0.94)	≤ 1.99	0.72(0.54–0.87)	0.97(0.85–0.99)	24.72	0.28	96%	21%
	<i>Fallers</i>	0.73 (0.48–0.87)	≤ 1.53	0.53(0.28–0.77)	0.82(0.56–0.96)	4.53	0.41	71%	18%
HR _{ML}	<i>pwCA vs HS</i>	0.84 (0.72–0.91)	≤ 1.89	0.67(0.48–0.82)	0.91(0.76–0.98)	7.55	0.36	88%	26%
	<i>Fallers</i>	0.75 (0.52–0.88)	≤ 1.80	0.82(0.56–0.96)	0.70(0.44–0.89)	2.88	0.24	61%	12%
HR _V	<i>pwCA vs HS</i>	0.84 (0.71–0.92)	≤ 2.06	0.79(0.61–0.91)	0.85(0.69–0.95)	5.36	0.26	84%	20%
	<i>Fallers</i>	0.76 (0.51–0.89)	≤ 1.87	0.76(0.50–0.53)	0.70(0.44–0.89)	2.88	0.24	615%	12%
CV	<i>pwCA vs HS</i>	0.82 (0.68–0.90)	≥ 35.14	0.66(0.49–0.82)	0.88(0.72–0.96)	5.50	0.36	85%	26%
	<i>Fallers</i>	0.56 (0.29–0.74)	-	-	-	-	-	-	-
sLLE _{AP}	<i>pwCA vs HS</i>	0.75 (0.60–0.84)	≥ 0.44	0.66(0.47–0.84)	0.76(0.57–0.87)	2.75	0.44	73%	31%
	<i>Fallers</i>	0.63 (0.35–0.80)	-	-	-	-	-	-	-
sLLE _{ML}	<i>pwCA vs HS</i>	0.69 (0.52–0.81)	≥ 0.43	0.68(0.47–0.84)	0.73(0.55–0.87)	2.75	0.44	73%	31%
	<i>Fallers</i>	0.62 (0.35–0.79)	-	-	-	-	-	-	-
sLLE _V	<i>pwCA vs HS</i>	0.79 (0.63–0.87)	≥ 0.56	0.86(0.67–0.96)	0.65(0.47–0.80)	2.55	0.22	72%	18%
	<i>Fallers</i>	0.65 (0.38–0.82)	-	-	-	-	-	-	-
RMS _{AP}	<i>pwCA vs HS</i>	0.62 (0.46–0.75)	≥ 1.88	0.33(0.22–0.56)	0.94(0.80–0.99)	5.50	0.71	85%	42%
	<i>Fallers</i>	0.60 (0.27–0.80)	-	-	-	-	-	-	-
RMS _{ML}	<i>pwCA vs HS</i>	0.67 (0.51–0.79)	≥ 1.22	0.66(0.46–0.83)	0.63(0.45–0.79)	1.93	0.46	66%	32%
	<i>Fallers</i>	0.63 (0.29–0.82)	-	-	-	-	-	-	-
RMS _V	<i>pwCA vs HS</i>	0.60 (0.43–0.73)	≥ 1.49	0.33(0.16–0.53)	0.88(0.72–0.96)	3.66	0.73	79%	42%
	<i>Fallers</i>	0.63 (0.29–0.82)	-	-	-	-	-	-	-
RMSR _{AP}	<i>pwCA vs HS</i>	0.62 (0.45–0.75)	≥ 0.89	0.33(0.16–0.54)	0.97(0.84–0.99)	11.00	0.68	92%	40%
	<i>Fallers</i>	0.59 (0.29–0.78)	-	-	-	-	-	-	-
RMSR _{ML}	<i>pwCA vs HS</i>	0.71 (0.55–0.83)	≥ 0.58	0.74(0.58–0.89)	0.58(0.43–0.77)	1.88	0.43	65%	30%
	<i>Fallers</i>	0.60 (0.29–0.79)	-	-	-	-	-	-	-
LDLJA _V	<i>pwCA vs HS</i>	0.64 (0.49–0.75)	< -11.80	0.77(0.57–0.91)	0.48(0.31–0.66)	1.51	0.45	60%	31%
	<i>Fallers</i>	0.55 (0.27–0.74)	-	-	-	-	-	-	-

AUC, area sotto la curva-receiver operating characteristics; OCP, punto ottimale di cutoff; Se, sensibilità; Sp, specificità; CI, intervallo di confidenza; LR +, rapporto di somiglianza positivo; LR -, rapporto di somiglianza negativo; PTP +, probabilità positiva post-test; PTP -, probabilità negativa post-test; HR, rapporto armonico; CV, coefficiente di variazione; NJS, normalized jerk score; LDLJ-A, log dimensionless jerk applicato ai dati di accelerazione; LLE, esponente maggiore dell'indice di Lyapunov a breve termine; RMS, radice quadratica media dei segnali di accelerazione; RMSR, rapporto della radice quadratica media.

Il rapporto armonico (HR) è stato riportato essere in grado di misurare il ritmo¹²¹, la simmetria^{105, 122}, o l'omogeneità¹²³ degli schemi di accelerazione del tronco durante il cammino ed è correlato con la stabilità dell'andatura ed il rischio di caduta^{84, 93, 118, 124}. In accordo con i nostri risultati, gli HRs possono essere considerati i marcatori derivati dall'accelerazione del tronco più accurati ed idonei nell'identificare la perdita della capacità di organizzare un cammino funzionale omogeneo e ritmico nei pwCA a causa della degenerazione cerebellare che conduce alla incoordinazione inter-articolare ed inter-segmentale. In questo studio, abbiamo considerato anche altre misure di omogeneità, come il NJS e il LDJ-A, ma queste non ci hanno permesso di descrivere accuratamente la perdita di omogeneità degli schemi di accelerazione del tronco durante il cammino. Una possibile spiegazione è che questi indici riflettano meglio la compromissione motoria degli arti superiori con rapidi cambiamenti direzionali e jerks durante l'esecuzione di movimenti ritmici finalizzati ad uno scopo¹²⁵. Al contrario, gli HRs, grazie alla loro abilità nel descrivere gli alterati movimenti del tronco durante la marcia dei pwCA, possono specificamente catturare la perdita complessiva di omogeneità e ritmicità dello schema di accelerazione del tronco durante l'esecuzione di un compito periodico e stereotipato come il cammino costante (steady-state).

La capacità degli HRs di differenziare i pwCA dagli HS conferma ed amplia i risultati di uno studio precedente che comparava 17 pwCA e HS⁸⁵. Abbiamo anche dimostrato gli HRs caratterizzano per lo più l'andatura dei cascatori frequenti affetti da CA (Tabella 2 e Fig. 1). Nello studio di Caliandro et al., non è stata riportata nessuna correlazione tra gli HRs e la gravità clinica di malattia o la storia di cadute. Al contrario, noi abbiamo trovato come i valori di HR fossero correlati con la storia di cadute, i punteggi parziali riguardanti il cammino e la postura della SARA, e le variabili temporali di instabilità del cammino, come la durata della fase di appoggio, della fase di oscillazione, appoggio bipodalico^{54, 55, 126} (Table 3). Questi risultati contrastanti potrebbero essere imputabili alla differente numerosità del campione tra i due studi, con una riduzione del rischio di tipo II nel presente studio, e le caratteristiche degli strumenti utilizzati per definire la severità clinica. Nello studio di Caliandro et al., è stato

¹²¹ Lowry KA, Smiley-Oyen AL, Carrel AJ, Kerr JP. Walking stability using harmonic ratios in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. *Mov Disord*; 2009 [cited 2021 Mar 23];24:261–7

¹²² Bellanca JL, Lowry KA, VanSwearingen JM, Brach JS, Redfern MS. Harmonic ratios: a quantification of step to step symmetry. *J Biomech Elsevier*. 2013;46:828–31

¹²³ Brach JS, McGurl D, Wert D, VanSwearingen JM, Perera S, Cham R, et al. Validation of a measure of smoothness of walking. *Journals Gerontol Ser A* [Internet]. Oxford Academic; 2011 [cited 2021 Jul 22];66A:136–41

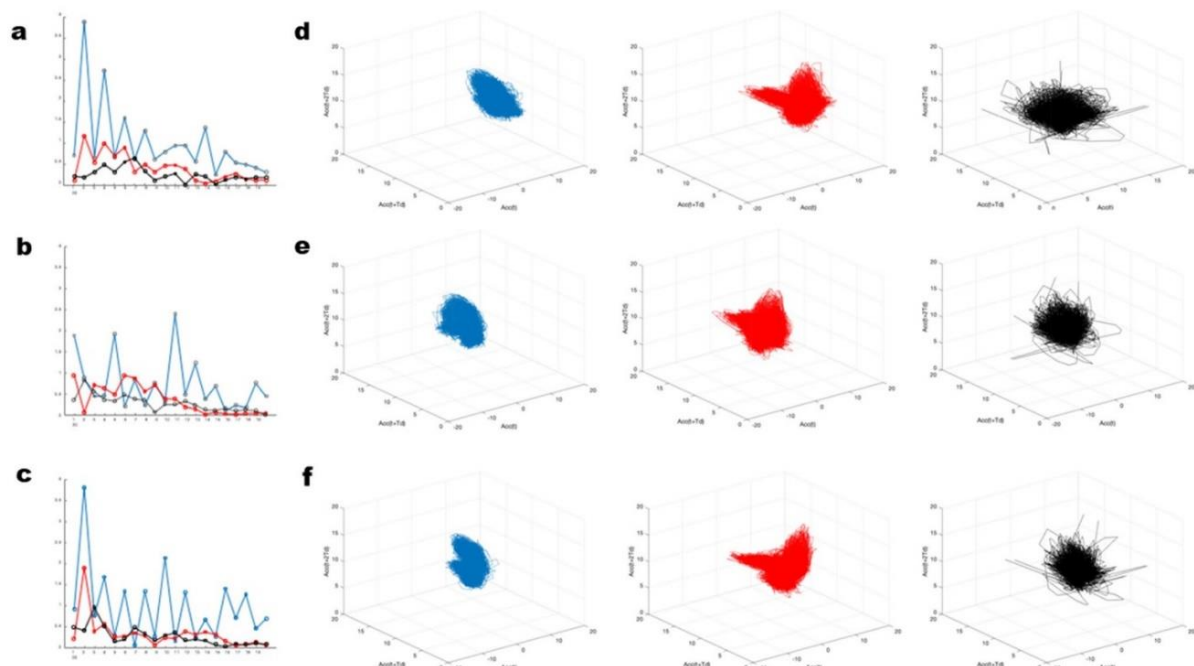
¹²⁴ Doi T, Hirata S, Ono R, Tsutsumimoto K, Misu S, Ando H. The harmonic ratio of trunk acceleration predicts falling among older people: results of a 1-year prospective study. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. BioMed Central; 2013 [cited 2021 Mar 24];10:7

¹²⁵ Germanotta M, Vasco G, Petrarca M, Rossi S, Carniel S, Bertini E, et al. Robotic and clinical evaluation of upper limb motor performance in patients with Friedreich's Ataxia: an observational study. *J NeuroEngineering Rehabil* 2015 121 [Internet]. BioMed Central; 2015 [cited 2021 Jul 22];12:1–13

¹²⁶ Stolze H, Klebe S, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Witt K, et al. Typical features of cerebellar ataxic gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2002 [cited 2021 Jul 22];73:310–2

considerato solo il punteggio totale della SARA nell'analisi di correlazione, mentre nel nostro studio, abbiamo considerato la componente della SARA relativa al cammino anche separatamente. Il punteggio totale della SARA fornisce informazioni su otto domini di severità clinica dei pwCA, e nello studio precedente la correlazione con gli HRs è stata probabilmente depotenziata dalla mancanza di correlazione tra gli HRs e gli altri domini (i.e., capacità di sedersi o test indice-naso), i quali non definiscono in maniera specifica le anomalie nell'andatura. Inoltre, i risultati del nostro studio sono coerenti con quelli di altri studi che riportano come gli HRs dell'accelerazione del tronco durante la marcia siano predittori di cadute tra gli anziani¹²¹ o le persone affette da malattia di Parkinson⁸⁴, sclerosi multipla¹²⁷, e sopravvissuti ad ictus¹²⁸. In particolare, in uno studio molto recente⁸⁴, abbiamo osservato che bassi valori di HR_{AP} caratterizzano maggiormente l'andatura e le caratteristiche cliniche di malattia dei soggetti affetti da Parkinson a rischio di caduta se comparati con gli altri indici di stabilità del cammino. In questo modo, in considerazione dei risultati nei pazienti con pwCA, gli HRs potrebbero avere il potenziale per essere considerati gli indici di stabilità del cammino derivati dall'accelerazione del tronco che maggiormente riflettono le differenti componenti dell'instabilità del tronco durante la marcia nelle malattie del sistema nervoso centrale.

Figura 1



Valori dei rapporti armonici per ciascuno dei passi considerati dell'accelerazione antero-posteriore (a), medio-laterale (b), e verticale (c) e in uso spazio 3D ricostruito and le sue copie tempo-ritardate (dilazione temporale di 10 campioni di dati) nelle direzioni antero-posteriore (d), medio-laterale (e), and verticale (f) di un soggetto sano rappresentativo accoppiato per età e velocità (BLU), un soggetto non cascatore affetto da atassia cerebellare (CA) (rosso), e un soggetto cascatore affetto da atassia cerebellare (black).

¹²⁷ Psarakis M, Greene DA, Cole MH, Lord SR, Hoang P, Brodie M. Wearable technology reveals gait compensations, unstable walking patterns and fatigue in people with multiple sclerosis. *Physiol Meas* [Internet]. IOP Publishing; 2018 [cited 2021 Jul 22];39:075004

¹²⁸ Iosa M, Bini F, Marinozzi F, Fusco A, Morone G, Koch G, et al. Stability and harmony of gait in patients with subacute stroke. *J Med Biol Eng* [Internet]. Springer; 2016 [cited 2021 Jul 22];36:635

In particolare, abbiamo trovato come valori più elevati di sLLE, calcolati nelle tre direzioni spaziali, caratterizzino l'andatura dei pwCA, indipendentemente dalla velocità del cammino. I nostri risultati sono in linea con gli studi precedenti^{56, 129} che riportavano valori più elevati di sLLEs nei soggetti con coinvolgimento cerebellare, se comparati con i soggetti sani non accoppiati per velocità, come espressione di un'instabilità della marcia dovuta all'incapacità di recuperare da piccole perturbazioni. Comunque, sLLE è notevolmente influenzato da una bassa velocità del cammino^{130, 131, 132}, portando a valori più elevati di sLLE. Dal momento che non abbiamo trovato correlazioni indipendenti dalla velocità tra gli sLLEs e la gravità di malattia o la storia di cadute, possiamo ulteriormente confermare che il sLLE è dipendente dalla riduzione compensatoria della velocità che si verifica nei pwCA e non può essere considerato come un marcatore del rischio di caduta indipendente dalla velocità del cammino. Abbiamo anche trovato che la marcia dei pwCA è caratterizzata da più alti valori di coefficiente di variazione (CV) di lunghezza del passo, RMS, e RMSR, se comparati con i soggetti sani velocità-correlati, e che il CV è correlato con la severità di malattia, indipendentemente dalla velocità del cammino⁸⁴. Il CV di lunghezza del passo è stato riportato correlare con la storia di cadute nei pwCA^{99, 133}. Comunque, questa relazione è fortemente influenzata dalla velocità del cammino. L'assenza di una correlazione velocità-indipendente tra il CV e la storia di cadute, e la mancanza di una sufficiente capacità di discriminare i *cascatori*, non ci permette di considerare il CV di lunghezza del passo come un indice velocità-indipendente in grado di caratterizzare l'andatura dei CA soggetti a cadute. Gli RMSs e RMSRs quantificano la magnitudine dei segnali di accelerazione^{134, 135} come espressione del grado di oscillazione del corpo durante il cammino¹³². Abbiamo trovato come questi possano cogliere l'inabilità del tronco dei pwCA di ammortizzare le oscillazioni dovute al cammino e la

¹²⁹ Hoogkamer W, Bruijn SM, Sunaert S, Swinnen SP, Van Calenbergh F, Duysens J. Toward new sensitive measures to evaluate gait stability in focal cerebellar lesion patients. *Gait Posture*. 2015;41:592–6.

¹³⁰ Mehdizadeh S. The largest Lyapunov exponent of gait in young and elderly individuals: a systematic review. *Gait Posture*. 2018;60:241–50

¹³¹ Bruijn SM, van Dieën JH, Meijer OG, Beek PJ. Is slow walking more stable? *J Biomech Elsevier*. 2009;42:1506–12

¹³² Caronni A, Gervasoni E, Ferrarin M, Anastasi D, Bricchetto G, Confalonieri P, et al. Local dynamic stability of gait in people with early multiple sclerosis and no-to-mild neurological impairment. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2020;28:1389–96

¹³³ Schniepp R, Wuehr M, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia. *J Neurol [Internet]*. *J Neurol*; 2014 [cited 2021 Apr 21];261:213–23

¹³⁴ Wada O, Asai T, Hiyama Y, Nitta S, Mizuno K. Root mean square of lower trunk acceleration during walking in patients with unilateral total hip replacement. *Gait Posture Elsevier*. 2017;58:19–22

¹³⁵ Moe-Nilssen R, Helbostad JL. Estimation of gait cycle characteristics by trunk accelerometry. *J Biomech Elsevier*. 2004;37:121–6

trasmissione delle accelerazioni in tutte le direzioni^{136,137}, indipendentemente dalla velocità dell'andatura. Tuttavia, a causa della mancanza di una correlazione velocità-indipendente con la storia di cadute, i nostri risultati confermano che l'RMS e l'RMSR sono parametri velocità-dipendenti¹³² e non possono essere considerati indicatori del rischio di caduta, indipendentemente dalla velocità del cammino.

Una limitazione di questo studio risiede nel fatto di aver analizzato il cammino dei pwCA che possono camminare senza ricorrere ad ausili, escludendo così i soggetti con una più grave disabilità, ai quali non possono essere estesi direttamente i nostri risultati. Inoltre, non abbiamo potuto eseguire un'analisi dei sottogruppi in modo da sottolineare le differenze tra i diversi tipi di CA degenerativa, e abbiamo valutato solo i soggetti con CA degenerativa ereditaria, escludendo di conseguenza i soggetti con altri disordini cerebellari. Per di più, abbiamo investigato il cammino solo allo stato stazionario. Dal momento che le cadute si verificano maggiormente durante i passaggi posturali o per condizioni esterne perturbanti, non possiamo escludere la possibilità che la capacità degli indici studiati nell'identificare i *cascatori* tra i pwCA possa essere differente se studiata durante l'esecuzione di compiti motori più impegnativi. Ancora, non eravamo in grado di valutare la gravità delle cadute, un dato che avrebbe fornito informazioni per meglio definire i *cascatori* tra i pwCA. Sebbene abbiamo trovato differenze significative tra i pwCA e gli HV in termini di durata della fase di appoggio, della fase di oscillazione e della fase di appoggio bipodalico, facendoci fare affidamento sull'instabilità della marcia del campione dei pwCA incluso, un altro limite di questo studio è che abbiamo raccolto i dati dal racconto della storia di cadute riportato dai pazienti in maniera retrospettiva, potendo incorrere in un possibile *recall bias* e sottostima degli eventi di caduta¹³⁸. Di conseguenza, dovranno essere condotti ulteriori studi longitudinali per indagare la capacità dei suddetti indici di predire le cadute durante il cammino. Da sottolineare come potrebbero essere analizzate altre misure di instabilità del cammino derivate dall'accelerazione che non abbiamo considerato in questo studio, come ad esempio le misure di entropia, in particolar modo quelle multiscala, o altre misure derivate dall'analisi quantitativa della ricorrenza. Tuttavia, il calcolo di queste misure, è fortemente influenzato dell'elevato numero di passi consecutivi registrati necessario per raggiungere valori affidabili, il che è spesso difficoltoso nelle patologie neurologiche. Pertanto sono necessari ulteriori studi che analizzino sessioni a lungo termine del cammino per definire la loro capacità di rilevare le alterazioni della marcia nei pwCA.

¹³⁶ Prince F, Winter D, Stergiou P, Walt S. Anticipatory control of upper body balance during human locomotion. *Gait Posture Elsevier*. 1994;2:19–25.

¹³⁷ Morrison S, Russell DM, Kelleran K, Walker ML. Bracing of the trunk and neck has a differential effect on head control during gait. *J Neurophysiol [Internet]*. American Physiological Society; 2015 [cited 2021 Jun 23];114:1773–83

¹³⁸ Fonteyn EMR, Schmitz-Hübsch T, Verstappen CCP, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, et al. Prospective analysis of falls in dominant ataxias. *Eur Neurol*. 2013;69:53–7

Tabella 3 Analisi di correlazione parziale

	SARA	SARAPG	Disease duration	Falls	Step length	Stance duration	Swing duration	Double support	Cadence	Pelvic tilt	Pelvic obliquity	Pelvic rotation
HRAP	-0.26	-0.39	-0.22	-0.37	0.18	-0.51	0.51	-0.51	-0.03	0.04	0.06	-0.06
HRML	-0.26	-0.33	-0.25	-0.37	0.05	-0.45	0.45	-0.46	0.09	0.03	-0.02	-0.11
HRV	-0.32	-0.33	-0.25	-0.37	0.07	-0.53	0.53	-0.55	-0.12	0.06	-0.03	-0.11
CV	0.23	0.30	0.21	0.24	-0.20	0.28	-0.28	0.27	0.14	0.16	0.05	0.09
sLLEAP	-0.06	-0.19	-0.14	-0.20	-0.46	-0.20	0.20	-0.19	0.03	0.24	0.18	0.37
sLLEML	0.02	-0.13	-0.30	-0.19	-0.22	-0.39	0.39	-0.28	-0.17	0.41	0.17	0.29
sLLEV	0.04	-0.06	0.11	-0.74	-0.25	-0.21	0.21	-0.10	0.25	0.37	0.25	0.50
RMSAP	0.10	0.18	-0.11	0.05	0.40	-0.01	0.01	0.04	-0.14	-0.20	0.18	0.06
RMSML	-0.07	-0.07	-0.13	0.09	0.24	-0.01	0.01	0.01	-0.03	0.01	0.14	0.13
RMSV	-0.07	-0.07	-0.13	0.10	0.24	-0.01	0.01	0.01	-0.03	-0.01	0.14	0.13
RMSRAP	0.14	0.22	-0.08	0.04	0.39	0.01	-0.01	0.07	-0.12	-0.24	0.19	0.06
RMSRML	-0.11	-0.04	-0.13	0.14	0.15	0.05	-0.01	0.04	0.03	0.07	0.12	0.16
LDLJ-AV	0.12	-0.05	0.19	-0.15	0.20	0.05	-0.05	0.06	-0.23	0.08	-0.09	-0.15

SARA, scale for the assessment and rating of ataxia; SARAPG, sottogruppi *postura* e *andatura* della scala SARA; HR, rapporto armonico; CV, coefficiente di variazione; LLE, esponente maggiore dell'indice di Lyapunov a breve termine; RMS, radice quadratica media dei segnali di accelerazione; RMSR, rapporto della radice quadratica media; LDLJ-A, log dimensionless jerk applicato ai dati di accelerazione. I coefficienti di correlazione velocità-indipendenti significativi con una $p < 0.05$ sono evidenziati in grassetto.

6. CONCLUSIONI

In questo studio, abbiamo mirato ad identificare un indice di stabilità del cammino che potesse identificare e quantificare il comportamento caotico del tronco che conduce alle perturbazioni auto-generate e alle cadute nei pwCA. Tra una serie di 25 indici derivati dall'accelerazione del tronco, gli HRs nelle direzioni AP, ML e V, hanno mostrato la migliore capacità di caratterizzare il cammino dei pwCA e dei CA *cascatori*. Questi erano correlati con la severità di malattia, con la storia di cadute, e le tipiche anomalie spaziotemporali del camminino dei pwCA, indipendentemente dalla velocità dell'andatura. Sebbene anche CV, sLLEs, RMSs, RMSR_{AP}, RMSR_{ML}, e LDLJ-A_v caratterizzavano la marcia dei pwCA comparata a quella degli HS_{matched}, non erano in grado di cogliere le alterazioni del cammino nei *cascatori*, indipendentemente dalla velocità dell'andatura. Data la facilità di utilizzo ed il relativo basso costo delle IMUs, questi indici possono fornire informazioni cliniche utili riguardo le fini alterazioni della marcia sperimentate dai pwCA e potrebbero essere integrati nella valutazione clinica routinaria. Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per definire la loro capacità di predire le cadute future, identificare le alterazioni durante i passaggi posturali, e stabilire la loro validità come misure di outcome dei trattamenti farmacologici e riabilitativi.